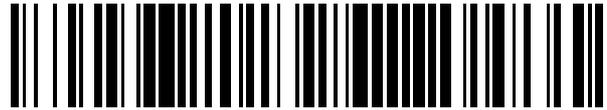


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 561 277**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2011 E 11755518 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.11.2015 EP 2611790**

54 Título: **Piridinonas/pirazinonas, procedimiento de preparación y procedimiento de utilización de las mismas**

30 Prioridad:

01.09.2010 US 379044 P

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

25.02.2016

73 Titular/es:

GILEAD CONNECTICUT, INC. (50.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US y
GENENTECH, INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

CURRIE, KEVIN S.;
WANG, XIAOJING y
YOUNG, WENDY B.

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 561 277 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

Piridinonas/pirazinonas, procedimiento de preparación y procedimiento de utilización de las mismas.

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere de manera general a compuestos para la utilización en el tratamiento de trastornos mediados por la tirosina cinasa de Bruton (Btk), incluyendo la inflamación, trastornos inmunitarios y el cáncer, y más concretamente a compuestos que inhiben la actividad de la Btk. La invención se refiere además a compuestos para la utilización en el diagnóstico *in vitro* o para la utilización en el tratamiento de células de mamífero o estados patológicos asociados.

Antecedentes de la invención

15 Las proteína cinasas, la familia más grande de enzimas humanos, comprende mucho más de 500 proteínas. La tirosina cinasa de Bruton (Btk) es un elemento de la familia Tec de tirosina cinasas y es un regulador del desarrollo temprano de las células B, así como de la activación, señalización y supervivencia de las células B maduras.

20 La señalización de las células B mediante el receptor de las células B (RCB) puede llevar a un amplio abanico de resultados biológicos, los cuales dependen, a su vez, del estadio de desarrollo de la célula B. La magnitud y duración de las señales de RCB debe estar regulada con precisión. La señalización mediada por RCB aberrante puede provocar una activación desregulada de las células B y/o la formación de autoanticuerpos patogénicos que conducen a múltiples enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias. La mutación de Btk en el ser humano resulta en la agammaglobulinemia ligada al X (ALX). Esta enfermedad se asocia a la maduración alterada de las células B, a una producción reducida de inmunoglobulinas, a respuestas inmunitarias independientes de las células T comprometidas y a una marcada atenuación del signo del calcio sostenido con la estimulación del RCB.

Se ha establecido en modelos de ratón deficiente en Btk evidencia del papel de la Btk en trastornos alérgicos y/o enfermedad autoinmunitaria y/o enfermedad inflamatoria. Por ejemplo, en modelos preclínicos murinos estándares de lupus eritematoso sistémico (LES), se ha demostrado que la deficiencia de Btk resulta en una mejora marcada de la progresión de la enfermedad. Además, los ratones deficientes en Btk también pueden ser resistentes al desarrollo de la artritis inducida por colágeno y pueden ser menos susceptibles a la artritis inducida por *Staphylococcus*.

35 Existe una gran cantidad de pruebas del papel de las células B y el sistema inmunitario humoral en la patogénesis de las enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias. Los terapéuticos basados en proteínas (tales como el Rituxan) desarrollados para reducir el número de células B, representan un enfoque al tratamiento de varias enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias. Debido al papel de la Btk en la activación de las células B, los inhibidores de la Btk podrían resultar útiles como inhibidores de la actividad patogénica mediada por las células B (tal como la producción de autoanticuerpos).

40 La Btk también se expresa en los osteoclastos, mastocitos y monocitos y se ha demostrado que es importante para la función de estas células. Por ejemplo, la deficiencia de Btk en ratones se asocia a una activación alterada de los mastocitos mediada por IgE (disminución marcada de la liberación de TNF-alfa y otras citoquinas inflamatorias) y la deficiencia en la Btk en el ser humano se asocia a una producción de TNF-alfa por parte de los monocitos activados muy reducida.

50 De esta manera, la inhibición de la actividad de la Btk puede resultar útil para el tratamiento de los trastornos alérgicos y/o enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias tales como: LES, artritis reumatoide, vasculitis múltiple, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), miastenia grave, rinitis alérgica y asma. Además, se ha informado de que la Btk desempeña un papel en la apoptosis; de esta manera, la inhibición de la actividad de la Btk puede resultar útil para el cáncer, así como en el tratamiento del linfoma de células B y la leucemia. Además, dado el papel de la Btk en la función de los osteoclastos, la inhibición de la actividad de Btk puede resultar útil para el tratamiento de trastornos óseos tales como la osteoporosis.

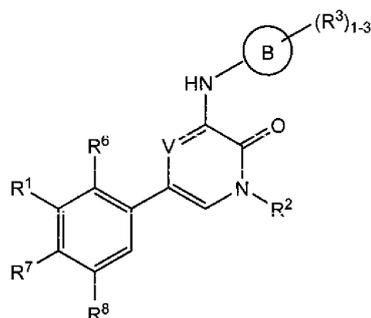
55 El documento WO 2010/1000070 da a conocer la utilización de 5-fenil-¹H-piridín-2-ona, 6-fenil-2H-piridazín-3-ona y 5-fenil-¹H-pirazín-2-ona como inhibidores de la Btk.

El documento WO 2009/053269 da a conocer compuestos de piridina y pirimidina que resultan útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas a la actividad de la Btk.

60 **Sumario de la invención**

La invención se refiere de manera general a compuestos de fórmula I con actividad moduladora de la tirosina cinasa de Bruton.

65 Los compuestos de fórmula I presentan la estructura:



5 incluyendo estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los diversos sustituyentes se definen posteriormente en la presente memoria.

10 Un aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I y un portador, glidante, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede comprender además un segundo agente terapéutico.

Otro aspecto de la invención es un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende combinar un compuesto de fórmula I con un portador farmacéuticamente aceptable.

15 La invención incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I para la utilización en el tratamiento de un paciente con una enfermedad o trastorno seleccionado de entre trastornos inmunitarios, cáncer, enfermedad cardiovascular, infección vírica, artritis, inflamación, trastornos del metabolismo/función endocrina y trastornos neurológicos, y mediada por la tirosina cinasa de Bruton.

20 La invención incluye un kit para tratar una afección mediada por tirosina cinasa de Bruton, que comprende: a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, y b) instrucciones de utilización.

25 La invención incluye un compuesto de fórmula I para la utilización como medicamento y para la utilización en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de entre trastornos inmunitarios, cáncer, enfermedad cardiovascular, infección vírica, inflamación, trastornos del metabolismo/función endocrina y trastornos neurológicos y mediada por la tirosina cinasa de Bruton.

30 Se da a conocer además la utilización de un compuesto de fórmula I en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de trastornos inmunitarios, cáncer, enfermedad cardiovascular, infección vírica, inflamación, trastornos del metabolismo/función endocrina y trastornos neurológicos, y en el que el medicamento media en la tirosina cinasa de Bruton.

La invención incluye métodos de preparación de un compuesto de fórmula I.

35 Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra una ruta sintética ejemplificativa para preparar compuestos de fórmula I 8 que implica una reacción de Buchwald para acoplar una pirolona bicíclica 4 con un metil- o hidroximetil-benceno 5, rindiendo el intermediario 6, seguido de reacciones de Suzuki sucesivas para preparar un boronato 7 y acoplarlo con una bromo-piridona o bromo-pirazinona 2, o una única reacción de Suzuki para acoplar 6 con un piridona-boronato o pirazinona-boronato 3. La bromo-piridona o bromo-pirazinona 2 puede prepararse mediante un reacción de Buchwald de una dibromo-piridona o dibromo-pirazinona con una amina heterocíclica o una anilina. Pueden prepararse piridona- o pirazinona-boronatos 3 mediante una reacción de Suzuki de 2 con un diboronato.

45 La figura 2 muestra una ruta sintética ejemplificativa para preparar compuestos de fórmula I 8 que implica ensamblar la pirolona bicíclica en un derivado bromoanilina, proporcionando un bromuro que puede utilizarse en las funciones delineadas en la figura 1.

50 La figura 3 muestra una ruta sintética ejemplificativa para preparar compuestos de fórmula I 8 que implica ensamblar la pirolona bicíclica en el derivado amino del resto de la molécula 12.

Descripción detallada de las formas de realización ejemplificativas

55 A continuación se hace referencia en detalle a determinadas formas de realización de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas. Aunque la invención se describirá conjuntamente con las formas de realización indicadas, debe apreciarse que no pretenden limitar la invención a dicha formas de realización. Por el

contrario, la invención pretende comprender todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que pueden encontrarse comprendidos dentro del alcance de la presente invención según las reivindicaciones. El experto en la materia reconocerá muchos métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente memoria que podrían utilizarse en la práctica de la presente invención. La presente invención no se encuentra limitada en modo alguno a los métodos y materiales descritos. En el caso de que una o más de las referencias de la literatura citada, patentes y materiales similares difiera o contradiga la presente solicitud, incluyendo, aunque sin limitación, los términos definidos, el uso de los términos, las técnicas descritas, o similares, prevalecerá la presente solicitud.

Definiciones

El término "alquilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un radical hidrocarburo monovalente saturado de cadena lineal o ramificada con uno a doce átomos de carbono (C_1 - C_{12}), en el que el radical alquilo puede sustituirse opcionalmente de manera independiente con uno o más sustituyentes indicados posteriormente. En otra forma de realización, un radical alquilo presenta uno a ocho átomos de carbonos (C_1 - C_8) o uno a seis átomos de carbono (C_1 - C_6). Entre los ejemplos de grupos alquilo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, metilo (Me, $-CH_3$), etilo (Et, $-CH_2CH_3$), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, $-CH(CH_3)_2$), t-butilo (n-Bu, n-butilo, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, $-C(CH_3)_3$), 1-pentilo (n-pentilo, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-pentilo ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-pentilo ($-CH(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-2-butilo ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-butilo ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-metil-1-butilo ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-metil-1-butilo ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-hexilo ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-hexilo ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-hexilo ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-metil-2-pentilo ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-metil-2-pentilo ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-metil-2-pentilo ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-metil-3-pentilo ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-metil-3-pentilo ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-dimetil-2-butilo ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-dimetil-2-butilo ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$), 1-heptilo, 1-octilo y similares.

El término "alquileo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un radical hidrocarburo divalente saturado de cadena lineal o ramificada con uno a doce átomos de carbono (C_1 - C_{12}), en el que el radical alquileo puede sustituirse opcionalmente de manera independiente con uno o más sustituyentes indicados posteriormente. En otra forma de realización, un radical alquileo presenta uno a ocho átomos de carbono (C_1 - C_8) o uno a seis átomos de carbono (C_1 - C_6). Entre los ejemplos de grupos alquileo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, metileno ($-CH_2-$), etileno ($-CH_2CH_2-$), propileno ($-CH_2CH_2CH_2-$) y similares.

Los términos "carbociclo", "carbociclilo", "anillo carbocíclico" y "cicloalquilo" se refieren a un anillo monovalente no aromático de anillo saturado o parcialmente insaturado que presenta 3 a 12 átomos de carbono (C_3 - C_{12}) en forma de un anillo monocíclico o 7 a 12 átomos de carbono en forma de un anillo bicíclico. Los carbociclos bicíclicos con 7 a 12 átomos pueden disponerse, por ejemplo, en forma de un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], y los carbociclos bicíclicos con 9 o 10 átomos anulares pueden disponerse en forma de un sistema biciclo [5,6] o [6,6], o en forma de sistemas puenteados, tales como biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano. Entre los ejemplos de carbociclos monocíclicos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, 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, ciclonoñilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo y similares.

El término "arilo" se refiere a un radical hidrocarburo aromático monovalente con 6 a 20 átomos de carbono (C_6 - C_{20}) derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema anular aromático parental. Algunos grupos arilo se representan en las estructuras ejemplificativas como "Ar", [1,4]diazepán-1-ilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, 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, ditianilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabiccilo[3.1.0]hexanilo, 3-azabiccilo[4.1.0]heptanilo, azabiccilo[2.2.2]hexanilo, 3H-indolil-quinolizino y N-piridil-ureas. Las fracciones espiro también se encuentran comprendidas dentro del alcance de dicha definición. Son ejemplos de un grupo heterocíclico en el que 2 átomos anulares se sustituyen con fracciones oxo ($=O$), pirimidinonilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Los grupos heterociclo en la presente memoria se sustituyen opcionalmente de manera independiente con uno o más sustituyentes indicados en la presente memoria.

El término "heteroarilo" se refiere a un radical aromático monovalente de anillos de 5, 6 o 7 elementos, e incluye sistemas de anillos fusionados (por lo menos uno de los cuales es aromático) con 5 a 20 átomos, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Son ejemplos de grupos heteroarilo, piridinilo (incluyendo, por ejemplo, 2-hidroxipiridinilo), imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo (incluyendo, por ejemplo, 4-hidroxipirimidinilo), pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizino, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. Los grupos heteroarilo se

sustituyen opcionalmente de manera independiente con uno o más sustituyentes indicados en la presente memoria.

Los grupos heterociclo o heteroarilo pueden encontrarse unidos mediante carbonos (enlaces de carbono) o nitrógenos (enlaces de nitrógeno), en caso de ser posible. A título de ejemplo no limitativo, los heterociclos o heteroarilos unidos mediante carbonos se encuentran unidos en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 de una piridina, la posición 3, 4, 5 o 6 de una piridazina, la posición 2, 4, 5 o 6 de una pirimidina, la posición 2, 3, 5 o 6 de una pirazina, la posición 2, 3, 4 o 5 de un furano, tetrahydrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, la posición 2, 4 o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, la posición 3, 4 o 5 de un isoxazol, pirazol o isotiazol, la posición 2 o 3 de una aziridina, la posición 2, 3 o 4 de una azetidina, la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 de una quinolina o la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 de una isoquinolina.

A título de ejemplo no limitativo, los heterociclos o heteroarilos unidos mediante nitrógenos se encuentran unidos en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, ¹H-indazol, la posición 2 de un isoindol o isoindolina, la posición 4 de una morfina y la posición 9 de un carbazol o β -carbolina.

Los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren al tratamiento terapéutico, en el que el objetivo es enlentecer (reducir) un cambio o trastorno fisiológico no deseado, tal como el desarrollo o la expansión de la artritis o el cáncer. Para los fines de la presente invención, entre los resultados clínicos beneficiosos o deseados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, el alivio de los síntomas, la reducción de la extensión de la enfermedad, un estado estabilizado (es decir, que no empeora) de la enfermedad, el retraso o enlentecimiento de la progresión de la enfermedad, la mejora o alivio del estado de enfermedad y la remisión (sea parcial o total), sea detectable o no detectable. El "tratamiento" también puede referirse a la prolongación de la supervivencia en comparación la supervivencia esperada en caso de no recibir tratamiento. Entre los que necesitan el tratamiento se incluyen los que presentan la afección o trastorno.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto de la presente invención que: (i) trata la enfermedad, condición o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, condición o trastorno particular, o (iii) evita o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, condición o trastorno particular indicado en la presente memoria. En el caso del cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco puede reducir el número de células de cáncer, reducir el tamaño del tumor, inhibir (es decir, enlentecer en cierta medida y preferentemente detener) la metástasis tumoral, inhibir, en cierta medida, el crecimiento tumoral, y/o aliviar en cierta medida uno o más de los síntomas asociados al cáncer. En la medida en que el fármaco puede evitar el crecimiento y/o eliminar las células de cáncer existentes, puede ser citostático y/o citotóxico. Para la terapia del cáncer, la eficacia puede medirse, por ejemplo, mediante la evaluación del tiempo hasta la progresión de la enfermedad (TPE) y/o mediante la determinación de la tasa de respuesta (TR).

La expresión "trastorno inflamatorio" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a cualquier enfermedad, trastorno o síndrome en el que una respuesta inflamatoria excesiva o no regulada conduce a síntomas inflamatorios excesivos, daños a los tejidos del huésped o pérdida de la función del tejido. La expresión "trastorno inflamatorio" se refiere además a un estado patológico mediado por el flujo de entrada de leucocitos y/o la quimiotaxis de neutrófilos.

El término "inflamación" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a una respuesta protectora localizada inducida por el daño o destrucción de tejidos, que sirve para destruir, diluir o encapsular (secuestrar) tanto el agente dañino como el tejido dañado. La inflamación notablemente se asocia al flujo de entrada de leucocitos y/o a la quimiotaxis de neutrófilos. La inflamación puede resultar de la infección por organismos y virus patogénicos y de medios no infecciosos, tales como traumatismos o reperusión tras el infarto de miocardio o ictus, la respuesta inflamatoria a un antígeno foráneo y respuestas autoinmunitarias. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, los trastornos inflamatorios que pueden tratarse con los compuestos de fórmula I comprenden los trastornos asociados a reacciones del sistema de defensa específico, así como asociados a reacciones del sistema de defensa no específico.

El "sistema de defensa específico" se refiere al componente del sistema inmunitario que reacciona a la presencia de antígenos específicos. Entre los ejemplos de inflamación que resulta de una respuesta del sistema de defensa específico se incluyen la respuesta clásica a antígenos foráneos, las enfermedades autoinmunitarias y la respuesta de hipersensibilidad de tipo retardado mediada por células T. Las enfermedades inflamatorias crónicas, el rechazo de tejido y órganos trasplantados sólidos, por ejemplo los trasplantes de riñón y de médula ósea, y la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) son ejemplos adicionales de reacciones inflamatorias del sistema de defensa específico.

La expresión "sistema de defensa no específico" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a trastornos inflamatorios que están mediados por leucocitos que son incapaces de memoria inmunitaria (por ejemplo granulocitos y macrófagos). Entre los ejemplos de inflamación que resulta, por lo menos en parte, de una reacción del sistema de defensa no específico se incluyen la inflamación asociada a condiciones tales como el síndrome del distrés respiratorio (agudo) adulto (SDRA) o los síndromes de lesiones orgánicas múltiples, el daño por reperusión,

la glomerulonefritis aguda, la artritis reactiva, dermatosis con componentes inflamatorios agudos, meningitis purulenta aguda u otros trastornos inflamatorios del sistema nervioso central tales como ictus, daño térmico, enfermedad intestinal inflamatoria, síndromes asociados a la transfusión de granulocitos y la toxicidad inducida por citoquinas.

5 La expresión "enfermedad autoinmunitaria" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a cualquier grupo de trastornos en el que el daño a tejidos se asocia a respuestas humorales o mediadas por células contra constituyentes del propio cuerpo.

10 La expresión "enfermedad alérgica" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a cualesquiera síntomas, daños a tejidos o pérdida de función de los tejidos que resulta de la alergia. La expresión "enfermedad artrítica" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a cualquier enfermedad que se caracteriza por lesiones inflamatorias de las articulaciones atribuibles a una diversidad de etiologías. El término "dermatitis" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a cualquiera de entre una gran familia de enfermedades de la piel que se caracterizan por inflamación de la piel atribuible a una diversidad de etiologías. La expresión "rechazo del trasplante" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a cualquier reacción inmunitaria dirigida contra tejido injertado, tal como órganos o células (por ejemplo médula ósea), caracterizada por una pérdida de función de los tejidos injertados y circundantes, dolor, hinchazón, leucocitosis y trombocitopenia. Entre los métodos terapéuticos de la presente invención se incluyen métodos para el tratamiento de trastornos asociados a la activación de las células inflamatorias.

20 La "activación de las células inflamatorias" se refiere a la inducción por un estímulo (incluyendo, aunque sin limitación, citoquinas, antígenos o autoanticuerpos) de una respuesta celular proliferativa, la producción de mediadores solubles (incluyendo, aunque sin limitación, citoquinas, radicales de oxígeno, enzimas, prostanoides o aminas vasoactivas) o la expresión en la superficie celular de nuevos mediadores o un número incrementado de mediadores (incluyendo, aunque sin limitación, antígenos de histocompatibilidad mayor o moléculas de adhesión celular) en células inflamatorias (incluyendo, aunque sin limitación, monocitos, macrófagos, linfocitos T, linfocitos B, granulocitos (es decir, leucocitos polimorfonucleares, tales como neutrófilos, basófilos y eosinófilos), mastocitos, células dendríticas, células de Langerhans y células endoteliales). El experto en la materia apreciará que la activación de un fenotipo o una combinación de dichos fenotipos en dichas células puede contribuir al inicio, perpetuación o exacerbación de un trastorno inflamatorio.

35 El término "NSAID" es el acrónimo en inglés de "fármaco antiinflamatorio no esteroideo" [non-steroidal anti-inflammatory drug] y es un agente terapéutico con efectos analgésicos, antipiréticos (de reducción de una temperatura corporal elevada y de alivio del dolor sin alterar la conciencia) y, a dosis más altas, con efectos antiinflamatorios (de reducción de la inflamación). La expresión "no esteroideo" se utiliza para distinguir dichos fármacos de los esteroides, los cuales (entre un amplio abanico de otros efectos) presentan una acción antiinflamatoria depresora de eicosanoides similar. Como analgésicos, los NSAID son poco habituales en el aspecto de que no son narcóticos. Entre los NSAID se incluyen la aspirina, el ibuprofeno y el naproxeno. Los NSAID habitualmente están indicados para el tratamiento de las condiciones agudas o crónicas en las que se encuentran presentes dolor e inflamación. Los NSAID están generalmente indicados para el alivio sintomático de las condiciones siguientes: artritis reumatoide, osteoartritis, artropatías inflamatorias (por ejemplo espondilitis anquilosante, artritis sorliática, síndrome de Reiter, gota aguda, dismenorrea, dolor óseo metastásico, cefalea y migraña, dolor postoperatorio, dolor leve a moderado debido a inflamación y lesión de tejidos, pirexia, íleo y cólico renal. La mayoría de los NSAID actúan como inhibidores no selectivos del enzima ciclooxigenasa, inhibiendo los isoenzimas ciclooxigenasa-1 (COX-1) y ciclooxigenasa-2 (COX-2). La ciclooxigenasa cataliza la formación de las prostaglandinas y el tromboxano a partir del ácido araquidónico (él mismo derivado de la bicapa fosfolipídica celular por la fosfolipasa A₂). Las prostaglandinas actúan (entre otras cosas) como moléculas de mensajero durante el proceso de la inflamación. Entre los inhibidores de COX-2 se incluyen celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, parecoxib, rofecoxib, rofecoxib y valdecoxib.

55 El término "cáncer" se refiere o describe la condición fisiológica en los mamíferos que se caracteriza típicamente por un crecimiento celular no regulado. Un "tumor" comprende una o más células cancerosas. Entre los ejemplos de cáncer se incluyen, aunque sin limitación, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma y leucemia o tumores linfoides. Entre los ejemplos más particulares de dichos cánceres se incluyen el cáncer de células escamosas (por ejemplo el cáncer de células epiteliales escamosas), el cáncer de pulmón, incluyendo el cáncer de pulmón de células pequeñas, el cáncer de pulmón amicrocítico ("NSCLC"), el adenocarcinoma de pulmón y el carcinoma escamoso de pulmón, el cáncer de peritoneo, el cáncer hepatocelular, el cáncer gástrico o de estómago, incluyendo el cáncer gastrointestinal, el cáncer pancreático, el glioblastoma, el cáncer cervical, el cáncer ovárico, el cáncer de hígado, el cáncer de vejiga, el hepatoma, el cáncer de mama, el cáncer de colon, el cáncer rectal, el cáncer colorrectal, el carcinoma endometrial o uterino, el carcinoma de las glándulas salivares, el cáncer de riñón o renal, el cáncer de próstata, el cáncer de vulva, el cáncer del tiroides, el carcinoma hepático, el carcinoma anal, el carcinoma peneano, así como el cáncer de cabeza y cuello.

65 Un "agente quimioterápico" es un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer, con independencia del mecanismo de acción. Entre las clases de agente quimioterápico se incluyen, aunque sin limitación, agentes

alquilantes, antimetabolitos, alcaloides antimitóticos de origen vegetal, antibióticos citotóxicos/antitumorales, inhibidores de la topoisomerasa, anticuerpos, fotosensibilizadores e inhibidores de cinasa. Entre los agentes quimioterápicos se incluyen compuestos utilizados en la "terapia dirigida" y la quimioterapia convencional. Entre los ejemplos de agentes quimioterápicos se incluyen: erlotinib (Tarceva®, Genentech/OSI Pharm.), docetaxel (Taxotere®, Sanofi-Aventis), 5-FU (fluorouracilo, 5-fluorouracilo, CAS n° 51-21-8), gemcitabina (Gemzar®, Lilly), PD-0325901 (CAS n° 391210-10-9, Pfizer), cisplatino (cis-diamina, dicloroplatino (II), CAS n° 15663-27-1), carboplatino (CAS n° 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-pentazabicyclo[4.3.0]nona-2,7,9-trieno-9-carboxamida, CAS n° 85622-93-1, Temodar®, Temodal®, Schering Plough), tamoxifeno ((Z)-2-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenoxi]-N,N-dimetiletanamina, Nolvadex®, Istubal®, Valodex®) y doxorubicina (adryamycin®), Akti-1/2, HPPD y rapamicina.

Entre los ejemplos adicionales de agentes quimioterápicos se incluyen: oxaliplatino (Eloxatin®, Sanofi), bortezomib (Velcade®, Millenium Pharm.), sunitinib (Sunitinib®, SU11248, Pfizer), letrozol (Femara®, Novartis), mesilato de imatinib (Gleevec®, Novartis), XL-518 (inhibidor de Mek, Exelixis, documento n° WO 2007/044515), ARRY-886 (inhibidor de Mek, AZD6244, Array BioPharma, Astra Zeneca), SF-1126 (inhibidor de PI3K, Semafore Pharmaceuticals), BEZ-235 (inhibidor de PI3K, Novartis), XL-147 (inhibidor de PI3K, Exelixis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), fulvestrant (Faslodex®, AstraZeneca), leucovorina (ácido folínico), rapamicina (sirolimus, Rapamune®, Wyeth), lapatinib (Tykerb®, GSK572016, GlaxoSmithKline), lonafarnib (Sarasar™, SCH 66336, Schering Plough), sorafenib (Nexavar®, BAY43-9006, Bayer Labs), gefitinib (Iressa®, AstraZeneca), irinotecán (Camptosar®, CPT-11, Pfizer), tipifarnib (Zarnestra™, Johnson & Johnson), Abraxane™ (sin Cremophor), formulaciones de nanopartículas de paclitaxel construidas con albúmina (American Pharmaceuticals Partners, Schaumburg, IL), vandetanib (rINN, ZD6474, Zactima®, AstraZeneca), clorambucilo, AG1478, AG1571 (SU 5271, Sugen), temsirolimus (Torisel®, Wyeth), pazopanib (GlaxoSmithKline), canfosfamida (Telcyta®, Telik), tiotepa y ciclofosfamida (Cytosan®, Neosar®), sulfonato de alquilo, tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas, tales como benzodopa, carbocouona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas, incluyendo altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimetilomelamina; acetogeninas (especialmente bullatacina y bullatacinona); una camptotecina (incluyendo el análogo sintético topotecán), briostatina, calistatina, CC-1065 (incluyendo los análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina de los mismos), criptoficinas (particularmente criptoficina-1 y criptoficina-8), dolastatina, duocarmicina (incluyendo los análogos sintéticos KW-2189 y CB1-TM1), eleuterobina, pancratistatina, una sarcodictina, espongiatina, mostazas nitrogenadas, tales como clorambucilo, clornafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, hidrocloreto de óxido de metcloretamina, melfalán, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas, tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina y ranimustina; antibióticos, tales como los antibióticos enedina (por ejemplo caliqueamicina, caliqueamicina gamma1I, caliqueamicina omegal1 (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. 33:183-186, 1994); dinemicina, dinemicina A; bisfosfonatos, tales como clodronato; una esperamicina, así como el cromóforo neocarzinostatina y cromóforos antibióticos de cromoproteína enedina), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-díazo-5-oxo-L-norleucina, morfoino-doxorrubicina, cianomorfolino-doxorrubicina, 2-pirrolino-doxorrubicina y desoxidoxorrubicina), epirubicina, esorubicina, idarrubicina, nemorrubicina, marcelomicina, mitomicinas, tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; antimetabolitos, tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos del ácido fólico, tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina, tales como fludarabina, 6-mercaptapurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina, tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, dideoxiuridina, doxiluridina, encitabina, floxuridina; andrógenos, tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestano, mepitioestano, testolactona; antiadrenales, tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; recaptadores del ácido fólico, tales como ácido frolínico; aceglatona, glucósido aldofosfamida, ácido aminolevulínico, eniluracilo, amsacrina, bestrabucilo, bisantreno, edatratrato, defofamina, demecolcina diazicuona, elfornitina, acetato de eliptinio, un epotilón, etoglúcido, nitrato de galio, hidroxiiurea, lentinano, lonidainina; maitansinoides, tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguantrona, mopidanmol, nitraerina, pentostatina, fenamet, pirarrubicina, loxoxantrona, ácido podofilínico, 2-etilhidrazida, procarbazona, complejo de polisacáridos PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR), razoxano, rizoxina, sizofirano, espirogermanio, ácido tenuazónico, triazicuona, 2,2',2"-triclorotrietilamina, tricotecenos (especialmente la toxina T-2, la verracurina A, la roridina A y la anguidina), uretano, vindesina, dacarbazina, manomustina, mitobronitol, mitolactol, pipobromán, gacitosina, arabinósido ("Ara-C"), ciclofosfamida, tiotepa, 6-tioguanina, mercaptopurina, metotrexato, análogos del platino, tales como cisplatino y carboplatino, vinblastina, etopósido (VP-16), ifosfamida, mitoxantrona, vincristina, vinorelbina (Navelbine®), novantrona, tenipósido, edatratrato, daunomicina, aminopterina, capecitabina (Xeloda®, Roche), ibandronato, CPT-11, inhibidor de topoisomerasa RFS 2000, difluorometilornitina (DMFO); retinoides, tales como el ácido retinoico, y sales, ácido y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriormente indicados.

También se encuentran incluidos en la definición de "agente quimioterápico": (i) agentes antihormonales que actúan regulando o inhibiendo la acción hormonal sobre los tumores, tales como antiestrógenos y moduladores selectivos de receptores de estrógenos (MSRE), incluyendo, por ejemplo, tamoxifeno (incluyendo Nolvadex®; citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, queoxifeno, LY117018, onapristona y Fareston®

(citrato de toremifina); (ii) inhibidores de la aromatasas, que inhiben el enzima aromatasas, que resulta la producción de estrógenos en las glándulas adrenales, tales como, por ejemplo, las 4(5)-imidazolas, la aminoglutetimida, Megase® (acetato de megestrol), Aromasin® (exemestano, Pfizer), formestanie, fadrozol, Rivisor® (vorozol), Femara® (letrozol, Novartis) y Arimidex® (anastrozol, AstraZeneca); (iii) anti-andrógenos, tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprólido y goserelina, así como troxacitabina (un análogo 1,3-dioxolano de nucleósido de citosina); (iv) inhibidores de proteína cinasa, tales como inhibidores de MEK (documento nº WO 2007/044515); (v) inhibidores de lípido cinasa; (vi) oligonucleótidos antisentido, en particular aquellos que inhiben la expresión de genes en rutas de señalización que participan en la proliferación celular aberrante, por ejemplo PKC-alfa, Raf y H-Ras, tales como oblimersen (Genasense®, Genta Inc.); (vii) ribozimas, tales como los inhibidores de la expresión de VEGF (por ejemplo Angiozyme®) e inhibidores de la expresión de Her2; (viii) vacunas, tales como vacunas de terapia génica, por ejemplo Allovectin®, Leuvectin® y Vaxid®; Proleukin® rIL-2; inhibidores de la topoisomerasa 1, tales como Lurtotecan®, Abarelix® rmRH; (ix) agentes antiangiogénicos, tales como bevacizumab (Avastin®, Genentech) y sales, ácido y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriormente indicados.

También se encuentran incluidos en la definición de "agente quimioterápico" anticuerpos terapéuticos tales como alemtuzumab (Campath), bevacizumab (Avastin®, Genentech), cetuximab (Erbix®, Imclone), panitumumab (Vectibix®, Amgen), rituximab (Rituxan®, Genentech/Biogen Idec), pertuzumab (Omnitarg™, 2C4, Genentech), trastuzumab (Herceptin®, Genentech), tositumomab (Bexxar, Corixia) y el conjugado de anticuerpo-fármaco, gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg®, Wyeth).

Entre los anticuerpos monoclonales humanizados con potencial terapéutico como agentes quimioterápicos en combinación con los inhibidores de Btk de la invención se incluyen: alemtuzumab, apolizumab, aselizumab, atlizumab, bapineuzumab, bevacizumab, bivatusumab 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, nolovizumab, numavizumab, ocrelizumab, omalizumab, palivizumab, pascolizumab, pecfusituzumab, pectuzumab, pertuzumab, pexelizumab, ralvizumab, ranibizumab, reslivizumab, reslizumab, resivizumab, rovelizumab, ruplizumab, sibrotuzumab, siplizumab, sontuzumab, tacatuzumab tetraxetán, tadocizumab, talizumab, tefibazumab, tocilizumab, toralizumab, trastuzumab, tucotuzumab celmoleuquina, tucusituzumab, umavizumab, urtoxazumab y visilizumab.

Un "metabolito" es un producto producido mediante el metabolismo en el cuerpo, de un compuesto específico o sal del mismo. Los metabolitos de un compuesto pueden identificarse utilizando técnicas rutinarias conocidas y determinarse sus actividades utilizando ensayos tales como las indicadas en la presente memoria. Dichos productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, corte enzimático y similares, del compuesto administrado. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, la invención incluye metabolitos de compuestos de la invención, incluyendo compuestos producidos mediante un procedimiento que comprende poner en contacto un compuesto de fórmula I de la presente invención con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para rendir un producto metabólico del mismo.

La expresión "impreso en el paquete" se utiliza para referirse a instrucciones habitualmente incluidas en los envases comerciales de productos terapéuticos, las cuales contienen información sobre las indicaciones, uso, dosis, administración, contraindicaciones y/o advertencias referentes a la utilización de dichos productos terapéuticos.

El término "quiral" se refiere a moléculas que presentan la propiedad de no-superponibilidad de la pareja imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles sobre su pareja imagen especular.

El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que presentan una constitución química idéntica pero que difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

El término "diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares unas de otras. Los diastereómeros presentan propiedades físicas diferentes, por ejemplo puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diastereómeros pueden separarse con procedimientos analíticos de alta resolución, tales como la electroforesis y la cromatografía.

El término "enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuestos que son imágenes especulares no superponibles uno de otro.

Las definiciones y convenciones estereoquímicas utilizadas en la presente memoria generalmente siguen S.P. Parker, editor, McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms, McGraw-Hill Book Company, New York, 1984, y Eliel E. y Wilen S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales y por lo tanto existir en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo, aunque sin limitación, los diastereómeros, los enantiómeros y los atropisómeros, así como las mezclas de los mismos, tales como las mezclas racémicas, forman parte de la presente invención. Existen muchos

- compuestos orgánicos en formas ópticamente activas, es decir, presentan la capacidad de girar el plano de la luz polarizada en un plano. Al describir un compuesto ópticamente activo, se utilizan los prefijos D y L, o R y S, para referirse a la configuración absoluta de la molécula en torno a su centro o centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se utilizan para referirse al signo de rotación de la luz polarizada en un plano por el compuesto, en donde (-) o l se refiere a que el compuesto es levorrotatorio. Un compuesto con un prefijo (+) o d es dextrorrotatorio. Para una estructura química dada, dichos estereoisómeros son idénticos excepto en que son imágenes especulares uno de otro. Un estereoisómero específico también pueden denominarse enantiómero, y una mezcla de dichos isómeros con frecuencia se denomina mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o racemato, y puede producirse en el caso de que no exista estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o procedimiento químico. Las expresiones "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, sin actividad óptica. En un aspecto un estereoisómero de la presente invención puede encontrarse presente en forma predominante, por ejemplo en más de 50% ee (exceso enantiomérico), en más de 80% ee, en más de 90% ee, en más de 95% ee o en más de 99% ee.
- El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles superando una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protones (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante la migración de un protón, tal como las isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Entre los tautómeros de valencia se incluyen las interconversiones mediante reorganización de algunos de los electrones de enlace.
- El término "diastereómero" se refiere a moléculas estereoisoméricas que no son enantiómeros. Entre los diastereómeros se incluyen isómeros cis-trans e isómeros conformacionales que presentan la misma fórmula molecular pero que presentan una estructura geométrica diferente.
- La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la invención. Entre las sales ejemplificativas se incluyen, aunque sin limitación, las sales sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tannato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanosulfonato "mesilato", etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilén-bis(2-hidroxi-3-naftoato). Una sal farmacéuticamente aceptable puede implicar la inclusión de otra molécula, tal como un ión acetato, un ión succinato u otro contraión. El contraión puede ser cualquier fracción orgánica o inorgánica que estabilice la carga del compuesto parental. Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede presentar más de un átomo cargado en su estructura. Los casos en que múltiples átomos cargados son parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden presentar múltiples contraiones. Por lo tanto, una sal farmacéuticamente aceptable puede presentar uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.
- En el caso de que el compuesto de la invención sea una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse mediante cualquier método adecuado disponible de la técnica, por ejemplo el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosídlico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa-hidroxiácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico, o similar.
- En el caso de que el compuesto de la invención sea un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse mediante cualquier método adecuado, por ejemplo mediante el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o un hidróxido de metal alcalino-térreo, o similar. Entre los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas se incluyen, aunque sin limitación, sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amonio, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.
- La expresión "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser compatible química y/o toxicológicamente con los demás ingredientes que comprende una formulación y/o con el mamífero que está siendo tratado con la misma.
- Un "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de solvente y un compuesto de la invención. Entre los ejemplos de solventes que forman solvatos se incluyen, aunque sin limitación, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina.
- Las expresiones "compuesto de la presente invención" y "compuestos de la presente invención" incluyen compuestos de fórmula I y estereoisómeros, tautómeros, solvatos, metabolitos y sales farmacéuticamente

aceptables y profármacos de los mismos.

Cualquier fórmula o estructura proporcionada en la presente memoria, incluyendo los compuestos de fórmula I, también pretende representar hidratos, solvatos y polimorfos de dichos compuestos, y mezclas de los mismos.

5
 10
 15
 20
 25
 30
 35

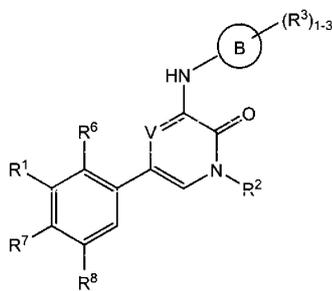
Cualquier fórmula o estructura proporcionada en la presente memoria, incluyendo los compuestos de fórmula I, también pretende representar formas no marcadas, así como formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente presentan estructuras ilustradas por las fórmulas proporcionadas en la presente memoria excepto en que uno o más átomos se sustituyen por un átomo que presenta una masa atómica o número másico seleccionado. Entre los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención se incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, aunque sin limitación, 2H (deuterio, D), 3H (tritio), 11C, 13C, 14C, 15N, 18F, 31P, 32P, 35S, 36Cl y 125I. Diversos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radioactivos tales como 3H, 13C y 14C. Dichos compuestos marcados isotópicamente pueden resultar útiles en estudios metabólicos, estudios cinéticos de reacción, técnicas de detección u obtención de imágenes, tales como la tomografía de emisión positrónica (PET) o la tomografía computerizada de emisión monofotónica (SPECT), incluyendo los ensayos de distribución en los tejidos de fármaco o sustrato, o en el tratamiento radioactivo de los pacientes. Los compuestos terapéuticos marcados o sustituidos con deuterio de la invención pueden presentar propiedades de MFFC (metabolismo del fármaco y farmacocinética) mejoradas, relacionadas con la distribución, metabolismo y excreción (ADME). La sustitución con isótopos más pesados, tales como el deuterio, puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una semivida in vivo incrementada o requisitos de dosis reducidos o una mejora del índice terapéutico. Debe apreciarse que el deuterio en el presente contexto se considera un sustituyente en el compuesto de fórmula (I). La concentración de dicho isótopo más pesado, específicamente el deuterio, puede definirse con un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de la presente invención cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular pretende representar cualquier isótopo estable de dicho átomo. A menos que se indique lo contrario, en el caso de que una posición se denomine específicamente "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición presenta hidrógeno en la composición isotópica de abundancia natural. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, en los compuestos de la presente invención cualquier átomo denominado específicamente deuterio (D) pretende representar el deuterio.

Compuestos de piridona y pirazinona

40
 45

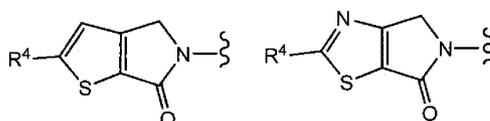
La presente invención proporciona compuestos de piridona y pirazinona de fórmula I, incluyendo las fórmulas Ia-bf, y formulaciones farmacéuticas de los mismos, que resultan potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades, condiciones y/o trastornos modulados por la cinasa Btk.

Los compuestos de fórmula I presentan la estructura:



y estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

50 R¹ se selecciona de entre:



en el que la línea discontinua indica el sitio de unión,

5 R^4 se selecciona de entre OH, CN, NR^bR^c , piperidinilo, cicloalquilo C_3-C_6 sustituido opcionalmente con alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_4 y alquilo C_1-C_6 sustituido opcionalmente con OH o O-alquilo C_1-C_4 ,

R^2 es H, CH_3 o CF_3 ;

10 el anillo B se selecciona de entre fenilo, heteroarilo de 5 o 6 elementos con por lo menos un átomo anular de nitrógeno y heterociclilo de 8 a 11 elementos con por lo menos un átomo anular de nitrógeno,

15 R^3 se selecciona independientemente de entre H, $-R^a$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-NR^bR^c$, halo, ciano, nitro, $-COR^b$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^bR^c$ y $-NR^cSO_2R^a$, o conjuntamente dos grupos R^3 contiguos forman un anillo de 5 o 6 elementos con 0 a 2 heteroátomos seleccionados de entre O, S o N, en el que dicho anillo de 5 o 6 elementos se encuentra fusionado con el anillo B,

20 R^a es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que cada elemento de R^a se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos R^{11} ,

R^b es H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que cada elemento de R^b excepto H se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos R^{11} ,

25 R^c es H o alquilo C_1-C_4 sustituido opcionalmente con uno a tres grupos R^{11} , o R^b y R^c , y el nitrógeno al que se encuentran unidos, forman un grupo heterocicloalquilo sustituido opcionalmente,

30 cada R^{11} se selecciona independientemente de entre alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aril-alquilo C_1-C_4 , heteroaril-alquilo C_1-C_4 , cicloalquil-alquilo C_1-C_4 , heterocicloalquil-alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , O-alquilo C_1-C_4 , O-heterocicloalquilo, O-alquil C_1-C_4 -fenilo, alquil C_1-C_4 -OH, O-haloalquilo C_1-C_4 , halo, OH, $-NH_2$, alquil C_1-C_4 - NH_2 , $-NH$ (alquilo C_1-C_4), $-N$ (alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), $-N$ (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4 -fenilo), $-NH$ (alquil C_1-C_4 -fenilo), ciano, nitro, oxo, $-CO_2H$, $-C(O)O$ -alquilo C_1-C_4 , $-CON$ (alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), $-CONH$ (alquilo C_1-C_4), $-CONH_2$, $-NHC(O)$ (alquilo C_1-C_4), $-NHC(O)$ (fenilo), $-N$ (alquil C_1-C_4) $C(O)$ (alquilo C_1-C_4), $-N$ (alquil C_1-C_4) $C(O)$ (fenilo), $-C(O)$ alquilo C_1-C_4 , $-C(O)$ alquil C_1-C_4 -fenilo, $-C(O)$ haloalquilo C_1-C_4 , $-OC(O)$ alquilo C_1-C_4 , $-SO_2$ (alquilo C_1-C_4), $-SO_2$ (fenilo), $-SO_2$ (haloalquilo C_1-C_4), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$ (alquilo C_1-C_4), $-SO_2NH$ (fenilo), $-NHSO_2$ (alquilo C_1-C_4), $-NHSO_2$ (fenilo) y $-NHSO_2$ (haloalquilo C_1-C_4),

R^6 es H, CH_3 , F, Cl, CN, OCH_3 , OH o metilo sustituido con OH, OCH_3 o uno o más grupos halo,

40 R^7 es H, CH_3 , F, Cl, CN o OCH_3 ,

R^8 es H, CH_3 , CF_3 , F, Cl, CN o OCH_3 ,

V es CH o N,

45 cada R^9 es, independientemente, alquilo C_1-C_3 , y

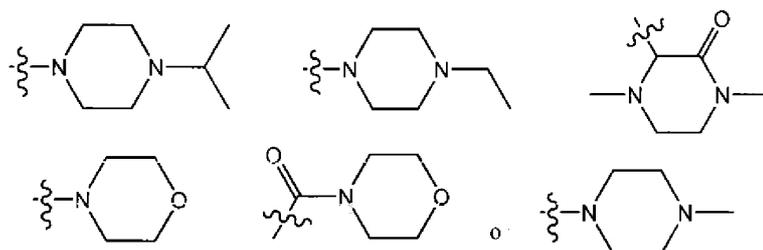
cada R^{10} es, independientemente, H o CH_3 .

50 Las formas de realización ejemplificativas de compuestos de fórmula I incluyen R^2 que es H o CH_3 .

Las formas de realización ejemplificativas de compuestos de fórmula I incluyen R^3 que es H, $-Ra$, $-NR^bR^c$ o $-C(O)R^b$.

55 Las formas de realización ejemplificativas de compuestos de fórmula I incluyen R^3 seleccionado de entre ciclopropilo, azetidino, morfolinilo, piperidinilo, oxopiperidinilo, piperazinilo y oxopiperazinilo, sustituido opcionalmente con F, OH, CH_3 o $COCH_3$.

Las formas de realización ejemplificativas de compuestos de fórmula I incluyen R^3 que es:



en las que la línea ondulada indica el sitio de unión.

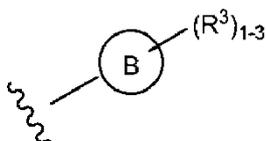
5 Las formas de realización ejemplificativas de compuestos de fórmula I incluyen R^4 que es H, t-butilo, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-azepanilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo, prop-1-en-2-ilo, $-N(CH_3)Et$, i-propilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 3-metilbután-2-ilo, $-N(CH_3)(i-Pr)$ o $NH(\text{ciclopropilo})$.

10 Las formas de realización ejemplificativas de compuestos de fórmula I incluyen R^6 que es H, CH_3 , F o CH_2OH .

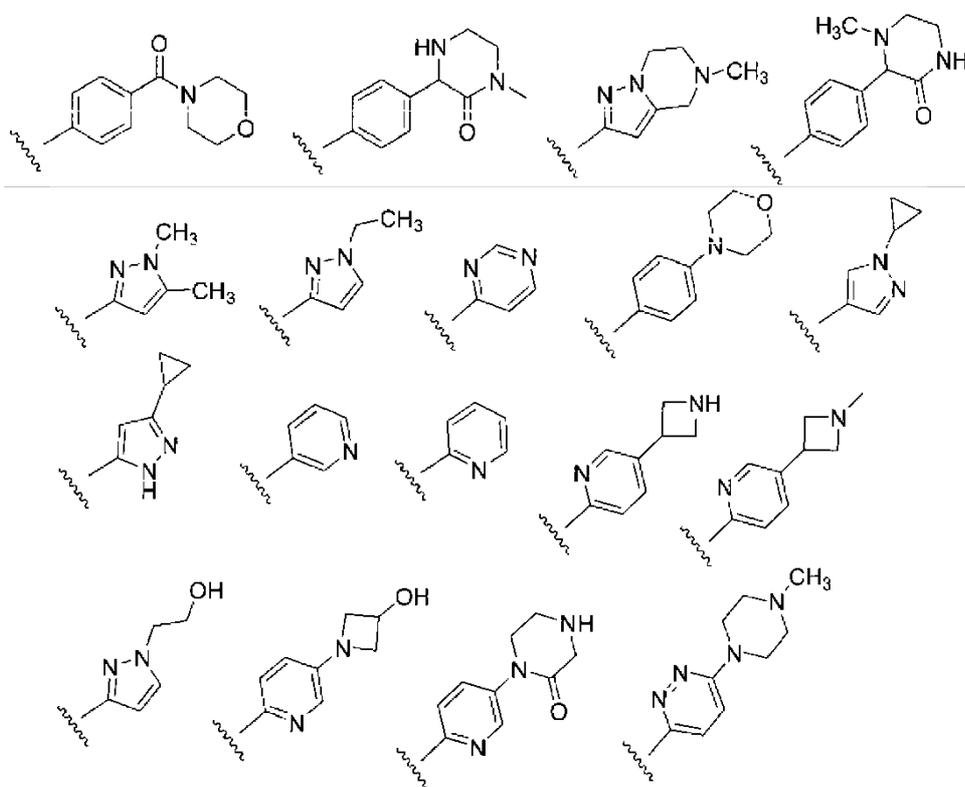
Las formas de realización ejemplificativas de compuestos de fórmula I incluyen R^7 que es H o F.

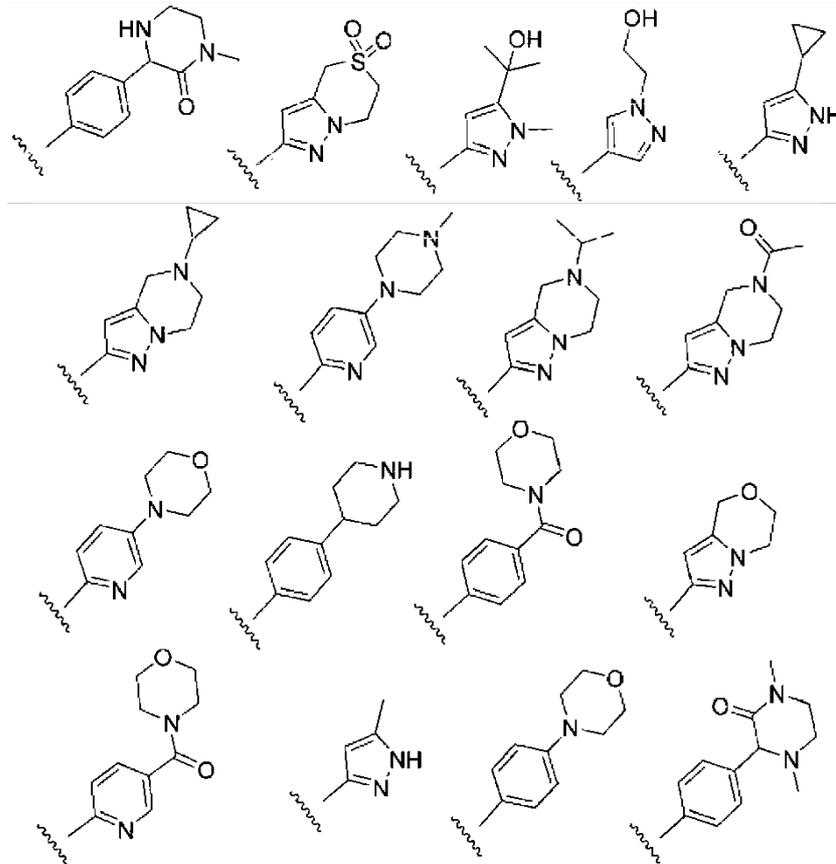
15 Las formas de realización ejemplificativas de compuestos de fórmula I incluyen B que es pirazolo[1,5-a]pirazín-2-ilo, pirazol-3-ilo, pirimidín-4-ilo o piridín-2-ilo.

Las formas de realización ejemplificativas de compuestos de fórmula I incluyen:



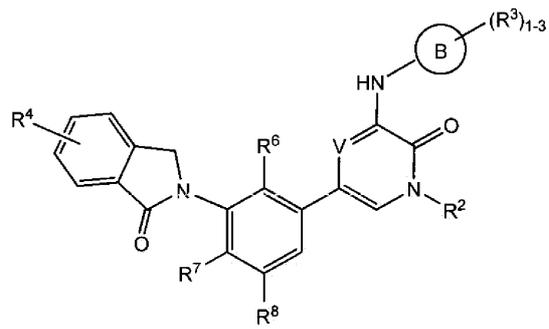
20 seleccionado de entre las estructuras:



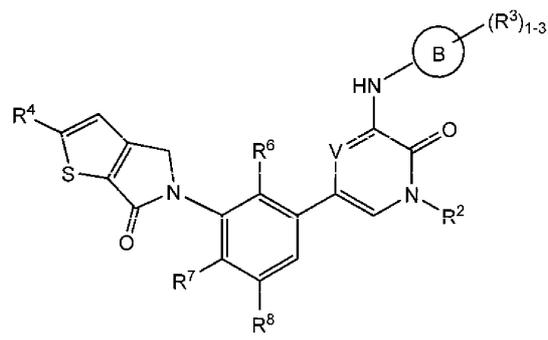


en las que la línea discontinua indica el sitio de unión.

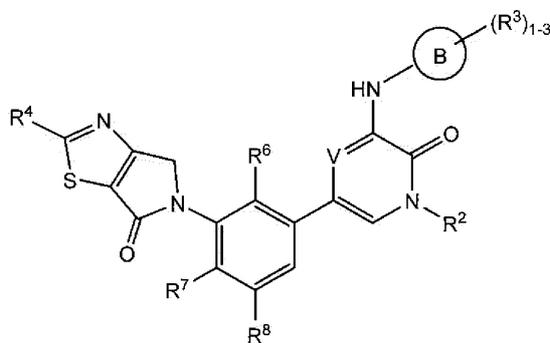
- 5 Se dan a conocer además, aunque no se reivindican, compuestos de fórmula I que presentan la estructura de fórmula Ia:



- 10 Entre las formas de realización de compuestos de fórmula I se incluyen compuestos que presentan la estructura de fórmula Ib:



Entre las formas de realización ejemplificativas de compuestos de fórmula I se incluyen compuestos que presentan la estructura de fórmula Ic:



Ic.

5

Entre las formas de realización ejemplificativas de compuestos de fórmula I se incluyen los indicados en las Tablas 1 y 2.

10 Los compuestos de fórmula I de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales y por lo tanto existir en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo, aunque sin limitación, los diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos, tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención.

15 Además, la presente invención comprende todos los diastereómeros, incluyendo los isómeros cis-trans (geométricos) y conformacionales. Por ejemplo, en el caso de que un compuesto de fórmula I incorpore un doble enlace o un anillo fusionado, las formas cis y trans, así como las mezclas de los mismos, se encuentran comprendidas dentro del alcance de la invención.

20 En las estructuras mostradas en la presente memoria, en las que no se especifica la estereoquímica de ningún átomo quiral particular, todos los estereoisómeros se encuentran contemplados e incluidos como compuestos de la invención. En el caso de que se especifique la estereoquímica con una cuña negra o una línea discontinua que presenta una configuración particular, el estereoisómero queda especificado y definido de esta manera.

25 Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas y también en formas solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol y similares, y se pretende que la invención comprenda las formas tanto solvatadas como no solvatadas.

30 Los compuestos de la presente invención pueden existir además en diferentes formas tautoméricas, y la totalidad de dichas formas se encuentran comprendida dentro del alcance de la invención. El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles superando una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protones (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen las interconversiones mediante migración de un protón, tal como las isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Entre los tautómeros de valencia se incluyen las interconversiones mediante reorganización de algunos de los electrones de enlace.

35

Evaluación biológica

40 Las eficacias relativas de los compuestos de fórmula I como inhibidores de una actividad enzimática (u otra actividad biológica) pueden establecerse mediante la determinación de las concentraciones a las que cada compuesto inhibe la actividad en una medida predefinida seguido de la comparación de los resultados. Típicamente, la determinación preferente es la concentración que inhibe al 50% la actividad en un ensayo bioquímico, es decir, la concentración inhibidora al 50%, o "IC₅₀". La determinación de los valores de IC₅₀ puede llevarse a cabo mediante técnicas convencionales. En general, puede determinarse una IC₅₀ mediante la medición de la actividad de un enzima dado en presencia de un abanico de concentraciones del inhibidor a estudio. Los valores obtenidos experimentalmente de actividad enzimática seguidamente se representan en un gráfico frente a las concentraciones de inhibidor utilizadas. La concentración del inhibidor que muestra el 50% de la actividad del enzima (en comparación con la actividad en ausencia de cualquier inhibidor) se considera el valor de la IC₅₀. Análogamente pueden definirse otras concentraciones inhibidoras mediante determinaciones apropiadas de la actividad. Por ejemplo, en algunos contextos puede resultar deseable establecer una concentración inhibidora al 90%, es decir, IC₉₀, etc.

50

Los compuestos de fórmula I se sometieron a ensayo mediante un ensayo bioquímico de cinasa Btk estándar (Ejemplo 901).

Un procedimiento general para un ensayo celular de cinasa Btk estándar que puede utilizarse para someter a ensayo compuestos de fórmula I es un ensayo de Btk de células Ramos (Ejemplo 902).

5 Puede utilizarse un ensayo celular estándar de proliferación de células B para someter a ensayo compuestos de fórmula I con células B purificadas a partir de bazo de ratones Balb/c (Ejemplo 903).

Puede utilizarse un ensayo celular estándar de proliferación de células T para someter a ensayo compuestos de fórmula I con células T purificadas a partir de bazo de ratones Balb/c (Ejemplo 904).

10 Puede llevarse a cabo un ensayo de inhibición de CD86 con compuestos de fórmula I para la inhibición de la actividad de las células B utilizando esplenocitos totales de ratón purificados a partir de bazos de ratones Balb/c de 8 a 16 semanas de edad (Ejemplo 905).

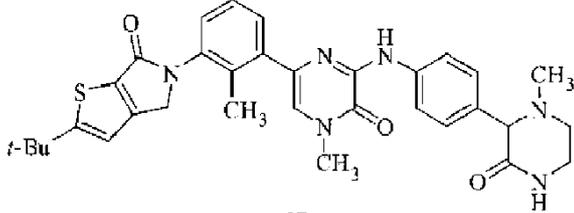
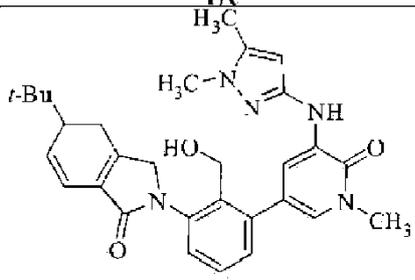
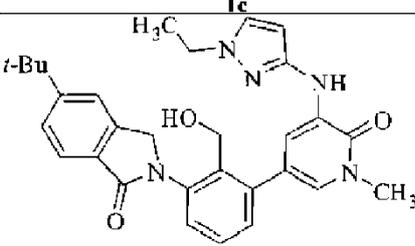
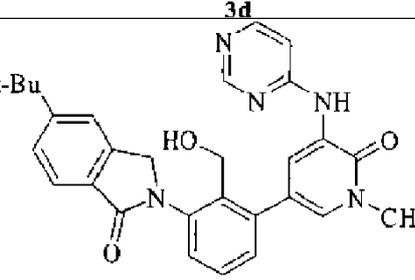
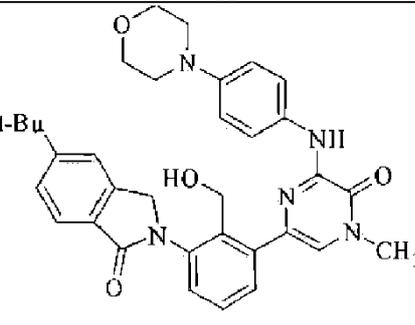
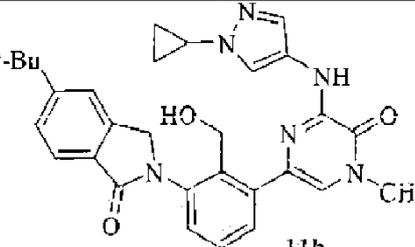
15 El ensayo de supervivencia celular B-ALL puede llevarse a cabo con compuestos de fórmula I para medir el número de células B-ALL viables en cultivo (Ejemplo 906).

20 Puede llevarse a cabo un ensayo de sangre completa CD69 con compuestos de fórmula I para determinar la capacidad de los compuestos de inhibir la producción de CD69 por parte de los linfocitos B en sangre completa humana activada mediante el entrecruzamiento de IgM superficial con F(ab)2 de cabra anti-IgM humana (Ejemplo 907).

25 Se prepararon los compuestos de fórmula I ejemplificativas en las Tablas 1 y 2, se caracterizaron y se sometieron a ensayo para la inhibición de Btk siguiendo los métodos de la presente invención y presentaban las estructuras siguientes y los nombres correspondientes (ChemDraw Ultra, versión 9.0.1 y ChemBioDraw, versión 11.0, Cambridge Soft Corp., Cambridge, MA). En el caso de que se asociara más de un nombre a un compuesto de fórmula I o intermediario, la estructura química define el compuesto.

Tabla 1.

nº	Estructura	Nombre	M+H m/z	IC ₅₀ de Btk (µmolar)
101		5-terc-butil-2-(2-metil-3-(4-metil-6-(4-(morfolín-4-carbonil)fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidropirazín-2-il)fenil)isoindolín-1-ona	591,5	0,0364
102		2-terc-butil-5-(2-metil-3-(4-metil-6-(4-(4-metil-3-oxopiperazín-2-il)fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidropirazín-2-il)fenil)-4H-tieno[2,3-c]pirrol-6(5H)-ona	597,2	0,0115
103		5-terc-butil-2-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-α]pirazín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)isoindolín-1-ona	553,2	

nº	Estructura	Nombre	M+H m/z	IC ₅₀ de Btk (µmolar)
104		2-terc-butil-5-(2-metil-3-(4-metil-6-(4-(1-metil-3-oxopiperazin-2-il)fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil)-4H-tieno[2,3-c]pirrol-6(5H)-ona	597,7	0,095
105		5-terc-butil-2-(3-(5-(1,5-dimetil- ¹ H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-(hidroximetil)fenil)isoindolín-1-ona	512,3	
106		5-terc-butil-2-(3-(5-(1-etil- ¹ H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-(hidroximetil)fenil)isoindolín-1-ona	512,3	
107		5-terc-butil-2-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-6-oxo-5-(pirimidín-4-ilamino)-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)isoindolín-1-ona	496,2	
108		5-terc-butil-2-(2-(hidroximetil)-3-(4-metil-6-(4-morfolinofenilamino)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil)isoindolín-1-ona	580,3	
109		5-terc-butil-2-(3-(6-(1-ciclopropil- ¹ H-pirazol-4-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)-2-(hidroximetil)fenil)isoindolín-1-ona	525,2	

nº	Estructura	Nombre	M+H m/z	IC ₅₀ de Btk (µmolar)
110	<p style="text-align: center;">12d</p>	5-terc-butil-2-(3-(5-(3-ciclopropil- ¹ H-pirazol-5-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-(hidroximetil)fenil)isoindolín-1-ona	524,2	
111	<p style="text-align: center;">13f</p>	5-terc-butil-2-(3-(6-(1-etil- ¹ H-pirazol-4-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazín-2-il)-2-(hidroximetil)fenil)isoindolín-1-ona	513,2	
112	<p style="text-align: center;">15c</p>	5-terc-butil-2-(2-(hidroximetil)-3-(4-metil-5-oxo-6-(piridín-3-ilamino)-4,5-dihidropirazín-2-il)fenil)isoindolín-1-ona	496,2	
113	<p style="text-align: center;">16d</p>	5-terc-butil-2-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-6-oxo-5-(piridín-2-ilamino)-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)isoindolín-1-ona	495,2	
114	<p style="text-align: center;">4m</p>	2-terc-butil-5-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)-4H-tieno[3,2-c]pirrol-6(5H)-ona	559,4	
115	<p style="text-align: center;">1k</p>	5-terc-butil-2-(3-(5-(1-ciclopropil- ¹ H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-(hidroximetil)fenil)isoindolín-1-ona	524,2	
116	<p style="text-align: center;">2n</p>	2-ciclopropil-5-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-6-oxo-5-(pirimidín-4-ilamino)-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)-4H-tieno[3,2-c]pirrol-6(5H)-ona	486,2	

nº	Estructura	Nombre	M+H m/z	IC ₅₀ de Btk (µmolar)
117	<p style="text-align: center;">6f</p>	2-(3-(5-(5-(azetidín-3-il)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-(hidroximetil)fenil)-5-terc-butilisindolín-1-ona	550,2	
118	<p style="text-align: center;">7a</p>	5-terc-butil-2-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(1-metilazetidín-3-il)piridín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)isindolín-1-ona	564,3	
119	<p style="text-align: center;">12g</p>	2-(3-(6-(1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazín-2-il)-2-(hidroximetil)fenil)-3,4,5,6,7,8-hexahidrobenzotieno[2,3-c]piridín-1(2H)-ona	528,3	
120	<p style="text-align: center;">13c</p>	5-terc-butil-2-(3-(5-(5-(3-hidroxi-azetidín-1-il)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-(hidroximetil)fenil)isindolín-1-ona	566,3	
121	<p style="text-align: center;">14c</p>	5-terc-butil-2-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-6-oxo-5-(5-(2-oxopiperazín-1-il)piridín-2-ilamino)-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)isindolín-1-ona	593,3	

nº	Estructura	Nombre	M+H m/z	IC ₅₀ de Btk (µmolar)
122	<p style="text-align: center;">15f</p>	5-terc-butil-2-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(6-(4-metilpiperazín-1-il)piridazín-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)isoindolín-1-ona	594,3	
123	<p style="text-align: center;">16g</p>	5-(dimetilamino)-2-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-α]pirazín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)isoindolín-1-ona	540,3	
124	<p style="text-align: center;">17b</p>	5-(dimetilamino)-2-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-6-oxo-5-(pirimidín-4-ilamino)-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)isoindolín-1-ona	483,2	
125	<p style="text-align: center;">2n</p>	2-terc-butil-5-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-6-oxo-5-(pirimidín-4-ilamino)-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)-4,5-dihidropirrol-3-il)tiazol-6-ona	503	
126	<p style="text-align: center;">4m</p>	2-terc-butil-5-(3-(5-(5-ciclopropil- ¹ H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-(hidroximetil)fenil)-4H-pirrol-3-il)tiazol-6(5H)-ona	531	

Los ejemplos en la Tabla 2 se prepararon utilizando procedimientos similares a los utilizados para los Ejemplos 101 a 126.

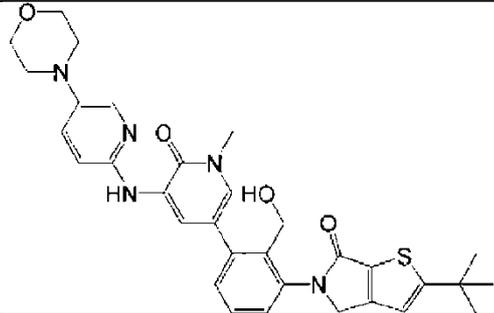
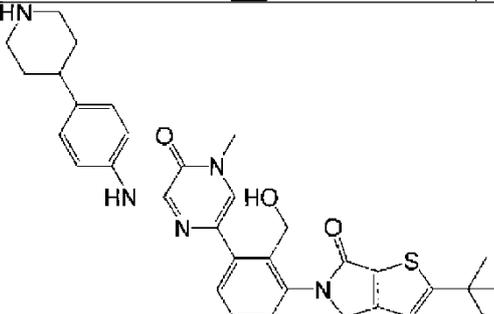
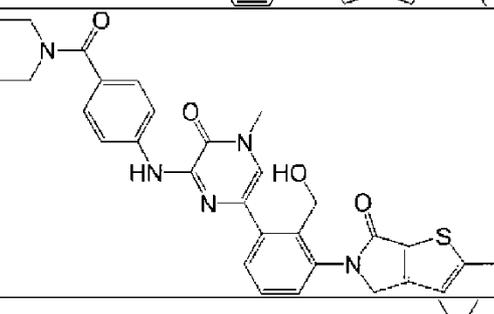
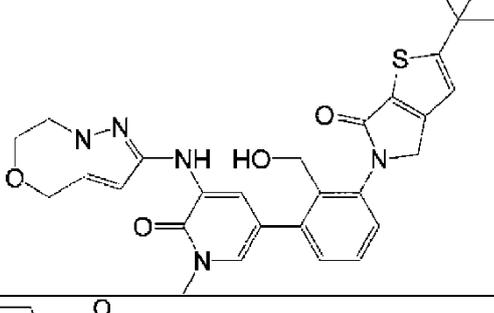
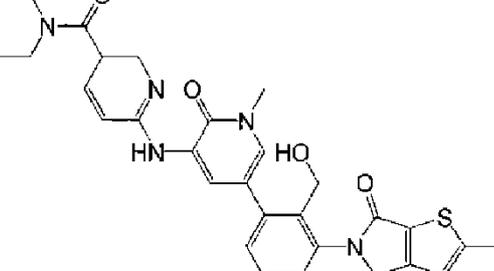
Tabla 2

nº	Estructura	Nombre	M+H m/z	IC ₅₀ de Btk (µmolar)
127		5-tert-butil-2-[3-(6-[[4-(1,4-dimetil-3-oxopiperazín-2-il)fenil]amino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazín-2-il)-2-metilfenil]-2,3-dihidro- ¹ H-isoindol-1-ona	604,5	0,0294
128		5-tert-butil-2-[2-(hidroximetil)-3-[1-metil-6-oxo-5-(pirimidín-4-ilamino)-1,6-dihidropiridín-3-il]fenil]-2,3-dihidro- ¹ H-isoindol-1-ona	496,2	
129		5-tert-butil-2-(3-(6-[(1-etil- ¹ H-pirazol-4-il)amino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazín-2-il)-2-(hidroximetil)fenil)-2,3-dihidro- ¹ H-isoindol-1-ona	513,2	
130		5-(3-(2-tert-butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il)-2,4-difluorofenil)-3-((4-[(2S)-1,5-dimetil-3-oxopiperazín-2-il]fenil)amino)-1-metil-1,2-dihidropirazín-2-ona		0,0337
131		5-(3-(2-tert-butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il)-4-fluorofenil)-3-((4-[(2S)-1,4-dimetil-3-oxopiperazín-2-il]fenil)amino)-1-metil-1,2-dihidropirazín-2-ona		0,0474

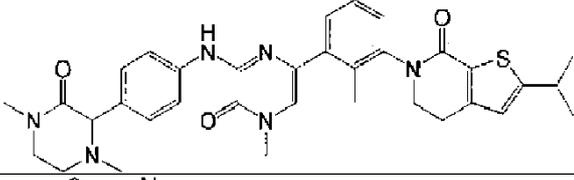
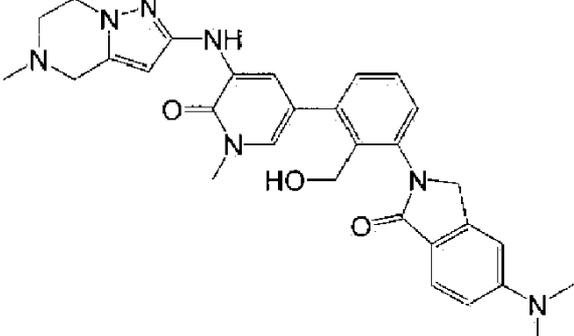
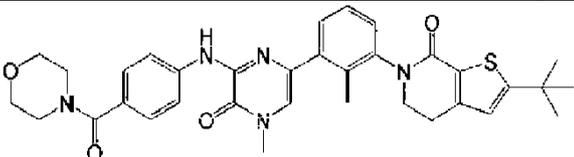
nº	Estructura	Nombre	M+H m/z	IC ₅₀ de Btk (µmolar)
132		5-(3-{2-terc-butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il}-2-metilfenil)-1-metil-3-((4-[(2R)-4-metil-3-oxopiperazín-2-il]fenil)amino)-1,2-dihidropirazín-2-ona		
133		5-(3-{2-terc-butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il}-2-metilfenil)-1-metil-3-((4-[(2S)-4-metil-3-oxopiperazín-2-il]fenil)amino)-1,2-dihidropirazín-2-ona		
134		5-(3-{2-terc-butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il}-2-metilfenil)-1-metil-3-[[4-(1-metil-3-oxopiperazín-2-il)fenil]amino)-1,2-dihidropirazín-2-ona	597,7	0,0247
135		2-[[5-(3-{2-terc-butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il}-2-(hidroximetil)fenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridín-3-il]amino)-4H,6H,7H-pirazolo[3,2-c][1,4]tiazín-5,5-diona	594	
136		5-(3-{2-terc-butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il}-2-(hidroximetil)fenil)-3-[[5-(2-hidroxiopropán-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il]amino)-1-metil-1,2-dihidropiridín-2-ona	562,1	
137		5-(3-{2-terc-butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il}-2-(hidroximetil)fenil)-3-[[1-etil-1H-pirazol-4-il]amino]-1-metil-1,2-dihidropirazín-2-ona	519,2	

nº	Estructura	Nombre	M+H m/z	IC ₅₀ de Btk (µmolar)
138		5-(3-(2-terc-butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il)-2-(hidroximetil)fenil)-1-metil-3-(piridín-2-ilamino)-1,2-dihidropiridín-2-ona	501,2	
139		5-(3-(2-terc-butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il)-2-(hidroximetil)fenil)-3-[[1-(2-hidroxietyl)- ¹ H-pirazol-3-il]amino]-1-metil-1,2-dihidropiridín-2-ona	534,2	
140		5-(3-(2-terc-butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il)-2-(hidroximetil)fenil)-3-[[1-(2-hidroxietyl)- ¹ H-pirazol-4-il]amino]-1-metil-1,2-dihidropirazín-2-ona	535,1	
141		5-(3-(2-terc-butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-1-metil-3-(pirimidín-4-ilamino)-1,2-dihidropiridín-2-ona	520,1	
142		5-(3-(2-terc-butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-1-metil-3-(piridín-2-ilamino)-1,2-dihidropiridín-2-ona	519,1	
143		5-(3-(2-terc-butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il)-2-(hidroximetil)fenil)-3-((5-ciclopopil- ¹ H-pirazol-3-il)amino)-1-metil-1,2-dihidropiridín-2-ona	530,1	
144		5-(3-(2-terc-butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il)-2-(hidroximetil)fenil)-1-metil-3-(piridín-3-ilamino)-1,2-dihidropirazín-2-ona	502,1	

nº	Estructura	Nombre	M+H m/z	IC ₅₀ de Btk (µmolar)
145		5-(3-{2-terc-butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il}-2-(hidroximetil)fenil)-3-{{5-ciclopropil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazín-2-il}amino)-1-metil-1,2-dihidropiridín-2-ona	585,2	
146		5-(3-{2-terc-butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il}-2-(hidroximetil)fenil)-1-metil-3-{{5-(4-metilpiperazín-1-il)piridín-2-il}amino)-1,2-dihidropiridín-2-ona	599,3	
147		5-(3-{2-terc-butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il}-2-(hidroximetil)fenil)-1-metil-3-{{5-(propán-2-il)-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazín-2-il}amino)-1,2-dihidropiridín-2-ona	587,3	
148		5-(3-{2-terc-butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il}-2-(hidroximetil)fenil)-1-metil-3-(pirimidín-4-ilamino)-1,2-dihidropiridín-2-ona	502,1	
149		5-(3-{2-terc-butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il}-2-(hidroximetil)fenil)-3-[(1-etil- ¹ H-pirazol-3-il)amino]-1-metil-1,2-dihidropiridín-2-ona	518,2	
150		5-(3-{2-terc-butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il}-2-(hidroximetil)fenil)-3-{{5-acetil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazín-2-il}amino)-1-metil-1,2-dihidropiridín-2-ona	587,2	

nº	Estructura	Nombre	M+H m/z	IC ₅₀ de Btk (µmolar)
151		5-(3-{2-terc-butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il}-2-(hidroximetil)fenil)-1-metil-3-{{5-(morfolín-4-il)piridín-2-il]amino)-1,2-dihidropiridín-2-ona	586,2	
152		5-(3-{2-terc-butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il}-2-(hidroximetil)fenil)-1-metil-3-{{4-(piperidín-4-il)fenil]amino)-1,2-dihidropirazín-2-ona	584,3	
153		5-(3-{2-terc-butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il}-2-(hidroximetil)fenil)-1-metil-3-{{4-(morfolín-4-ilcarbonil)fenil]amino)-1,2-dihidropirazín-2-ona	614,2	
154		5-(3-{2-terc-butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il}-2-(hidroximetil)fenil)-1-metil-3-{{4H,6H,7H-pirazolo[2,3-c][1,4]oxazín-2-ilamino)-1,2-dihidropiridín-2-ona	581,3	
155		5-(3-{2-terc-butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il}-2-(hidroximetil)fenil)-1-metil-3-{{5-(morfolín-4-ilcarbonil)piridín-2-il]amino)-1,2-dihidropiridín-2-ona	614,3	

nº	Estructura	Nombre	M+H m/z	IC ₅₀ de Btk (µmolar)
156		5-(3-{2-terc-butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il}-4-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-3-[(1-etil- ¹ H-pirazol-4-il)amino]-1-metil-1,2-dihidropirazín-2-ona	537,2	
157		5-(3-[2-terc-butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il]-2-(hidroximetil)fenil)-1-metil-3-[(5-metil- ¹ H-pirazol-3-il)amino]-1,2-dihidropiridín-2-ona	504,1	
158		5-(3-{2-terc-butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il}-2-(hidroximetil)fenil)-3-[(1-ciclopropil- ¹ H-pirazol-4-il)amino]-1-metil-1,2-dihidropirazín-2-ona	531,2	
159		5-(3-{2-terc-butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il}-4-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-3-[(1-etil- ¹ H-pirazol-3-il)amino]-1-metil-1,2-dihidropiridín-2-ona	536,2	
160		5-(3-{2-terc-butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il}-2-(hidroximetil)fenil)-1-metil-3-[[4-(morfolín-4-il)fenil]amino]-1,2-dihidropirazín-2-ona	586,2	
161		2-[3-(6-[[4-(1,4-dimetil-3-oxopiperazín-2-il)fenil]amino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazín-2-il)-2-metilfenil]-5-(piperidín-1-il)-2,3-dihidro- ¹ H-isoindol-1-ona	631,58	0,245

nº	Estructura	Nombre	M+H m/z	IC ₅₀ de Btk (µmolar)
162		3-[[4-(1,4-dimetil-3-oxopiperazín-2-il)fenil]amino]-1-metil-5-{2-metil-3-[7-oxo-2-(propán-2-il)-4H,5H,6H,7H-tieno[2,3-c]piridín-6-il]fenil}-1,2-dihidropirazín-2-ona	611,08	
163		5-(dimetilamino)-2-[2-(hidroximetil)-3-[1-metil-5-((5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazín-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il]fenil]-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-ona	540,3	
164		5-(3-{2-terc-butil-7-oxo-4H,5H,6H,7H-tieno[2,3-c]piridín-6-il}-2-metilfenil)-1-metil-3-[[4-(morfolín-4-ilcarbonil)fenil]amino]-1,2-dihidropirazín-2-ona	612,4	

Administración de compuestos de fórmula I

Los compuestos de la invención pueden administrarse mediante cualquier vía apropiada a la afección que debe tratarse. Entre las vías adecuadas se incluyen las vías oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intradérmica, intratecal y epidural), transdérmica, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal. Para el tratamiento inmunosupresor local, los compuestos pueden administrarse mediante administración intralesional, incluyendo la perfusión o de otro modo puesta en contacto del injerto con el inhibidor antes del trasplante. Se apreciará que la vía preferida puede variar con, por ejemplo, el estado del receptor. En el caso de que el compuesto se administre por vía oral, puede formularse en forma de píldora, cápsula, comprimido, etc. con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. En el caso de que el compuesto se administre por vía parenteral, puede formularse con un vehículo parenteral farmacéuticamente aceptable y en una forma inyectable de dosis unitaria, tal como se detalla posteriormente.

Una dosis para tratar los pacientes humanos puede encontrarse comprendida entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 1.000 mg de compuesto de fórmula I. Una dosis típica puede ser de entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 300 mg del compuesto. Puede administrarse una dosis una vez al día (QID), dos veces al día (BID), o más frecuentemente, dependiendo de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, incluyendo la absorción, distribución, metabolismo y excreción del compuesto particular. Además, los factores de toxicidad pueden incluir sobre la dosis y régimen de administración. En el caso de que se administre por vía oral, la píldora, cápsula o comprimido puede ingerirse diariamente o menos frecuentemente durante un periodo de tiempo especificado. El régimen puede repetirse durante varios ciclos de terapia.

Tratamiento con compuestos de fórmula I

Se dan a conocer y reivindican compuestos de fórmula I de la presente invención para la utilización en el tratamiento de un paciente humano o animal que sufre de una enfermedad o trastorno que aparece por el crecimiento, funcionamiento o comportamiento celular anormal asociado a la cinasa Btk, tal como un trastorno inmunitario, enfermedad cardiovascular, infección vírica, inflamación, cáncer, trastorno del metabolismo/endocrino o trastorno neurológico. Un paciente humano o animal que sufre de cáncer también puede tratarse con un compuesto para la utilización en el tratamiento según la presente invención tal como se ha definido anteriormente. De esta manera, el estado del paciente puede mejorarse o aliviarse.

Los compuestos de fórmula I pueden resultar útiles para el diagnóstico *in vitro* o para el tratamiento de células, organismos o estados patológicos asociados de mamífero, tal como la inflamación sistémica y local, las enfermedades inmunoinflamatorias, tales como la artritis reumatoide, la supresión inmunitaria, el rechazo del trasplante de órganos, las alergias, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, la dermatitis, el asma, el lupus

eritematoso sistémico, el síndrome de Sjögren, la esclerosis múltiple, el escleroderma/esclerosis sistémica, la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), la vasculitis por anticuerpos citoplasmáticos anti-neutrófilos (ANCA), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la soriasis y para efectos protectores generales de las articulaciones.

5 Entre los compuestos para la utilización en el tratamiento según la invención se incluyen tratar dichas enfermedades, tales como enfermedades artríticas, por ejemplo la artritis reumatoide, la artritis monoarticular, la osteoartritis, la artritis gotosa, la espondilitis, la enfermedad de Behcet, la sepsis, el choque séptico, el choque endotóxico, la sepsis Gram-negativa, la sepsis Gram-positiva y el síndrome del choque tóxico, el síndrome del daño multiorgánico secundario a septicemia, traumatismos o hemorragia; trastornos oftalmológicos, tales como la conjuntivitis alérgica, la conjuntivitis vernal, la uveítis y la oftalmopatía asociada al tiroides; el granuloma eosinófilico; los trastornos pulmonares o respiratorios, tales como el asma, la bronquitis crónica, la rinitis alérgica, RDS, la enfermedad inflamatoria pulmonar crónica (por ejemplo la enfermedad pulmonar obstructiva crónica), la silicosis, la sarcoidosis pulmonar, la pleuresía, la alveolitis, la vasculitis, el enfisema, la neumonía, la bronquiectasia y la toxicidad pulmonar del oxígeno; el daño por reperfusión del miocardio, cerebro o extremidades; las fibrosis, tal como la fibrosis quística; la formación de queloide o la formación de tejido cicatricial; la aterosclerosis; las enfermedades autoinmunitarias, tales como el lupus eritematoso sistémico (LES), la tiroiditis autoinmunitaria, la esclerosis múltiple, algunas formas de diabetes, el síndrome de Reynaud, y trastornos de rechazo del trasplante tales como GVHD y el rechazo del aloinjerto; la glomerulonefritis crónica; las enfermedades intestinales inflamatorias, tales como la enfermedad intestinal inflamatoria crónica (EIIIC), la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y la enterocolitis necrotizante; las dermatosis inflamatorias, tales como la dermatitis por contacto, la dermatitis atópica, la soriasis o la urticaria; la fiebre y las mialgias debidas a infección; los trastornos inflamatorios del sistema nervioso central o periférico, tales como la meningitis, la encefalitis y el daño a la médula cerebral o espinal debido a traumatismos menores; el síndrome de Sjögren; las enfermedades que implican diapedesis de los leucocitos; la hepatitis alcohólica; la neumonía bacteriana; las enfermedades mediadas por el complejo de antígeno-anticuerpo; el choque hipovolémico; la diabetes mellitus de tipo I, la hipersensibilidad aguda y retardada; los estados patológicos debidos a la discrasia y metástasis de los leucocitos; el daño térmico; los síndromes asociados a la transfusión de granulocitos, y la toxicidad inducida por citoquinas.

30 Compuestos para la utilización en el tratamiento según la invención incluye además el tratamiento de cáncer seleccionado de entre los cánceres de mama, ovario, cérvix, próstata, testículo, tracto genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), el carcinoma de células pequeñas, el adenocarcinoma pulmonar, el adenocarcinoma de hueso, colon, adenoma, páncreas o tiroides, carcinoma folicular, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma de hígado y conductos biliares, carcinoma de riñón, linfoma pancreático, trastornos mieloides, de células pilosas, de la cavidad bucal, nasofaríngeo, faríngeo, de labio, de lengua, de boca, de intestino delgado, de colon-recto, del intestino grueso, del recto, del cerebro y el sistema nervioso central, leucemia de Hodgkin, de bronquio, de tiroides, de hígado y de conducto biliar intrahepático, hepatocelular, gástrico, glioma/glioblastoma, endometrial, melanoma, de riñón y de pelvis renal, de vejiga urinaria, del cuerpo uterino, del cérvix uterino, mieloma múltiple, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica, leucemia mielóide, de la cavidad oral y de la faringe, linfoma no de Hodgkin, melanoma y adenoma de colon vellosos.

45 Los compuestos para la utilización en el tratamiento según la invención pueden presentar utilidad en el tratamiento de sujetos que han sufrido o pueden sufrir daño por reperfusión, es decir, el daño resultante de situaciones en las que un tejido u órgano experimenta un periodo de isquemia seguido de reperfusión. El término "isquemia" se refiere a la anemia localizada en el tejido debida a la obstrucción del flujo de entrada de sangre arterial. La isquemia transitoria seguida de reperfusión típicamente resulta en la activación y transmigración de los neutrófilos a través del endotelio de los vasos sanguíneos en el área afectada. La acumulación de neutrófilos activados a su vez resulta en la generación de metabolitos de oxígeno reactivo, que dañan componentes del tejido u órgano afectado. Este fenómeno de "daño por reperfusión" se asocia comúnmente a condiciones tales como el ictus vascular (incluyendo la isquemia global y focal), el choque hemorrágico, la isquemia o el infarto miocárdico, el trasplante de órgano y el vasoespasmo cerebral. A título ilustrativo, el daño por reperfusión se produce al final de los procedimientos de derivación cardiaca o durante el fallo cardiaco, cuando el corazón, una vez se ha bloqueado la recepción de sangre en el mismo, empieza a reperfundirse. Se espera que la inhibición de la actividad de Btk pueda resultar en menos daño por reperfusión en dichas situaciones.

Formulaciones farmacéuticas

60 Con el fin de utilizar un compuesto de la presente invención para el tratamiento terapéutico de mamíferos, incluyendo seres humanos, normalmente se formula según la práctica farmacéutica estándar como composición farmacéutica. Según el presente aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

65 Una formulación típica se prepara mediante la mezcla de un compuesto de la presente invención y un portador,

diluyente o excipiente. Los portadores, diluyentes y excipientes adecuados son bien conocidos por el experto en la materia y entre ellos se incluyen materiales tales como los carbohidratos, las ceras, los polímeros solubles en agua y/o hinchables, materiales hidrofílicos o hidrofóbicos, gelatina, aceites, solventes, agua y similares. El portador, diluyente o excipiente particular utilizado dependerá de los medios y propósito para el que se está utilizando el compuesto de la presente invención. Los solventes generalmente se seleccionan basados en solventes reconocidos por el experto en la materia como seguros (GRAS) para la administración en un mamífero. En general, los solventes seguros son solventes acuosos no tóxicos, tales como agua y otros solventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Entre los solventes acuosos adecuados se incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo PEG 400, PEG 300), etc. y mezclas de los mismos. Las formulaciones pueden incluir además uno o más tampones, agentes estabilizadores, surfactantes, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificadores, glidantes, adyuvantes de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes y otros aditivos que es conocido que proporcionan una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) o ayudan en la preparación del producto farmacéutico (es decir, un medicamento).

Las formulaciones pueden prepararse utilizando procedimientos convencionales de disolución y mezcla. Por ejemplo, se disuelve la sustancia farmacológica en masa (es decir, el compuesto de la presente invención o forma estabilizada del compuesto (por ejemplo un complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente de acomplejamiento conocido)) en un solvente adecuado en presencia de uno o más de los excipientes indicados anteriormente. El compuesto de la presente invención típicamente se formula en formas de administración farmacéutica con el fin de proporcionar una dosis fácilmente controlable del fármaco y para permitir el cumplimiento por parte del paciente del régimen prescrito.

La composición (o formulación) farmacéutica para la aplicación puede encontrarse envasada de una diversidad de maneras según el método utilizado para administrar el fármaco. Generalmente, un artículo para la distribución incluye un recipiente en el interior del cual se ha depositado la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los recipientes adecuados son bien conocidos por el experto en la materia y entre ellos se incluyen materiales tales como botellas (de plástico y de vidrio), sobres, ampollas, bolsas de plástico, cilindros metálicos y similares. El recipiente puede incluir además un conjunto a prueba de manipulación que evite el acceso no deseado al contenido del envase. Además, sobre el recipiente se ha aplicado una etiqueta que describe el contenido del recipiente. La etiqueta también puede incluir advertencias adecuadas.

Las formulaciones farmacéuticas de los compuestos de la presente invención pueden prepararse para diversas vías y tipos de administración. Por ejemplo, un compuesto de fórmula I con el grado deseado de pureza puede mezclarse opcionalmente con diluyentes, portadores excipientes o estabilizadores farmacéuticamente aceptables (Remington's Pharmaceutical Sciences, 16a edición, Osol A., editor, 1980) en forma de una formulación liofilizada, polvos molidos o una solución acuosa. La formulación puede llevarse a cabo mediante mezcla a temperatura ambiente al pH apropiado y al grado deseado de pureza, con portadores fisiológicamente aceptables, es decir portadores que no resultan tóxicos a los receptores a las dosis y concentraciones utilizadas. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y concentración del compuesto, aunque puede ser de entre aproximadamente 3 y aproximadamente 8. La formulación en un tampón de acetato a pH 5 es una forma de realización adecuada.

El compuesto habitualmente se almacena en forma de una composición sólida, una formulación liofilizada o en forma de una solución acuosa.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan, se dosifican y se administran convenientemente de una manera, es decir, las cantidades, las concentraciones, los regímenes, el curso, los vehículos y la vía de administración, consistente con la buena práctica médica. Entre los factores para la consideración en el presente contexto se incluyen el trastorno particular bajo tratamiento, el mamífero particular bajo tratamiento, el estado clínico del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de administración del agente, el método de administración, la programación de la administración y otros factores conocidos por el profesional médico. La "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto que debe administrarse estará gobernada por dichas consideraciones y es la cantidad mínima necesaria para aliviar o tratar el trastorno hiperproliferativo.

Como proposición general, la cantidad farmacéuticamente eficaz inicial del inhibidor administrado por vía parenteral por cada dosis se encontrará comprendida en el intervalo de entre aproximadamente 0,01 y 100 mg/kg, es decir, de entre aproximadamente 0,1 y 20 mg/kg de peso corporal del paciente al día, siendo el intervalo inicial típico de compuesto utilizado de entre 0,3 y 15 mg/kg/día.

Los diluyentes, portadores, excipientes y estabilizadores aceptables no resultan tóxicos para los receptores a las dosis y concentraciones utilizadas, y entre ellos se incluyen tampones tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes, incluyendo el ácido ascórbico y la metionina; conservantes (tales como el cloruro de octadecildimetilbencilamonio; cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; fenol, alcohol butílico o bencilico; alquilparabenos, tales como metil- o propil-parabeno; catecol, resorcinol, ciclohexanol, 3-pentanol y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 residuos); proteínas,

tales como albúmina sérica, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrofílicos, tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos, tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos, incluyendo glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes, tales como EDTA; azúcares, tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones formadores de sal, tales como sodio; complejos metálicos (por ejemplo complejos de Zn-proteína) y/o surfactantes no iónicos, tales como TWEENTM, PLURONICSTM o polietilenglicol (PEG). Los principios farmacéuticos activos también pueden atraparse en microcápsulas preparadas, por ejemplo, mediante técnicas de coacervado o mediante polimerización interfacial, por ejemplo hidroximetilcelulosa o microcápsulas de gelatina y microcápsulas de poli(metilmetacrilato), respectivamente, en sistemas coloidales de administración de fármaco (por ejemplo liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Dichas técnicas se dan a conocer en Remington's Pharmaceutical Sciences, 16a edición, Osol A., editor, 1980.

Pueden prepararse preparaciones de liberación sostenida de compuestos de fórmula I. Entre los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida se incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen un compuesto de fórmula I, las matrices del cual se encuentra en forma de artículos conformados, por ejemplo películas o microcápsulas. Entre los ejemplos de matrices de liberación sostenida se incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(2-hidroxietil-metacrilato) o poli(alcohol vinílico)), poliláctidos (patente US nº 3.773.919), copolímeros de ácido L-glutámico y gamma-etil-L-glutamato, etileno-acetato de vinilo no degradable, copolímeros degradables de ácido láctico-ácido glicólico tales como Lupron DepotTM (microesferas inyectables compuestas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprólido) y ácido poli-D-(-)-3-hidroxibutírico.

Entre las formulaciones se incluyen aquellas adecuadas para las vías de administración detalladas en la presente memoria. Las formulaciones pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquier de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Las técnicas y formulaciones generalmente se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Entre dichos métodos se incluyen la etapa de asociar el principio activo con el portador constituido por uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociado uniforme e íntimamente el principio activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos y después, en caso necesario, conformando el producto.

Las formulaciones de un compuesto de fórmula I adecuados para la administración oral pueden prepararse en forma de unidades discretas, tales como píldoras, cápsulas, sobres o comprimidos, conteniendo cada una una cantidad predeterminada de un compuesto de fórmula I. Pueden prepararse comprimidos mediante compresión en un aparato adecuado el principio activo en forma de flujo libre, tal como unos polvos o gránulos, mezclados opcionalmente con un ligante, lubricante, diluyente inerte, conservante, o agente activo en superficie o dispersante. Pueden prepararse comprimidos moldeados mediante moldeo en un aparato adecuado de una mezcla del principio activo en polvo humectado con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden opcionalmente recubrirse o ranurarse y opcionalmente se formulan de manera que proporcionen una liberación lenta o controlada del principio activo a partir de las mismas. Para el uso oral pueden prepararse comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, por ejemplo cápsulas de gelatina, jarabes o elixires. Las formulaciones de compuestos de fórmula I destinada al uso oral pueden prepararse según cualquier método conocido de la técnica de preparación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes, incluyendo agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación comestible. Los comprimidos que contienen el principio activo mezclado con un excipiente farmacéuticamente aceptable no tóxico que resulta adecuado para la preparación de comprimidos resultan aceptables. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o de sodio, lactosa, fosfato de calcio o de sodio, agentes de granulación y desintegrantes, tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes ligantes, tales como almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar no recubiertos o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas, incluyendo el microencapsulado para retardar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y de esta manera proporcionar una acción sostenida durante un periodo más prolongado. Por ejemplo puede utilizarse un material de retardo temporal, tal como monoestearato de glicerilo o distereato de glicerilo, solo o con una cera.

Para el tratamiento de ojos u otros tejidos externos, por ejemplo la boca y la piel, las formulaciones preferentemente se aplican en forma de pomada o crema tópica que contiene el ingrediente o principios activos en una cantidad de entre, por ejemplo, 0,075% y 20% p/p. En el caso de que se formule en una pomada, los principios activos pueden utilizarse con una base de pomada parafínica o miscible en agua. Alternativamente, los principios activos pueden formularse en una crema con una base crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base crema puede incluir un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol con dos o más grupos hidroxilo, tal como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir deseablemente un compuesto que potencia la absorción o la penetración del principio activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Entre los ejemplos de dichos intensificadores de la penetración dérmica se incluyen el dimetilsulfóxido y análogos relacionados. La fase aceitosa de las emulsiones de la presente invención puede estar constituida de ingredientes conocidos de una manera conocida. Aunque la fase

puede comprender meramente un emulsionante, deseablemente comprende una mezcla de por lo menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con tanto una grasa como un aceite. Preferentemente se incluye un emulsionante hidrofílico conjuntamente con un emulsionante lipofílico que actúa como estabilizador. También resulta preferido incluir tanto un aceite como una grasa. Conjuntamente, el emulsionante o emulsionantes con o sin uno o más estabilizadores constituyen la denominada cera emulsionante, y la cera conjuntamente con el aceite y la grasa constituyen la denominada base de pomada emulsionante que forma la fase dispersada aceitosa de las formulaciones de crema. Entre los emulsionantes y estabilizadores de emulsión adecuados para la utilización en la formulación se incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetoestearílico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y laurilsulfato sódico.

Las suspensiones acuosas de los compuestos de fórmula I contienen materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la preparación de suspensiones acuosas. Entre dichos excipientes se incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa sódica, croscarmelosa, povidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia, y agentes dispersantes o humectantes, tales como un fosfátido natural (por ejemplo lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileño con un ácido graso (por ejemplo estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo monooleato de polioxietilén-sorbitán). La suspensión acuosa puede contener además uno o más conservantes, tal como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, tal como sacarosa o sacarina.

Las composiciones farmacéuticas de compuestos de fórmula I puede encontrarse en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginoso inyectable estéril. Dicha suspensión puede formularse según la técnica conocida utilizando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, tal como una solución en 1,3-butanodiol, o preparada en forma de unos polvos liofilizados. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden utilizarse se encuentran el agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, pueden utilizarse convencionalmente aceites fijos estériles a modo de solvente o medio de suspensión. Con este fin puede utilizarse cualquier aceite fijo suave, incluyendo mono- o di-glicéridos sintéticos. Además, de manera similar en la preparación de inyectables pueden utilizarse ácidos grasos tales como el ácido oleico.

La cantidad de principio activo que puede combinarse con el material portador para producir una forma de dosificación única variará según el huésped tratado y el modo de administración particular. Por ejemplo, una formulación de liberación retardada destinada a la administración oral en el ser humano puede contener aproximadamente 1 a 1.000 mg de material activo mezclados con una cantidad apropiada y conveniente de material portador que puede variar entre aproximadamente 5% y aproximadamente 95% de las composiciones totales (peso:peso). La composición farmacéutica puede prepararse para proporcionar cantidades fácilmente medibles para la administración. Por ejemplo, una solución acuosa destinada a la infusión intravenosa puede contener entre aproximadamente 3 y 500 µg del principio activo por cada mililitro de la solución con el fin de que puede realizarse la infusión de un volumen adecuado a una tasa de aproximadamente 30 ml/h.

Entre las formulaciones adecuadas para la administración parenteral se incluyen las soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y soluciones que convierten la formulación en isotónica con la sangre del receptor deseado, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

Entre las formulaciones adecuadas para la administración tópica en el ojo se incluyen además gotas oculares en las que el principio activo se disuelve o se suspende en un portador adecuado, especialmente un solvente acuoso para el principio activo. El principio activo preferentemente se encuentra presente en dichas formulaciones a una concentración de entre aproximadamente 0,5% y 20% p/p, por ejemplo de entre aproximadamente 0,5% y 10% p/p, por ejemplo de aproximadamente 1,5% p/p.

Entre las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca se incluyen pastillas que comprenden el principio activo en una base saborizada, habitualmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia, y enjuagues bucales que comprenden el principio activo en un portador líquido adecuado.

Las formulaciones para la administración rectal pueden presentarse en forma de un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.

Las formulaciones adecuadas para la administración intrapulmonar o nasal presentan un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de entre 0,1 y 500 micrómetros (incluyendo tamaños de partícula en un intervalo de entre 0,1 y 500 micrómetros en incrementos micrométricos tales como 0,5, 1, 30 micrómetros, 35 micrómetros, etc.), que se administran mediante inhalación rápida a través de los conductos nasales o mediante inhalación por la boca de

manera que alcancen los sacos alveolares. Entre las formulaciones adecuadas se incluyen soluciones acuosas o aceitosas del principio activo. Las formulaciones adecuadas para la administración de aerosol o polvos secos pueden prepararse siguiendo métodos convencionales y pueden administrarse con otros agentes terapéuticos, tales como compuestos utilizados anteriormente en el tratamiento o profilaxis de trastornos tales como los indicados posteriormente.

Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de spray que contienen, además del principio activo, portadores que es conocido en la técnica que resultan apropiados.

Las formulaciones pueden envasarse en recipientes unidos o multidosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en un estado seco por congelación (lío-filizado) que requiere únicamente la adición del portador líquido estéril, por ejemplo agua, para la inyección inmediatamente antes de la utilización. Se preparan soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo anteriormente indicado. Son formulaciones de dosificación unitaria preferentes las que contienen una dosis diaria o una subdosis diaria unitaria, tal como se ha indicado anteriormente en la presente memoria, o una fracción apropiada de las mismas, del principio activo.

La invención proporciona además composiciones veterinarias que comprenden por lo menos un principio activo tal como se ha definido anteriormente conjuntamente con un portador veterinario para el mismo. Los portadores veterinarios son materiales útiles para el objetivo de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que de otra manera resultarían inertes o aceptables en la técnica veterinaria y que son compatibles con el principio activo. Estas composiciones veterinarias pueden administrarse por vía parenteral, oral o por cualquier otra vía deseada.

Terapia de combinación

Los compuestos de fórmula I pueden utilizarse solos o en combinación con otros agentes terapéuticos para la utilización en el tratamiento de una enfermedad o trastorno descrito en la presente memoria, tal como la inflamación o un trastorno hiperproliferativo (por ejemplo el cáncer). En determinadas formas de realización, se combina un compuesto de fórmula I en una formulación de combinación farmacéutica, o régimen de dosificación en forma de terapia de combinación, con un segundo compuesto terapéutico que presenta propiedades antiinflamatorias o antihiperproliferativas o que resulta útil para tratar una inflamación, trastorno de la respuesta inmunitaria o trastorno hiperproliferativo (por ejemplo el cáncer). El segundo agente terapéutico puede ser un agente antiinflamatorio NSAID. El segundo agente terapéutico puede ser un agente quimioterápico. El segundo compuesto de la formulación de combinación o régimen de dosificación farmacéutico preferentemente presenta actividades complementarias a las del compuesto de fórmula I de manera que no se afectan adversamente entre sí. Dichos compuestos se encuentran convenientemente presentes en combinación en cantidades que resultan eficaces para el propósito deseado. En una forma de realización, una composición de la presente invención comprende un compuesto de fórmula I o un estereoisómero, tautómero, solvato, metabolito o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, en combinación con un agente terapéutico tal como un NSAID.

La terapia de combinación puede administrarse en un régimen simultáneo o secuencial. Al administrarse secuencialmente, la combinación puede administrarse en dos o más administraciones. La administración combinada incluye la coadministración, utilizando formulaciones separadas o una única formulación farmacéutica, y la administración consecutiva en cualquier orden, en la que preferentemente existe un periodo de tiempo en el que ambos (o todos) los agentes activos ejercen simultáneamente sus actividades biológicas.

Las dosis adecuadas de cualquiera de los agentes coadministrados anteriormente indicados son las utilizadas actualmente y pueden rebajarse gracias a la acción combinada (sinergia) del agente nuevamente identificado y otros agentes o tratamientos terapéuticos.

La terapia de combinación puede proporcionar "sinergia" y demostrar ser "sinérgico", es decir, el efecto alcanzado al utilizar conjuntamente los principios activos es superior a la suma de los efectos que resulta de utilizar los compuestos separadamente. Puede alcanzarse un efecto sinérgico en el caso de que los principios activos: (1) se coformulen y administren simultáneamente en una formulación combinada de dosis única, (2) se administren alternadamente o en paralelo como formulaciones separadas, o (3) mediante algún otro régimen. Al administrarse en terapia alternada, puede conseguirse un efecto sinérgico al administrar los compuestos secuencialmente, por ejemplo mediante inyecciones diferentes en jeringas separadas, píldoras o cápsulas separadas, o infusiones separadas. En general, durante la terapia alternativa, una dosis eficaz de cada principio activo se administra secuencialmente, es decir, en serie, mientras que en la terapia de combinación, se administran conjuntamente dosis eficaces de dos o más principios activos.

En una forma de realización particular de terapia, un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero, tautómero, solvato, metabolito o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, puede combinarse con otros agentes terapéuticos, hormonales o de anticuerpos, tales como los indicados en la presente memoria, así como en

combinación con terapia quirúrgica y radioterapia. De esta manera, las terapias de combinación según la presente invención comprenden la administración de por lo menos un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero, tautómero, solvato, metabolito o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos, y la utilización de por lo menos otro método de tratamiento del cáncer. Las cantidades del compuesto o compuestos de fórmula I y el otro u otros agentes terapéuticos farmacéuticamente activos y los tiempos relativos de administración se seleccionarán con el fin de conseguir el efecto terapéutico combinado deseado.

Metabolitos de compuestos de fórmula I

Se describen además productos metabólicos *in vivo* de fórmula I descritos en la presente memoria. Dichos productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, corte enzimático y similares, del compuesto administrado.

Los productos metabolitos típicamente se identifican mediante la preparación de un compuesto de la invención marcado con un isótopo radioactivo (por ejemplo ^{14}C o ^3H), administrándolo por vía parenteral en una dosis detectable (por ejemplo superior a aproximadamente 0,5 mg/kg) en un animal, tal como una rata, ratón, cobaya, mono o ser humano, permitiendo suficiente tiempo para que se produzca el metabolismo (típicamente entre aproximadamente 30 segundos y 30 horas) y aislando sus productos de conversión a partir de orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos son fáciles de aislar ya que se encuentran marcados (otros se aíslan mediante la utilización de anticuerpos capaces de unirse a epítomos de unión supervivientes en el metabolito). Las estructuras del metabolito se determinan de manera convencional, por ejemplo mediante análisis de EM, CL/EM o RMN. En general, el análisis de los metabolitos se lleva a cabo de la misma manera que los estudios convencionales de metabolismo de los fármacos bien conocidos por el experto en la materia. Los productos metabolitos, con la condición de que no se observen de otra manera *in vivo*, resultan útiles en ensayos diagnósticos para la administración terapéutica de los compuestos de la invención.

Artículos manufacturados

En otra forma de realización de la invención se proporciona un artículo manufacturado o "kit" que contiene materiales útiles para el tratamiento de las enfermedades y trastornos indicados anteriormente. En una forma de realización, el kit comprende un recipiente que comprende un compuesto de fórmula I o un estereoisómero, tautómero, solvato, metabolito o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable de los mismos. El kit puede comprender además una etiqueta o impreso en el paquete sobre o asociado al recipiente. La expresión "impreso en el paquete" se utiliza para referirse a instrucciones habitualmente incluidas en paquetes comerciales de productos terapéuticos, que contienen información sobre las indicaciones, uso, dosis, administración, contraindicaciones y/o advertencias referentes a la utilización de dichos productos terapéuticos. Entre los recipientes adecuados se incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas, paquetes blíster, etc. El recipiente puede formarse a partir de una diversidad de materiales, tales como vidrio o plástico. El recipiente puede contener un compuesto de fórmula I o una formulación del mismo que resulta eficaz para tratar la condición y puede disponer de un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente puede ser una bolsa de solución intravenosa o un vial con un tapón perforable con una aguja de inyección hipodérmica). Por lo menos un agente activo en la composición es un compuesto de fórmula I. La etiqueta o impreso en el paquete indica que la composición se utiliza para tratar la condición de elección, tal como el cáncer. Además, la etiqueta o impreso en el paquete puede indicar que el paciente que debe tratarse presenta un trastorno, tal como un trastorno hiperproliferativo, neurodegeneración, hipertrofia cardíaca, dolor, migraña o una enfermedad o sucesos neurotraumático. En una forma de realización, la etiqueta o impreso en el paquete indica que la composición que comprende un compuesto de fórmula I puede utilizarse para tratar un trastorno que resulta del crecimiento celular anormal. La etiqueta o impreso en el paquete puede indicar además que la composición puede utilizarse para tratar otros trastornos. Alternativamente, o adicionalmente, el artículo manufacturado puede comprender además un segundo recipiente que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (ABPI), solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Puede incluir además otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringas.

El kit puede comprender además instrucciones para la administración del compuesto de fórmula I y, en caso de encontrarse presente, la segunda formulación farmacéutica. Por ejemplo, en el caso de que el kit comprenda una primera composición que comprende un compuesto de fórmula I y una segunda formulación farmacéutica, el kit puede comprender además instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de la primera y segunda composiciones farmacéuticas en un paciente que lo requiere.

En otra forma de realización, los kits resultan adecuados para la administración de formas orales sólidas de un compuesto de fórmula I, tales como comprimidos o cápsulas. Dicho kit preferentemente incluye varias dosis unitarias. Entre dichos kits pueden incluirse una tarjeta con las dosis ordenadas en el orden de su uso deseado. Un ejemplo de dicho kit es un "paquete blíster". Los paquetes blíster son bien conocidos de la industria de envasado y son ampliamente utilizados para envasar formas de administración unitaria farmacéuticas. Si se desea, puede proporcionarse una ayuda mnemotécnica, por ejemplo en forma de números, letras u otros marcados o con un calendario insertado, que se refiere a días en el programa de tratamiento en el que pueden administrarse las dosis.

Según una forma de realización, un kit puede comprender: (a) un primer recipiente con un compuesto de fórmula I contenido en el mismo, y opcionalmente (b) un segundo recipiente con una segunda formulación farmacéutica contenida en el mismo, en el que la segunda formulación farmacéutica comprende un segundo compuesto con actividad antihiperproliferativa. Alternativamente, o adicionalmente, el kit puede comprender además un tercer recipiente que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (ABPI), solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Puede incluir además otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringas.

En otras formas de realización determinadas en las que el kit comprende una composición de fórmula I y un segundo agente terapéutico, el kit puede comprender un recipiente para contener las composiciones separadas, tal como una botella dividida o un paquete de aluminio dividido; sin embargo, las composiciones separadas también pueden encontrarse contenidas dentro de un único recipiente no dividido. Típicamente, el kit comprende instrucciones para la administración de los componentes separados. La forma de kit resulta particularmente ventajosa en el caso de que los componentes separados se administren preferentemente en formas de administración diferentes (por ejemplo oral y parenteral), se administren a intervalos de administración diferentes o en el caso de que el médico prescriptor desee la titulación de los componentes individuales de la combinación.

Preparación de compuestos de fórmula I

Los compuestos de fórmula I pueden sintetizarse mediante rutas sintéticas que incluyen procedimientos análogos a los bien conocidos de la técnica química, en particular a la luz de la descripción contenida en la presente memoria, y aquellos para otros heterociclos descritos en: Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, editores: Katritzky y Rees, Elsevier, 1997, por ejemplo el volumen 3; Liebigs Annalen der Chemie 9:1910-16, 1985; Helvetica Chimica Acta 41:1052-60, 1958; Arzneimittel-Forschung 40(12):1328-31, 1990, cada uno de los cuales se incorpora expresamente como referencia. Los materiales de partida se encuentran generalmente disponibles de proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) o se preparan fácilmente utilizando métodos bien conocidos por el experto en la materia (por ejemplo se preparan mediante métodos descritos generalmente en Louis F. Fieser y Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-23, Wiley, N.Y. (1967-2006 ed.) o Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, incluyendo los suplementos (también disponibles a través de la base de datos en línea de Beilstein).

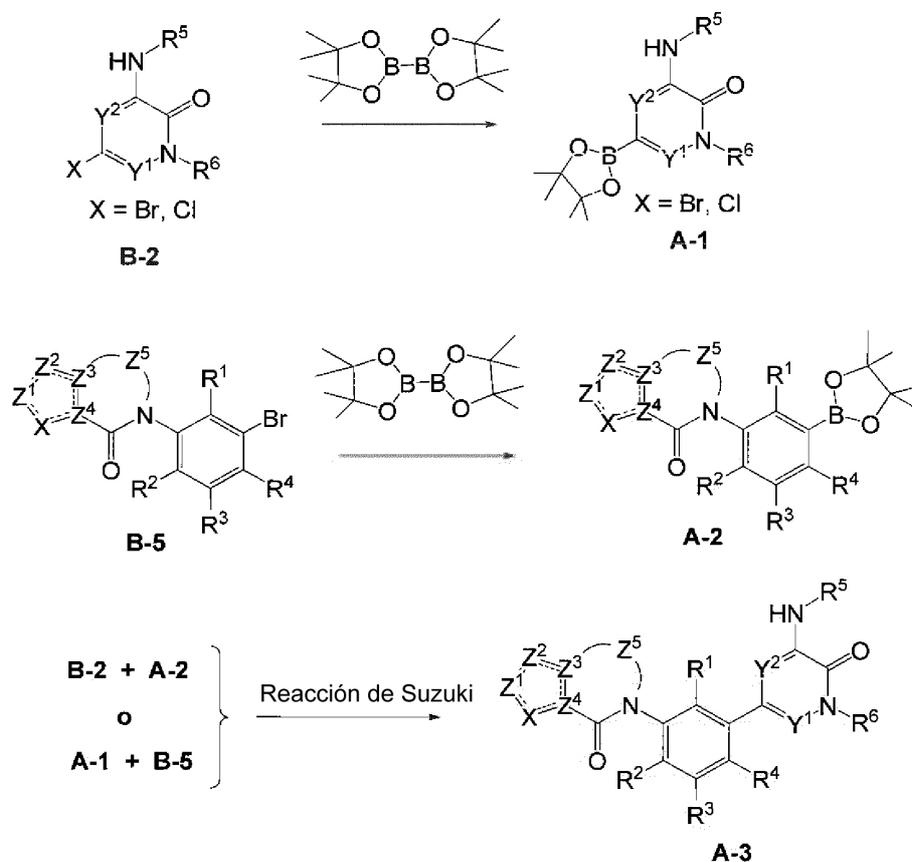
Las transformaciones de química sintética y metodologías de grupo protector (protección y desprotección) útiles para la síntesis de compuestos de fórmula I y los reactivos y productos intermedios necesarios son conocidos de la técnica y entre ellos se incluyen, por ejemplo, los indicados en R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, 1989; T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3a ed., John Wiley and Sons, 1999, y L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1995, y ediciones posteriores de los mismos.

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse individualmente o como bibliotecas de compuestos que comprenden por lo menos 2, por ejemplo 5 a 1.000 compuestos, o 10 a 100 compuestos. Pueden prepararse bibliotecas de compuestos de fórmula I mediante un enfoque combinatorial de 'división y mezcla' o mediante múltiples síntesis paralelas utilizando reacciones en fase solución o en fase sólida, mediante procedimientos conocidos por el experto en la materia. De esta manera, según un aspecto adicional de la invención se proporciona una biblioteca de compuestos que comprende por lo menos 2 compuestos, o sales farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Las figuras y los ejemplos proporcionan métodos ejemplificativos para preparar compuestos de fórmula I. El experto en la materia apreciará que pueden utilizarse otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos de fórmula I. Aunque se ilustran materiales de partida y reactivos específicos y se comentan en las figuras y Ejemplos, pueden sustituirse por otros materiales de partida y reactivos fácilmente con el fin de proporcionar una diversidad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos ejemplificativos preparados mediante los métodos descritos pueden modificarse adicionalmente a la luz de la presente exposición utilizando reacciones convencionales bien conocidas por el experto en la materia.

Para la preparación de compuestos de fórmula I, puede resultar necesaria la protección de funcionalidades remotas (por ejemplo aminas primarias o secundarias) de los intermediarios. La necesidad de dicha protección variará según la naturaleza de la funcionalidad remota y las condiciones de los métodos de preparación. Entre los grupos protectores de amino adecuados se incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxycarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetileno carbonilo (Fmoc). La necesidad de dicha protección será fácilmente determinada por el experto en la materia. Para una descripción general de los grupos protectores y su utilización, ver T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Procedimiento general A: acoplamiento de Suzuki



- 5 La reacción de acoplamiento de tipo Suzuki resulta útil para formar enlaces carbono-carbono para unir los anillos de los compuestos de fórmula I e intermediarios, tales como A-3 (Suzuki, Pure Appl. Chem. 63:419-422, 1991; Miyaura y Suzuki, Chem. Reviews 95(7):2457-2483, 1979; Suzuki, J. Organometal. Chem. 576:147-168, 1999). El acoplamiento de Suzuki es una reacción de acoplamiento cruzado mediada por paladio de un halo de arilo, tal como B-2 o B-5, con un ácido borónico, tal como A-1 o A-2. Por ejemplo, B-2 puede combinarse con aproximadamente 1,5 equivalentes de 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) y disolverse en aproximadamente 3 equivalentes de carbonato sódico en forma de una solución 1 molar en agua y un volumen igual de acetonitrilo. Se añade una cantidad catalítica, o superior, de un reactivo de paladio de valencia baja, tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II). En algunos casos se utiliza acetato de potasio en lugar de carbonato sódico para ajustar el pH de la capa acuosa. A continuación, la reacción se calienta hasta aproximadamente 140°C a 150°C bajo presión en un reactor de microondas, tal como el Biotage Optimizer (Biotage, Inc.) durante 10 a 30 minutos. Se extrae el contenido con acetato de etilo u otro solvente orgánico. Tras la evaporación de la capa orgánica, puede purificarse el éster de boro A-1 sobre sílice o mediante HPLC de fase inversa. Los sustituyentes Y^1 , Y^2 , R^5 y R^6 son tal como se ha definido o formas protegidas o precursores de los mismos. De manera similar, el intermediario bromuro B-5 puede boronarse para obtener A-2. Los sustituyentes Y^1 , Y^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 y X son tal como se ha definido, o formas protegidas o precursores de los mismos.

El acoplamiento de Suzuki de B-2 y A-2, o de A-1 y B-5, proporciona un compuesto de fórmula I o el intermediario A-3. El éster (o ácido) borónico (1,5 eq.) A-1 o A-2 y se añade un catalizador de paladio tal como cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,05 eq.) a la mezcla de intermediario halo (1 eq.) B-2 o B-5 en acetonitrilo y solución acuosa 1 M de carbonato sódico (igual volumen que acetonitrilo). La mezcla de reacción se calienta hasta aproximadamente 150°C en un microondas durante aproximadamente 15 min. La CL/EM indica en qué momento se ha completado la reacción. Se añade agua a la mezcla y el producto precipitado se filtra y se purifica mediante HPLC, rindiendo el producto A-3. Los sustituyentes R^1 , R^2 , R^4 pueden ser R^1 , R^2 y R^4 , tal como se ha definido, o formas protegidas o precursores de los mismos.

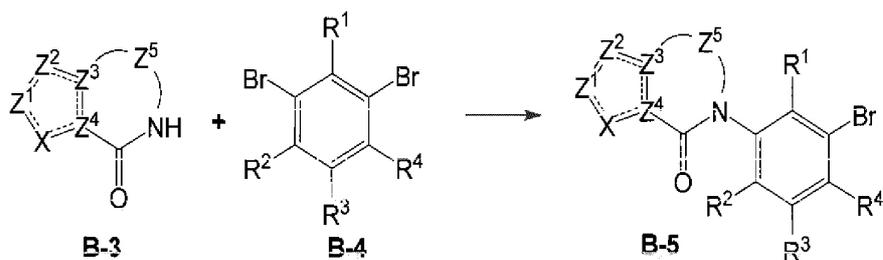
30 Puede utilizarse una diversidad de catalizadores de paladio durante la etapa de acoplamiento de Suzuki. Pueden utilizarse diversos catalizadores de Pd(II) y Pd(0) de valencia baja en la reacción de acoplamiento de Suzuki, incluyendo $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{t-Bu})_3$, $\text{PdCl}_2 \text{ dppf}$, CH_2Cl_2 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{OAc})/\text{PPh}_3$, $\text{Cl}_2\text{Pd}[(\text{Pet}_3)]_2$, $\text{Pd}(\text{DIPHOS})_2$, $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{Bipy})$, $[\text{PdCl}(\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{PPh}_2)]_2$, $\text{Cl}_2\text{Pd}[\text{P}(\text{o-tol})_3]_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P}(\text{o-tol})_3$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P}(\text{furilo})_3$, $\text{Cl}_2\text{Pd}[\text{P}(\text{furilo})_3]_2$,

Cl₂Pd(PMePh₂)₂, Cl₂Pd[P(4-F-Ph)₃]₂, Cl₂Pd(P(C₆F₅)₃)₂, Cl₂Pd[P(2-COOH-Ph)(Ph)₂]₂, Cl₂Pd[P(4-COOH-Ph)(Ph)₂]₂, y los catalizadores de Pd encapsulados EnCat™ 30, Pd EnCat™ TPP30 y Pd(II)EnCat™ BINAP30 (documento n° US 2004/0254066).

5 Procedimiento general B: reacción de Buchwald



La reacción de Buchwald resulta útil para aminorar los intermediarios 6-bromo B-1 (Wolf y Buchwald, Org. Synth. Coll. 10:423, 2004; Paul et al., Jour. Amer. Chem. Soc. 116:5969-5970, 1994). A una solución de intermediario halo B-1 en DMF se añadió la amina apropiada R⁵-NH₂ (200% molar), Cs₂CO₃ (50% molar), Pd₂(dba)₃ (5% molar) y Xantphos (10% molar). La reacción se calentó a aproximadamente 110°C bajo presión en un reactor de microondas Biotage optimizer durante aproximadamente 30 minutos. La solución resultante se concentró al vacío, proporcionando B-2. Pueden resultar útiles otros catalizadores de paladio y ligandos de fosfina.



También pueden prepararse intermediarios de N-aryl-amida B-5 bajo condiciones de Buchwald con intermediarios de amida cíclica B-3 y bromuros de arilo B-4.

La figura 1 muestra una ruta sintética ejemplificativa para preparar los compuestos de fórmula I 8 que implica una reacción de Buchwald para acoplar una pirolona bicíclica 4 con un metil- o hidroximetil-benceno 5, rindiendo el intermediario 6, seguido de reacciones de Suzuki sucesivas para preparar un boronato 7 y acoplarlo con una bromopiridona o -pirazinona 2, o una única reacción de Suzuki para acoplar 6 con un boronato de piridona o pirazinona 3. La bromopiridona o -pirazinona 2 puede prepararse mediante una reacción de Buchwald de una dibromo-piridona o -pirazinona con una amina heterocíclica o una anilina. Los boronatos de piridona o pirazinona 3 pueden prepararse mediante reacciones de Suzuki de 2 con un diboronato.

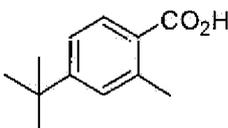
La figura 2 muestra una ruta sintética ejemplificativa para preparar compuestos de fórmula I 8 que implica ensamblar la pirolona bicíclica en un derivado bromoanilina, proporcionando un bromuro que puede utilizarse en las funciones delineadas en la figura 1.

La figura 3 muestra una ruta sintética ejemplificativa para preparar compuestos de fórmula I 8 que implica ensamblar la pirolona bicíclica en el derivado amino del resto de la molécula 12.

Ejemplos

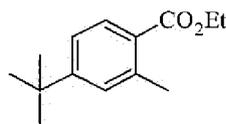
Ejemplo 101

Ejemplo 101a: ácido 4-terc-butil-2-metilbenzoico 101a



Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con tetrametiletilén-diamina (5,6 ml, 37 mmoles) en THF (34 ml). Tras enfriar la mezcla a -92°C (baño de N₂(liq.)/CH₂Cl₂), se añadió sec-BuLi (26,5 ml, 37 mmoles, solución 1,4 M en ciclohexano), seguido de la adición gota a gota de una solución de ácido 4-terc-butilbenzoico (3 g, 16,8 mmoles) disuelta en THF (22 ml). Tras agitar durante 1 h, se añadió yoduro de metilo (4,5 ml, 72,4 mmoles) a la mezcla a -80°C. Tras agitar durante 10 min. a -80°C, la mezcla de reacción se desactivó con H₂O (20 ml). Tras calentar hasta la temperatura ambiente, la fase acuosa se ajustó a pH=2 con HCl acuoso (1 M). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x15 ml) y los extractos orgánicos agrupados se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se cromatografió con gradiente de 10% a 60% de EtOAc/hexanos, proporcionando 630 mg (20%) de 101a.

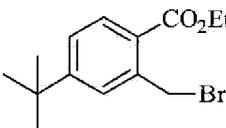
Ejemplo 101b: 4-terc-butil-2-metilbenzoato de etilo 101b



101b

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó el ácido 101a (630 mg, 3,3 mmoles) en CH₂Cl₂ (20 ml) y se añadió cloruro de oxalilo (4,9 ml, 9,8 mmoles, solución 2,0 M en CH₂Cl₂) seguido de DMF (1 gota). Tras agitar la reacción a temperatura ambiente durante 8 h, se concentró. Al residuo se añadió Et₂O (25 ml) y la mezcla se concentró. Se repitió lo anterior para eliminar cualquier exceso de cloruro de oxalilo. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (15 ml) y EtOH (15 ml). Tras agitar la reacción a temperatura ambiente durante 30 min., se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc (15 ml) y dicha fase orgánica se lavó con HCl acuoso (15 ml, 1M), H₂O (15 ml), solución hipersalina (15 ml), y se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El producto en bruto 101b (660 mg, 91%) se utilizó sin purificación adicional.

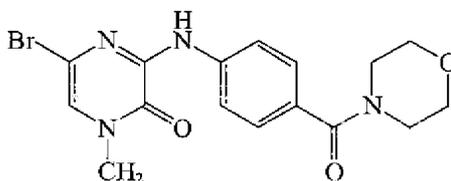
Ejemplo 101c: 2-(bromometil)-4-terc-butilbenzoato de etilo 101c



101c

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó el éster 101b (230 mg, 1,04 mmoles), N-bromosuccinimida (214 mg, 1,2 mmoles) y peróxido de benzoilo (25 mg, 0,1 mmoles) en benceno (5 ml). Tras agitar la mezcla bajo reflujo durante 4 h, se añadió H₂O (10 ml). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2x10 ml) y los extractos orgánicos agrupados se lavaron con solución hipersalina (10 ml), se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El producto en bruto 101c (287 mg, 92%) se utilizó sin purificación adicional.

Ejemplo 101d: 5-bromo-1-metil-3-[4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino]-1H-pirazín-2-ona 101d



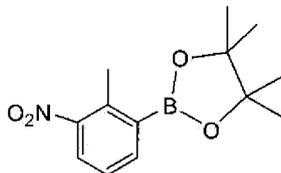
101d

Un matraz de fondo redondo de un único cuello de 250 ml dotado de un agitador magnético y condensador de reflujo se cargó con 3,5-dibromo-1-metilpirazín-2(1H)-ona (J. Heterocicl. Chem. 20:919, 1983) (21,8 g, 81,4 mmoles), 4-aminobenzomorfolida (23,6 g, 114 mmoles) y dimetil-acetamida (130 ml). A continuación, la mezcla de reacción se calentó bajo nitrógeno a 105°C durante 14 h (nota: se utilizó una espátula para romper los sólidos formados tras 4 h de calentamiento). Después de este tiempo, la suspensión se enfrió hasta la temperatura ambiente, se vertió en agua bajo agitación (1,5 l) y se filtró. El precipitado resultante se lavó con agua (2x250 ml) y se dejó secar parcialmente en el papel de filtro durante 10 a 15 minutos. Después de este tiempo se lavó la torta de filtración con acetato de etilo caliente (2x250 ml), seguido de etanol caliente (250 ml) y se secó bajo presión reducida, proporcionando un rendimiento de 63% (24,3 g) de 101d en forma de un sólido naranja pálido: p.f.: 276°C a 277°C;

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,39 (bs, ¹H), 7,81 (dd, 2H, J=9,0, 2,0 Hz), 7,45 (dd, 2H, J=9,0, 2,0 Hz), 6,81 (s, ¹H), 3,71 (m, 8H), 3,55 (s, 3H); EM (IEP+) m/z 393 (M+H).

Ejemplo 101c: 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-3-nitro-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano 101e

5

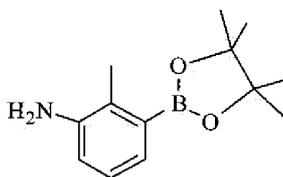


101e

Un matraz de fondo redondo de tres cuello de 1 l dotado de un agitador mecánico y termorregulador se purgó con nitrógeno y se cargó con 2-bromo-6-nitrotolueno (60,2 g, 278 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (85,2, 336 mmoles), acetato de potasio (82,4 g, 840 mmoles) y DMSO (320 ml). Se pasó un flujo de nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., a continuación se añadió complejo de [1,1'-bis(difenil-fosfino)-ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (7,60 g, 9,30 mmoles) y la reacción se calentó a 85°C durante 20 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se vertió en una mezcla de agua (1.300 ml) y éter metil-t-butílico (500 ml) y se trató con Cellpure P65 (150 cm³). La suspensión resultante se filtró a través de un embudo fritado (DI: 185 mm) revestido de un filtro Cellpure P65 (200 cm³). La torta de filtración se lavó con MtBE (3x180 ml) y la capa orgánica del filtrado se separó, se lavó con agua (3x1 l) y se secó sobre sulfato sódico. Tras eliminar el sulfato sódico mediante filtración, el filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía flash, proporcionando 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-3-nitro-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano 101e en forma de un sólido amarillo pálido: p.f.: 52°C a 53°C; EM (APCI+) m/z 264 (M+H).

20

Ejemplo 101f: 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-fenil-amina 101f

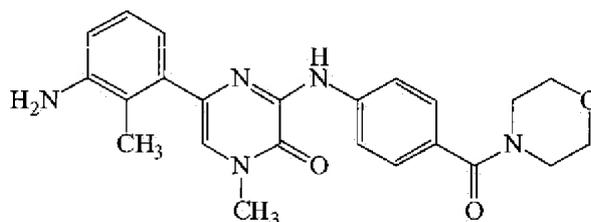


101f

Un matraz de fondo redondo de 500 ml dotado de un agitador magnético se cargó con 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-3-nitro-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano 101e (8,44 g, 32,1 mmoles) y metanol (150 ml). El matraz de reacción se evacuó dos veces y se llenó con argón. A continuación, se añadió paladio sobre carbono al 10% (húmedo al 50%, 425 mg de peso seco) a la solución y el matraz de reacción se evacuó y se llenó con hidrógeno tres veces. A continuación, la reacción se agitó bajo presión de balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante 13 h. Después de este tiempo, el matraz se evacuó dos veces y se llenó con argón, seguidamente se filtró a través de un filtro de Celite 521 y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se secó bajo alto vacío durante 1 d, proporcionando un rendimiento cuantitativo (8,16 g) de 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-fenilamina 101f en forma de un sólido blanco: p.f.: 110°C a 112°C, EM (IEP+) m/z 234 (M+H).

30

Ejemplo 101g: 5-(3-amino-2-metilfenil)-1-metil-3-[4-(morfólin-4-carbonil)-fenilamino]-¹H-pirazín-2-ona 101g



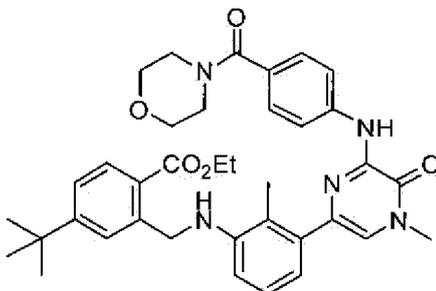
101g

Un matraz de fondo redondo de un cuello de 250 ml dotado de un agitador magnético y condensador de reflujo se cargó con 101d (9,23 g, 23,5 mmoles), 1,4-dioxano (250 ml) y solución acuosa 0,71 M de carbonato sódico (50 ml,

40

35,5 mmoles). Tras burbujear argón a través de la solución resultante durante 15 minutos, se añadió 101f (6,58 g, 28,2 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (4,06 g, 3,51 mmoles) y la mezcla de reacción seguidamente se calentó a 100°C durante 38 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se dividió entre agua (1 l) y cloruro de metileno (300 ml). Se separó la fase acuosa y se reextrajo con cloruro de metileno (2x300 ml). Un precipitado blanco del producto presente en los extractos orgánicos agrupados se filtró y se conservó. La fase orgánica se extrajo con ácido clorhídrico 2 N (2x200 ml) y después se descartó. La fase acuosa ácida se basificó con hidróxido sódico 2 N hasta un pH de entre 8 y 10 y se extrajo con cloruro de metileno (3x300 ml). Los extractos orgánicos agrupados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y después se agruparon con el precipitado blanco (ver anteriormente) y se concentraron bajo presión reducida. El sólido blanco resultante se trituró con etanol caliente (100 ml), se filtró y se lavó con etanol (2x40 ml). La torta de filtración se disolvió en cloroformo, la solución se concentró bajo presión reducida y se secó hasta un peso constante bajo alto vacío a 50°C, proporcionando un rendimiento de 84% de 101g (8,31 g) en forma de un sólido blanquecino: p.f.: 274°C a 275°C; RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9,40 (s, ¹H), 8,09 (d, 2H, J=8,5 Hz), 7,34 (d, 2H, J=8,5 Hz), 7,14 (s, ¹H), 6,93 (t, ¹H, J=7,5 Hz), 6,66 (d, ¹H, J=7,5 Hz), 6,57 (d, ¹H, J=7,5 Hz), 4,92 (bs, 2H), 3,58 (bs, 4H), 3,54 (s, 3H), 3,48 (bs, 4H), 2,09 (s, 3H); EM (IEP+) m/z 420 (M+H).

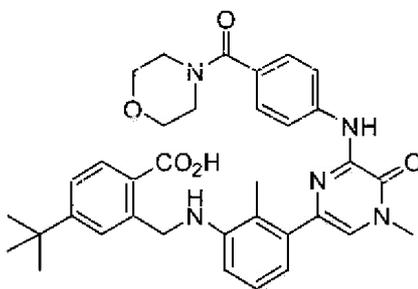
Ejemplo 101h: 4-terc-butil-2-((2-metil-3-(4-metil-6-(4-(morfolín-4-carbonil)fenil-amino)-5-oxo-4,5-dihidropirazín-2-il)fenilamino)metil)benzoato de etilo 101h



101h

Un tubo sellado de 48 ml dotado de una barra de agitación magnética se cargó con bromuro 101c (120 mg, 0,4 mmoles), anilina 101g (168 mg, 0,4 mmoles) y diisopropiletilamina (0,08 ml, 0,48 mmoles) en EtOH (3 ml). Tras agitar la mezcla a 100°C durante 16 h, se añadió Na₂CO₃ acuoso (5 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x5 ml) y los extractos orgánicos agrupados se lavaron con solución hipersalina (5 ml), se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se cromatógrafió con un gradiente de 50% a 100% de EtOAc/hexanos), proporcionando 100 mg (42%) de 101h.

Ejemplo 101i: ácido 4-terc-butil-2-((2-metil-3-(4-metil-6-(4-(morfolín-4-carbonil)-fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidropirazín-2-il)fenilamino)metil)benzoico 101i



101i

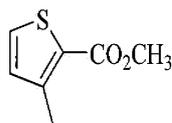
Un matraz de fondo redondo de 25 ml se cargó con éster 101h (100 mg, 0,16 mmoles) y LiOH (20 mg, 0,47 mmoles) en THF (2 ml), EtOH (2 ml) y H₂O (2 ml). Tras agitar la mezcla a 60°C durante 16 h, se ajustó el pH a 7 con HCl acuoso 1 M. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x10 ml) y los extractos orgánicos agrupados se lavaron con solución hipersalina (10 ml), se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron. El producto en bruto 101i (97 mg, 99%) se utilizó sin purificación adicional.

Ejemplo 101: 5-terc-butil-2-(2-metil-3-(4-metil-6-(4-(morfolín-4-carbonil)fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidropirazín-2-il)fenil)isoindolín-1-ona 101

5 A un matraz de fondo redondo de 25 ml cargado con ácido 101i (97 mg, 0,16 mmoles) y diisopropiletamina (0,08 ml, 0,48 mmoles) en DMF (5 ml) se le añadió hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (84 mg, 0,19 mmoles). Tras agitar la reacción a temperatura ambiente durante 2 h, se
 10 añadió H₂O (5 ml) y EtOAc (10 ml). La fase orgánica se extrajo con HCl acuoso (1 M, 2x5 ml), H₂O (5 ml), Na₂CO₃ acuoso (1 M, 5 ml) y solución hipersalina (5 ml), se secó con Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se cromatografió (gradiente de 0% a 100% de CH₂Cl₂:Et₂O:MeOH/CH₂Cl₂ 60:35:5), proporcionando 45 mg (48%) de 101. MH⁺ (m/z): 591,5. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ m; 8,44 (s, ¹H), 8,39 (m, ¹H), 7,88 (s, ¹H), 7,82 (s, ¹H), 7,39-7,49 (m, 5H), 7,31-7,35 (, 2H), 7,07 (d, J=7,5 Hz, ¹H), 6,81 (s, ¹H), 6,58 (d, J=7,5 Hz, ¹H), 3,69 (s ancho, 6H), 3,62 (s, 3H), 3,07 (m, ¹H), 2,21 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,33 (s, 3H); EM (IEP+) m/z (M+H) 590,58.

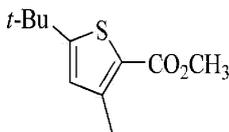
Ejemplo 102

15 Ejemplo 102a: 3-metiltiofén-2-carboxilato de metilo 102a



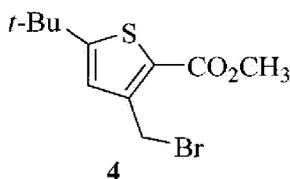
20 Se calentó cloruro de 3-metiltiofén-2-carbonilo (1) (10 ml, 18 mmoles) en 30 ml de metanol, hasta la ebullición bajo reflujo durante 18 horas y después se concentró al vacío. El residuo se dividió entre éter dietílico y agua. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró, proporcionando 102a (12,12 g, 100%) en forma de un aceite transparente, que se utilizó sin purificación adicional.

Ejemplo 102b: 5-terc-butil-3-metiltiofén-2-carboxilato de metilo 102b



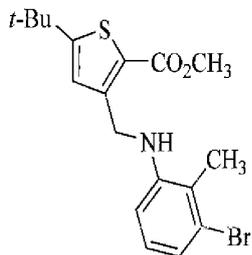
25 Se suspendió AlCl₃ (15,60 g, 117 mmoles) en CH₂Cl₂ (18 ml) y la mezcla se enfrió a -78°C. Se añadió gota a gota durante 5 minutos una solución de 12,28 g (78 mmoles) de 102a en CH₂Cl₂ (9 ml). La mezcla se agitó durante 5 min. A continuación, se añadió una solución de 8,9 ml (82 mmoles) de 2-cloro-2-metilpropano en CH₂Cl₂ (9 ml) durante
 30 45 min. y la mezcla resultante se agitó a -78°C durante 1 h. La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. Seguidamente la mezcla de reacción se vertió sobre hielo y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró formando un aceite, que se purificó sobre sílice, eluyendo con un gradiente de CH₂Cl₂ en heptano (0% a 10%, proporcionando 9,94 g (60%) de 102b.

35 Ejemplo 102c: 3-(bromometil)-5-terc-butiltiofén-2-carboxilato de metilo 102c



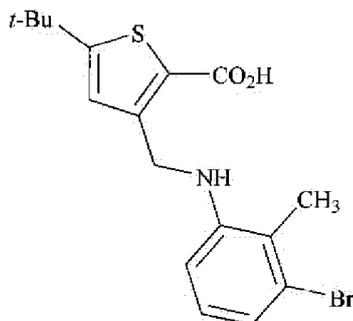
40 Una mezcla de 3,15 g (14,8 mmoles) de 102b, 3,17 g (17,8 mmoles) de N-bromosuccinimida y 0,122 g (0,742 mmoles) de 2,2'-azobis-isobutironitrilo en 40 ml de tetracloruro de carbono se calentó a 85°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó en sílice: columna ISCO de 40 g, CH₂Cl₂ 0% a 20% en hexano. Se aislaron 3,0 g (70%) de 102c.

Ejemplo 102d: 3-((3-bromo-2-metilfenilamino)metil)-5-terc-butiltiofén-2-carboxilato de metilo 102d



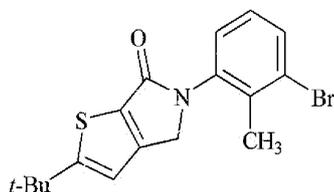
- 5 Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 250 ml dotado de un agitador magnético se purgó con nitrógeno y se cargó con 102c (1,09 g, 4,68 mmoles), 3-bromo-2-metilfenilamina (2,61 g, 14,0 mmoles) y acetonitrilo (25 ml). Se añadió carbonato de cesio (1,67 g, 5,15 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía de columna proporcionó un rendimiento de 70% (1,30 g) de 102d en forma de un aceite amarillo. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,92 (m, 2H), 6,85 (s, ¹H), 6,57 (dd, ¹H, J=4,8, 2,1 Hz), 4,60 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,37 (s, 9H); EM (IEP+) m/z 396,2 (M+H).

Ejemplo 102e: ácido 3-((3-bromo-2-metilfenilamino)metil)-5-terc-butiltiofén-2-carboxílico 102e



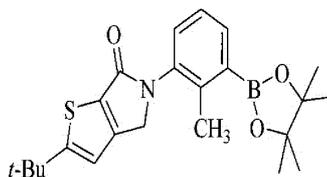
- 15 Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 50 ml dotado de un agitador magnético se cargó con 102d (1,30 g, 3,28 mmoles), THF (5,0 ml), metanol (5,0 ml) y agua (5,0 ml). Se añadió hidróxido de litio (1,38 g, 32,8 mmoles) y la mezcla se introdujo en un baño de aceite a 40°C. Tras 16 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se eliminaron los volátiles bajo presión reducida. La solución acuosa resultante se acidificó con ácido clorhídrico 2 N hasta pH 4. El sólido resultante se separó mediante filtración y se secó en un horno de vacío a 40°C, proporcionando un rendimiento cuantitativo (1,25 g) de 102e en forma de un sólido blanco: p.f.: 150°C a 152°C; RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6,85 (t, ¹H, J=7,8 Hz), 6,75-6,67 (m, 3H), 4,35 (s, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,26 (s, 9H); EM (APCI-) m/z 380,2 (M-H).

Ejemplo 102f: 5-(3-bromo-2-metilfenil)-2-terc-butil-4H-tieno[3,2-c]pirrol-6(5H)-ona 102f



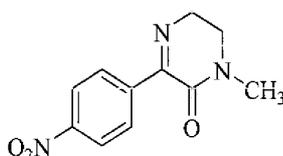
- 30 Un matraz de fondo redondo de cuello único de 250 ml dotado de un agitador magnético se purgó con nitrógeno y se cargó con 102e (1,12 g, 2,93 mmoles) y cloruro de metileno anhidro (50 ml). Se añadió cloruro de tionilo (1,25 g, 10,5 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Tras 16 h, la reacción se concentró bajo presión reducida. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía de columna proporcionó un rendimiento de 65% (757 mg) de 102f en forma de un sólido blanco: p.f.: 185°C a 186°C; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (dd, ¹H, J=6,6, 1,2 Hz), 7,20 (dd, ¹H, J=6,3, 1,5 Hz), 7,11 (t, ¹H, 7,8 Hz), 6,87 (s, ¹H), 4,56 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,45 (s, 9H); EM (IEP) m/z 364,2 (M+H).

Ejemplo 102g: 2-terc-butil-5-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)fenil)-4H-tieno[3,2-c]pirrol-6(5H)-ona 102g



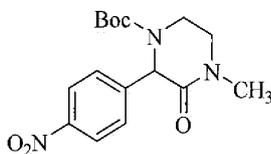
5 Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 100 ml dotado de un agitador magnético se cargó con 102f (757 mg, 2,08 mmoles), bis(pinacolato)diboro (554 mg, 2,18 mmoles, bis(dibencilidén-acetona)paladio (191 mg, 0,21 mmoles), dicitclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (X-Phos) (198 mg, 0,42 mmoles), acetato potásico (306 mg, 3,12 mmoles) y dioxano anhidro (10 ml). A continuación, se selló el matraz y la mezcla se desgasificó
10 evacuando el matraz y llenando nuevamente con nitrógeno tres veces. A continuación, la reacción se introdujo en un baño de aceite a 80°C. Tras 16 h, la reacción seguidamente se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida hasta formar un residuo. A continuación, el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con agua (120 ml). A continuación la capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se eliminó mediante filtración al vacío; el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo
15 resultante se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando 102 g con un rendimiento de 63% (541 mg) en forma de una espuma amarilla: p.f.: 102°C a 104°C; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (dd, ¹H, J=5,4, 1,8 Hz), 7,29 (m, ¹H), 7,23 (m, ¹H), 6,86 (s, ¹H), 4,53 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,27 (s, 12H); EM (APCI+) m/z 411,2 (M).

20 Ejemplo 102h: 1-metil-3-(4-nitrofenil)-5,6-dihidropirazín-2(1H)-ona 102h



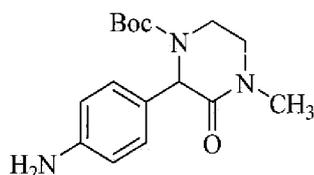
25 Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 250 ml dotado de un agitador magnético se purgó con nitrógeno, se cargó con 4-nitrofenilpiruvato de etilo (5,00 g, 22,4 mmoles) y metanol anhidro (112 ml). La solución resultante se enfrió a 0°C con un baño de hielo y se añadió gota a gota N-metiletilendiamina (1,66 g, 22,4 mmoles). Tras completar la adición, se retiró el baño y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de este tiempo se concentró la reacción bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna,
30 proporcionando 1-metil-3-(4-nitrofenil)-5,6-dihidropirazín-2(1H)-ona (102h) con un rendimiento de 20% (1,02 g) en forma de un sólido amarillo: p.f.: 191°C a 192°C; RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,26 (d, 2H, J=6,9 Hz), 8,05 (d, 2H, J=7,2 Hz), 3,94 (t, 2H, J=6,3 Hz), 3,55 (t, 2H, J=6,3 Hz), 3,02 (s, 3H); EM (IEP+) m/z 234,1 (M+H).

Ejemplo 102i: 4-metil-2-(4-nitrofenil)-3-oxopiperazín-1-carboxilato de terc-butilo 102i



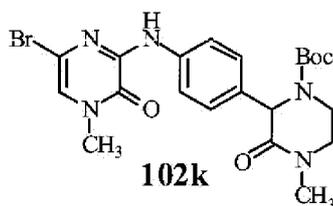
35 Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 25 ml provisto de un agitador magnético se purgó con nitrógeno, se cargó con 1-metil-3-(4-nitrofenil)-5,6-dihidropirazín-2(1H)-ona 102h (233 mg, 1,00 mmol) y metanol (7 ml). Se añadió una suspensión de cianoborohidruro sódico (80 mg, 1,30 mmoles) y cloruro de cinc anhidro (204 mg, 1,50 mmoles) en metanol anhidro (7 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de este tiempo se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (436 mg, 2,00 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de este tiempo, la reacción se dividió entre carbonato potásico acuoso al 10% (25 ml) y acetato de etilo (75 ml). La solución acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2x25 ml). Las capas orgánicas se agruparon, se lavaron con agua (20 ml) seguido de solución hipersalina (50 ml) y se secó sobre sulfato
40 de magnesio. Se separó el agente de secado mediante filtración y se concentró el filtrado bajo presión reducida, proporcionando 4-metil-2-(4-nitrofenil)-3-oxopiperazín-1-carboxilato de terc-butilo 102i con un rendimiento de 96% (320 mg) en forma de un aceite ámbar. RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,24 (d, 2H, J=9,0 Hz), 7,63 (d, 2H, J=8,7 Hz), 5,48 (s, ¹H), 3,93 (m, ¹H), 3,51 (m, ¹H), 3,47 (m, 2H), 2,91 (s, ¹H), 1,35 (s, 9H); EM (IEP+) m/z 236,1 (M+H-Boc).

50 Ejemplo 102j: 2-(4-aminofenil)-4-metil-3-oxopiperazín-1-carboxilato de terc-butilo 102j



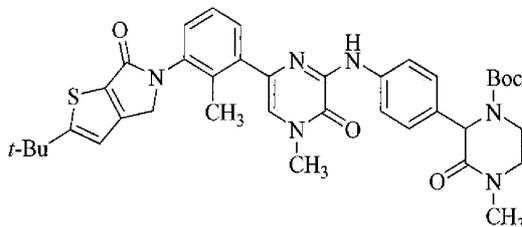
Una botella de hidrogenación Parr de 250 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con paladio sobre carbono al 10% (húmedo al 50%, 10 mg de peso seco) seguido de una solución de 4-metil-2-(4-nitrofenil)-3-oxopiperazín-1-carboxilato de terc-butilo (102i) (1,00 g, 2,99 mmoles) en etanol (40 ml). Se evacuó la botella y después se cargó con gas hidrógeno hasta una presión de 50 psi y se agitó a 50 psi durante 18 h a temperatura ambiente en un aparato de hidrogenación Parr. Después de este tiempo se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en la botella. La suspensión resultante se filtró a través de un filtro de Celite 521. La torta de filtración se lavó con etanol (2x20 ml) y el filtrado se evaporó a sequedad bajo presión reducida, proporcionando un rendimiento de 99% (904 mg) de 2-(4-aminofenil)-4-metil-3-oxopiperazín-1-carboxilato de terc-butilo 102j en forma de un jarabe amarillo. RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6,93 (d, 2H, J=8,4 Hz), 6,51 (d, 2H, J=8,4 Hz), 5,27 (bs, ¹H), 5,09 (s, ¹H), 3,83 (d, ¹H, J=10,8 Hz), 3,44 (m, ¹H), 3,24 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 1,40 (s, 9H); EM (IEP+) m/z 306,2 (M+H).

Ejemplo 102k: 2-(4-(6-bromo-4-metil-3-oxo-3,4-dihidropirazín-2-ilamino)fenil)-4-metil-3-oxopiperazín-1-carboxilato de terc-butilo 102k



Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 50 ml dotado de un agitador magnético, entrada de nitrógeno y condensador de reflujo se cargó con 2-(4-aminofenil)-4-metil-3-oxopiperazín-1-carboxilato de terc-butilo 102j (880 mg, 2,88 mmoles), 3,5-dibromo-1-metilpirazín-2(1H)-ona (770 mg, 2,88 mmoles), carbonato de cesio (2,06 g, 6,34 mmoles) y 1,4-dioxano (20 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la solución resultante durante 30 minutos, se añadió Xantphos (166 mg, 0,288 mmoles) y tris(dibencilidén-acetona)dipaladio (0) (47 mg, 0,144 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 18 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se dividió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml) y se filtró, y la torta de filtración se lavó con acetato de etilo (2x25 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con solución hipersalina (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. Se separó el agente de secado mediante filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando 102k (850 mg, 60%) en forma de una espuma naranja. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,28 (s, ¹H), 7,16 (d, 2H, J=8,4 Hz), 6,65 (d, 2H, J=8,4 Hz), 5,65 (s, ¹H), 4,02 (m, ¹H), 3,51 (m, ¹H), 3,30 (m, 3H), 3,05 (s, 3H), 1,47 (s, 9H). EM (IEP+) m/z 492,1 (M+H).

Ejemplo 102l: 2-(4-(6-(3-(2-terc-butil-6-oxo-4H-tieno[2,3-c]pirrol-5(6H)-il)-2-metilfenil)-4-metil-3-oxo-3,4-dihidropirazín-2-ilamino)fenil)-4-metil-3-oxopiperazín-1-carboxilato de terc-butilo 102l



Un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 25 ml dotado de un condensador de reflujo, agitador magnético y entrada de nitrógeno se cargó con 102k (200 mg, 0,486 mmoles), 102 (217 mg, 0,442 mmoles), carbonato sódico (115 mg, 1,08 mmoles), agua (1,5 ml), 1,4-dioxano (5 ml) y DMF (2 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (83 mg, 0,07 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y agua (5 ml). Se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de sílice, proporcionando un rendimiento de 88% (272 mg) de 102l en forma de una espuma marrón: p.f.: 120°C a 123°C; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,33 (s, ¹H), 7,79 (d, 2H, J=6,9 Hz), 7,71-7,28 (m, 5H), 6,92 (s, ¹H), 6,75 (s, ¹H), 5,30 (s, 3H), 4,63 (s, 2H), 4,61 (9s, ¹H), 3,62 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 3,42-3,22 (m, 2H), 3,04 (m, 4H), 1,46 (s, 18H); EM

(APCI+) m/z 697,5 (M+H).

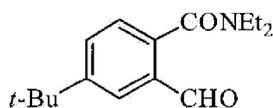
Ejemplo 102: 2-terc-butil-5-(2-metil-3-(4-metil-6-(4-(4-metil-3-oxopiperazín-2-il)fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidropirazín-2-il)fenil)-4H-tieno[2,3-c]pirrol-6(5H)-ona 102

5 Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 10 ml dotado de un agitador magnético se purgó con nitrógeno y se cargó con 102l (270 mg, 0,39 mmoles), metanol (6 ml) y HCl 4 M en dioxano (6 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h. Después de este tiempo, se añadió acetato de etilo (60 ml) y agua (60 ml). Se ajustó el pH a 6,5 con solución acuosa de carbonato potásico al 10%. Se separó la capa acuosa y se extrajo con acetato de etilo (2x75 ml). Las
10 capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (60 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. El agente de secado se separó mediante filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida hasta formar un residuo que se purificó mediante cromatografía de columna con un rendimiento de 36% (83 mg) de 102 en forma de un sólido blanquecino: p.f.: 164°C a 166°C; RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,17 (s, ¹H), 7,90 (d, 2H, J=5,1 Hz), 7,41 (t, 2H, J=8,0 Hz), 7,33 (t, ¹H, J=7,5 Hz), 7,22 (d, 3H, J=9,5 Hz), 7,14 (s, ¹H), 4,77 (s, 2H), 4,29 (s, ¹H), 3,56 (s, 3H), 3,38 (m, ¹H), 3,24 (m, ¹H), 2,97-2,86 (m, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,42 (9H); EM (IEP+) m/z 597,2 (M+H).

Ejemplo 103

Ejemplo 103a: 4-terc-butil-N,N-dietil-2-formilbenzamida 103a

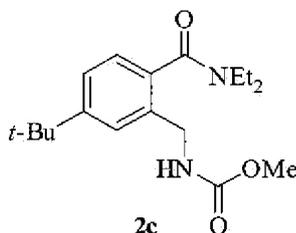
20



103a

25 Un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 1 l dotado de un agitador magnético y condensador de reflujo se purgó con nitrógeno y se cargó con TMEDA (11,6 g, 100 mmoles) y THF (160 ml). La reacción se enfrió a -70°C y se añadió gota a gota s-BuLi (1,4 M en hexanos, 69 ml, 96,7 mmoles) y la reacción se agitó a -70°C durante 25 min. Otro matraz de fondo redondo de tres cuellos de 100 ml dotado de un agitador magnético bajo nitrógeno se cargó con 4-terc-butil-N,N-dietilbenzamida (18,6 g, 79,8 mmoles) y THF (50 ml). La solución se enfrió a -70°C y se canuló hacia el interior de la solución fría (-75°C) de TMEDA/s-BuLi durante 8 min. manteniendo la temperatura entre -75°C y -70°C. Tras completar la adición, se agitó la reacción a -70°C durante 20 min. Después de este tiempo, se añadió
30 gota a gota DMF (17,9 g, 245 mmoles) durante 2 min., manteniendo la temperatura bajo -70°C. Tras agitar a -70°C durante 70 min., se retiró el baño de enfriamiento y se dejó que la reacción se calentase hasta -30°C durante 20 min. En este momento se añadió ácido clorhídrico 4 M (80 ml, 320 mmoles) (pH de la solución: 6,5). Tras agitar durante 30 min., se separó la capa orgánica y se concentró bajo presión reducida a sequedad. A continuación se dividió el residuo entre hexanos (200 ml) y agua (200 ml). Se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato sódico y se filtró.
35 El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando un rendimiento de 88% (18,3 g) de 103a en forma de un aceite amarillo: RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,0 (s, ¹H), 7,93 (s, ¹H), 7,71 (d, ¹H, J=6,3 Hz), 7,28 (d, ¹H, J=6,4 Hz), 3,62 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,31 (t, 3H, J=7,2 Hz), 1,07 (t, 3H; J=7,1 Hz).

40 **Ejemplo 103b:** 5-terc-butil-2-(dietilcarbamoil)bencilcarbamato de metilo 103b

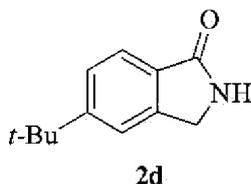


2c

45 Un vial para microondas de 25 ml dotado de un agitador magnético se cargó con 103a (1,00 g, 3,83 mmoles), carbamato de metilo (575 mg, 7,66 mmoles), ácido trifluoroacético (871 mg, 7,66 mmoles), trietilsilano (888 mg, 7,66 mmoles) y acetonitrilo (10 ml). El vial se cargó en un microondas Biotage y se calentó a 130°C durante 1,5 h. Después de este tiempo, se concentró la solución al vacío. El residuo resultante se dividió entre cloruro de metileno (100 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 ml). Se extrajo la capa acuosa con cloruro de metileno (3x20 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (sílice, 0% a 60% de acetato de etilo/hexanos), proporcionando un rendimiento de 71% (858 mg) de 103b en forma
50 de un aceite incoloro. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,42 (s, ¹H), 7,29 (m, ¹H), 7,12 (d, ¹H, J=7,7 Hz), 5,60 (br s, ¹H), 4,27 (br s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,57 (q, 2H, J=6,8 Hz), 3,20 (q, 2H, J=6,7 Hz), 1,31 (s, 9H), 1,26 (t, 3H, J=6,7 Hz), 1,09

(t, 3H; J=6,8 Hz); EM (IEP+) m/z 321,2 (M+H).

Ejemplo 103c: 5-terc-butil-isoindolín-1-ona 103c



5

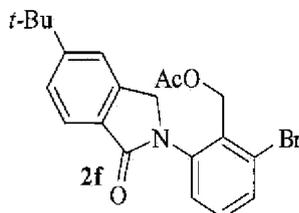
Un vial para microondas de 25 ml dotado de un agitador magnético se cargó con 103b (858 mg, 2,68 mmoles), tetrahidrofurano (5 ml), metanol (5 ml) y solución acuosa 2 M de hidróxido de litio (5 ml). El vial se cargó en un microondas Biotage y se calentó a 110°C durante 2,5 h. Después de este tiempo, la solución se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M hasta pH 7 y se concentró al vacío. El residuo resultante se dividió entre acetato de etilo (150 ml) y agua (30 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x20 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (sílice, 50% de acetato de etilo hasta 100% de acetato de etilo/hexanos), proporcionando un rendimiento de 56% (285 mg) de 103c en forma de un sólido blanquecino: p.f.=132°C a 134°C. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (d, ¹H, J=7,8 Hz), 7,52 (m, 2H), 6,71 (br s, ¹H), 4,44 (s, 2H), 1,37 (s, 9H); EM (IEP+) m/z 190,1 (M+H).

Ejemplo 103d: acetato de 2,6-dibromobencilo (2d) 1,3-dibromo-2-(bromometil)benceno 103d

Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 250 ml dotado de un agitador magnético, condensador de reflujo y entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno y se cargó con 2,6-dibromotolueno (2,50 g, 10,0 mmoles), N-bromosuccinimida (1,78 g, 10,0 mmoles) y tetracloruro de carbono (40 ml). La solución se calentó a 80°C (temperatura del baño de aceite) y se añadió 2,2'-azobis-isobutironitrilo (164 mg, 1,00 mmol). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 14 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtración se lavó con tetracloruro de carbono (2x20 ml). Se diluyó el filtrado con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua (40 ml), solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (40 ml) y solución hipersalina (40 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró bajo presión reducida, proporcionando un rendimiento cuantitativo (3,28 g) de 1,3-dibromo-2-(bromometil)benceno en forma de un sólido amarillo: p.f.: 77°C a 78°C. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,55 (d, 2H, J=8,1 Hz), 7,07 (t, ¹H, J=8,1 Hz), 4,83 (s, 2H). Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 250 ml dotado de un agitador magnético y entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno y se cargó con dicho residuo (3,28 g, 10,0 mmoles), acetato potásico (3,93 g, 40,0 mmoles) y DMF (100 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con agua (900 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3x200 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando un rendimiento de 88% (2,70 g) de 103d en forma de un sólido blanquecino: p.f.: 62°C a 65°C. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,57 (d, 2H, J=8,0 Hz), 7,07 (t, ¹H, J=7,9 Hz), 5,42 (s, 2H), 2,11 (s, 3H); EM (IEP+) m/z 306,9 (M+H).

Ejemplo 103e: acetato de 2-bromo-6-(5-terc-butil-1-oxoisoindolín-2-il)bencilo 103e

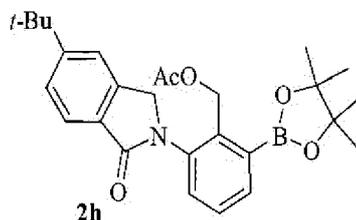
40



Un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 100 ml dotado de un condensador de reflujo y agitador magnético se purgó con nitrógeno y se cargó con 103c (570 mg, 3,02 mmoles), 103d (1,85 g, 6,04 mmoles), carbonato de cesio (1,96 g, 6,04 mmoles), N,N'-dimetil-etilendiamina (266 mg, 3,02 mmoles) y 1,4-dioxano (27 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadió yoduro de cobre (287 mg, 1,51 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 105°C (temperatura del baño de aceite) durante 14 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. Se diluyó el filtrado con acetato de etilo (150 ml) y agua (30 ml). Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (3x50 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna (sílice, 0% a 50% de acetato de etilo/hexanos), proporcionando un rendimiento de 41% (555 mg) de 103e en forma de un sólido blanquecino: p.f. datos de P.F. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,86 (d, ¹H, J=8,1 Hz), 7,66 (dd, ¹H, J=7,9, 1,5 Hz), 7,59 (dd, ¹H; J=8,1, 1,5 Hz), 7,52 (s, ¹H), 7,29 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,77 (s,

2H), 1,99 (s, 3H), 1,40 (s, 9H); EM (IEP+) m/z 416,1 (M+H).

Ejemplo 103f: acetato de 2-(5-terc-butil-1-oxoisindolín-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)bencilo 103f

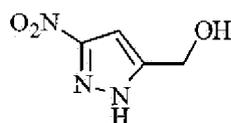


5

Un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 100 ml dotado de un condensador de reflujo, agitador magnético y entrada de nitrógeno se cargó con 103e (555 mg, 1,34 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,36 g, 5,35 mmoles), acetato potásico (527 mg, 5,35 mmoles) y 1,4-dioxano (20 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadió XPhos (128 mg, 0,268 mmoles) y tris(dibencilidén-acetona)dipaladio (0) (123 mg, 0,134 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 105°C (temperatura del baño de aceite) durante 14 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtración se lavó con acetato de etilo (3x20 ml). Se diluyó el filtrado con acetato de etilo (150 ml) y agua (40 ml). Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando un rendimiento de 74% (444 mg) de 103f en bruto en forma de aceite amarillo. El material se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

20

Ejemplo 103g: (3-nitro-¹H-pirazol-5-il)metanol 103g



25

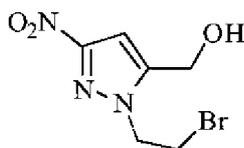
30

35

Un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 3 l dotado de un agitador mecánico, embudo de adición y entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno y se cargó con ácido 3-nitropirazol-5-carboxílico (28,0 g, 178 mmoles) y THF (420 ml) y se enfrió a -5°C utilizando un baño de hielo/acetona. Se añadió solución de complejo de borano-THF (1,0 M, 535 ml, 535 mmoles) a una tasa que mantenía una temperatura de reacción interna inferior a 5°C. Tras completar la adición, se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a -5°C utilizando un baño de hielo/acetona, se añadió agua (70 ml) y ácido clorhídrico 4 N (70 ml) y la reacción se agitó bajo reflujo durante 1 h con el fin de destruir el complejo de borano con pirazol. Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida hasta un volumen de aproximadamente 30 ml. Se añadió acetato de etilo (175 ml) y la mezcla se agitó durante 15 min. Se separó la capa acuosa y se extrajo con acetato de etilo (4x200 ml). Se lavaron las capas orgánicas agrupadas con bicarbonato sódico acuoso saturado (2x50 ml), solución hipersalina (50 ml) y se secaron sobre sulfato sódico, se separó el agente de secado mediante filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida, proporcionando (3-nitro-¹H-pirazol-5-il)metanol 103g con un rendimiento de 94% (24,0 g) en forma de un sólido amarillo pálido. RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 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); EM (IEP+) m/z 144,0 (M+H).

40

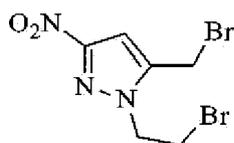
Ejemplo 103h: (1-(2-bromoetil)-3-nitro-¹H-pirazol-5-il)metanol 103h



Un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 1 l dotado de un agitador mecánico y termorregulador se purgó con nitrógeno y se cargó con (3-nitro-¹H-pirazol-5-il)metanol 103g (25,0 g, 175 mmoles), DMF (250 ml) y carbonato de

cesio (70,0 g, 215 mmoles) y se calentó a 104°C durante 5 min. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C utilizando un baño de hielo/acetona y se añadió en partes dibromoetano (329 g, 1,75 moles) (sin exoterma). La reacción se agitó a 0°C durante 1 h y después hasta la temperatura ambiente durante 4 h. Después de este tiempo, se añadió lentamente una solución de KH₂PO₄ (40 g) en agua (400 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió acetato de etilo (450 ml) y se separó la capa acuosa y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml). Se lavaron las capas orgánicas agrupadas con agua (200 ml), solución hipersalina (200 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se separó el agente de secado mediante filtración. Se concentró el filtrado bajo presión reducida, proporcionando un rendimiento de 86% (37,5 g) de (1-(2-bromometil)-3-nitro-¹H-pirazol-5-il)metanol en bruto (103h) en forma de un aceite naranja. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) 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); EM (IEP+) m/z 249,9 (M+H).

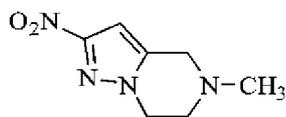
Ejemplo 103i: 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-¹H-pirazol 103i



103i

Un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 500 ml dotado de un agitador magnético, entrada de nitrógeno y condensador de reflujo se purgó con nitrógeno y se cargó con (1-(2-bromoetil)-3-nitro-¹H-pirazol-5-il)metanol 103h (37,0 g, 148 mmoles) y cloroformo (160 ml). La reacción se enfrió a -5°C utilizando un baño de hielo/acetona y se añadió en partes tribromuro de fósforo (40,0 g, 148 mmoles). Se retiró el baño de enfriamiento y la reacción se agitó bajo reflujo durante 2 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a -5°C y se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (250 ml) hasta alcanzar un pH de 8,5. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3x150 ml) y las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa saturada de carbonato sódico (2x50 ml), solución hipersalina (75 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se separó el agente de secado mediante filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida, proporcionando un residuo amarillo que se disolvió bajo calentamiento suave en cloruro de metileno (60 ml). Se añadió hexano (aproximadamente 20 ml) y la solución se enturbió. La mezcla se calentó hasta formarse un precipitado sólido, se añadió cloruro de metileno (9 ml) y la solución se clarificó. Se dejó que la solución se enfriase hasta la temperatura ambiente y tras 4 h se recogieron los cristales resultantes mediante filtración al vacío. La torta de filtración se lavó con una mezcla 1:2 helada de cloruro de metileno:hexanos (2x20 ml), proporcionando 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-¹H-pirazol 103i (19,7 g). Los filtrados agrupados se evaporaron y el procedimiento se llevó a cabo nuevamente, proporcionando 9,70 g adicionales de 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-¹H-pirazol 103i. Los sólidos se agruparon y se secaron bajo alto vacío durante 18 h, proporcionando un rendimiento de 57% (26,0 g) de 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-¹H-pirazol 103i en forma de cristales blancos: p.f.: 95°C a 97°C. RMN-¹H (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).

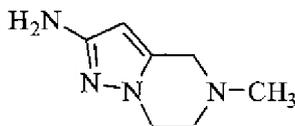
Ejemplo 103j: 5-metil-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina 103j



103j

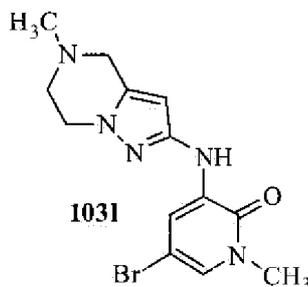
Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 1 l dotado de un agitador magnético y entrada de nitrógeno se cargó con THF (350 ml), 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-¹H-pirazol 103i (10,0 g, 32,2 mmoles), solución 2 M de metilamina en THF (113 ml, 225 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. Después de este tiempo, la reacción se concentró a sequedad bajo presión reducida y el sólido resultante se agitó con una mezcla de acetato de etilo (75 ml) y solución acuosa al 10% de carbonato potásico (75 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2x75 ml). Los extractos orgánicos agrupados se lavaron con solución acuosa al 10% de carbonato potásico (75 ml), seguido de solución hipersalina (50 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. Se separó el agente de secado mediante filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida, proporcionando 5-metil-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina 103j con un rendimiento de 97% (5,70 g) en forma de un sólido amarillo. RMN-¹H (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). EM (IEP+) m/z 183,0 (M+H).

Ejemplo 103k: 5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazín-2-amina 103k

**103k**

Una botella de reactor Parr de 500 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con paladio sobre carbono al 10% (húmedo al 50%, 800 mg de peso seco) y una solución de 5-metil-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina 103j (4,00 g, 2,20 mmoles) en etanol (160 ml). La botella se unió a un hidrogenador Parr, se evacuó, se cargó con gas hidrógeno hasta una presión de 45 psi y se agitó durante 2 h. Después de este tiempo, se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en la botella. Se añadió Celite 521 (1,0 g) y la mezcla se filtró a través de un filtro de Celite 521. La torta de filtración se lavó con etanol (2x75 ml) y los filtrados agrupados se concentraron a sequedad bajo presión reducida, proporcionando un rendimiento de 99% de 5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazín-2-amina 103k (3,31 g) en forma de un sólido naranja. RMN-¹H (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). EM (IEP+) m/z 153,1 (M+H).

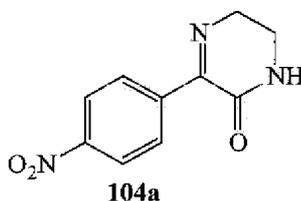
Ejemplo 103l: 5-bromo-1-metil-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazín-2-ilamino)piridín-2(III)-ona 103l



Un tubo de presión de 15 ml dotado de un agitador magnético y tapa enroscable con un septo se cargó con 103k (100 mg, 0,657 mmoles), 3,5-dibromo-1-metilpiridín-2(¹H)-ona (351 mg, 1,30 mmoles), carbonato de cesio (644 mg, 1,98 mmoles) y 1,4-dioxano (5 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadió Xantphos (33 mg, 0,057 mmoles) y tris(dibencilidén-acetona)dipaladio (0) (31 mg, 0,034 mmoles), se selló el tubo y la mezcla de reacción se calentó durante 16 h en un baño a 130°C. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de sílice, proporcionando un rendimiento de 91% (204 mg) de 103l en forma de un sólido blanquecino: p.f.: 174°C a 176°C. RMN-¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,42 (s, ¹H), 8,00 (d, ¹H, J=2,6 Hz), 7,37 (d, ¹H, J=2,6 Hz), 5,86 (s, ¹H), 3,99 (t, 2H, J=5,0 Hz), 3,49 (m, 5H), 2,81 (t, 2H; J=5,4 Hz), 2,36 (s, 3H). EM (IEP+) m/z 338,1 (M+H).

Ejemplo 103: terc-butil-2-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)isoindolín-1-ona 103

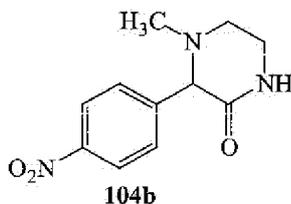
Un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 25 ml dotado de un condensador de reflujo, agitador magnético y entrada de nitrógeno se cargó con 103f (444 mg, 0,99 mmoles), 103l (258 mg, 0,76 mmoles), carbonato sódico (242 mg, 2,29 mmoles), DMF (5 ml), agua (2,5 ml) y 1,4-dioxano (8 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (89 mg, 0,076 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 14 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y agua (30 ml). Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x25 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (sílice, 0% a 10% de metanol/cloruro de metileno), proporcionando un rendimiento de 50% (210 mg) de 103 en forma de un sólido blanquecino: datos de P.F. RMN-¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,11 (s, ¹H), 7,98 (d, ¹H, J=2,3 Hz), 7,72 (m, 2H), 7,61 (m, ¹H), 7,48 (m, ¹H), 7,41 (m, ¹H), 7,35 (m, ¹H), 7,23 (d, ¹H, J=2,2 Hz), 5,87 (s, ¹H), 4,93 (s, 2H), 4,88 (t, ¹H, J=5,1 Hz), 4,34 (d, 2H, J=5,0 Hz), 3,91 (t, 2H, J=4,9 Hz), 3,57 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 2,77 (t, 2H, J=5,1 Hz), 2,34 (s, 3H), 1,37 (s, 9H). EM (IEP+) m/z 553,2 (M+H).

Ejemplo 104Ejemplo 104a: 3-(4-nitrofenil)-5,6-dihidropirazín-2(1H)-ona 104a

5

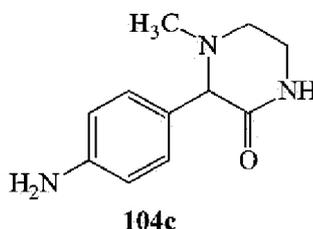
Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 50 ml dotado de un agitador magnético se purgó con nitrógeno, se cargó con 4-nitrofenilpiruvato de etilo (223 mg, 1,00 mmol), 3 trozos de tamices moleculares (malla 4-8, 3Å) y metanol anhidro (10 ml). La solución resultante se enfrió a 0°C con un baño de hielo y se añadió gota a gota 1b (63 mg, 1,05 mmoles). Tras completar la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de este tiempo, la suspensión resultante se filtró y la torta de filtración se lavó con metanol frío (2x5 ml). Se secó la torta de filtración en un horno a 50°C durante la noche bajo vacío, proporcionando 104a con un rendimiento de 89% (196 mg) en forma de un sólido blanco: p.f.: 191°C a 192°C. RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,63 (bs, ¹H), 8,26 (d, 2H, J=8,0 Hz), 8,09 (d, 2H, J=8,0 Hz), 3,88 (t, 2H, J=6,5 Hz), 3,37 (m, 2H). EM (IEP+) m/z 220 (M+H).

15

Ejemplo 104b: 4-metil-3-(4-nitrofenil)piperazín-2-ona 104b

Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 10 ml dotado de un agitador magnético se purgó con nitrógeno, se cargó con 104a (196 mg, 0,89 mmoles), solución al 37% de formaldehído en agua (35 mg, 1,16 mmoles) y metanol anhidro (3 ml). Se añadió una solución de cianoborohidruro sódico (169 mg, 2,68 mmoles) y cloruro de cinc anhidro (183 mg, 1,34 mmoles) en metanol anhidro (3 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de este tiempo, se añadió solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (2 ml) y se evaporó el metanol bajo presión reducida. La solución acuosa restante se extrajo con acetato de etilo (3x25 ml). Se agruparon las capas orgánicas, se lavaron con agua (20 ml) y solución hipersalina (20 ml) y se secaron sobre sulfato de magnesio. Se separó el agente de secado mediante filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida, proporcionando 104b con un rendimiento de 100% (210 mg) en forma de un sólido amarillo: p.f.: 185°C a 186°C. RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,18 (d, 2H, J=8,1 Hz), 8,05 (d, ¹H, J=3,6 Hz), 7,63 (d, 2H, J=7,8 Hz), 3,82 (s, ¹H), 3,45 (m, ¹H), 3,17 (m, ¹H), 2,95 (m, ¹H), 2,56 (m, ¹H), 2,06 (s, 3H). EM (IEP+) m/z 236 (M+H).

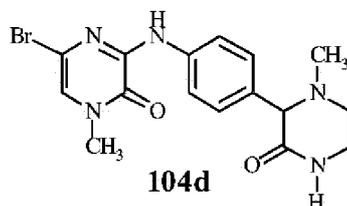
30

Ejemplo 104c: 3-(4-aminofenil)-4-metilpiperazín-2-ona 104c

Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 25 ml dotado de un condensador de reflujo y agitador magnético se purgó con nitrógeno y se cargó con 104b (210 mg, 0,89 mmoles), etanol (6 ml), hierro en polvo (malla 325, 491 mg, 8,93 mmoles) y ácido clorhídrico 2 N (0,70 ml, 1,40 mmoles) y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 30 min. Después de este tiempo, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió carbonato potásico en polvo (3,03 g, 22,0 mmoles). Se filtró la suspensión resultante y la torta de filtración se lavó con etanol (4x10 ml). Se concentró el filtrado bajo presión reducida, proporcionando 104c con un rendimiento de 100% (185 mg) en forma de un sólido blanco: p.f.: 153°C a 154°C. RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,74 (d, ¹H, J=2,7 Hz), 6,90 (d, 2H, J=8,4 Hz), 6,47 (d, 2H, J=8,4 Hz), 4,95 (bs, 2H), 3,45 (m, ¹H), 3,42 (s, ¹H), 3,14 (m, ¹H), 2,89 (m, ¹H), 2,44 (m, ¹H), 2,02 (s, 3H). EM (IEP+) m/z 206 (M+H).

45

Ejemplo 104d: 2-(4-(6-bromo-4-metil-3-oxo-3,4-dihidropirazín-2-ilamino)fenil)-1-metil-3-oxopiperazina 104d



5 Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 50 ml dotado de un agitador magnético, entrada de nitrógeno y condensador de reflujo se cargó con 3-(4-aminofenil)-4-metil-piperazín-2-ona 104c (590 mg, 2,88 mmoles), 3,5-dibromo-1-metilpirazín-2(1H)-ona (770 mg, 2,88 mmoles), carbonato de cesio (2,06 g, 6,34 mmoles) y 1,4-dioxano (20 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la solución resultante durante 30 minutos, se añadió Xantphos (166 mg, 0,288 mmoles) y tris(dibencilidén-acetona)dipaladio (0) (47 mg, 0,144 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 18 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se dividió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml), y se filtró, y la torta de filtración se lavó con acetato de etilo (2x25 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con solución hipersalina (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. Se separó el agente de secado mediante filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando 104d (850 mg, 60%) en forma de una espuma naranja. EM (IEP+) m/z 492,1 (M+H).

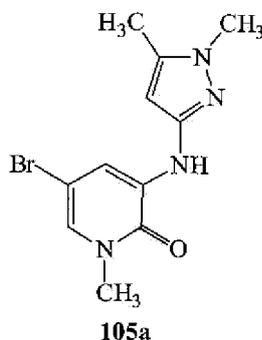
Ejemplo 104: N-(2-metil-3-(4-metil-6-(4-(1-metil-3-oxopiperazín-2-il)fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidropirazín-2-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofén-2-carboxamida 104

20 **Ejemplo 104:** 2-terc-butil-5-(2-metil-3-(4-metil-6-(4-(1-metil-3-oxopiperazín-2-il)fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidropirazín-2-il)fenil)-4H-tieno[2,3-c]pirrol-6(5H)-ona 104

Un tubo de reacción de 5 ml dotado de un agitador magnético se cargó con 104d (65 mg, 0,166 mmoles), 102 g (68 mg, 0,166 mmoles), carbonato sódico (53 mg, 0,498 mmoles), dioxano (1,0 ml) y agua (0,2 ml). Esta mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 30 min. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (19 mg, 0,017 mmoles) y el tubo se selló. Tras calentar a 110°C (temperatura del baño) durante 16 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró hasta formar un residuo. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash de gel de sílice. El material se purificó adicionalmente utilizando una HPLC preparativa, proporcionando un rendimiento de 13% (12,5 mg) de 104 en forma de un sólido amarillo: p.f.: 174°C a 176°C dec. RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,19 (s, ¹H), 7,91 (d, 2H, J=8,5 Hz), 7,82 (d, ¹H, J=4,5 Hz), 7,43 (t, 2H, J=8,0 Hz), 7,34 (t, ¹H, J=7,8 Hz), 7,22 (s, ¹H), 7,19 (d, 2H, J=8,5 Hz), 7,14 (s, ¹H), 4,78 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,52 (s, ¹H), 3,40 (td, ¹H, J=11,0, 3,5 Hz), 3,13 (m, ¹H), 2,90 (dd, ¹H, J=6,0, 3,0 Hz), 2,47 (m, ¹H), 2,24 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,42 (s, 9H). EM (IEP+) m/z 597,7 (M+H).

35 **Ejemplo 105**

Ejemplo 105a: 5-bromo-3-(1,5-dimetil-¹H-pirazol-3-ilamino)-1-metilpiridín-2(¹H)-ona 105a



40 Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 250 ml dotado de un agitador magnético y condensador de reflujo se cargó con 3,5-dibromo-1-metilpiridín-2(1H)-ona (1,50 g, 5,62 mmoles), 1,5-dimetil-3-amino-1H-pirazol (625 mg, 5,62 mmoles), carbonato de cesio (5,48 g, 16,8 mmoles) y 1,4-dioxano (36 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la solución resultante durante 30 min., se añadió Xantphos (553 mg, 0,955 mmoles) y tris(dibencilidén-acetona)dipaladio (0) (625 mg, 0,562 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y el precipitado resultante se separó mediante filtración. La torta de filtración se lavó con cloruro de metileno (aproximadamente 20 ml). A continuación, el filtrado resultante se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando 105a (935 mg,

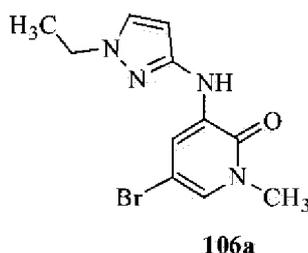
56%) en forma de un sólido amarillo. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,84 (s, ¹H), 7,31 (s, ¹H), 6,86 (s, ¹H), 5,65 (s, ¹H), 3,71 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 2,23 (s, 3H). EM (IEP+) m/z 297,0 (M+H).

Ejemplo 105: 5-terc-butil-2-(3-(5-(1,5-dimetil-¹H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-(hidroximetil)fenil)isoindolín-1-ona 105

Un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 100 ml dotado de un agitador magnético y condensador de reflujo se cargó con 103f (556 mg, 1,20 mmoles), 105a (300 mg, 1,00 mmol), carbonato sódico (424 mg, 4,00 mmoles), agua (4 ml) y 1,4-dioxano (20 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 20 min., se añadió tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0) (115 mg, 0,100 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró, y la torta de filtración se lavó con una mezcla 1:10 de metanol y cloruro de metileno (30 ml). El filtrado se concentró bajo presión reducida, proporcionando un residuo marrón. Otro matraz de fondo redondo de un solo cuello dotado de un agitador magnético y condensador de reflujo se cargó con el residuo obtenido anteriormente, THF (5 ml), etanol (5 ml), agua (5 ml) e hidróxido de litio (86,4 mg, 3,60 mmoles). La mezcla se agitó a 50°C durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash, proporcionando un rendimiento de 35% (190 mg) de 105 en forma de un sólido blanco: p.f. 225°C a 227°C. RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,94 (s, 2H), 7,72 (d, ¹H, J=7,5 Hz), 7,71 (s, ¹H), 7,61 (d, ¹H, J=7,5 Hz), 7,48 (t, ¹H, J=7,5 Hz), 7,42 (d, ¹H, J=7,5 Hz), 7,36 (d, ¹H, J=7,5 Hz), 7,22 (s, ¹H), 5,88 (s, ¹H), 4,89 (s, 2H), 4,88 (t, ¹H, J=4,5 Hz), 4,35 (d, 2H, J=4,5 Hz), 3,57 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,36 (s, 9H). EM (IEP+) m/z 512,3 (M+H).

Ejemplo 106

Ejemplo 106a: 5-bromo-3-(1-etil-¹H-pirazol-3-ilamino)-1-metilpiridín-2(¹H)-ona 106^a



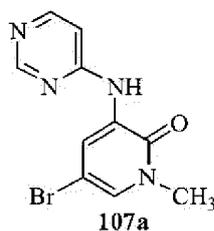
Si siguiendo el mismo procedimiento general al descrito para 102k, la reacción de 3,5-dibromo-1-metilpiridín-2(¹H)-ona (1,20 g, 4,50 mmoles) con 1-etil-3-amino-¹H-pirazol 111b (500 mg, 4,50 mmoles) proporcionó un rendimiento de 23% (300 mg) de 106a en forma de un sólido blanco: p.f.: 165°C a 167°C. RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,39 (s, ¹H), 8,00 (d, ¹H, J=2,7 Hz), 7,54 (d, ¹H, J=2,4 Hz), 7,37 (d, ¹H, J=2,4 Hz), 6,05 (d, ¹H, J=2,4 Hz), 4,03 (t, 2H, J=7,2 Hz), 3,49 (s, 3H), 1,36 (t, 3H, J=7,2 Hz). EM (IEP+) m/z 298,1 (M+H).

Ejemplo 106: 5-terc-butil-2-(3-(5-(1-etil-¹H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-(hidroximetil)fenil)isoindolín-1-ona 106

Si siguiendo el mismo procedimiento general al descrito para 105, la reacción de 103f (556 mg, 1,20 mmoles) con 106a (300 mg, 1,00 mmol) proporcionó un rendimiento de 20% (101 mg) de 106 en forma de un sólido blanco: p.f.: 175°C a 177°C. RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,07 (s, ¹H), 8,01 (d, ¹H, J=2,0 Hz), 7,73 (d, ¹H, J=7,5 Hz), 7,71 (s, ¹H), 7,62 (dd, ¹H, J=8,0, 1,0 Hz), 7,52 (d, ¹H, J=2,5 Hz), 7,49 (t, ¹H, J=7,5 Hz), 7,42 (dd, ¹H, J=7,5, 1,0 Hz), 7,25 (d, ¹H, J=2,0 Hz), 6,06 (d, ¹H, J=2,0 Hz), 4,94 (s, 2H), 4,89 (t, ¹H, J=5,0 Hz), 4,35 (d, 2H, J=5,0 Hz), 3,98 (q, 2H, J=7,5 Hz), 3,58 (s, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,31 (t, 3H, J=7,5 Hz). EM (IEP+) m/z 512,3 (M+H).

Ejemplo 107

Ejemplo 107a: 5-bromo-1-metil-3-(pirimidín-4-ilamino)piridín-2(¹H)-ona 107a



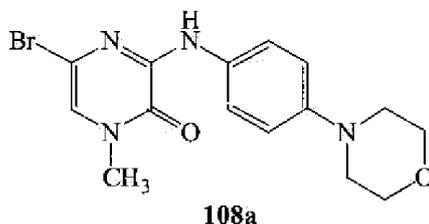
Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 100 ml dotado de un agitador magnético y entrada de nitrógeno se cargó con 3,5-dibromo-1-metilpiridín-2(¹H)-ona (2,00 g, 21,0 mmoles), 2-aminopirimidina (5,61 g, 21,0 mmoles), carbonato de cesio (13,7 g, 42,1 mmoles), DMF (5 ml) y 1,4-dioxano (70 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadió Xantphos (1,10 g, 1,89 mmoles) y tris(dibencilidén-acetona)dipaladio (0) (963 mg, 1,05 mmoles). Se unió un condensador de reflujo al matraz y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con cloruro de metileno/metanol 90:10 (150 ml) y agua (100 ml) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno/metanol 90:10 (50 ml) y las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina y se secaron sobre sulfato sódico. El agente de secado se separó mediante filtración. Se concentró el filtrado bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna flash (sílice, cloruro de metileno/metanol 90:10), proporcionando 107a con un rendimiento de 58% (3,42 g) en forma de un sólido verde pálido amorfo: p.f.: 217°C a 219°C. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9,29 (s, ¹H), 8,77 (s, ¹H), 8,72 (d, J=2,5 Hz, ¹H), 8,36 (d, J=6,0 Hz, ¹H), 7,69 (d, J=2,5 Hz, ¹H), 7,37 (dd, J=5,5, 1,0 Hz, ¹H), 3,53 (s, 3H). EM (IEP+) m/z 281,0 (M+H).

Ejemplo 107: 5-terc-butil-2-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-6-oxo-5-(pirimidín-4-ilamino)-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)isoindolín-1-ona 107

Utilizando el mismo procedimiento general que en el Ejemplo 105, la reacción de 107a (250 mg, 0,889 mmoles) con 103f (495 mg, 1,07 mmoles) proporcionó 107 con un rendimiento de 38% (166 mg) en forma de un sólido blanquecino amorfo. RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,18 (s, ¹H), 8,72 (d, J=2,0 Hz, ¹H), 8,65 (s, ¹H), 8,30 (d, J=5,5 Hz, ¹H), 7,73 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,62 (dd, J=8,0, 1,5 Hz, ¹H), 7,54 (d, J=2,0 Hz, ¹H), 7,51 (t, J=7,5 Hz, ¹H), 7,46 (dd, J=7,5, 1,0 Hz, ¹H), 7,40 (dd, J=7,5, 1,5 Hz, ¹H), 7,32 (dd, J=6,0, 1,0 Hz, ¹H), 4,95 (s, 2H), 4,92 (t, J=4,5 Hz, ¹H), 4,34 (d, J=5,0 Hz, 2H), 3,61 (s, 3H), 1,37 (s, 9H). EM (IEP+) m/z 496,2 (M+H).

Ejemplo 108

Ejemplo 108a: 5-bromo-1-metil-3-(4-morfolinofenilamino)pirazín-2(¹H)-ona 108a



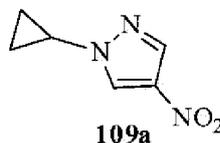
Se hizo reaccionar 3,5-dibromo-1-metilpirazín-2(¹H)-ona (2,21 g) con 4-morfolinoanilina (1,48 g) utilizando el mismo procedimiento general que en el Ejemplo 107a, en el que se obtuvo 108a en forma de un sólido gris con un rendimiento en bruto de 115% (3,46 g). RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,49 (s, ¹H), 7,87 (d, 2H, J=8,0 Hz), 7,31 (s, ¹H), 7,21 (m, 2H), 3,83 (m, 4H), 3,43 (s, 3H), 3,27 (m, 4H). EM (IEP+) m/z 365 (M+H). Este material contenía 18% en peso de ácido DL-10-canforsulfónico. Rendimiento corregido: 2,83 g (94%).

Ejemplo 108: 5-terc-butil-2-(2-(hidroximetil)-3-(4-metil-6-(4-morfolinofenilamino)-5-oxo-4,5-dihidropirazín-2-il)fenil)isoindolín-1-ona 108

Utilizando el mismo procedimiento general que en el Ejemplo 105, la reacción de 108a (296 mg, 0,810 mmoles) con 103f (413 mg, 0,891 mmoles) proporcionó 108 con un rendimiento de 47% (205 mg) en forma de un sólido amarillo amorfo: p.f. "datos de P.F.". RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,08 (s, ¹H), 7,83 (d, J=9,0 Hz, 2H), 7,73 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,62 (dd, J=8,0, 1,5 Hz, ¹H), 7,58 (dd, J=8,0, 1,5 Hz, ¹H), 7,50 (t, J=7,5 Hz, ¹H), 7,42 (dd, J=8,0, 1,0 Hz, ¹H), 7,34 (s, ¹H), 6,89 (d, J=9,0 Hz, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,83 (t, J=5,0 Hz, ¹H), 4,43 (d, J=5,0 Hz, 2H), 3,72 (t, J=5,5 Hz, 4H), 3,54 (s, 3H), 3,03 (t, J=5,5 Hz, 4H), 1,37 (s, 9H). EM (IEP+) m/z 580,3 (M+H).

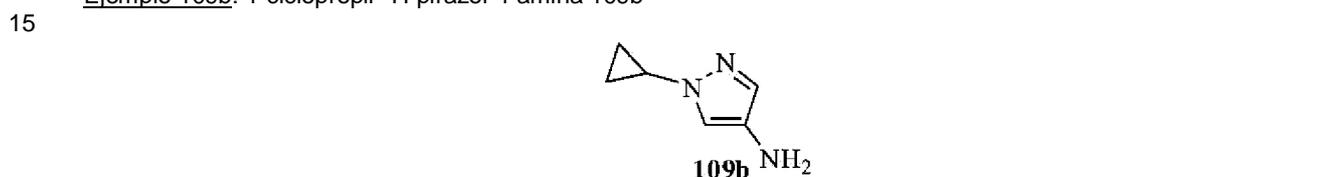
Ejemplo 109

Ejemplo 109a: 1-ciclopropil-4-nitro-¹H-pirazol 109a



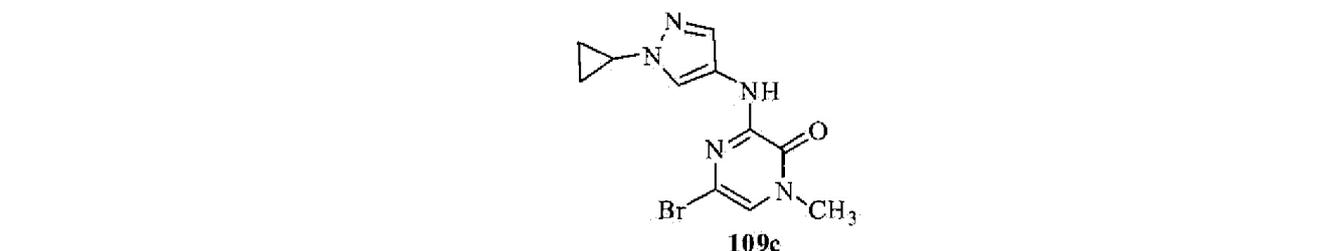
Un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 100 ml dotado de un condensador de reflujo y agitador magnético se purgó con nitrógeno y se cargó con 4-nitropirazol (500 mg, 4,42 mmoles), ácido ciclopropilborónico (760 mg, 8,84 mmoles), carbonato sódico (937 mg, 8,84 mmoles), 2,2'-bipiridilo (690 mg, 4,42 mmoles) y dicloroetano (45 ml).
 5 Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadió acetato de cobre (II) (802 mg, 4,42 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 70°C (temperatura del baño de aceite) durante 6 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y agua (30 ml). Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x50 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida.
 10 El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (sílice, 0% a 50% de acetato de etilo/hexanos), proporcionando un rendimiento de 37% (185 mg) de 109a en forma de un sólido blanquecino: p.f. 44°C a 45°C. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,18 (s, ¹H), 8,03 (s, ¹H), 3,67 (s, ¹H), 1,16 (m, 4H). EM (APCI+) m/z 154,1 (M+H).

Ejemplo 109b: 1-ciclopropil-¹H-pirazol-4-amina 109b



Una botella de reactor Parr de 250 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con paladio sobre carbono al 10% (húmedo al 50%, 117 mg de peso seco) y una solución de 109a (500 mg, 6,73 mmoles) en etanol (36 ml). La botella se unió a un hidrogenador Parr, se evacuó, se cargó con gas hidrógeno hasta una presión de 50 psi y se agitó durante 2 h. Después de este tiempo, se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en la botella. Se añadió Celite 521 (1,00 g) y la mezcla se filtró a través de un filtro de Celite 521. La torta de filtración se lavó con etanol (2x25 ml) y los filtrados agrupados se concentraron a sequedad bajo presión reducida, proporcionando un rendimiento de 94% de 109b (378 mg) en forma de un aceite violeta. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,13 (s, ¹H), 7,07 (s, ¹H), 3,47 (m, ¹H), 2,87 (br s, 2H), 0,96 (m, 4H). EM (IEP+) m/z 124,1 (M+H).

Ejemplo 109c: 5-bromo-3-(1-ciclopropil-¹H-pirazol-4-ilamino)-1-metilpirazín-2(¹H)-ona 109c

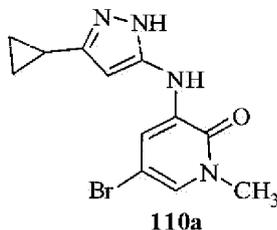


30 Un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 100 ml dotado de un condensador de reflujo, agitador magnético y entrada de nitrógeno se cargó con 109b (378 mg, 3,07 mmoles), 3,5-dibromo-1-metilpirazín-2(¹H)-ona (906 mg, 3,38 mmoles), carbonato de cesio (3,00 g, 9,21 mmoles) y 1,4-dioxano (45 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadió Xantphos (151 mg, 0,261 mmoles) y tris(dibencilidén-
 35 acetona)dipaladio (0) (141 mg, 0,154 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 3 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y agua (30 ml). Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x45 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (sílice, 0% a 10% de metanol/cloruro de metileno), proporcionando un rendimiento de 28% (266 mg) de 109c en forma de un sólido blanquecino: p.f.: 228°C a 230°C. RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,90 (s, ¹H), 8,06 (s, ¹H), 7,69 (s, ¹H), 7,21 (s, ¹H), 3,70 (m, ¹H), 3,41 (s, 3H), 0,96 (m, 4H). EM (IEP+) m/z 310,0 (M+H).

Ejemplo 109: 5-terc-butil-2-(3-(6-(1-ciclopropil-¹H-pirazol-4-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazín-2-il)-2-(hidroximetil)fenil)isindolín-1-ona 109

45 Utilizando el mismo procedimiento general que en el Ejemplo 105, la reacción de 109c (310 mg, 1,00 mmol) y 103f (536 mg, 1,20 mmoles) proporcionó un rendimiento de 35% (184 mg) de 109 en forma de sólido blanquecino: p.f. "datos de P.F.". RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,58 (s, ¹H), 8,20 (s, ¹H), 7,73 (m, 3H), 7,61 (m, 2H), 7,51 (t, ¹H, J=7,9 Hz), 7,43 (m, ¹H), 7,31 (s, ¹H), 4,95 (s, 2H), 4,90 (t, ¹H, J=5,0 Hz), 4,48 (d, 2H, J=5,0 Hz), 3,64 (m, ¹H), 3,52 (s, 3H), 1,37 (s, 9H), 0,93 (m, 4H). EM (IEP+) m/z 525,2 (M+H).

50

Ejemplo 110Ejemplo 110a: 5-bromo-3-(3-ciclopropil-¹H-pirazol-5-ilamino)-1-metilpiridín-2(¹H)-ona 110a

5

Utilizando el mismo procedimiento general que en el Ejemplo 109c, la reacción de 3-ciclopropil-5-amino-¹H-pirazol (500 mg, 4,06 mmoles) y 3,5-dibromo-1-metilpiridín-2(¹H)-ona (1,08 g, 4,06 mmoles) proporcionó un rendimiento de 21% (260 mg) de 110a en forma de un sólido blanquecino: p.f.: 203°C a 204°C. RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,20 (s, ¹H), 8,02 (d, ¹H, J=2,5 Hz), 7,34 (d, ¹H, J=2,5 Hz), 5,77 (d, ¹H, J=2,1 Hz), 3,48 (s, 3H), 1,84 (m, ¹H), 0,90 (m, 4H), 0,63 (m, 4H). EM (IEP+) m/z 309,0 (M+H).

10

Ejemplo 110: 5-terc-butil-2-(3-(5-(3-ciclopropil-¹H-pirazol-5-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-(hidroximetil)fenil)isoindolín-1-ona 110

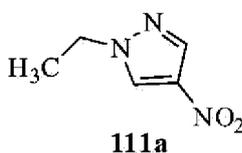
15

Utilizando el mismo procedimiento general que en el Ejemplo 105, la reacción de 110a (260 mg, 0,841 mmoles) y 103f (429 mg, 0,926 mmoles) proporcionó un rendimiento de 33% (144 mg) de 110 en forma de un sólido blanquecino: p.f.: datos de "P.F.". RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,76 (d, ¹H, J=2,0 Hz), 7,98 (d, ¹H, J=2,0 Hz), 7,92 (s, ¹H), 7,71 (m, 2H), 7,61 (dd, ¹H, J=7,9, 1,6 Hz), 7,48 (m, ¹H), 7,42 (dd, ¹H, J=7,6, 1,1 Hz), 7,35 (dd, ¹H, J=7,6, 1,1 Hz), 7,23 (d, ¹H, J=2,1 Hz), 5,79 (d, ¹H, J=2,2 Hz), 4,93 (s, 2H), 4,90 (t, ¹H, J=4,9 Hz), 4,35 (d, 2H, J=4,6 Hz), 3,57 (s, 3H), 1,81 (m, ¹H), 1,37 (s, 9H), 0,89 (m, 2H), 0,64 (m, 2H). EM (IEP+) m/z 524,2 (M+H).

20

Ejemplo 111Ejemplo 111a: 1-etil-4-nitro-¹H-pirazol 111a

25

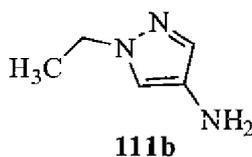


Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 250 ml dotado de un agitador magnético se purgó con una entrada de nitrógeno y se cargó con 4-nitropirazol (3,00 g, 26,5 mmoles) y DMF (50 ml). La mezcla se enfrió a 0°C utilizando un baño de hielo. Se añadió en partes hidruro sódico (dispersión al 60% en aceite mineral, 1,17 g, 29,2 mmoles). Tras completar la adición, la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. Después de este tiempo, se añadió yodoetano (6,21 g, 39,8 mmoles) durante 15 min. Tras completar la adición, la mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. y después a temperatura ambiente durante 3 h. Después de este tiempo, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (200 ml). El precipitado resultante se filtró y la torta de filtración se secó en el horno, proporcionando un 51% (1,90 g) de 111a en forma de un sólido blanquecino. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (3x150 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (sílice, 0% a 50% de hexanos/acetato de etilo), proporcionando otro 49% de rendimiento (1,84 g, rendimiento cuantitativo total (3,74 g)) de 111a en forma de un sólido blanquecino: p.f.: 54°C a 55°C. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,14 (s, ¹H), 8,07 (s, ¹H), 4,22 (q, 2H, J=7,2 Hz), 3,41 (s, 3H), 1,56 (s, 3H, J=7,2 Hz). EM (IEP+) m/z 142,0 (M+H).

30

35

40

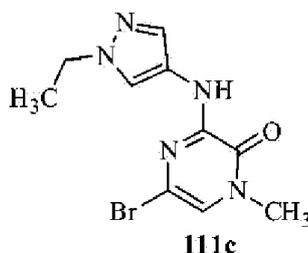
Ejemplo 111b: 1-etil-¹H-pirazol-4-amina 111b

45

Una botella de reactor Parr de 250 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con paladio sobre carbono al 10% (húmedo al 50%, 468 mg de peso seco) y una solución de 111a (1,90 g, 13,5 mmoles) en etanol (100 ml). La botella se unió a

un hidrogenador Parr, se evacuó, se cargó con gas hidrógeno hasta una presión de 50 psi y se agitó durante 3 h. Después de este tiempo, se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en la botella. Se añadió Celite 521 (1,00 g) y la mezcla se filtró a través de un filtro de Celite 521. La torta de filtración se lavó con etanol (2x25 ml) y los filtrados agrupados se concentraron a sequedad bajo presión reducida, proporcionando un rendimiento cuantitativo de 111b (1,50 g) en forma de un aceite violeta. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,15 (s, ¹H), 7,02 (s, ¹H), 4,05 (q, 2H, J=7,2 Hz), 2,88 (br s, 2H), 1,43 (t, 3H, J=7,2 Hz). EM (IEP+) m/z 112,1 (M+H).

Ejemplo 111c: 5-bromo-3-(1-etil-¹H-pirazol-4-ilamino)-1-metilpirazín-2(¹H)-ona 111c



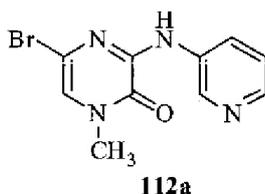
Utilizando el mismo procedimiento general que en el Ejemplo 102k, la reacción de 111b (500 mg, 4,50 mmoles) y 3,5-dibromo-1-metilpirazín-2(¹H)-ona (1,33 g, 4,95 mmoles) proporcionó un rendimiento de 75% (1,01 g) de 111c en forma de un sólido blanquecino: p.f.: 237°C a 239°C. RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,90 (s, ¹H), 8,02 (s, ¹H), 7,73 (s, ¹H), 7,20 (s, ¹H), 4,11 (q, 2H, J=7,5 Hz), 3,41 (s, 3H), 1,34 (t, 3H, J=7,3 Hz). EM (IEP+) m/z 298,0 (M+H).

Ejemplo 111: 5-terc-butil-2-(3-(6-(1-etil-¹H-pirazol-4-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazín-2-il)-2-(hidroximetil)fenil)isoindolín-1-ona 111

Utilizando el mismo procedimiento general que en el Ejemplo 105, la reacción de 111c (253 mg, 0,85 mmoles) y 103f (473 mg, 1,02 mmoles) proporcionó un rendimiento de 48% (210 mg) de 111 en forma de un sólido blanquecino: p.f. "datos de P.F.". RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,57 (s, ¹H), 8,17 (s, ¹H), 7,72 (m, 3H), 7,61 (m, 2H), 7,51 (t, ¹H, J=7,6 Hz), 7,43 (m, ¹H), 7,31 (s, ¹H), 4,94 (s, 2H), 4,88 (t, ¹H, J=5,0 Hz), 4,49 (d, 2H, J=5,0 Hz), 4,06 (q, 2H, J=7,1 Hz), 3,52 (s, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,33 (t, 3H, J=7,2 Hz). EM (IEP+) m/z 513,2 (M+H).

Ejemplo 112

Ejemplo 112a: 5-bromo-1-metil-3-(piridín-3-ilamino)pirazín-2(¹H)-ona 112^a



Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 100 ml dotado de un agitador magnético, condensador de reflujo y entrada de nitrógeno se cargó con THF (15 ml), 3,5-dibromo-1-metilpirazín-2(¹H)-ona (1,00 g, 3,73 mmoles), 3-aminopiridina (351 mg, 3,73 mmoles) y terc-butóxido sódico (789 mg, 8,21 mmoles). Tras burbujear nitrógeno a través de la solución resultante durante 30 min., se añadió Pd2Br2(t-Bu3P)2 (29 mg, 0,037 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. Después de este tiempo, la reacción se dividió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml) y se filtró. Se separó la capa acuosa y se extrajo con acetato de etilo (2x25 ml). Se agruparon las capas orgánicas, se lavaron con solución hipersalina (50 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. Se separó el agente de secado mediante filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando un rendimiento de 35% (370 mg) de 112a en forma de un sólido marrón: p.f. >250°C. RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,75 (s, ¹H), 9,08 (d, ¹H, J=2,5 Hz), 8,32 (m, ¹H), 8,24 (dd, ¹H, J=5,0, 1,5 Hz), 7,40 (s, ¹H), 7,36 (dd, ¹H, J=8,5, 4,5 Hz), 3,45 (s, 3H). EM (APCI+) m/z 281,0 (M+H).

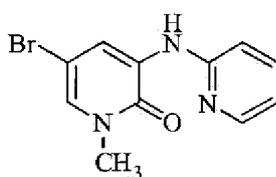
Ejemplo 112: 5-terc-butil-2-(2-(hidroximetil)-3-(4-metil-5-oxo-6-(piridín-3-ilamino)-4,5-dihidropirazín-2-il)fenil)isoindolín-1-ona 112

Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 100 ml dotado de un agitador magnético y condensador de reflujo se purgó con nitrógeno y se cargó con 103f (298 mg, 0,643 mmoles), 112a (150 mg, 0,536 mmoles), carbonato sódico (170 mg, 1,61 mmoles), 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1 ml). Esta mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 30 min. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (62 mg, 0,054 mmoles). Tras calentar a 100°C durante 3 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se dividió entre agua (40 ml) y cloruro de metileno

(100 ml). Se separaron las capas y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2x50 ml). Se agruparon los extractos orgánicos, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en una mezcla de metanol (5 ml) y se añadió carbonato potásico (500 mg, 3,62 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se dividió entre agua (20 ml) y cloruro de metileno (20 ml). Se separaron las capas y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2x20 ml). Se agruparon los extractos orgánicos, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash, proporcionando 112 con un rendimiento de 27% (70 mg) en forma de un sólido blanquecino: p.f.: 149°C a 150°C. RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,54 (s, ¹H), 9,14 (d, ¹H, J=2,0 Hz), 8,44 (m, ¹H), 8,18 (dd, ¹H, J=5,0, 1,5 Hz), 7,73-7,71 (m, 2H), 7,63-7,59 (m, 2H), 7,52 (t, ¹H, J=8,0 Hz), 7,48 (s, ¹H), 7,44 (dd, ¹H, J=8,0, 1,5 Hz), 7,30 (dd, ¹H, J=7,5, 4,5 Hz), 4,93 (s, 2H), 4,88 (t, ¹H, J=5,0 Hz), 4,44 (d, 2H, J=5,0 Hz), 3,56 (s, 3H), 1,37 (s, 9H). EM (IEP+) m/z 496,2 (M+H).

Ejemplo 113

15 Ejemplo 113a: 5-bromo-1-metil-3-(piridín-2-ilamino)piridín-2(1H)-ona 113a



113a

20 Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 100 ml dotado de un agitador magnético, entrada de nitrógeno y condensador de reflujo se cargó con 3,5-dibromo-1-metilpiridín-2(1H)-ona (936 mg, 3,51 mmoles), 2-aminopiridina (300 mg, 3,19 mmoles), carbonato de cesio (3,11 g, 9,57 mmoles) y 1,4-dioxano (20 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la solución resultante durante 20 minutos, se añadió Xantphos (184 mg, 0,319 mmoles) y tris(dibencilidén-acetona)dipaladio (0) (146 mg, 0,160 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 3 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash, proporcionando un rendimiento de 42% (376 mg) de 113a en forma de un sólido blanquecino: p.f.: 153°C a 154°C. RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,75 (s, ¹H), 8,69 (d, ¹H, J=2,4 Hz), 8,26 (dd, ¹H, J=5,4, 1,5 Hz), 7,61 (m, ¹H), 7,54 (d, ¹H, J=2,4 Hz), 7,33 (d, ¹H, J=5,4 Hz), 6,86 (m, ¹H), 3,45 (s, 3H).

30 Ejemplo 113: 5-terc-butil-2-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-6-oxo-5-(piridín-2-ilamino)-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)isoindolín-1-ona 113

35 Utilizando el mismo procedimiento general que el indicado para la preparación de 105, la reacción de 103f (298 mg, 0,643 mmoles) con 113a (150 mg, 0,536 mmoles) proporcionó un rendimiento de 34% (90 mg) de 113 en forma de un sólido blanco: p.f.: 138°C a 139°C. RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,68 (d, ¹H, J=2,0 Hz), 8,58 (s, ¹H), 8,17 (m, ¹H), 7,73-7,71 (m, 2H), 7,62-7,56 (m, 2H), 7,50 (t, ¹H, J=7,5 Hz), 7,44 (d, ¹H, J=7,5 Hz), 7,39-7,37 (m, 2H), 7,28 (d, ¹H, J=7,5 Hz), 6,78 (dd, ¹H, J=6,5, 5,0 Hz), 4,94 (s, 2H), 4,89 (t, ¹H, J=4,5 Hz), 4,34 (d, 2H, J=4,5 Hz), 3,60 (s, 3H), 1,65 (s, 9H). EM (IEP+) m/z 495,2 (M+H).

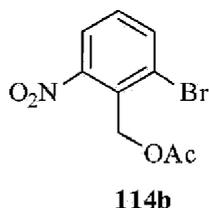
40 Ejemplo 114

Ejemplo 114a: 1-bromo-2-(bromometil)-3-nitrobenceno 114a

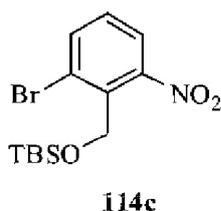


114a

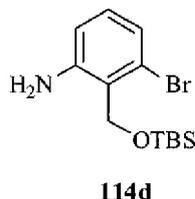
45 Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 250 ml dotado de un agitador magnético y condensador de reflujo se cargó con 1-bromo-2-metil-3-nitrobenceno (6,86 g, 31,8 mmoles) y tetracloruro de carbono (40 ml) y se calentó a 80°C. Se añadió N-bromo-succinimida (6,96 g, 39,1 mmoles) y 2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo) (522 mg, 3,18 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró, y la torta de filtración se lavó con cloruro de metileno (20 ml). Se concentró el filtrado bajo presión reducida, proporcionando 114a en bruto (9,64 g, rendimiento en bruto: 103%) en forma de un aceite amarillo, que se utilizó directamente en la etapa siguiente: RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,89-7,86 (m, 2H), 7,35 (t, ¹H, J=8,0 Hz), 4,89 (s, 2H).

Ejemplo 114b: acetato de 2-bromo-6-nitrobencilo 114b

5 Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 250 ml dotado de un agitador magnético se purgó con nitrógeno y se cargó con 114a en bruto preparado anteriormente (9,64 g, 31,8 mmoles, basado en un rendimiento cuantitativo), acetato potásico (12,9 g, 131 mmoles) y DMF (75 ml). Tras calentar a 70°C durante 30 min., la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se dividió entre agua (200 ml) y acetato de etilo (400 ml). Se separaron las
10 capas y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml). Se agruparon los extractos orgánicos, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash, proporcionando 114b con un rendimiento de 62% (5,54 g) en forma de un sólido amarillo: p.f.: 36°C a 37°C. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,85 (dd, ¹H, J=8,0, 1,0 Hz), 7,77 (dd, ¹H, J=8,0, 1,0 Hz), 7,38 (t, ¹H, J=8,0 Hz), 5,46 (s, 2H), 2,06 (s, 3H).

15 Ejemplo 114c: (2-bromo-6-nitrobenciloxi)(terc-butildimetilsilano) 114c

20 Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 150 ml dotado de un agitador magnético y entrada de nitrógeno se cargó con una solución de 114b (11,6 g, 42,3 mmoles) en una mezcla de THF (20 ml), etanol (20 ml) y agua (20 ml). Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (7,00 g, 167,0 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se dividió entre agua (200 ml) y acetato de etilo (400 ml). Se separaron las capas y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x200 ml). Se agruparon los
25 extractos orgánicos, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en cloruro de metileno anhidro (50 ml). Se añadió imidazol (14,4 g, 68,0 mmoles), seguido de la adición gota a gota de terc-butildimetilclorosilano (16,0 g, 106 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Después de este tiempo, se añadió agua (200 ml) y se separaron las capas. Se extrajo al
30 capa acuosa con cloruro de metileno (2x200 ml) y las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina y se secaron sobre sulfato sódico. Se separó el agente de secado mediante filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash, proporcionando un rendimiento de 89% (13,1 g) de 114c en forma de un semisólido blanco. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,67 (d, ¹H, J=8,5 Hz), 7,54 (d, ¹H, J=8,5 Hz), 7,18 (t, ¹H, J=8,0 Hz), 4,96 (s, 2H), 0,80 (s, 9H), 0,007 (s, 6H).

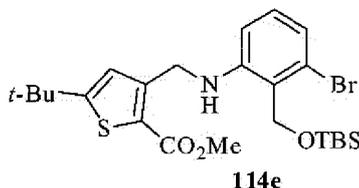
35 Ejemplo 114d: 3-bromo-2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)anilina 114d

40 Un matraz de fondo redondo de tres cuello de 100 ml dotado de un agitador magnético y condensador de reflujo se cargó con 114c (1,00 g, 2,89 mmoles), etanol (20 ml), hierro en polvo (malla -325, 1,62 g, 28,9 mmoles), cloruro amónico (3,09 g, 57,8 mmoles) y agua (4 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 1 h. Después de este tiempo la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de un filtro de Celite 521. La torta de filtración se lavó con etanol (3x50 ml) y los filtrados agrupados se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se trituró con agua (10 ml) y después se secó hasta peso constante a 45°C bajo
45 vacío, proporcionando 114d con un rendimiento cuantitativo (949 mg) en forma de un sólido amarillo. RMN-¹H (500

MHz, CDCl₃) δ 6,82 (m, 2H), 6,53 (m, ¹H), 4,86 (s, 2H), 4,68 (br s, 2H), 0,79 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

Ejemplo 114e: 3-((3-bromo-2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-fenilamino)metil)-5-terc-butiltiofén-2-carboxilato de metilo 114e

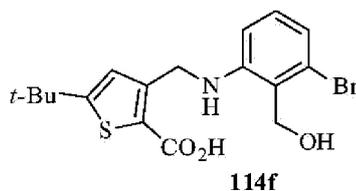
5



Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 100 ml dotado de un agitador magnético se purgó con nitrógeno y se cargó con 114d (875 mg, 3,00 mmoles), 2-bromometil-5-*t*-butiltiofén-1-carboxilato de metilo (949 mg, 3,00 mmoles) y acetonitrilo (10 ml). Se añadió carbonato de cesio (1,95 g, 6,00 mmoles) y la mezcla se agitó a 40°C durante 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía de columna proporcionó un rendimiento de 70% (1,10 g) de 114e en forma de un aceite incoloro. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 6,86 (t, ¹H, J=8,0 Hz), 6,82-6,78 (m, 2H), 6,48 (d, ¹H, J=8,0 Hz), 4,90 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 1,24 (s, 9H), 0,76 (s, 9H), 0,09 (s, 6H).

15

Ejemplo 114f: ácido 3-((3-bromo-2-(hidroximetil)fenilamino)metil)-5-terc-butiltiofén-2-carboxílico 114f

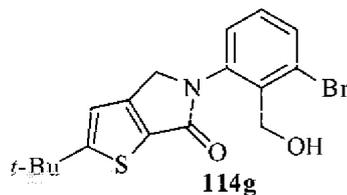


Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 50 ml dotado de un agitador magnético se cargó con 114e (1,10 g, 2,09 mmoles), hidróxido de litio (201 mg, 8,36 mmoles), THF (10 ml), etanol (10 ml) y agua (10 ml). Tras agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se eliminó el solvente bajo presión reducida y el residuo resultante se acidificó con ácido clorhídrico 2 N hasta un pH de 4. La solución acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (3x30 ml) y los extractos orgánicos se agruparon y se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash, proporcionando 114f con un rendimiento de 65% (540 mg) en forma de un sólido blanco: p.f.: 68°C a 69°C. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,03-6,97 (m, 2H), 6,86 (s, ¹H), 6,71 (d, ¹H, J=8,0 Hz), 4,94 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 1,35 (s, 9H). EM (IEP+) m/z 398,0 (M+H).

25

Ejemplo 114g: 5-(3-bromo-2-(hidroximetil)fenil)-2-terc-butil-4H-tieno[3,2-c]pirrol-6(5H)-ona 114g

30

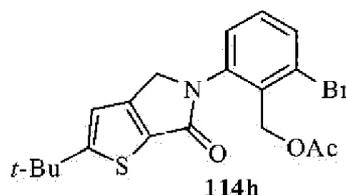


Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 50 ml dotado de un agitador magnético se purgó con nitrógeno y se cargó con 114f (540 mg, 1,36 mmoles), trietilamina (275 mg, 2,72 mmoles) y DMF anhidro (10 ml). Se añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (BOP, 782 mg, 1,77 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de este tiempo, la reacción se diluyó con agua (20 ml) y se filtró la suspensión resultante. La torta de filtración se disolvió en cloruro de metileno (40 ml) y la solución se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y agua (10 ml) y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se separó mediante filtración y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash, proporcionando un rendimiento de 60% de 114g (305 mg) en forma de un sólido blanco: p.f.: 55°C a 56°C. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (d, ¹H, J=8,0 Hz), 7,25 (m, ¹H), 7,20 (d, ¹H, J=8,0 Hz), 6,89 (s, ¹H), 4,68 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 1,46 (s, 9H).

35

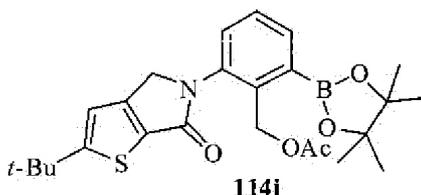
40

Ejemplo 114h: acetato de 2-bromo-6-(2-terc-butil-6-oxo-4H-tieno[3,2-c]pirrol-5(6H)-il)bencilo 114h



- 5 Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 100 ml dotado de un agitador magnético se purgó con nitrógeno y se cargó con 114g (240 mg, 0,633 mmoles), piridina (150 mg, 1,90 mmoles) y cloruro de metileno (10 ml). La solución se enfrió a 0°C y se añadió cloruro de acetilo (75 mg, 0,950 mmoles). A continuación, se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se dividió entre agua (5 ml) y cloruro de metileno (5 ml) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2x10 ml) y los extractos orgánicos agrupados se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml), agua (10 ml) y solución hipersalina (10 ml). Se secaron los extractos orgánicos sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash, proporcionando 114h con un rendimiento de 86% (231 mg) en forma de un sólido blanco: p.f.: 172°C a 173°C. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,63 (d, ¹H, J=8,0 Hz), 7,34-7,21 (m, 2H), 6,87 (s, ¹H), 5,21 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

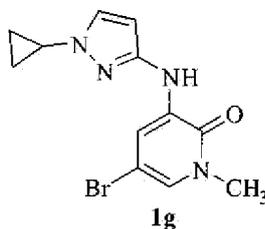
Ejemplo 114i: acetato de 2-(2-terc-butil-6-oxo-4H-tieno[3,2-c]pirrol-5(6H)-il)-6-(4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-dioxaborolán-2-il)bencilo 114i



- 20 Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 100 ml dotado de un agitador magnético y termostato se purgó con nitrógeno y se cargó con 114h (310 mg, 0,735 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (551 mg, 2,20 mmoles), acetato potásico (216 mg, 2,21 mmoles) y 1,4-dioxano (5 ml). Se pasó un flujo de nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min. A continuación, se añadió Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (54 mg, 0,074 mmoles) y la reacción se agitó bajo reflujo durante 5 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se dividió entre agua (25 ml) y éter terc-butil-metílico (50 ml) y se filtró a través de un tapón de Celite 521. Se separó la fase orgánica, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash, proporcionando un rendimiento de 77% (265 mg) de 114i en forma de un sólido amarillo: p.f.: 62°C a 63°C. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,85 (d, ¹H, J=8,0 Hz), 7,44 (t, ¹H, J=8,0 Hz), 7,37 (d, ¹H, J=8,0 Hz), 6,86 (s, ¹H), 5,33 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,33 (s, 12H).

Ejemplo 114: 2-terc-butil-5-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolol[1,5-α]pirazín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-4H-tieno[3,2-c]pirrol-6(5H)-ona 114

- 35 Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 100 ml dotado de un agitador magnético y condensador de reflujo se purgó con nitrógeno y se cargó con 114i (264 mg, 0,563 mmoles), 103l (190 mg, 0,563 mmoles), carbonato sódico (179 mg, 1,69 mmoles), 1,4-dioxano (5 ml) y agua (1 ml). Esta mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 30 min. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (65 mg, 0,056 mmoles). Tras calentar bajo reflujo durante 3 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se dividió entre agua (40 ml) y cloruro de metileno (100 ml). Se separaron las capas y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2x50 ml). Se agruparon los extractos orgánicos, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en una mezcla de metanol (5 ml) y se añadió carbonato potásico (500 mg, 3,62 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se dividió entre agua (20 ml) y cloruro de metileno (20 ml). Se separaron las capas y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2x20 ml). Se agruparon los extractos orgánicos, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash, proporcionando 114 con un rendimiento de 18% (57 mg) en forma de un sólido blanquecino: p.f.: 164°C a 165°C. RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,10 (s, ¹H), 7,97 (d, ¹H, J=2,5 Hz), 7,46 (t, ¹H, J=8,0 Hz), 7,39 (dd, ¹H, J=8,0, 1,5 Hz), 7,34 (dd, ¹H, J=8,0, 1,5 Hz), 7,22 (d, ¹H, J=2,5 Hz), 7,15 (s, ¹H), 5,87 (s, ¹H), 4,89 (t, ¹H, J=4,5 Hz), 4,84 (s, 2H), 4,34 (d, 2H, J=4,5 Hz), 3,91 (t, 2H, J=5,0 Hz), 3,57 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 2,77 (t, 2H, J=5,0 Hz), 2,36 (s, 3H), 1,42 (s, 9H). EM (APCI+) m/z 559,4 (M+H).

Ejemplo 115Ejemplo 115a: 5-bromo-3-(1-ciclopropil-¹H-pirazol-3-ilamino)-1-metilpiridín-2(¹H)-ona 115^a

5

Un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 250 ml dotado de un condensador de reflujo, agitador magnético y entrada de nitrógeno se cargó con 109b (444 mg, 3,61 mmoles), 3,5-dibromo-1-metilpiridín-2(¹H)-ona (1,06 g, 3,97 mmoles), carbonato de cesio (3,52 g, 10,8 mmoles) y 1,4-dioxano (45 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadió Xantphos (177 mg, 0,306 mmoles) y tris(dibencilidén-acetona)dipaladio (0) (165 mg, 0,180 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 3 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y agua (30 ml). Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (3x150 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se trituró con metanol (20 ml), proporcionando un rendimiento de 63% (700 mg) de 115a en forma de un sólido blanquecino: p.f.: 161°C a 163°C. RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,42 (s, ¹H), 8,00 (d, ¹H, J=2,5 Hz), 7,57 (d, ¹H, J=2,4 Hz), 7,38 (d, ¹H, J=2,5 Hz), 6,05 (d, ¹H, J=2,4 Hz), 3,61 (m, ¹H), 3,49 (s, ¹H), 0,95 (m, 4H). EM (IEP+) m/z 309,0 (M+H).

10

15

20

Ejemplo 115: 5-terc-butil-2-(3-(5-(1-ciclopropil-¹H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-(hidroximetil)fenil)isoindolín-1-ona 115

20

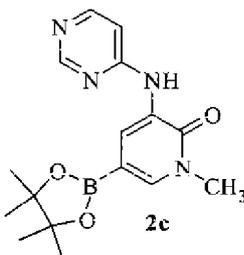
Un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 50 ml dotado de un condensador de reflujo, agitador magnético y entrada de nitrógeno se cargó con 115a (263 mg, 0,850 mmoles), 103f (475 mg, 1,02 mmoles), carbonato sódico (270 mg, 2,55 mmoles), DMF (5 ml), agua (2,5 ml) y 1,4-dioxano (8 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (98 mg, 0,085 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 14 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y agua (30 ml). Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x150 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en una mezcla de THF (8 ml), metanol (4 ml) y agua (4 ml). A la solución resultante se añadió monohidrato de hidróxido de litio (420 mg, 10,0 mmoles). La mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se dividió entre acetato de etilo (150 ml) y agua (30 ml). Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con una solución al 20% (v/v) de metanol en cloruro de metileno (3x150 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (sílice, 0% a 10% de metanol/cloruro de metileno), proporcionando un rendimiento de 39% (175 mg) de 115 en forma de un sólido blanquecino: p.f. "datos de P.F.". RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,10 (s, ¹H), 8,08 (d, ¹H, J=2,5 Hz), 7,71 (m, 2H), 7,61 (dd, ¹H, J=7,9, 1,5 Hz), 7,55 (d, ¹H, J=2,5 Hz), 7,50 (m, ¹H), 7,43 (dd, ¹H, J=7,9, 1,5 Hz), 7,38 (dd, ¹H, J=8,0, 1,5 Hz), 7,25 (d, ¹H, J=2,1 Hz), 6,06 (d, ¹H, J=2,4 Hz), 4,94 (s, 2H), 4,89 (t, ¹H, J=4,5 Hz), 4,35 (d, 2H, J=4,5 Hz), 3,58 (s, 3H), 3,54 (m, ¹H), 1,37 (s, 9H), 0,96 (m, 2H), 0,87 (m, 2H). EM (IEP+) m/z 524,2 (M+H).

25

30

35

40

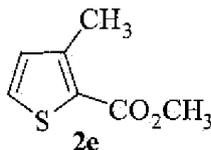
Ejemplo 116Ejemplo 116a: 1-metil-3-(pirimidín-4-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)piridín-2(¹H)-ona 116a

45

Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 100 ml dotado de un condensador de reflujo, agitador magnético y entrada de nitrógeno se cargó con 107a (300 mg, 1,07 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (543 mg, 2,14 mmoles), acetato potásico (315 mg, 3,21 mmoles) y 1,4-dioxano (7 ml). Tras burbujear

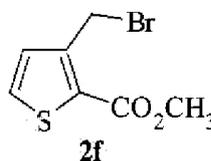
nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocén]dicloropaldio (II) (78 mg, 0,107 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 1 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y agua (30 ml). Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x150 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se trituró con solución al 80% (v/v) de hexanos/acetato de etilo (20 ml), proporcionando un rendimiento de 71% (250 mg) de 116a en forma de un sólido blanquecino: p.f.: 161°C a 163°C. RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,05 (s, ¹H), 8,70 (s, ¹H), 8,58 (d, ¹H, J=2,4 Hz), 8,28 (d, ¹H, J=5,9 Hz), 7,69 (d, ¹H, J=1,5 Hz), 7,26 (d, ¹H, J=5,9 Hz), 3,57 (s, 3H), 1,29 (s, 12H). EM (IEP+) m/z 329,2 (M+H).

Ejemplo 116b: 3-metiltiofén-2-carboxilato de metilo 116b



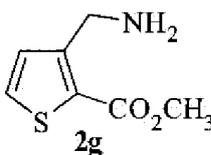
Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 500 ml dotado de un agitador magnético se purgó a través de una entrada de nitrógeno y se cargó con ácido 2-metiltiofén-1-carboxílico (15,0 g, 105 mmoles) y metanol (250 ml). La mezcla se enfrió a 0°C utilizando un baño de hielo. Se añadió en partes cloruro de tionilo (15,5 ml, 25,1 g, 211 mmoles). Tras completar la adición, se retiró el baño y la mezcla de reacción se calentó a 90°C (temperatura del baño de aceite) durante 14 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío. Se disolvió el residuo en acetato de etilo (250 ml) y se lavó con solución acuosa al 10% de carbonato potásico (200 ml). Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x150 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (sílice, 0% a 50% de hexanos/acetato de etilo), proporcionando un rendimiento de 91% (15,0 g) de 116b en forma de un aceite incoloro. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,38 (d, ¹H, J=5,0 Hz), 6,91 (d, ¹H, J=5,1 Hz), 3,86 (s, 3H), 2,56 (s, 3H). EM (IEP+) m/z 156,0 (M+H).

Ejemplo 116c: 3-(bromometil)tiofén-2-carboxilato de metilo 116c



Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 1 l dotado de un agitador magnético, condensador de reflujo y entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno y se cargó con 116b (5,00 g, 32,0 mmoles), N-bromosuccinimida (5,70 g, 32,0 mmoles) y tetracloruro de carbono (300 ml). La solución se calentó a 70°C (temperatura del baño de aceite) y se añadió 2,2'-azob-isobutironitrilo (526 mg, 3,20 mmoles). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 3 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. Se lavó la torta de filtración con tetracloruro de carbono (2x50 ml). Se diluyó el filtrado con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con agua (40 ml), solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (40 ml) y solución hipersalina (40 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico y se concentró bajo presión reducida, proporcionando un rendimiento cuantitativo (7,50 g) de 116c en forma de un aceite incoloro. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,39 (d, ¹H, J=5,0 Hz), 7,11 (d, ¹H, J=5,1 Hz), 4,85 (s, 2H), 3,83 (s, 3H).

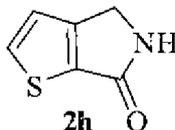
Ejemplo 116d: 3-(aminometil)tiofén-2-carboxilato de metilo 116d



Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 2 l dotado de un agitador magnético y entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno y se cargó con 116c (7,50 g, 32,0 mmoles) y una solución 7 M de amonio en metanol (915 ml, 6,40 moles). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en agua (150 ml) y se extrajo con éter metil-terc-butílico (2x25 ml). La capa acuosa se basificó con hidróxido sódico (5,00 g) y se extrajo con éter metil-terc-butílico (3x150 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión

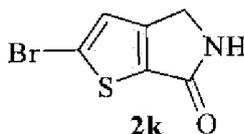
reducida, proporcionando un rendimiento de 57% (3,14 g) de 116d en forma de un aceite incoloro. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,45 (d, ¹H, J=5,1 Hz), 7,14 (d, ¹H, J=5,1 Hz), 4,11 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,72 (br s, 2H); EM (IEP+) m/z 172,0 (M+H). El material se utilizó sin purificación adicional.

5 Ejemplo 116e: 4H-tieno[2,3-c]pirrol-6(5H)-ona 116e



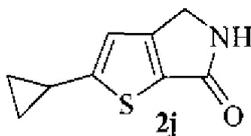
10 Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 250 ml dotado de un agitador magnético se purgó con nitrógeno y se cargó con 116d (5,00 g, 29,2 mmoles) y THF (150 ml). Se añadió en partes complejo de bis(trimetil-aluminio)-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (10,0 g, 39,1 mmoles). La mezcla se calentó a 60°C durante 14 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota ácido clorhídrico 4 M (60 ml) y la mezcla se filtró. Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con una solución al 20% (v/v) de metanol en cloruro de metileno (3x150 ml). La torta de filtración se lavó con una solución al 20% (v/v) de metanol en cloruro de metileno (3x150 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (sílice, 0% a 10% de metanol/cloruro de metileno), proporcionando un rendimiento de 45% (1,87 g) de 116e en forma de un sólido blanquecino: p.f.: 104°C a 105°C. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,08 (s, ¹H), 6,42 (br s, ¹H), 4,37 (s, 2H); EM (IEP+) m/z 140,0 (M+H).

20 Ejemplo 116f: 2-bromo-4H-tieno[2,3-c]pirrol-6(5H)-ona 116f



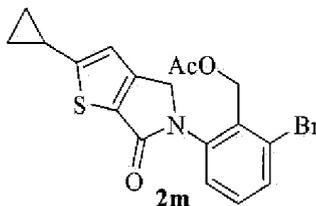
25 Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 250 ml dotado de un agitador magnético se purgó con nitrógeno y se cargó con 116e (1,87 g, 13,5 mmoles), cloruro de metileno (10 ml) y ácido acético (30 ml). La mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota bromo (2,30 g, 14,8 mmoles). Tras completar la adición, la mezcla se agitó durante 3 h a 0°C y después a temperatura ambiente durante 48 h. Después de este tiempo, la mezcla se dividió entre solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml) y una solución al 20% (v/v) de metanol en cloruro de metileno (100 ml). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con una solución al 20% (v/v) de metanol en cloruro de metileno (3x100 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (sílice, 0% a 10% de metanol/cloruro de metileno), proporcionando un rendimiento de 34% (1,01 g) de 116f en forma de un sólido blanquecino: p.f.: 96°C a 97°C. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,09 (s, ¹H), 6,57 (br s, ¹H), 4,37 (s, 2H); EM (IEP+) m/z 217,9 (M+H).

35 Ejemplo 116g: 2-ciclopropil-4H-tieno[2,3-c]pirrol-6(5H)-ona 116g



40 Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 100 ml dotado de un condensador de reflujo, agitador magnético y entrada de nitrógeno se cargó con 116f (900 mg, 4,12 mmoles), ciclopropiltrifluoroborato potásico (733 mg, 4,95 mmoles), carbonato de cesio (4,03 g, 12,4 mmoles), tolueno (18 ml) y agua (1 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadió acetato de paladio (II) (279 mg, 0,412 mmoles) y n-butildi-1-adamantilfosfina (222 mg, 0,618 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 14 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y agua (30 ml). Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x150 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (sílice, 0% a 5% de metanol/cloruro de metileno), proporcionando un rendimiento de 35% (254 mg) de 116g en forma de un sólido blanquecino: p.f. "datos de P.F.". RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,72 (s, ¹H), 6,08 (br s, ¹H), 4,28 (s, 2H), 2,16 (m, ¹H), 1,09 (m, 2H), 0,84 (m, ¹H). EM (IEP+) m/z 180,1 (M+H).

Ejemplo 116h: acetato de 2-bromo-6-(2-ciclopropil-6-oxo-4H-tieno[2,3-c]pirrol-5(6H)-il)encilo 116h



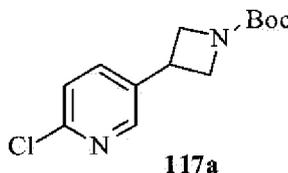
5 Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 100 ml dotado de un condensador de reflujo, agitador magnético y entrada de nitrógeno se cargó con 116h (254 mg, 1,42 mmoles), 2l (1,75 g, 2,84 mmoles), carbonato de cesio (1,16 g, 3,55 mmoles), N,N'-dimetiletilendiamina (187 mg, 4,59 mmoles) y 1,4-dioxano (10 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadió yoduro de cobre (I) (135 mg, 0,710 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 105°C (temperatura del baño de aceite) durante 14 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y agua (20 ml). Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (3x50 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando un rendimiento de 22% (124 mg) de 116h en forma de un aceite incoloro. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,62 (m, ¹H), 7,27 (m, 2H), 6,77 (s, ¹H), 5,21 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 2,18 (m, ¹H), 2,00 (s, 3H), 1,12 (m, 2H), 0,85 (m, 2H). EM (IEP+) m/z 406,0 (M+H).

Ejemplo 116: 2-ciclopropil-5-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-6-oxo-5-(pirimidín-4-ilamino)-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)-4H-tieno[3,2-c]pirrol-6(5H)-ona 116

20 Un matraz de fondo redondo y tres cuellos de 50 ml dotado de un condensador de reflujo, agitador magnético y entrada de nitrógeno se cargó con 116h (124 mg, 0,300 mmoles), 116a (100 mg, 0,300 mmoles), carbonato sódico (95 mg, 0,900 moles), DMF (2,5 ml), agua (1,2 ml) y 1,4-dioxano (4 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (35 mg, 0,003 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 14 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió metanol (2 ml), agua (2 ml) y monohidrato de hidróxido de litio (42 mg, 1,00 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se dividió entre acetato de etilo (150 ml) y agua (30 ml). Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con una solución al 20% (v/v) de metanol en cloruro de metanol (3x150 ml). Se secaron las capas orgánicas agrupadas sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (sílice, 0% a 10% de metanol/cloruro de metileno), proporcionando un rendimiento de 22% (32 mg) de 116 en forma de un sólido blanquecino: p.f.: "datos de P.F.". RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,17 (s, ¹H), 8,70 (d, ¹H, J=1,1 Hz), 8,64 (s, ¹H), 8,29 (d, ¹H, J=5,8 Hz), 7,52 (d, ¹H, J=2,5 Hz), 7,48 (m, ¹H), 7,43 (m, ¹H), 7,38 (m, ¹H), 7,31 (dd, ¹H, J=5,9, 1,1 Hz), 7,04 (s, ¹H), 4,91 (t, ¹H, J=5,0 Hz), 4,83 (s, 2H), 4,34 (d, 2H, J=5,0 Hz), 3,60 (s, 3H), 2,29 (m, ¹H), 1,12 (m, 2H), 0,82 (m, 2H). EM (IEP+) m/z 486,2 (M+H).

Ejemplo 117

Ejemplo 117a: 3-(6-cloropiridín-3-il)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo 117a

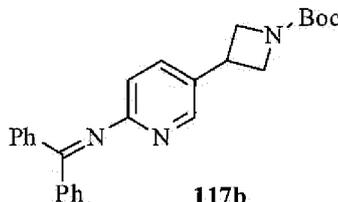


40 Un matraz de fondo redondo de 250 ml con un agitador magnético y condensador de reflujo se cargó con cinc (2,54 g, 38,9 mmoles), DMF (32 ml) y dibromometano (736 mg, 4,24 mmoles). Tras agitar a 70°C durante 10 min., la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió clorotrimetilsilano (423 mg, 3,89 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min., y se añadió una solución de 1-(terc-butoxicarbonil)-3-yodoazetidina (9,31 g, 38,9 mmoles) en DMF (32 ml). Tras agitar a 40°C durante 1 h, se añadió una solución de 2-cloro-4-yodopiridina (10,0 g, 35,3 mmoles) en DMF (16 ml), seguido de una solución de (dibencilidén-acetona)dipaladio (0) (1,62 g, 1,77 mmoles) y tri(2-furil)-fosfina (820 mg, 3,53 mmoles) en DMF (16 ml). Tras agitar a 70°C durante 16 h, la mezcla de reacción se dividió entre solución acuosa saturada de cloruro amónico (200 ml) y éter dietílico (200 ml). Se separaron las capas y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico (200 ml). Se agruparon los extractos orgánicos, se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. Se concentró el filtrado bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando un rendimiento de 54% (5,42 g) de 117a en forma de un aceite amarillo. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,29 (d, ¹H, J=2,5 Hz), 7,70 (dd, ¹H, J=8,5,

2,5 Hz), 7,35 (d, ^1H , $J=8,5$ Hz), 4,37 (t, 2H, $J=8,5$ Hz), 3,91 (dd, 2H, $J=8,5$, 4,5 Hz), 3,73 (m, ^1H), 1,46 (s, 9H). EM (IEP+) m/z 269,0 (M+H).

Ejemplo 117b: 3-(6-(difenilmetilenoamino)piridín-3-il)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo 117b

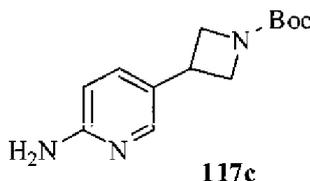
5



Un matraz de fondo redondo de 500 ml dotado de un agitador magnético y condensador de reflujo se cargó con 117a (2,00 g, 7,46 mmoles), benzofenoimina (1,62 g, 8,96 mmoles), terc-butóxido sódico (1,00 g, 10,4 mmoles), (dibencilidén-acetona)-dipaladio (0) (340 mg, 0,373 mmoles) y rac-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (700 mg, 1,12 mmoles) y la reacción se calentó a 100°C durante 3 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando un rendimiento de 79% (2,44 g) de 117b en forma de un sólido marrón: p.f.: 104°C a 105°C. RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8,20 (d, ^1H , $J=2,0$ Hz), 7,85 (br s, 2H), 7,52 (br s, ^1H), 7,44 (br s, 2H), 7,47 (dd, ^1H , $J=8,5$, 2,0 Hz), 7,17 (br s, 5H), 6,61 (d, ^1H , $J=8,5$ Hz), 4,30 (t, 2H, $J=8,5$ Hz), 3,86 (dd, 2H, $J=8,5$, 4,5 Hz), 3,62 (m, ^1H), 1,45 (s, 9H). EM (IEP+) m/z 413,8 (M+H).

15

Ejemplo 117c: 3-(6-aminopiridín-3-il)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo 117c



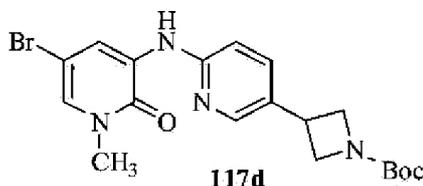
20

Un matraz de fondo redondo de 250 ml dotado de un agitador magnético se cargó con 117b (2,44 g, 5,91 mmoles), metanol (80 ml), hidroxilamina al 50% en agua (390 mg, 11,8 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando un rendimiento de 86% (1,27 g) de 117c en forma de un sólido amarillo: p.f.: 103°C a 104°C. RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 7,94 (d, ^1H , $J=2,0$ Hz), 7,49 (dd, ^1H , $J=8,5$, 2,5 Hz), 6,53 (d, ^1H , $J=8,5$ Hz), 4,48 (br s, 2H), 4,30 (t, 2H, $J=8,5$ Hz), 3,88 (dd, 2H, $J=8,5$, 4,5 Hz), 3,62 (m, ^1H), 1,44 (s, 9H). EM (IEP+) m/z 249,9 (M+H).

25

Ejemplo 117d: 3-(6-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridín-3-ilamino)piridín-3-il)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo 117d

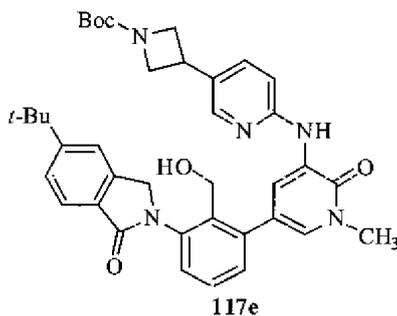
30



Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 250 ml dotado de un agitador magnético y condensador de reflujo se cargó con 117c (333 mg, 1,33 mmoles), 3,5-dibromo-1-metilpiridín-2(1H)-ona (350 mg, 1,33 mmoles), carbonato de cesio (870 mg, 2,70 mmoles) y 1,4-dioxano (10 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la solución resultante durante 30 min., se añadió Xantphos (66 mg, 0,114 mmoles) y tris(dibencilidén-acetona)dipaladio (0) (61 mg, 0,066 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 105°C durante 3 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtración se lavó con cloruro de metileno (2x10 ml), y los filtrados agrupados se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna en sílice, proporcionando un rendimiento de 79% (460 mg) de 117d en forma de un sólido verde: p.f.: 134°C a 136°C. RMN- ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8,75 (s, ^1H), 8,65 (s, ^1H), 8,19 (s, ^1H), 7,66 (dd, ^1H , $J=8,5$, 2,0 Hz), 7,51 (s, ^1H), 7,35 (d, ^1H , $J=8,5$ Hz), 4,21 (t, 2H, $J=8,0$ Hz), 3,81 (m, 2H), 3,51 (s, 3H), 1,40 (s, 9H). EM (IEP+) m/z 436,1 (M+H).

45

Ejemplo 117e: 3-(6-(5-(3-(5-terc-butil-1-oxoisindolín-2-il)-2-(hidroximetil)fenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridín-3-ilamino)piridín-3-il)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo 117e



5 Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 100 ml dotado de un agitador magnético y entrada de nitrógeno se cargó con 117d (455 mg, 1,04 mmoles), 103f (680 mg, 1,50 mmoles), carbonato sódico (332 mg, 3,13 mmoles), DMF (5 ml), agua (2,5 ml) y 1,4-dioxano (8 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (121 mg, 0,104 mmoles). Se unió un condensador de reflujo al matraz y la mezcla de reacción se calentó a 120°C (temperatura del baño) durante 14 h. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con cloruro de metileno/metanol 90:10 (100 ml) y agua (75 ml) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno/metanol 90:10 (2x30 ml) y las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (100 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. Se separó el agente de secado mediante filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se disolvió en una mezcla de THF (5 ml), agua (5 ml) y metanol (5 ml). Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (606 mg, 14,4 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de este tiempo, la mezcla se diluyó con cloruro de metileno/metanol 90:10 (150 ml) y agua (100 ml) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno/metanol 90:10 (2x100 ml) y las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (100 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. El agente de secado se separó mediante filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna *flash*, proporcionando 117e con un rendimiento de 73% (230 mg) en forma de un sólido amarillo amorfo: p.f.: "datos de P.F.". RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,69 (s, ¹H), 8,12 (s, ¹H), 7,92 (s, ¹H), 1,90 (d, ¹H, J=8,0 Hz), 7,61 (d, ¹H, J=8,5 Hz), 7,55-7,46 (m, 5H), 6,86 (d, ¹H, J=8,5 Hz), 4,86 (s, 2H), 4,69 (t, ¹H, J=6,5 Hz), 4,42 (d, 2H, J=6,5 Hz), 4,30 (t, 2H, J=8,5 Hz), 3,90 (t, 2H, J=8,5 Hz), 3,71 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,41 (s, 9H). EM (IEP+) m/z 650,2 (M+H).

Ejemplo 117: 2-(3-(5-(5-(azetidín-3-il)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-(hidroximetil)fenil)-5-terc-butil-isindolín-1-ona 117

Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 100 ml dotado de un agitador magnético se cargó con 117e (495 mg, 0,761 mmoles), cloruro de metileno (3 ml) y ácido trifluoroacético (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después de este tiempo, se concentró la mezcla de reacción y el residuo resultante se dividió entre solución acuosa al 10% de carbonato potásico (10 ml) y cloruro de metileno (20 ml). Se separaron las capas y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (20 ml). Se agruparon los extractos orgánicos, se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron, y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando un rendimiento de 25% (104 mg) de 117 en forma de un sólido blanco: p.f.: 185°C a 186°C. RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,66 (s, ¹H), 8,54 (s, ¹H), 8,10 (s, ¹H), 7,71 (d, 2H, J=8,5 Hz), 7,66 (d, ¹H, J=8,5 Hz), 7,61 (d, ¹H, J=8,0 Hz), 7,49 (t, ¹H, J=8,0 Hz), 7,44 (d, ¹H, J=6,5 Hz), 7,37 (m, 2H), 7,28 (d, ¹H, J=8,5 Hz), 4,94 (s, 2H), 4,88 (t, ¹H, J=4,5 Hz), 4,34 (d, 2H, J=4,5 Hz), 3,71 (m, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,54 (m, 2H), 1,33 (s, 9H). EM (IEP+) m/z 550,2 (M+H).

Ejemplo 118

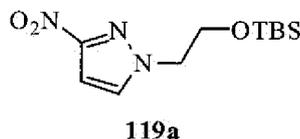
Ejemplo 118: 5-terc-butil-2-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(1-metilazetidín-3-il)piridín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)isindolín-1-ona 118

Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 150 ml dotado de un agitador magnético se purgó con nitrógeno, se cargó con 117 (72 mg, 0,130 mmoles), solución al 37% de formaldehído en agua (5 mg, 0,170 mmoles) y metanol anhidro (5 ml). Se añadió una suspensión de cianoborohidruro sódico (25 mg, 0,400 mmoles) y cloruro de cinc anhidro (27 mg, 0,200 mmoles) en metanol anhidro (2,5 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró y se añadió una solución acuosa al 10% de carbonato potásico (5 ml). Se filtró la suspensión resultante y la torta de filtración se lavó con agua (2 ml). Se purificó la torta de filtración mediante cromatografía de columna, proporcionando un rendimiento de 64% (56 mg) de 118 en forma de un sólido blanco: p.f.: 201°C a 202°C. RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,66 (s, ¹H), 8,54 (s, ¹H), 8,11 (s, ¹H), 7,72 (d, 2H, J=8,5 Hz), 7,64 (m, 2H), 7,49 (t, ¹H, J=8,0 Hz), 7,44 (d, ¹H, J=6,5 Hz), 7,37 (m, 2H), 7,27 (d, ¹H, J=8,5 Hz), 4,94 (s, 2H), 4,88 (t, ¹H, J=4,5 Hz), 4,34 (d, 2H, J=4,5 Hz), 3,59 (s, 3H), 3,54 (t, 2H, J=7,0 Hz), 3,45 (m,

¹H), 3,01 (t, 2H, J=6,5 Hz), 2,24 (s, 3H), 1,36 (s, 9H). EM (IEP+) m/z 564,3 (M+H).

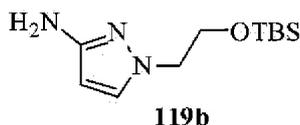
Ejemplo 119

5 Ejemplo 119a: 1-(2-(terc-butildimetilsililoxi)etil)-3-nitro-¹H-pirazol 119a



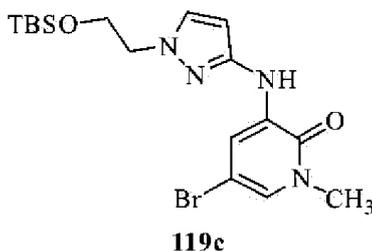
10 Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 100 ml dotado de un condensador de reflujo y agitador magnético se purgó con nitrógeno y se cargó con 3-nitro-¹H-pirazol (500 mg, 4,42 mmoles), 2-(terc-butildimetilsililoxi)-1-bromoetano (2,12 g, 8,85 mmoles), carbonato de cesio (5,76 g, 17,7 mmoles) y DMF anhidro (5 ml). Tras calentar a 70°C durante 1 h, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con cloruro de metileno (50 ml) y agua (30 ml). Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2x30 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando un rendimiento de 85% (1,02 g) de 119a en forma de un sólido blanco: p.f.: 76°C a 77°C. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (d, ¹H, J=2,5 Hz), 6,87 (d, ¹H, J=2,5 Hz), 4,29 (t, 2H, J=5,0 Hz), 3,98 (t, 2H, J=5,0 Hz), 0,84 (s, 9H), -0,44 (s, 6H).

20 Ejemplo 119b: 1-(2-(terc-butildimetilsililoxi)etil)-¹H-pirazol-3-amina 119b



25 Una botella de reactor Parr de 250 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con paladio sobre carbono al 10% (húmedo al 50%, 150 mg de peso seco) y una solución de 119a (1,02 g, 3,76 mmoles) en etanol (20 ml). La botella se unió a un hidrogenador Parr, se evacuó, se cargó con gas hidrógeno a una presión de 50 psi y se agitó durante 3 h. Después de este tiempo, se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en la botella. Se añadió Celite 521 (1,00 g) y la mezcla se filtró a través de un filtro de Celite 521. Se lavó la torta de filtración con etanol (2x25 ml) y los filtrados agrupados se concentraron a sequedad bajo presión reducida, proporcionando un rendimiento de 100% (928 mg) de 119b en forma de un sólido blanco: p.f.: 54°C a 55°C. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,25 (d, ¹H, J=2,0 Hz), 5,36 (d, ¹H, J=2,0 Hz), 4,54 (br s, 2H), 3,90 (t, 2H, J=5,5 Hz), 3,81 (t, 2H, J=5,5 Hz), 0,84 (s, 9H), -0,35 (s, 6H). EM (APCI+) m/z 242,6 (M+H).

30 Ejemplo 119c: 5-bromo-3-(1-(2-(terc-butildimetilsililoxi)etil)-¹H-pirazol-3-ilamino)-1-metilpiridín-2(¹H)-ona 119c



35 Utilizando el mismo procedimiento general que el descrito para la preparación de 103l, la reacción de 119b (400 mg, 1,66 mmoles) con 3,5-dibromo-1-metilpiridín-2(¹H)-ona (441 mg, 1,66 mmoles) proporcionó un rendimiento de 76% (521 mg) de 119c en forma de un sólido amarillo: p.f.: 96°C a 97°C. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,85 (d, ¹H, J=2,5 Hz), 7,42 (s, ¹H), 5,31 (d, ¹H, J=2,5 Hz), 6,87 (d, ¹H, J=2,5 Hz), 5,84 (d, ¹H, J=2,5 Hz), 4,16 (t, 2H, J=5,0 Hz), 3,96 (t, 2H, J=5,5 Hz), 3,58 (s, 3H), 0,85 (s, 9H), -0,04 (s, 6H). EM (APCI+) m/z 427,4 (M+H).

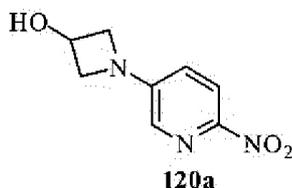
40 Ejemplo 119: 2-(3-(6-(1-(2-hidroxi)etil)-¹H-pirazol-4-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazín-2-il)-2-(hidroximetil)fenil)-3,4,5,6,7,8-hexahidrobenzotieno[2,3-c]piridín-1(2H)-ona 119

45 Utilizando el mismo procedimiento general que el descrito para la preparación de 114, la reacción de 119c (200 mg, 0,469 mmoles) con 103f (261 mg, 0,563 mmoles) proporcionó un rendimiento de 34% (83 mg) de 119 en forma de un sólido blanquecino: p.f.: "datos de P.F.". RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,07 (s, ¹H), 8,00 (d, ¹H, J=2,5 Hz), 7,73-7,71 (m, 2H), 7,61 (dd, ¹H, J=8,0, 1,5 Hz), 7,50-7,47 (m, 2H), 7,42 (dd, ¹H, J=8,0, 1,5 Hz), 7,37 (dd, ¹H, J=8,0,

1,5 Hz), 7,24 (d, ^1H , $J=2,5$ Hz), 6,06 (d, ^1H , $J=2,5$ Hz), 4,94 (s, 2H), 4,89 (t, ^1H , $J=5,0$ Hz), 4,78 (t, ^1H , $J=5,0$ Hz), 4,35 (d, 2H, $J=9,5$ Hz), 3,99 (t, 2H, $J=5,5$ Hz), 3,67 (q, 2H, $J=5,5$ Hz), 3,58 (s, 3H), 1,37 (s, 9H). EM (IEP+) m/z 528,3 (M+H).

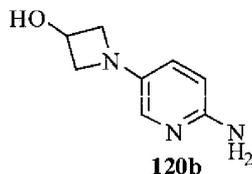
5 Ejemplo 120

Ejemplo 120a: 1-(6-nitropiridín-3-il)azetidín-3-ol 120a



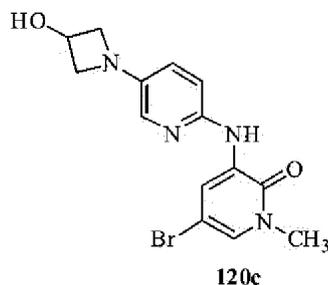
10 Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 500 ml dotado de un agitador magnético y condensador de reflujo se purgó con nitrógeno y se cargó con 2-nitro-5-bromopiridina (3,00 g, 14,8 mmoles), hidrocloreto de 3-hidroxiacetidina (2,91 g, 26,56 mmoles), N,N-diisopropiletamina (5,67 g, 43,91 mmoles) y yoduro de tetrabutilamonio (8,17 g, 22,1 mmoles) y N,N-dimetilacetamida (15 ml). Esta mezcla se calentó a 120°C (temperatura del baño) durante 14 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4x100 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (250 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. El agente de secado se eliminó mediante filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó utilizando una columna de gel de sílice, eluyendo el producto deseado con acetato de etilo al 80% en hexanos, proporcionando un rendimiento de 49% (1,43 g) de 120a en forma de un semisólido amarillo. RMN- ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,13 (d, ^1H , $J=9,0$ Hz), 7,70 (d, ^1H , $J=2,5$ Hz), 6,91 (m, ^1H), 5,83 (d, ^1H , $J=6,0$ Hz), 4,65 (m, ^1H), 4,31 (m, 2H), 3,83 (m, 2H). EM (IEP+) m/z 196,2 (M+H).

Ejemplo 120b: 1-(6-aminopiridín-3-il)azetidín-3-ol 120b



25 Utilizando el mismo procedimiento general que para la preparación de 119b, la reducción de 120a (1,43 g, 7,32 mmoles) proporcionó un rendimiento de 95% (1,15 g) de 120b en forma de un semisólido amarillo. RMN- ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,22 (d, ^1H , $J=2,5$ Hz), 6,69 (m, ^1H), 6,35 (d, ^1H , $J=8,0$ Hz), 5,16 (s, ^1H), 4,48 (m, ^1H), 3,96 (m, 2H), 3,34 (m, 2H). EM (IEP+) m/z 166,2 (M+H).

Ejemplo 120c: 5-bromo-3-(5-(3-hidroxiacetidín-1-il)piridín-2-ilamino)-1-metilpiridín-2(^1H)-ona 120c



35 Un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 100 ml dotado de un condensador de reflujo, agitador magnético y entrada de nitrógeno se cargó con 120b (270 mg, 1,64 mmoles), 3,5-dibromo-1-metilpiridín-2(^1H)-ona (435 mg, 1,64 mmoles), carbonato de cesio (1,18 g, 3,61 mmoles) y 1,4-dioxano (20 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadió Xantphos (142 mg, 0,246 mmoles) y tris(dibencilidén-acetona)dipaladio (0) (150 mg, 0,164 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 3 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró y la torta de filtración se lavó con cloruro de metileno (2x20 ml). Se agruparon los filtrados y se concentraron bajo presión reducida, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando un rendimiento de 40% (217 mg) de 120c en forma de

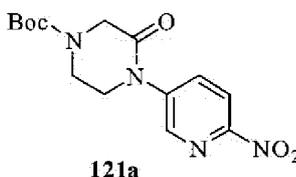
un sólido amarillo: 210°C dec. RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,50 (d, ¹H, J=4,0 Hz), 8,44 (s, ¹H), 7,54 (d, ¹H, J=5,0 Hz), 7,42 (d, ¹H, J=5,0 Hz), 7,20 (d, ¹H, J=14,5 Hz), 6,89 (dd, ¹H, J=14,5, 4,0 Hz), 5,59 (d, ¹H, J=11,0 Hz), 4,54 (m, ¹H), 4,05 (dd, 2H, J=13,0, 11,0 Hz), 3,50-3,44 (m, 5H). EM (APCI+) m/z 351,6 (M+H).

5 **Ejemplo 120:** 5-terc-butil-2-(3-(5-(5-(3-hidroxiazetidín-1-il)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-(hidroximetil)fenil)isoindolín-1-ona 120

Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 100 ml dotado de un agitador magnético y condensador de reflujo se purgó con nitrógeno y se cargó con 120c (215 mg, 0,613 mmoles), 103f (340 mg, 0,735 mmoles), carbonato sódico (195 mg, 1,84 moles), 1,4-dioxano (8 ml) y agua (2 ml). Esta mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 30 min. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (71 mg, 0,061 mmoles). Tras calentar a 100°C durante 3 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se dividió entre agua (40 ml) y cloruro de metileno (100 ml). Se separaron las capas y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2x50 ml). Se agruparon los extractos orgánicos, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en metanol (5 ml) y se añadió carbonato potásico (500 mg, 3,62 mmoles). Tras agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla de reacción se dividió entre agua (20 ml) y cloruro de metileno (20 ml). Se separaron las capas y la fase acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2x20 ml). Se agruparon los extractos orgánicos, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash, proporcionando 120 con un rendimiento de 21% (72 mg) en forma de un sólido blanquecino: >250°C. RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,48 (s, ¹H), 8,25 (d, ¹H, J=2,0 Hz), 7,73-7,71 (m, 2H), 7,62 (d, ¹H, J=8,5 Hz), 7,51-7,42 (m, 3H), 7,36 (d, ¹H, J=7,5 Hz), 7,28 (d, ¹H, J=2,0 Hz), 7,17 (d, ¹H, J=9,0 Hz), 6,87 (dd, ¹H, J=9,0, 3,0 Hz), 5,56 (d, ¹H, J=6,5 Hz), 4,94 (s, 2H), 4,88 (t, ¹H, J=5,0 Hz), 4,54 (m, ¹H), 4,33 (d, 2H, J=5,0 Hz), 4,02 (t, 2H, J=7,0 Hz), 3,58 (s, 3H), 3,43 (t, 2H, J=7,0 Hz), 1,36 (s, 9H). EM (IEP+) m/z 566,3 (M+H).

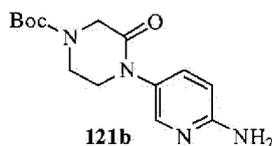
25 **Ejemplo 121**

Ejemplo 121a: 4-(6-nitropiridín-3-il)-3-oxopiperazín-1-carboxilato de terc-butilo 121a



30 Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 250 ml dotado de un agitador magnético y condensador de reflujo se cargó con 2-nitro-5-bromopiridina (1,00 g, 5,00 mmoles), 2-oxo-4-(terc-butoxicarbonil)piperazina (1,01 g, 5,00 mmoles), carbonato de cesio (3,58 g, 11,0 mmoles) y 1,4-dioxano (40 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la solución resultante durante 30 min., se añadió Xantphos (246 mg, 0,425 mmoles) y tris(dibencilidén-
35 acetona)dipaladio (0) (230 mg, 0,250 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 6 h. Se añadió agua (30 ml) y acetato de etilo (150 ml) tras enfriar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró a través de un lecho de Celite 521. La capa orgánica del filtrado se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se purificaron mediante cromatografía de columna, proporcionando un rendimiento de 96% (1,55 g) de 121a en forma de un aceite de color ámbar. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,67 (d, ¹H, J=2,4 Hz), 8,32 (d, ¹H, J=8,7 Hz), 8,15 (dd, ¹H, J=8,7, 2,4 Hz), 4,33 (s, ¹H), 3,89 (m, 4H), 1,48 (s, 9H). EM (IEP+) m/z 323,1 (M+H).

45 **Ejemplo 121b:** 4-(6-aminopiridín-3-il)-3-oxopiperazín-1-carboxilato de terc-butilo 121b

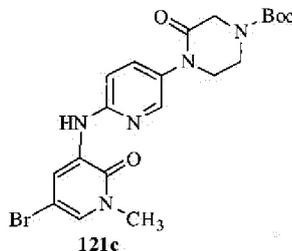


Una botella de reactor Parr de 250 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con paladio sobre carbono al 10% (húmedo al 50%, 100 mg de peso seco) y una solución de 121a (500 mg, 1,55 mmoles) en etanol (20 ml). La botella se unió a un hidrogenador Parr, se evacuó, se cargó con gas hidrógeno hasta una presión de 45 psi y se agitó durante 4 h. Después de este tiempo, se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en la botella. Se añadió Celite 521 (1,0 g) y la mezcla se filtró a través de un filtro de Celite 521. La torta de filtración se lavó con etanol (2x30 ml) y el filtrado se concentró bajo presión reducida, proporcionando un rendimiento de 95% de 121b (430 mg) en forma de una película de color ámbar. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,98 (d, ¹H, J=2,5 Hz), 7,38 (dd, ¹H, J=8,5, 2,0 Hz), 6,52 (d, ¹H, J=8,5 Hz), 4,54 (s, ¹H), 4,26 (s, 2H), 3,78 (t, 2H, J=5,5 Hz), 3,67 (t, 2H, J=5,0 Hz), 1,50 (s, 9H). EM (IEP+) m/z 293,1

(M+H).

Ejemplo 121c: 4-(6-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridín-3-ilamino)piridín-3-il)-3-oxopiperazín-1-carboxilato de terc-butilo 121c

5



10 Un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 100 ml dotado de un agitador magnético, entrada de nitrógeno y condensador de reflujo se cargó con 3,5-dibromo-1-metilpiridín-2(¹H)-ona (530 mg, 1,99 mmoles), 121b (580 mg, 1,99 mmoles), carbonato de cesio (1,43 g, 4,40 mmoles) y 1,4-dioxano (30 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 20 minutos, se añadió Xantphos (98,4 mg, 0,170 mmoles) y tris(dibencilidén-acetona)dipaladio (0) (91,6 mg, 0,100 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 4 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía *flash*, proporcionando un rendimiento de 84% (802 mg) de 121c en forma de un sólido amarillo: p.f.: 130°C a 132°C. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,68 (d, ¹H, J=2,5 Hz), 8,24 (d, ¹H, J=2,5 Hz), 7,98 (s, ¹H), 7,52 (dd, ¹H, J=9,0, 2,5 Hz), 7,00 (d, ¹H, J=2,5 Hz), 6,82 (d, ¹H, J=8,5 Hz), 4,26 (s, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 1,50 (s, 9H). EM (IEP+) m/z 478,2 (M+H).

15 **Ejemplo 121:** 5-terc-butil-2-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-6-oxo-5-(5-(2-oxopiperazín-1-il)piridín-2-ilamino)-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)isoindolín-1-ona 121

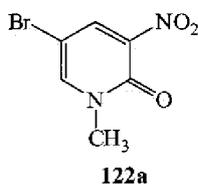
20 Un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 100 ml dotado de un agitador magnético y condensador de reflujo se cargó con 121c (477 mg, 1,00 mmoles), 103f (463 mg, 1,00 mmol), carbonato sódico (424 mg, 4,00 mmoles), agua (4 ml) y 1,4-dioxano (20 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 20 min., se añadió tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0) (115 mg, 0,100 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 4 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró, y la torta de filtración se lavó con una mezcla 1:10 de metanol y cloruro de metileno (30 ml). Se concentró el filtrado bajo presión reducida, proporcionando un residuo marrón.

25 Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 50 ml dotado de un agitador magnético se purgó con nitrógeno y se cargó con el residuo marrón (preparado anteriormente, 1,00 mmol, considerando un rendimiento cuantitativo) y cloruro de metileno (8 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida. El residuo se utilizó directamente en la etapa siguiente.

30 Otro matraz de fondo redondo de un solo cuello de 100 ml dotado de un agitador magnético y condensador de reflujo se cargó con el residuo obtenido anteriormente, THF (10 ml), etanol (10 ml), agua (10 ml) e hidróxido de litio (96,0 mg, 4,00 mmoles). Se agitó la mezcla a 50°C durante 2 h. Después de este tiempo, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía *flash*, proporcionando un rendimiento de 15% (80 mg) de 121 en forma de un sólido blanco: p.f.: 218°C a 220°C. RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,71 (s, ¹H), 8,67 (d, ¹H, J=2,0 Hz), 8,12 (d, ¹H, J=3,0 Hz), 7,71 (m, 2H), 7,60 (dd, ¹H, J=8,0, 1,5 Hz), 7,55 (dd, ¹H, J=9,0, 2,5 Hz), 7,49 (t, ¹H, J=8,0 Hz), 7,43 (dd, ¹H, J=8,0, 1,5 Hz), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,32 (d, ¹H, J=9,0 Hz), 4,94 (s, 2H), 4,89 (t, ¹H, J=5,0 Hz), 4,35 (d, 2H, J=5,0 Hz), 3,60 (s, 3H), 3,56 (t, 2H, J=5,5 Hz), 3,37 (s, 2H), 2,99 (t, 2H, J=5,5 Hz), 2,76 (s, ¹H), 1,36 (s, 9H). EM (IEP+) m/z 593,3 (M+H).

35 Ejemplo 122

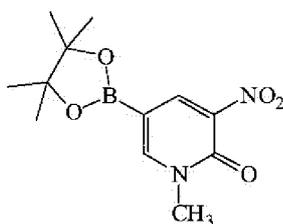
Ejemplo 122a: 5-bromo-1-metil-3-nitropiridín-2(¹H)-ona 122a



50

Un matraz de fondo redondo de 1 l dotado de un agitador magnético se purgó con nitrógeno y se cargó con 5-bromo-3-nitropiridín-2(1H)-ona (25,0 g, 114 mmoles), DMF anhidro (500 ml) y carbonato de potasio (34,7 g, 251 mmoles) y la suspensión se agitó durante 15 min. a temperatura ambiente. Después de este tiempo, se añadió yoduro de metilo (17,8 g, 126 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (3x500 ml). Se agruparon los extractos orgánicos, se lavaron con cloruro de litio acuoso al 10% (300 ml) y agua (300 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. Tras separar el agente de secado mediante filtración, se evaporó el filtrado a sequedad bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía *flash*, eluyendo con un gradiente de 50% a 100% de acetato de etilo en hexanos, y las fracciones que contienen 122a se recogieron, proporcionando, tras concentrar bajo presión reducida, un rendimiento de 89% (23,6 g) de 122a en forma de un sólido amarillo: p.f.: 122°C a 123°C. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,37 (d, ¹H, J=2,7 Hz), 7,26 (s, ¹H), 3,68 (s, 3H). EM (IEP+) m/z 234 (M+H).

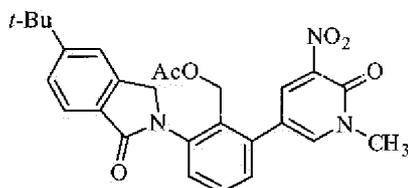
Ejemplo 122b: 1-metil-3-nitro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)piridín-2(1H)-ona 122b



122b

Un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 3 l dotado de un agitador magnético, condensador de reflujo y termorregulador se purgó con nitrógeno y se cargó con 122a (23,6 g, 102 mmoles), 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (32,2 g, 127 mmoles), acetato potásico (30,0 g, 306 mmoles) y 1,4-dioxano (800 ml). Se pasó un flujo de nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min. A continuación, se añadió Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (4,17 g, 5,10 mmoles) y la reacción se agitó a 80°C durante 2 h. Después de este tiempo se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente y se evaporó a sequedad bajo presión reducida a 40°C. El sólido negro resultante se cargó en un matraz de fondo redondo de tres cuellos dotado de un agitador mecánico y condensador de reflujo. Se añadió tolueno (640 ml) y sulfato de magnesio (20 g) y la suspensión resultante se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 15 min. La mezcla se filtró en caliente a través de un filtro de Cellpure P65 y la torta de filtración se lavó con tolueno caliente (3x45 ml). Se evaporó el filtrado en un evaporador giratorio a 40°C hasta formarse una suspensión espesa (peso del residuo: 97 g). Esta suspensión se filtró utilizando el filtrado para transferir el material residual de las paredes del matraz. La torta de filtración se lavó con tolueno (15 ml) y se secó durante 2 h bajo vacío a 40°C, proporcionando un rendimiento de 73% (20,8 g) de 122b en forma de un sólido amarillo: RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,48 (d, ¹H, J=2,0 Hz), 8,34 (d, ¹H, J=2,0 Hz), 3,60 (s, 3H), 1,30 (s, 12H).

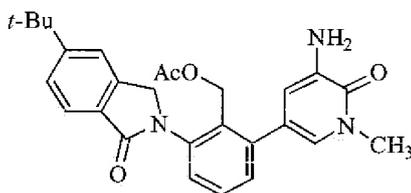
Ejemplo 122c: acetato de 2-(5-terc-butil-1-oxoisindolín-2-il)-6-(1-metil-5-nitro-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)bencilo 122c



122c

Un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 100 ml dotado de un agitador magnético se purgó con nitrógeno y se cargó con 122b (560 mg, 2,00 mmoles), 103f (830 mg, 2,00 mmoles), carbonato sódico (848 mg, 8,00 mmoles), dioxano (30 ml) y agua (6 ml). Esta mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (231 mg, 0,200 mmoles). Tras calentar a 100°C durante 5 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (200 ml). La mezcla resultante se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 ml) y solución hipersalina (30 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice, proporcionando un rendimiento de 81% (800 mg) de 122c en forma de un producto en bruto, que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

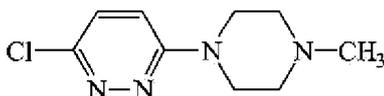
Ejemplo 122d: acetato de 2-(5-amino-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-6-(5-terc-butil-1-oxoisindolín-2-il)bencilo 122d



122d

5 Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 50 ml dotado de un agitador magnético se purgó con nitrógeno y se cargó con 122c (600 mg, 1,23 mmoles), ácido acético (10 ml) y THF (5 ml). Se añadió cinc en polvo (1,56 g, 20,5 mmoles) en partes. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash, proporcionando un rendimiento de 81% (460 mg) de 122d en forma de un aceite amarillo. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,85 (d, ¹H, J=8,0 Hz), 7,58 (d, ¹H, J=8,0 Hz), 7,52 (s, ¹H), 7,45 (t, ¹H, J=8,0 Hz), 7,28 (d, 2H, J=8,0 Hz), 6,74 (d, ¹H, J=2,0 Hz), 6,57 (d, ¹H, J=2,0 Hz), 5,08 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,40 (s, 9H). EM (IEP+) m/z 460,3 (M+H).

15 **Ejemplo 122e:** 3-cloro-6-(4-metilpiperazín-1-il)piridazina 122e

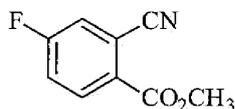


122e

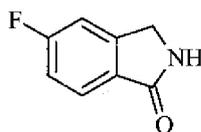
20 Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 25 ml dotado de un agitador magnético se purgó con nitrógeno y se cargó con 3,6-dicloropiridazina (1,49 g, 10,0 mmoles) y N-metilpiperazina (1,17 g, 11,7 mmoles) y el matraz se introdujo en un baño de aceite, que se calentó a 100°C. Tras 1,5 h, el matraz se enfrió hasta la temperatura ambiente y la torta resultante se machacó y trituroó con acetonitrilo (10 ml). Se filtró la suspensión y la torta de filtración se mezcló con solución acuosa al 10% de carbonato potásico (15 ml). La mezcla resultante se extrajo con MtBE (2x35 ml). Se agruparon los extractos orgánicos, se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. Se evaporó el filtrado bajo presión reducida, proporcionando un rendimiento de 60% (1,27 g) de 122e en forma de un sólido blanco: p.f.: 106°C a 107°C. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,20 (d, ¹H, J=9,5 Hz), 6,89 (d, ¹H, J=9,6 Hz), 3,65 (t, 4H, J=5,1 Hz), 2,53 (t, 4H, J=5,1 Hz), 2,35 (s, 3H). EM (IEP+) m/z 213,1 (M+H).

30 **Ejemplo 122:** 5-terc-butil-2-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(6-(4-metilpiperazín-1-il)piridazín-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)isindolín-1-ona 122

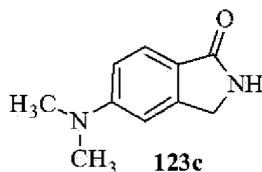
35 Un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 100 ml dotado de un agitador magnético, entrada de nitrógeno y condensador de reflujo se cargó con 122d (550 mg, 1,19 mmoles), 122e (255 mg, 1,19 mmoles), carbonato de cesio (860 mg, 2,64 mmoles) y 1,4-dioxano (20 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 20 minutos, se añadió Xantphos (59,0 mg, 0,102 mmoles) y tris(dibencilidén-acetona)dipaladio (0) (55,0 mg, 0,06 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 5 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró y se concentró bajo presión reducida, proporcionando un residuo marrón. Otro matraz de fondo redondo de un solo cuello de 100 ml dotado de un agitador magnético y condensador de reflujo se cargó con el residuo obtenido anteriormente, THF (10 ml), etanol (10 ml), agua (10 ml) e hidróxido de litio (115 mg, 4,80 mmoles). La mezcla se agitó a 50°C durante 2 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash, proporcionando un rendimiento de 23% (165 mg) de 122 en forma de un sólido blanco: p.f.: 171°C a 172°C. RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,66 (d, ¹H, J=2,0 Hz), 8,57 (s, ¹H), 7,72 (d, ¹H, J=8,5 Hz), 7,71 (s, ¹H), 7,61 (d, ¹H, J=8,0, 1,5 Hz), 7,54 (d, ¹H, J=9,5 Hz), 7,50 (t, ¹H, J=8,0 Hz), 7,45 (dd, ¹H, J=8,0, 1,5 Hz), 7,38-7,36 (m, 2H), 7,30 (d, ¹H, J=9,5 Hz), 4,94 (s, 2H), 4,84 (t, ¹H, J=5,0 Hz), 4,34 (d, 2H, J=5,0 Hz), 3,60 (s, 3H), 3,41 (t, 4H, J=5,0 Hz), 2,39 (t, 4H, J=5,0 Hz), 2,20 (s, 3H), 1,36 (s, 9H). EM (IEP+) m/z 594,3 (M+H).

Ejemplo 123Ejemplo 123a: 2-ciano-4-fluorobenzoato de metilo 123a**123a**

Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 100 ml dotado de un agitador magnético se purgó con nitrógeno y se cargó con 2-cloro-4-fluorobenzoato de metilo (10,0 g, 53,0 mmoles), cianuro de cobre (I) (5,22 g, 58,3 mmoles) y 2-metilpirrolidinona (30 ml). Tras calentar a 195°C durante 1,5 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió en agua (600 ml). La suspensión resultante se filtró y la torta de filtración se lavó con agua (100 ml). Al sólido obtenido seguidamente se añadió una solución de cianuro sódico (3,00 g, 61,2 mmoles) en agua (110 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 50 min. Después de este tiempo se añadió acetato de etilo (500 ml) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x10 ml) y se agruparon los extractos orgánicos, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía *flash*, proporcionando 123a con un rendimiento de 73% (6,99 g) en forma de un sólido blanco: p.f.: 92°C a 93°C. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,18 (dd, ¹H, J=9,0, 5,5 Hz), 7,50 (dd, ¹H, J=8,0, 2,5 Hz), 7,38 (m, ¹H), 4,01 (s, 3H).

Ejemplo 123b: 5-fluoroisindolín-1-ona 123b**123b**

Una botella de reactor Parr de 250 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con níquel de Raney (4,00 g) y una solución de 123a (2,00 g, 11,2 mmoles) en etanol (20 ml). La botella se unió a un hidrogenador Parr, se evacuó y se cargó con gas hidrógeno hasta una presión de 50 psi y se agitó durante 16 h. Después de este tiempo, se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en la botella. Se añadió Celite 521 (5,00 g) y la mezcla se filtró a través de un filtro de Celite 521. Se lavó la torta de filtración con etanol (2x75 ml) y los filtrados agrupados se concentraron a sequedad bajo presión reducida, proporcionando un rendimiento de 76% de 123b (1,29 g) en forma de un aceite incoloro. RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,85 (dd, ¹H, J=8,5, 5,5 Hz), 7,21-7,16 (m, 2H), 7,05 (br s, ¹H), 4,56 (s, 2H).

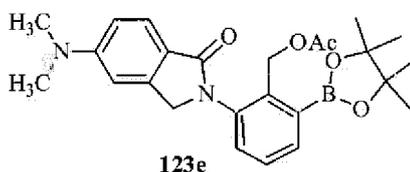
Ejemplo 123c: 5-(dimetilamino)isindolín-1-ona 123c**123c**

Un reactor de bomba de alta presión de 500 ml se cargó con 123b (2,20 g, 14,5 mmoles), etanol (30 ml) y un exceso de dimetilamina (50 ml). La mezcla se calentó a 165°C durante 36 h. Después de este tiempo, la mezcla se concentró y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna *flash* (sílice, acetato de etilo/trietilamina 98:2), proporcionando un rendimiento de 81% (2,40 g) de 123c en forma de un sólido amarillo: p.f.: "datos de P.F.". RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,99 (s, ¹H), 7,44 (d, ¹H, J=9,3 Hz), 6,77 (m, 2H), 4,24 (s, 2H), 2,99 (s, 6H).

Ejemplo 123d: acetato de 2-bromo-6-(5-(dimetilamino)-1-oxoisindolín-2-il)encilo 123d**123d**

Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 100 ml dotado de un agitador magnético y entrada de nitrógeno se cargó con 123c (2,40 g, 13,6 mmoles), 102d (8,34 g, 27,3 mmoles), carbonato de cesio (1,34 g, 4,10 mmoles), N,N'-dimetiletildiamina (181 mg, 2,05 mmoles) y 1,4-dioxano (12 ml). Tras burbujear nitrógeno a través de la suspensión resultante durante 30 min., se añadió yoduro de cobre (195 mg, 1,03 mmoles). Se unió un condensador de reflujo al matraz y la mezcla de reacción se calentó a 105°C durante 16 h. Después de este tiempo, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y agua (75 ml) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml) y las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina (100 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. El agente de secado se separó mediante filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna *flash* (sílice, hexanos/acetato de etilo 70:30), proporcionando un rendimiento de 48% (2,65 g) de 123d en forma de un sólido blanco: p.f.: "datos de P.F.". RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,75 (d, ¹H, J=8,5 Hz), 7,62 (dd, ¹H, J=7,5, 1,0 Hz), 7,27 (m, 2H), 6,81 (t, ¹H, J=6,5 Hz), 6,68 (s, ¹H), 5,21 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,09 (s, 6H), 2,00 (s, 3H); (IEP+) m/z 403,6 (M+H).

Ejemplo 123e: acetato de 2-(5-(dimetilamino)-1-oxoisindolín-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)bencilo 123e



Utilizando el mismo procedimiento general tal como se indica para la preparación de 102g, la reacción de 123d (2,65 g, 6,59 mmoles) con bis(pinacolato)diboro (5,02 g, 19,8 mmoles) proporcionó un rendimiento de 100% (3,00 g) de 123e en forma de un sólido marrón: p.f.: "datos de P.F.". RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,85 (dd, ¹H, J=4,2, 1,8 Hz), 7,76 (d, ¹H, J=8,7 Hz), 7,45 (m, 2H), 6,80 (dd, ¹H, J=8,7, 2,1 Hz), 6,69 (s, ¹H), 5,13 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,08 (s, 6H), 1,93 (s, 3H), 1,34 (s, 12H).

Ejemplo 123: 5-(dimetilamino)-2-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-α]pirazín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)isoindolín-1-ona 123

Utilizando el mismo procedimiento general que el descrito para la preparación de 103, la reacción de 123e (450 mg, 1,00 mmol) con 103l (260 mg, 0,800 mmoles) seguido de una hidrólisis proporcionó un rendimiento de 24% (130 mg) de 123 en forma de un sólido blanco: p.f.: "datos de P.F.". RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,09 (s, ¹H), 7,98 (d, ¹H, J=2,0 Hz), 7,56 (d, ¹H, J=8,0 Hz), 7,47 (t, ¹H, J=8,0 Hz), 7,39 (dd, ¹H, J=8,0, 1,5 Hz), 7,33 (dd, ¹H, J=8,0, 1,5 Hz), 7,24 (d, ¹H, J=2,0 Hz), 6,88-6,85 (m, 2H), 5,88 (s, ¹H), 4,89 (t, ¹H, J=5,0 Hz), 4,85 (s, 2H), 4,31 (d, 2H, J=5,0 Hz), 3,91 (t, 2H, J=5,5 Hz), 3,59 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 3,04 (s, 6H), 2,77 (t, 2H, J=5,5 Hz), 2,34 (s, 3H). EM (IEP+) m/z 540,3 (M+H).

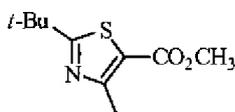
Ejemplo 124

Ejemplo 124: 5-(dimetilamino)-2-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-6-oxo-5-(pirimidín-4-ilamino)-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)isoindolín-1-ona 124

Utilizando el mismo procedimiento general que el descrito para la preparación de 104, la reacción de 123e (400 mg, 0,890 mmoles) con 107a (207 mg, 0,740 mmoles) seguido de una hidrólisis proporcionó un rendimiento de 28% (120 mg) de 124 en forma de un sólido blanco: p.f.: "datos de P.F.". RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,17 (s, ¹H), 8,73 (d, ¹H, J=2,0 Hz), 8,65 (s, ¹H), 8,30 (d, ¹H, J=6,0 Hz), 7,57 (d, ¹H, J=8,5 Hz), 7,55 (d, ¹H, J=2,5 Hz), 7,49 (t, ¹H, J=2,5 Hz), 7,43 (dd, ¹H, J=8,0, 1,5 Hz), 7,37 (dd, ¹H, J=8,0, 1,5 Hz), 7,31 (dd, ¹H, J=6,0, 1,5 Hz), 6,88-6,85 (m, 2H), 4,94 (t, ¹H, J=4,5 Hz), 4,86 (s, 2H), 4,32 (d, 2H, J=4,5 Hz), 3,61 (s, 3H), 3,04 (s, 6H). EM (IEP+) m/z 483,2 (M+H).

Ejemplo 125

Ejemplo 125a: 4-(bromometil)-2-terc-butiltiazol-5-carboxilato de metilo 125^a



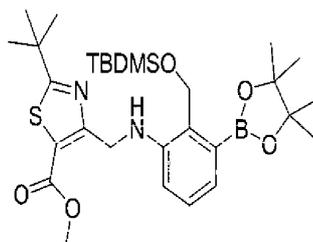
125a

Utilizando el mismo procedimiento general que el descrito para la preparación de 102e, la reacción de 4-metil-2-terc-butiltiazol-5-carboxilato de metilo con N-bromo-succinimida en tetracloruro de carbono proporcionó 125a.

5 Ejemplo 125b: 2-(terc-butildimetilsililoxi)metil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)anilina 125b

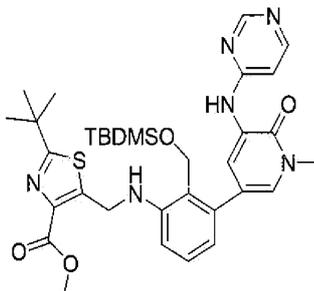
Utilizando el mismo procedimiento general que el descrito para la preparación de 101f, la reacción de 125a con 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) proporcionó 125b.

10 Ejemplo 125c: 2-terc-butil-4-((2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)fenilamino)metil)tiazol-5-carboxilato de metilo 125c



15 Una suspensión de 125a (1 g, 3,4 mmoles), 2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)benzenamina (125 b) (1,1 g, 3,1 mmoles) y carbonato de cesio (1,3 g, 4,1 mmoles) en acetonitrilo (30 ml) se agitó a 45°C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en gel de sílice, eluyendo con 0% a 1% de EtOAc en éter de petróleo, proporcionando 125c en forma de aceite amarillo (1,1 g, 56%). CL-EM: (M+H)⁺ 575.

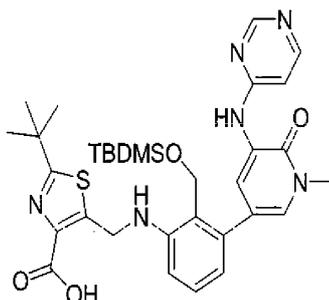
20 Ejemplo 125d: 2-terc-butil-5-((2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-3-(1-metil-6-oxo-5-(pirimidín-4-ilamino)-1,6-dihidropiridín-3-il)fenilamino)metil)tiazol-4-carboxilato de metilo 125d



25 Un matraz se cargó con 107a (379 mg, 1,3 mmoles), 2-terc-butil-4-((2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)fenilamino)metil)tiazol-5-carboxilato de metilo (125c) (775 mg, 1,3 mmoles), PdCl₂(dppf) (266 mg, 0,32 mmoles), 1,0 M de K₃PO₄·3H₂O (2,6 ml), 1,0 M de NaOAc (2,6 ml) y 40 ml de MeCN. La mezcla se agitó a 110°C bajo nitrógeno durante 16 h. Tras la purificación mediante columna *flash* con éter de petróleo/acetato de etilo (6:1) como eluyente, se obtuvo 125d en forma de sólido blanco (0,6 g, 69%). CL-EM: (M+H)⁺ 649.

30 Ejemplo 125e: ácido 2-terc-butil-5-((2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-3-(1-metil-6-oxo-5-(pirimidín-4-ilamino)-1,6-dihidropiridín-3-il)fenilamino)metil)tiazol-4-carboxílico 125e

35



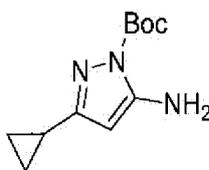
Una mezcla de 2-terc-butil-5-((2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-3-(1-metil-6-oxo-5-(pirimidín-4-ilamino)-1,6-dihidropiridín-3-il)fenilamino)-metil)tiazol-4-carboxilato de metilo (125d) (590 mg, 0,9 mmoles) e hidróxido de litio (1090 mg, 45 mmoles) en alcohol isopropílico (20 ml) y agua (20 ml) se agitó a 25°C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a aproximadamente 50% del volumen original y se acidificó a pH~4 con HCl 1 M (aq.). A continuación, se extrajo con CH₂Cl₂:MeOH (~7:1). Se agruparon las capas orgánicas, se secaron con MgSO₄ anhidro y se concentraron, proporcionando 125e, que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional. CL-EM: (M+H)⁺ 635.

Ejemplo 125: 2-terc-butil-5-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-6-oxo-5-(pirimidín-4-ilamino)-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)-4,5-dihidropirrolol[3,4-d]tiazol-6-ona 125

A una solución de ácido 2-terc-butil-5-((2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-3-(1-metil-6-oxo-5-(pirimidín-4-ilamino)-1,6-dihidropiridín-3-il)fenilamino)-metil)tiazol-4-carboxílico (125e) (500 mg, 0,78 mmoles) en cloruro de metileno (40 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (503 mg, 3,9 mmoles) y hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (900 mg, 2,37 mmoles). La mezcla se agitó a 25°C durante 2 h. Tras la purificación mediante columna flash con PE:EA (1:3 a 1:6) como eluyente, se obtuvo 125 en forma de sólido blanco (32 mg, 10%). CL-EM: (M+H)⁺ 503. RMN-¹H (500 MHz, MeOD) ppm 8,84 (d, J=2 Hz, ¹H), 8,66 (s, ¹H), 8,29 (d, J=5,5 Hz, ¹H), 7,49-7,56 (m, 4H), 7,09 (d, J=5,5 Hz, 2H) 5,04 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 1,54 (s, 9H).

Ejemplo 126

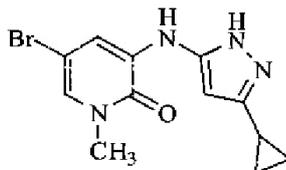
Ejemplo 126a: 5-amino-3-ciclopropil-¹H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo 126a



A una mezcla de 3-ciclopropil-¹H-pirazol-5-amina (0,25 g, 2 mmoles) y K₂CO₃ (0,828 g, 6 mmoles) en THF (5 ml) se añadió (Boc)₂O (0,436 g, 2 mmoles) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. A continuación, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante columna *flash*, eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo 6:1, proporcionando 126a en forma de un sólido blanco (240 mg, 54%).

CL-EM: (M-Boc)⁺ 124.

Ejemplo 126b: 5-bromo-3-(3-ciclopropil-¹H-pirazol-5-ilamino)-1-metilpiridín-2(¹H)-ona 126b

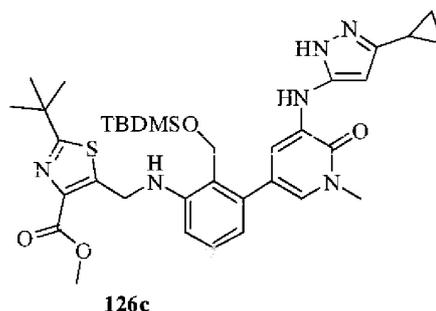


126b

Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 100 ml dotado de un agitador magnético y condensador de reflujo se cargó con 1,4-dioxano (15 ml), 5-amino-3-ciclopropil-¹H-pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (126a) (455 mg, 1,95 mmoles), 3,5-dibromo-1-metilpiridín-2(¹H)-ona (0,40 g, 1,5 mmoles) y carbonato de cesio (1,22 g, 3,75 mmoles). Tras burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 30 minutos, se añadió XantPhos (87 mg, 0,15 mmoles) y tris(dibencilidén-acetona)dipaladio (0) (70 mg, 0,075 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 15 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se dividió entre acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). Se separó la capa acuosa y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Se agruparon las capas orgánicas, se lavaron con solución hipersalina (50 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. El agente de secado se eliminó mediante filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna *flash*, eluyendo con DCM/MeOH 50:1, proporcionando 126b en forma de un sólido amarillo (320 mg, 50%). CL-EM: (M+H)⁺ 309.

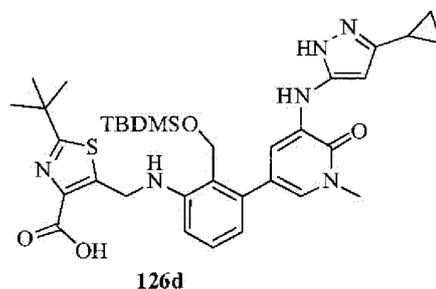
RMN-¹H (500 MHz, DMSO) δ 11,85 (s, ¹H), 8,23 (s, ¹H), 8,02 (d, J=2,5, ¹H), 7,35 (d, J=2,5, ¹H), 5,77 (d, J=2, ¹H), 3,46 (s, 3H), 1,83 (m, ¹H), 0,90 (m, 2H), 0,64 (m, 2H).

Ejemplo 126c: 2-terc-butil-5-((2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-3-(5-(3-ciclopropil-¹H-pirazol-5-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenilamino)-metil)tiazol-4-carboxilato de metilo 125c



5 Siguiendo el procedimiento descrito para el compuesto 125d y partiendo de 1,7 g de 2-terc-butil-4-((2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)fenilamino)metil)tiazol-5-carboxilato de metilo (125c) y 0,9 g de 5-bromo-3-(3-ciclopropil-¹H-pirazol-5-ilamino)-1-metilpiridín-2(¹H)-ona (126b), se obtuvo 126c en forma de un sólido amarillo (0,8 g, 40%).
CL-EM: (M+H)⁺ 677.

10 Ejemplo 126d: ácido 2-terc-butil-5-((2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-3-(5-(3-ciclopropil-¹H-pirazol-5-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenilamino)metil)tiazol-4-carboxílico 126d



15 Siguiendo los procedimientos descritos para el compuesto 125e y partiendo de 2-terc-butil-5-((2-((terc-butildimetilsililoxi)metil)-3-(5-(3-ciclopropil-¹H-pirazol-5-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenilamino)metil)tiazol-4-carboxilato de metilo, se obtuvo 125d en forma de un sólido amarillo (en bruto). CL-EM: (M+H)⁺ 663.

20 Ejemplo 126: 2-terc-butil-5-(3-(5-(5-ciclopropil-¹H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-(hidroximetil)fenil)-4H-pirrol[3,4-d]tiazol-6(5H)-ona 126

25 Siguiendo los procedimientos en el Ejemplo 125 y partiendo de 125d, se obtuvo 126 en forma de un sólido blanco (30 mg, 5%, tres etapas). CL-EM: (M+H)⁺ 531. RMN-¹H (500 MHz, MeOD) ppm 7,75 (d, J=1,5 Hz, ¹H), 7,51 (m, 3H), 7,21 (s, ¹H), 5,80 (s, ¹H), 5,03 (d, J=10 Hz, 2H), 4,54 (s, ¹H), 4,57 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 1,88 (m, ¹H), 1,55 (s, 3H), 0,97 (d, J=7,5 Hz, 2H), 0,73 (m, 2H).

Ejemplo 901: ensayo de Btk bioquímico

30 Un procedimiento generalizado para un ensayo bioquímico estándar de la cinasa Btk que puede utilizarse para someter a ensayo compuestos de fórmula I es el siguiente. Se preparó una mezcla maestra sin el enzima Btk que contenía tampón de cinasa 1X de Cell Signaling (Tris-HCl 25 mM, pH 7,5, beta-glicerofosfato 5 mM, ditiotreitól 2 mM, Na₃VO₄ 0,1 mM, MgCl₂ 10 mM), sustrato péptido 2 biotinilado PTK de Promega 0,5 μM y BSA al 0,1%. Se preparó una mezcla maestra con enzima Btk que contenía el tampón de cinasa 1X de Cell Signaling, sustrato péptido 2 biotinilado PTK 0,5 μM, BSA al 0,01% y 100 ng/pocillo de enzima Btk (0,06 mU/pocillo). El enzima Btk se preparó de la manera siguiente: se subclonó Btk de tipo salvaje humano de longitud completa (número de acceso NM-000061) con V5 y etiqueta 6x His C-terminales en el vector pFastBac para la preparación de baculovirus que portaban dicho Btk con epítipo etiquetado. La generación de baculovirus se lleva a cabo basándose en las instrucciones de Invitrogen detalladas en su protocolo publicado "Bac-to-Bac Baculovirus Expression Systems" [Sistemas de expresión baculovírica Bac-to-Bac] (nº de cat. 10359-016 y 10608-016). Se utilizaron los virus de pase 3 para infectar células Sf9 para sobreexpresar la proteína Btk recombinante. A continuación, se purificó la proteína Btk a homogeneidad utilizando una columna de Ni-NTA. La pureza de la preparación de proteínas final era superior a 95% según la sensible tinción Sypro-Ruby. Se preparó una solución de ATP 200 μM en agua y se ajustó el pH a 7,4 con NaOH 1 N. Se transfirieron 1,25 μl de compuestos en DMSO al 5% a una placa de poliestireno Costar de 96 pocillos de 1/2 área. Los compuestos se sometieron a ensayo individualmente y con una curva de dosis-respuesta de 11 puntos (la concentración inicial era de 10 μM; dilución 1:2). Se transfirió una cantidad de 18,75 μl de mezcla maestra sin enzima (a modo de control negativo) y mezcla maestra con enzima, a los pocillos apropiados de una placa de

45

poliestireno Costar de 96 pocillos de 1/2 área. Se añadieron 5 µl de ATP 200 µM a dicha mezcla en la placa de poliestireno Costar de 96 pocillos de 1/2 área para una concentración final de ATP de 40 µM. Se dejó la reacción bajo incubación durante 1 hora a temperatura ambiente. Se detuvo la reacción con tampón de detección 1X de Perkin Elmer que contenía EDTA 30 mM, SA-APC 20 nM y Antic. PT66 1 nM. Se leyó la placa utilizando fluorescencia de resolución temporal con un Envision de Perkin Elmer utilizando un filtro de excitación de 330 nm, un filtro de emisión de 665 nm y un segundo filtro de emisión de 615 nm. A continuación se calcularon los valores de IC₅₀. Alternativamente, el ensayo Lanthascreen puede utilizarse para evaluar la actividad de Btk mediante la cuantificación de su producto péptido fosforilado. La FRET (por sus siglas en inglés, transferencia de energía por resonancia fluorescente) que se produce entre la fluoresceína en el producto péptido y el terbio en el anticuerpo de detección se reduce con la adición de inhibidores de Btk que reducen la fosforilación del péptido. En un volumen de reacción final de 25 µl, se incubó Btk (h) (0,1 ng/25 µl de reacción) con Hepes 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, MnCl₂ 2 mM, DTT 2 mM, NaVO₄ 0,2 mM, BSA al 0,01% y fluoresceína poli-GAT 0,4 µM. La reacción se inició mediante la adición de ATP hasta 25 µM (K_m de ATP). Tras la incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante la adición de una concentración final de 2 nM de anticuerpo de detección Tb-PY20 en EDTA 60 mM durante 30 minutos a temperatura ambiente. La detección se determina en un Envision de Perkin Elmer con excitación a 340 nm y emisión a 495 nm y a 520 nm. Se proporcionan los valores ejemplificativos IC₅₀ de inhibición de Btk en las Tablas 1 y 2.

Ejemplo 902: ensayo de Btk en células Ramos

Otro procedimiento generalizado para un ensayo celular estándar de cinasa Btk que puede utilizarse para someter a ensayo los compuestos de fórmula I es el siguiente. Se incubaron células Ramos a una densidad de 0,5x10⁷ células/ml en presencia de compuesto de ensayo durante 1 h a 37°C. A continuación, se estimularon las células mediante incubación con 10 µg/ml de F(ab)₂ anti-IgM humana durante 5 minutos a 37°C. Se peletizaron las células, se lisaron y se llevó a cabo un ensayo de proteínas en el lisado clarificado. Se sometieron a SDS-PAGE y transferencia western cantidades iguales de proteínas de cada muestra con anticuerpo anti-fosfoBtk(Tyr223) (Cell Signaling Technology, nº 3531; Epitomics, nº de cat. 2207-1) o anticuerpo fosfoBtk(Tyr551) (BD Transduction Labs, nº 558034) con el fin de evaluar la autofosforilación de Btk o un anticuerpo anti-Btk (BD Transduction Labs, nº 611116) en el control de las cantidades totales de Btk en cada lisado.

Ejemplo 903: ensayo de proliferación de células B

Un procedimiento generalizado para un ensayo celular estándar de proliferación de las células B que puede utilizarse para someter a ensayo compuestos de fórmula I es el siguiente. Se purificaron células B a partir de bazo de ratones Balb/c de 8 a 16 semanas de edad utilizando un kit de aislamiento de células B (Miltenyi Biotec, nº de cat. 130-090-862). Los compuestos de ensayo se diluyeron en DMSO al 0,25% y se incubaron con 2,5x10⁵ células B esplénicas de ratón purificadas durante 30 min. antes de la adición a 10 µg/ml de un anticuerpo anti-IgM de ratón (Southern Biotechnology Associates, nº de cat. 1022-01) en un volumen final de 100 µl. Tras la incubación durante 24 h, se añadió 1 µCi de ³H-timidina y las placas se incubaron durante 36 h adicionales antes de la recolección siguiendo el protocolo del fabricante para un sistema de ensayo de incorporación de SPA[³H]-timidina (Amersham Biosciences, nº RPNQ 0130). La fluorescencia basada en SPA-perlas se contó con un contador Microbeta (Wallace Triplex 1450, Perkin Elmer).

Ejemplo 904: ensayo de proliferación de células T

Un procedimiento generalizado para un ensayo celular estándar de proliferación de las células T que puede utilizarse para someter a ensayo compuestos de fórmula I es el siguiente. Se purificaron células T a partir de bazo de ratones Balb/c de 8 a 16 semanas utilizando un kit de aislamiento de células Pan T (Miltenyi Biotec, nº de cat. 130-090-861). Los compuestos de ensayo se diluyeron en DMSO al 0,25% y se incubaron con 2,5x10⁵ células T esplénicas de ratón purificadas en un volumen final de 100 µl en placas planas de fondo transparente prerrecubiertas durante 90 min. a 37°C con 10 µg/ml de cada uno de los anticuerpos anti-CD3 (BD, nº 553057) y anti-CD28 (BD, nº 553294). Tras 24 h de incubación, se añadió 1 µCi de ³H-timidina y las placas se incubaron durante 36 h adicionales antes de la recolección utilizando el protocolo del fabricante para un sistema de ensayo de incorporación de SPA[³H]-timidina (Amersham Biosciences, nº RPNQ 0130). Se contó la fluorescencia basada en SPA-perlas en un contador Microbetas (Wallace Triplex 1450, Perkin Elmer).

Ejemplo 905: ensayo de inhibición de CD86

Un procedimiento generalizado para un ensayo estándar de proliferación de inhibición de la actividad de las células B que puede utilizarse para someter a ensayo compuestos de fórmula I es el siguiente. Se purificaron esplenocitos totales de ratón a partir de bazo de ratones Balb/c de 8 a 16 semanas de edad mediante lisis de glóbulos rojos (BD Pharmingen, nº 555899). Los compuestos de ensayo se diluyeron a DMSO al 0,5% y se incubaron con 1,25x10⁶ esplenocitos en un volumen final de 200 µl en placas planas de fondo transparente (Falcon, nº 353072) durante 60 min. a 37°C. A continuación, las células se estimularon con la adición de 15 µg/ml de IgM (Jackson ImmunoResearch, nº 115-006-020) y se incubaron durante 24 h a 37°C, 5% de CO₂. Tras 24 h de incubación, las células se transfirieron a placas de 96 pocillos transparentes de fondo cónico y se peletizaron mediante

centrifugación a 1.200xg x 5 min. Las células se prebloquearon con CD16/CD32 (BD Pharmingen, nº 553142) seguido de una triple tinción con CD19-FITC (BD Pharmingen, nº 553785), CD86-PE (BD Pharmingen, nº 553692) y 7AAD (BD Pharmingen, nº 51-68981E). Las células se separaron en un BD FACSCalibur y se separó la población CD19⁺/7AAD⁻. Los niveles de expresión superficial de CD86 en la población separada se midieron frente a la concentración de compuestos de ensayo. Se muestran resultados ejemplificativos en la Tabla 3.

5

Compuesto	Inhibición de CD86 EC ₅₀ (µM)
107	0,074
109	0,113
117	0,154
127	0,498
134	1,9
141	0,775
146	0,0289
152	0,306
154	0,149
157	0,2289
160	0,153

Ejemplo 906: ensayo de supervivencia de células B-ALL

10 Se obtuvo sangre humana de voluntarios sanos, con las restricciones siguientes: no fumadores sin fármaco durante 1 semana. Se recolectó sangre (aproximadamente 20 ml) para someter a ensayo 8 compuestos) mediante venipunción en tubos Vacutainer® (Becton, Dickinson and Co.) con heparina sódica.

15 Se diluyeron 1:10 en DMSO al 100% soluciones de compuestos de fórmula I a una concentración de 10 mM en DMSO, seguido de dilución mediante diluciones en serie de tres veces en DMSO al 100% para una curva de dosis-respuesta de diez puntos. Los compuestos se diluyeron adicionalmente 1:10 en PBS y después se añadió una alícuota de 5,5 µl de cada compuesto por duplicado a una placa de 96 pocillos de 2 ml; se añadieron 5,5 µl de DMSO al 10% en PBS como control y pocillos sin estímulo. Se añadió sangre completa humana (SHC, 100 µl) a cada pocillo. Tras mezclar las placas, se incubaron a 37°C, 5% de CO₂, humedad de 100% durante 30 minutos. Se añadió F(ab')₂ de cabra anti-IgM humano (10 µl de una solución 500 µg/ml, 50 µg/ml final) a cada pocillo (excepto a los pocillos sin estímulo) bajo mezcla y las placas se incubaron durante 20 horas adicionales. Al final de la incubación de 20 horas, se incubaron las muestras con anticuerpos marcados fluorescentemente durante 30 minutos, a 37°C, 5% de CO₂, 100% de humedad. Se incluyeron controles inducidos, ninguna tinción y tinciones individuales para ajustes de compensación y configuración inicial del voltaje. A continuación, se lisaron las muestras con PharM Lyse™ (BD Biosciences Pharmingen) siguiendo las instrucciones del fabricante. Seguidamente se transfirieron muestras a una placa de 96 pocillos adecuada para el análisis en un sistema de 96 pocillos BD Biosciences HTS en el aparato LSRII. Los datos adquiridos y los valores de intensidad media de fluorescencia se obtuvieron utilizando software DIVA de BD Biosciences. Los resultados se analizaron inicialmente mediante software de análisis FACS (Flow Jo). La IC₅₀ para los compuestos de ensayo se definió como la concentración que reducía en 50% el porcentaje de positividad de células CD69 que también eran positivas para CD20 estimuladas por anti-IgM (media de 8 pocillos de control, tras restar la media de 8 pocillos para un fondo sin estímulo). Los valores de IC₅₀ se calcularon utilizando Prism, versión 5, utilizando un ajuste de curva de regresión no lineal.

30

35 Entre los valores de IC₅₀ ejemplificativos de los compuestos seleccionados de las tablas 1 y 2 en el ensayo de sangre completa de CD69 se incluyen:

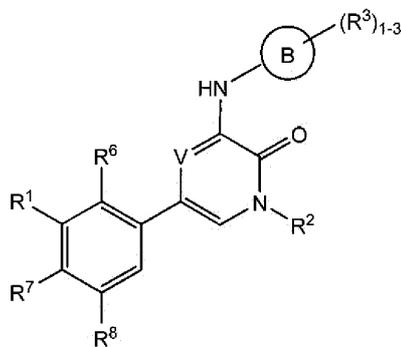
Tabla 4

Compuesto nº	IC ₅₀ (micromolar)
107	0,605
110	1,1
119	0,157
122	0,185
139	0,0426
148	0,193
151	0,112
160	0,116

40

REIVINDICACIONES

1. Compuesto seleccionado de fórmula I:

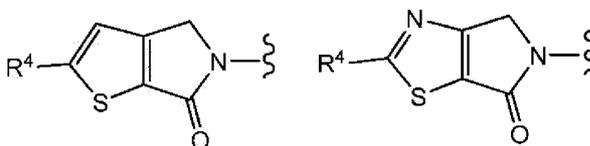


5

y estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que:

R¹ se selecciona de entre

10



en el que la línea ondulada indica el sitio de unión;

15

R⁴ se selecciona de entre OH, CN, NR^bR^c, piperidinilo, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido opcionalmente con alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₄, y alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con OH o alquilo OC₁-C₄;

R² es H, CH₃ o CF₃;

20

el anillo B se selecciona de entre fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros que presenta por lo menos un átomo anular de nitrógeno y heterociclo de 8 a 11 miembros que presenta por lo menos un átomo anular de nitrógeno;

25

R³ se selecciona independientemente de entre H, -R^a, -OR^b, -SR^b, -NR^bR^c, halo, ciano, nitro, -COR^b, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -OCOR^b, -OCO₂R^a, -OCONR^bR^c, -NR^cCOR^b, -NR^cCO₂R^a, -NR^cCONR^bR^c, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -NR^cCOR^b, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^bR^c y -NR^cSO₂R^a; o dos grupos R³ adyacentes se toman conjuntamente de manera opcional para formar un anillo de 5 a 6 miembros que presenta 0 a 2 heteroátomos seleccionados de entre O, S o N, en el que dicho anillo de 5 a 6 miembros se encuentra fusionado al anillo B;

30

R^a es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que cada miembro de R^a se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos R¹¹;

R^b es H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que cada miembro de R^b excepto H se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos R¹¹;

35

R^c es H o alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno o tres grupos R¹¹; o R^b y R^c, y el nitrógeno al que se encuentran unidos, forman un grupo heterocicloalquilo sustituido opcionalmente;

40

cada R¹¹ se selecciona independientemente de entre alquilo C₁-C₄, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aril-alquilo C₁-C₄, heteroaril-alquilo C₁-C₄, cicloalquil-alquilo C₁-C₄, heterocicloalquil-alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, -O-alquilo C₁-C₄, -O-heterocicloalquilo, -O-alquil C₁-C₄-fenilo, alquil C₁-C₄-OH, -O-haloalquilo C₁-C₄, halo, -OH, -NH₂, -alquil C₁-C₄-NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄-fenilo), -NH(alquil C₁-C₄-fenilo), ciano, nitro, oxo, -CO₂H, -C(O)O-alquilo C₁-C₄, -CON(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -CONH(alquilo C₁-C₄), -CONH₂, -NHC(O)(alquilo C₁-C₄), -NHC(O)(fenilo), -N(alquil C₁-C₄)C(O)(alquilo C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)C(O)(fenilo), -C(O)alquilo C₁-C₄, -C(O)alquil C₁-C₄-fenilo, -C(O)haloalquilo C₁-C₄, -OC(O)alquilo C₁-C₄, -SO₂(alquilo C₁-C₄), -SO₂(fenilo), -SO₂(haloalquilo C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₄), -SO₂NH(fenilo), -NHSO₂(alquilo C₁-C₄), -NHSO₂(fenilo) y -NHSO₂(haloalquilo C₁-C₄);

45

R⁶ es H, CH₃, F, Cl, CN, OCH₃, OH o metilo sustituido con OH, OCH₃ o uno o más grupos halo;

R^7 es H, CH_3 , F, Cl, CN u OCH_3 ;

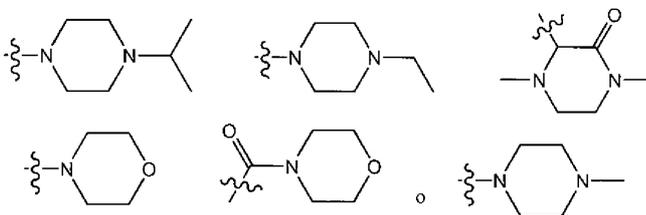
R^8 es H, CH_3 , CF_3 , F, Cl, CN u OCH_3 ;

5 V es CH o N;

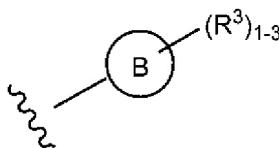
cada R^9 es independientemente alquilo C_1-C_3 ; y

cada R^{10} es independientemente H o CH_3 .

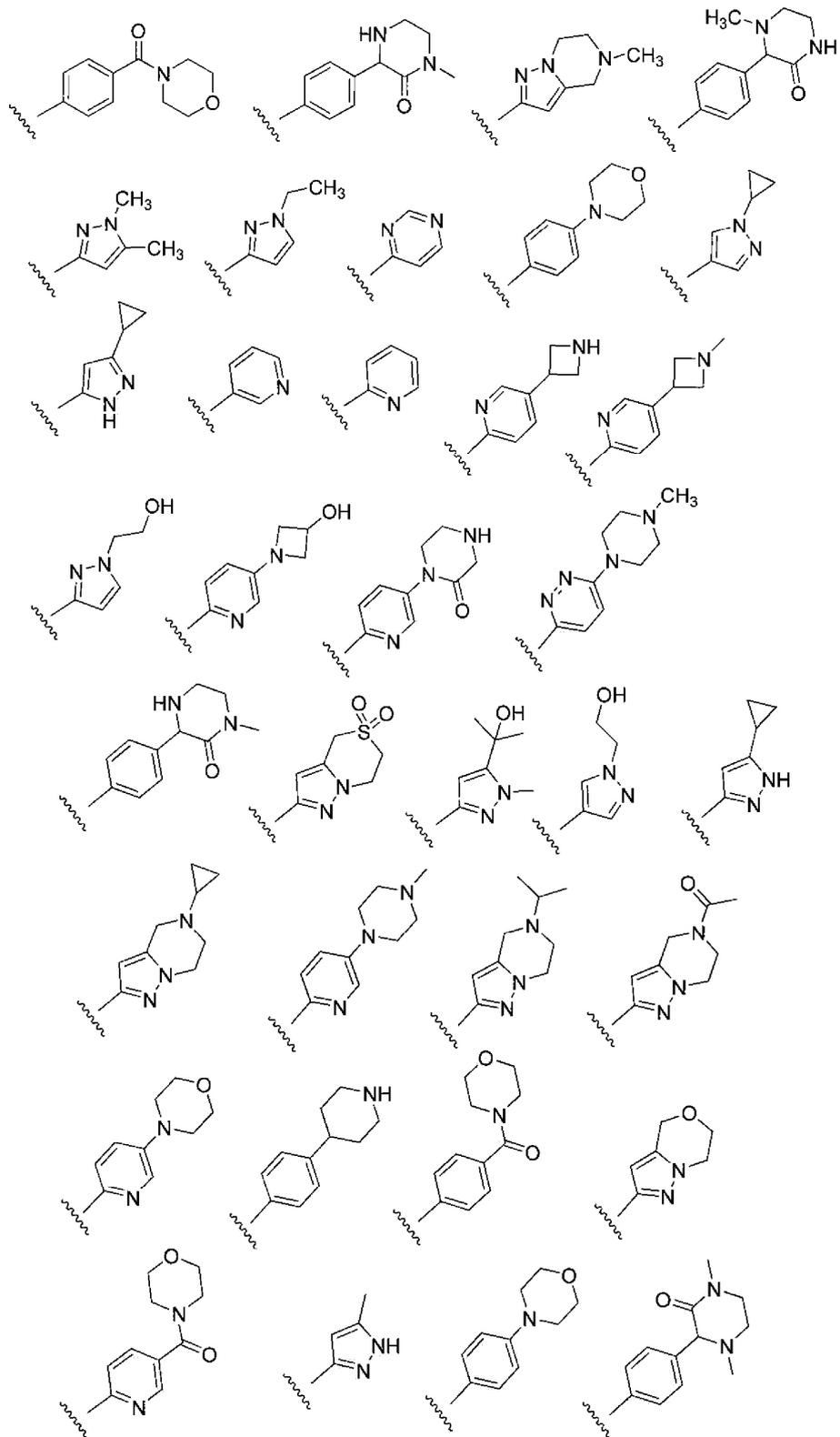
- 10 2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^2 es H o CH_3 .
3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^3 es H, $-R^a$, $-NR^bR^c$ o $-C(O)R^b$.
- 15 4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^3 se selecciona de entre ciclopropilo, azetidino, morfolinilo, piperidinilo, oxopiperidinilo, piperazinilo y oxopiperazinilo, sustituido opcionalmente con F, OH, CH_3 o $COCH_3$.
5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^3 es:



- 20 en el que la línea ondulada indica el sitio de unión.
- 25 6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^4 es H, t-butilo, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-azepanilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo, prop-1-en-2-ilo, $-N(CH_3)Et$, i-propilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 3-metilbután-2-ilo, $-N(CH_3)(i-Pr)$ o $-NH(ciclopropilo)$.
7. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^6 es H, CH_3 , F o CH_2OH .
- 30 8. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^7 es H o F.
9. Compuesto según la reivindicación 1, en el que B es pirazolo[1,5-a]pirazín-2-il, pirazol-3-ilo, pirimidín-4-ilo, o piridín-2-ilo.
- 35 10. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

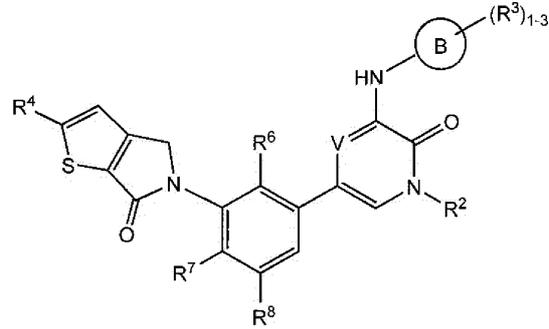


se selecciona de entre las estructuras:

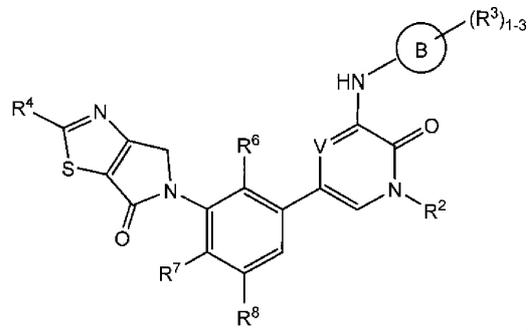


en las que la línea ondulada indica el sitio de unión.

11. Compuesto según la reivindicación 1, que presenta la estructura de fórmula Ib:



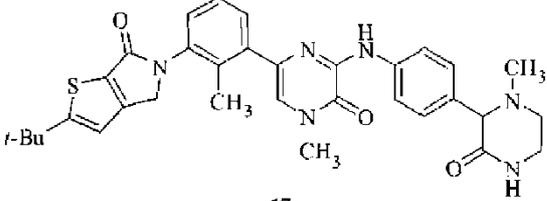
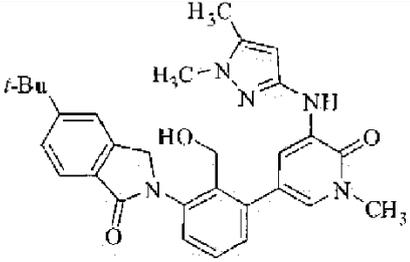
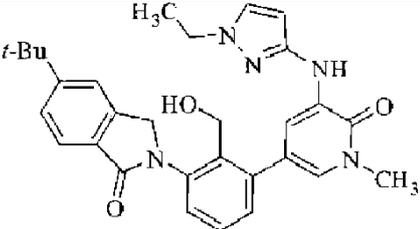
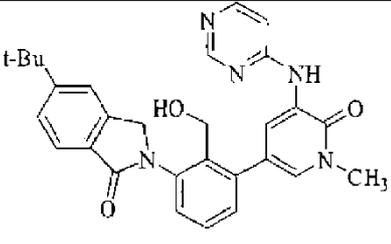
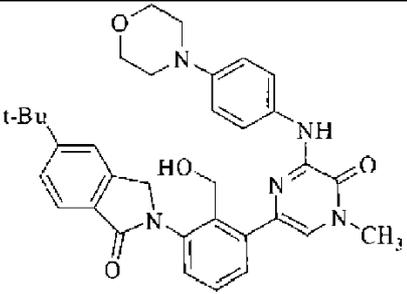
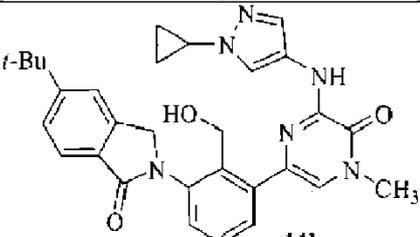
5 12. Compuesto según la reivindicación 1, que presenta la estructura de fórmula Ic:



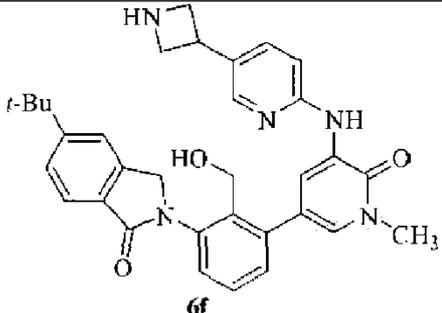
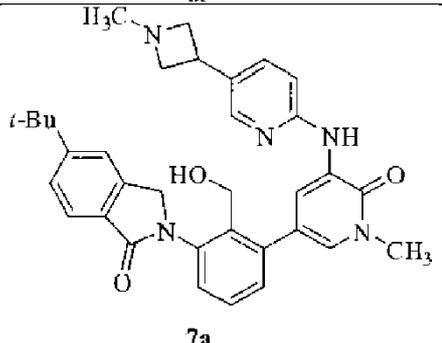
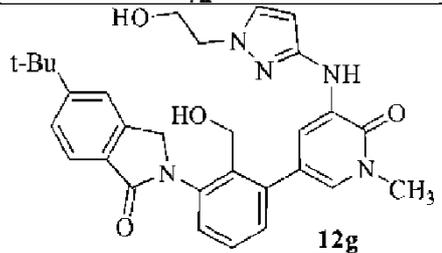
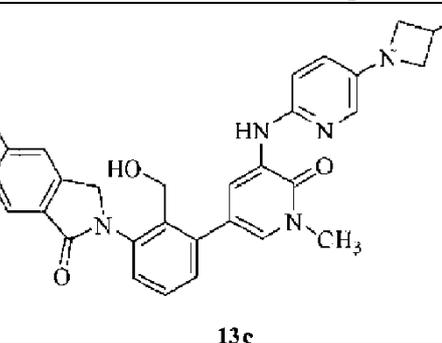
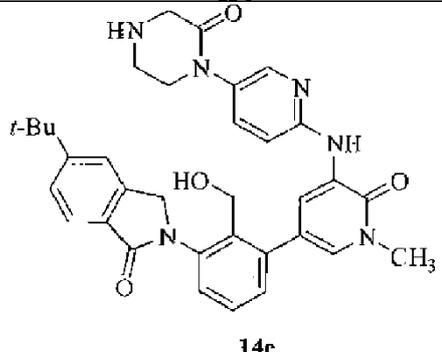
13. Compuesto seleccionado de entre:

10

	<p>5-<i>tert</i>-butil-2-(2-metil-3-(4-metil-6-(4-(morfolín-4-carbonil)fenil)amino)-5-oxo-4,5-dihidropirazín-2-il)fenil)isoindolín-1-ona</p>
	<p>2-<i>tert</i>-butil-5-(2-metil-3-(4-metil-6-(4-(4-metil-3-oxopiperazín-2-il)fenil)amino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazín-2-il)fenil)-4H-tieno[2,3-c]pirrol-6(5H)-ona</p>
	<p>5-<i>tert</i>-butil-2-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]pirazín-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)isoindolín-1-ona</p>

 <p style="text-align: center;">17c</p>	<p>2-<i>tert</i>-butil-5-(2-metil-3-(4-metil-6-(4-(1-metil-3-oxopiperazin-2-il)fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil)-4<i>H</i>-tieno[2,3-<i>c</i>]pirrol-6(5H)-ona</p>
 <p style="text-align: center;">1c</p>	<p>5-<i>tert</i>-butil-2-(3-(5-(1,5-dimetil-¹H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(hidroximetil)fenil)isoindolín-1-ona</p>
 <p style="text-align: center;">3d</p>	<p>5-<i>tert</i>-butil-2-(3-(5-(1-etil-¹H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-(hidroximetil)fenil)isoindolín-1-ona</p>
 <p style="text-align: center;">5b</p>	<p>5-<i>tert</i>-butil-2-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-6-oxo-5-(pirimidín-4-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)isoindolín-1-ona</p>
 <p style="text-align: center;">6b</p>	<p>5-<i>tert</i>-butil-2-(2-(hidroximetil)-3-(4-metil-6-(4-morfolinofenilamino)-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)fenil)isoindolín-1-ona</p>
 <p style="text-align: center;">11b</p>	<p>5-<i>tert</i>-butil-2-(3-(6-(1-ciclopropil-¹H-pirazol-4-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il)-2-(hidroximetil)fenil)isoindolín-1-ona</p>

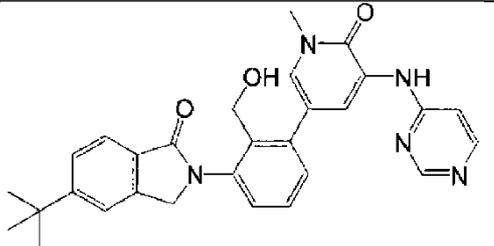
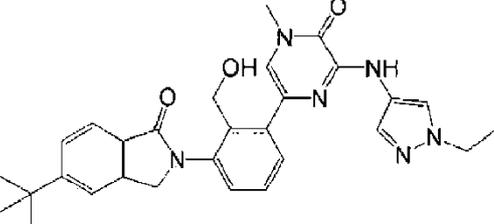
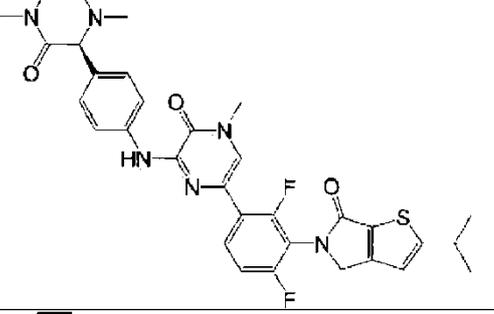
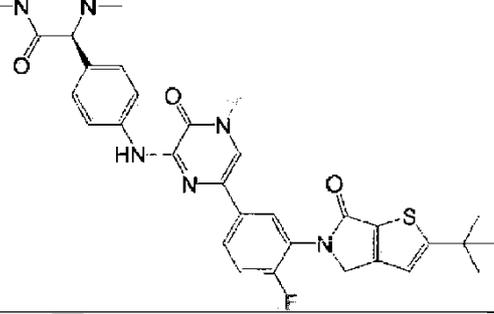
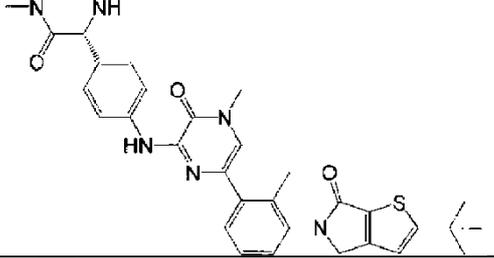
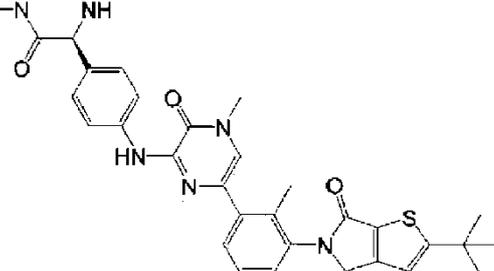
<p style="text-align: center;">12d</p>	5- <i>tert</i> -butil-2-(3-(5-(3-ciclopropil- ¹ H-pirazol-5-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-(hidroximetil)fenil)isoindolín-1-ona
<p style="text-align: center;">13f</p>	5- <i>tert</i> -butil-2-(3-(6-(1-etil- ¹ H-pirazol-4-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazín-2-il)-2-(hidroximetil)fenil)isoindolín-1-ona
<p style="text-align: center;">15c</p>	5- <i>tert</i> -butil-2-(2-(hidroximetil)-3-(4-metil-5-oxo-6-(piridín-3-ilamino)-4,5-dihidropirazín-2-il)fenil)isoindolín-1-ona
<p style="text-align: center;">16d</p>	5- <i>tert</i> -butil-2-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-6-oxo-5-(piridín-2-ilamino)-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)isoindolín-1-ona
<p style="text-align: center;">4m</p>	2- <i>tert</i> -butil-5-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]pirazín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)-4H-tieno[3,2-c]pirrol-6(5H)-ona
<p style="text-align: center;">1k</p>	5- <i>tert</i> -butil-2-(3-(5-(1-ciclopropil- ¹ H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-(hidroximetil)fenil)isoindolín-1-ona
<p style="text-align: center;">2u</p>	2-ciclopropil-5-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-6-oxo-5-(pirimidín-4-ilamino)-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)-4H-tieno[3,2-c]pirrol-6(5H)-ona

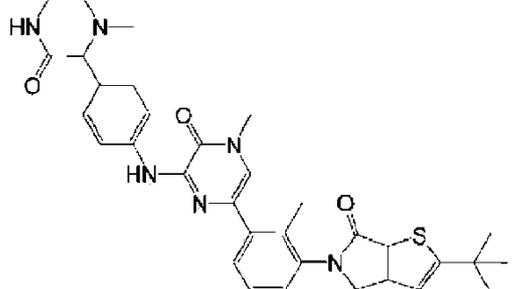
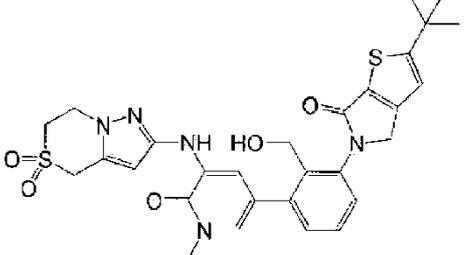
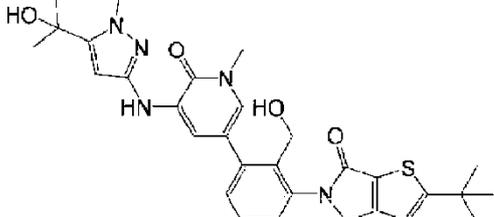
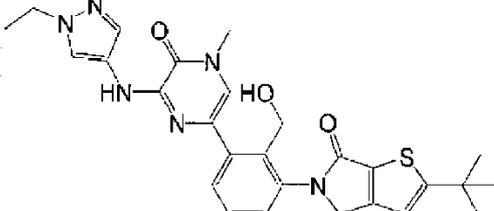
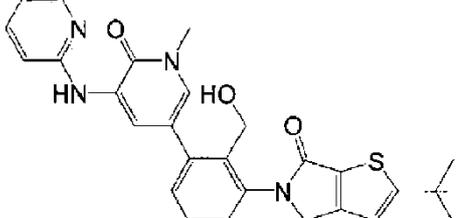
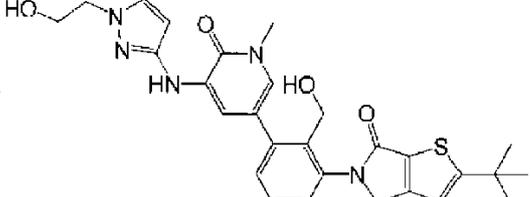
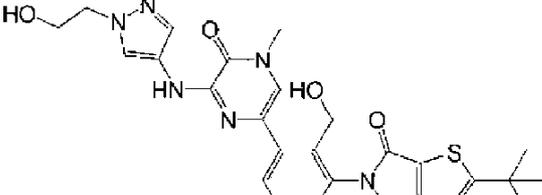
 <p style="text-align: center;">6f</p>	<p>2-(3-(5-(5-(azetidín-3-il)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-(hidroximetil)fenil)-5-<i>terc</i>-butilisoidolín-1-ona</p>
 <p style="text-align: center;">7a</p>	<p>5-<i>terc</i>-butil-2-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(1-metilazetidín-3-il)piridín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)isoidolín-1-ona</p>
 <p style="text-align: center;">12g</p>	<p>2-(3-(6-(1-(2-hidroxietyl)-¹H-pirazol-4-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazín-2-il)-2-(hidroximetil)fenil)-3,4,5,6,7,8-hexahidrobenzotieno[2,3-c]piridín-1(2<i>H</i>)-ona</p>
 <p style="text-align: center;">13c</p>	<p>5-<i>terc</i>-butil-2-(3-(5-(5-(3-hidroxiacetidín-1-il)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-(hidroximetil)fenil)isoidolín-1-ona</p>
 <p style="text-align: center;">14c</p>	<p>5-<i>terc</i>-butil-2-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-6-oxo-5-(5-(2-oxopiperazín-1-il)piridín-2-ilamino)-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)isoidolín-1-ona</p>

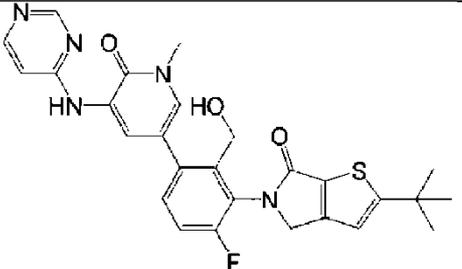
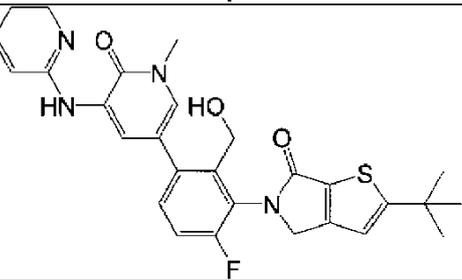
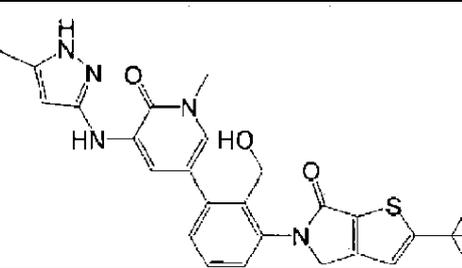
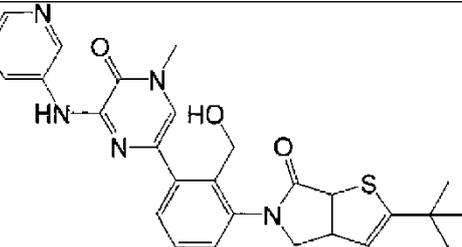
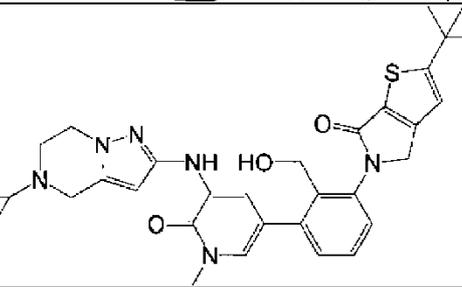
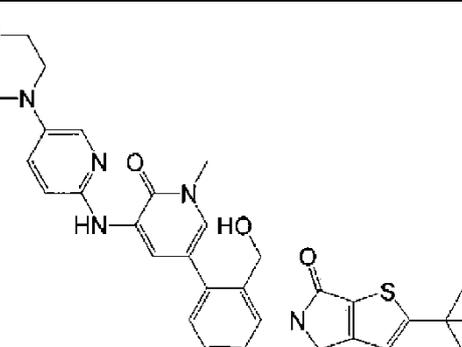
<p style="text-align: center;">15f</p>	<p>5-<i>tert</i>-butil-2-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(6-(4-metilpiperazín-1-il)piridazín-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)isoindolín-1-ona</p>
<p style="text-align: center;">16g</p>	<p>5-(dimetilamino)-2-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)isoindolín-1-ona</p>
<p style="text-align: center;">17b</p>	<p>5-(dimetilamino)-2-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-6-oxo-5-(pirimidín-4-ilamino)-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)isoindolín-1-ona</p>
<p style="text-align: center;">2n</p>	<p>2-<i>tert</i>-butil-5-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-6-oxo-5-(pirimidín-4-ilamino)-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)-4,5-dihidropirrolo[3,4-d]tiazol-6-ona</p>
<p style="text-align: center;">4m</p>	<p>2-<i>tert</i>-butil-5-(3-(5-(5-ciclopropil-¹H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-(hidroximetil)-fenil)-4H-pirrolo[3,4-d]tiazol-6(5H)-ona</p>

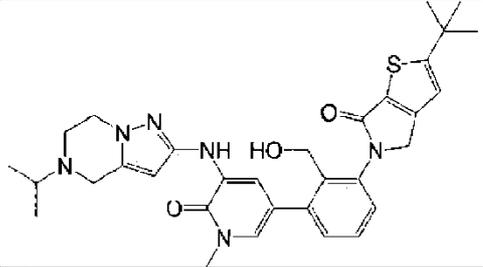
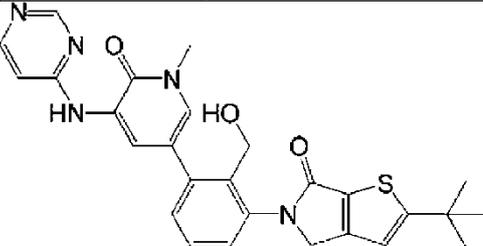
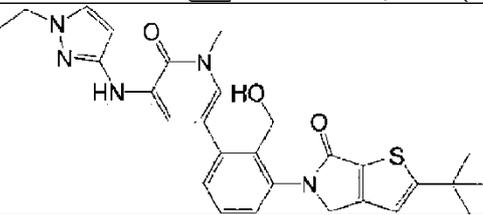
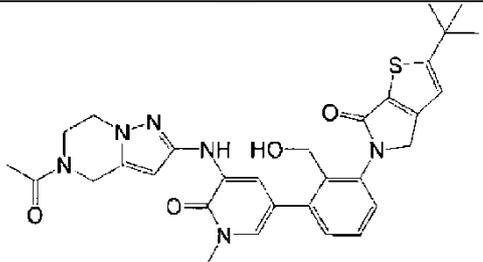
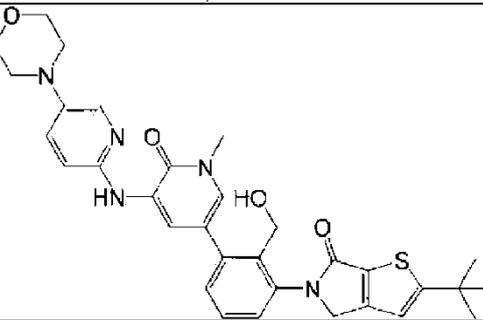
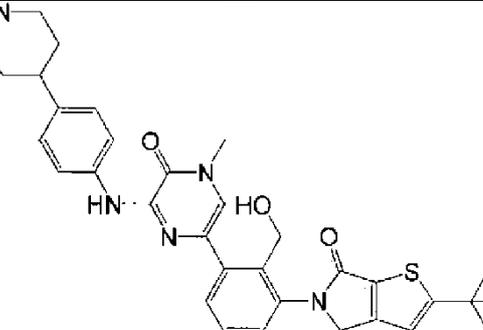
14. Compuesto seleccionado de entre:

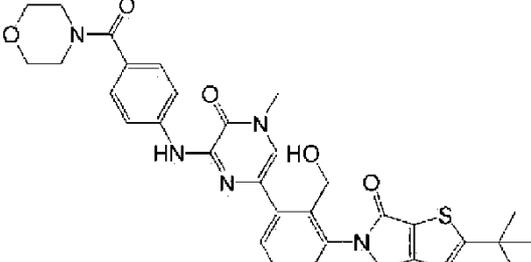
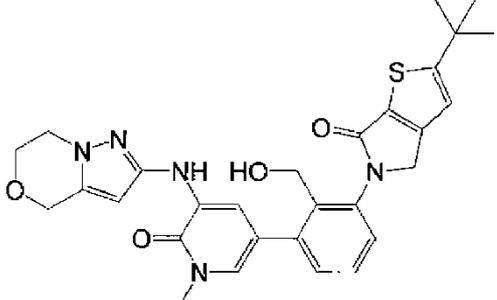
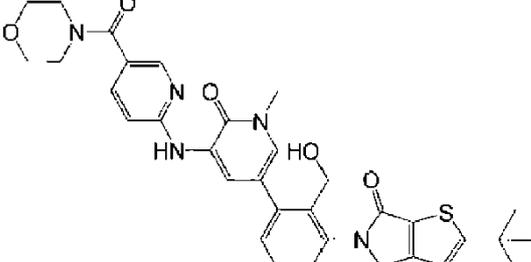
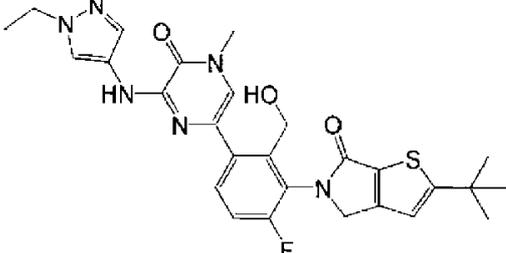
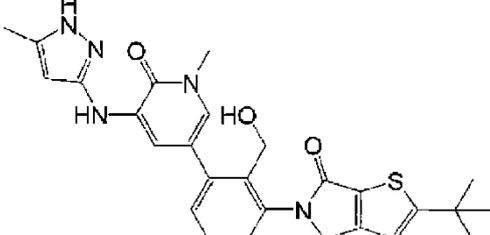
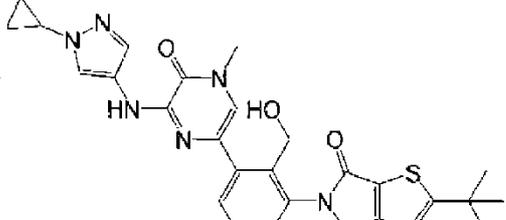
	<p>5-<i>tert</i>-butil-2-[3-(6-([4-(1,4-dimetil-3-oxopiperazín-2-il)fenil]amino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazín-2-il)-2-metilfenil]-2,3-dihidro-¹H-isoindol-1-ona</p>
--	--

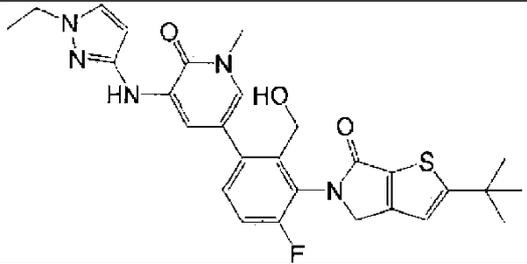
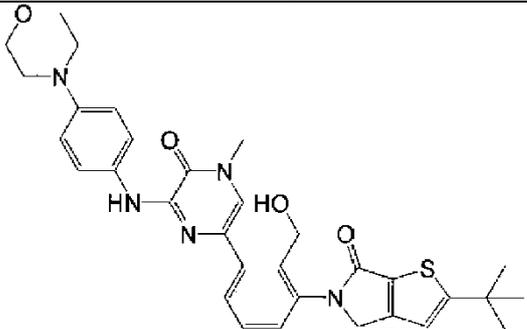
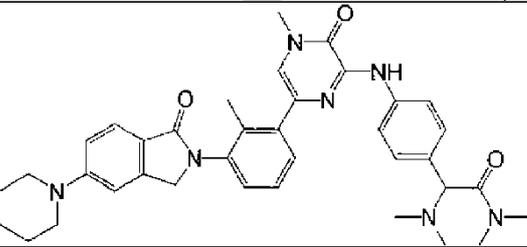
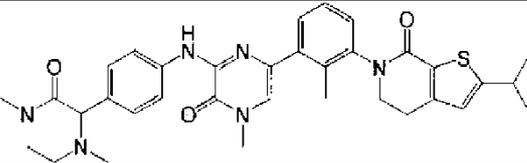
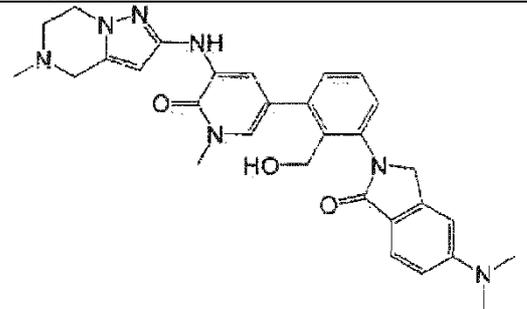
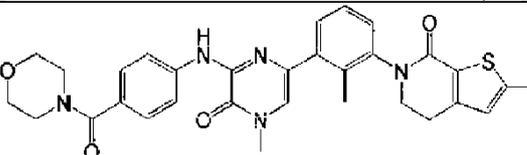
	<p>5-tert-butil-2-[2-(hidroximetil)-3-[1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il]fenil]-2,3-dihidro-¹H-isoindol-1-ona</p>
	<p>5-tert-butil-2-(3-{6-[(1-etil-¹H-pirazol-4-il)amino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazin-2-il}-2-(hidroximetil)fenil)-2,3-dihidro-¹H-isoindol-1-ona</p>
	<p>5-(3-{2-tert-butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il}-2,4-difluorofenil)-3-({4-[(2S)-1,4-dimetil-3-oxopiperazin-2-il]fenil}amino)-1-metil-1,2-dihidropirazin-2-ona</p>
	<p>5-(3-{2-tert-butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il}-4-fluorofenil)-3-({4-[(2S)-1,4-dimetil-3-oxopiperazin-2-il]fenil}amino)-1-metil-1,2-dihidropirazin-2-ona</p>
	<p>5-(3-{2-tert-butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il}-2-metilfenil)-1-metil-3-({4-[(2R)-4-metil-3-oxopiperazin-2-il]fenil}amino)-1,2-dihidropirazin-2-ona</p>
	<p>5-(3-{2-tert-butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il}-2-metilfenil)-1-metil-3-({4-[(2S)-4-metil-3-oxopiperazin-2-il]fenil}amino)-1,2-dihidropirazin-2-ona</p>

	<p>5-(3-(2-tert-butyl-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il)-2-metilfenil)-1-metil-3-[[4-(1-metil-3-oxopiperazin-2-il)fenil]amino]-1,2-dihidropirazin-2-ona</p>
	<p>2-[[5-(3-(2-tert-butyl-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il)-2-(hidroximetil)fenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il]amino]-4H,6H,7H-pirazolo[3,2-c][1,4]tiazín-5,5-diona</p>
	<p>5-(3-(2-tert-butyl-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il)-2-(hidroximetil)fenil)-3-[[5-(2-hidroxipropán-2-il)-1-metil-1H-pirazol-3-il]amino]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona</p>
	<p>5-(3-(2-tert-butyl-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il)-2-(hidroximetil)fenil)-3-[(1-etil-1H-pirazol-4-il)amino]-1-metil-1,2-dihidropirazin-2-ona</p>
	<p>5-(3-(2-tert-butyl-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il)-2-(hidroximetil)fenil)-1-metil-3-(piridin-2-ilamino)-1,2-dihidropiridin-2-ona</p>
	<p>5-(3-(2-tert-butyl-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il)-2-(hidroximetil)fenil)-3-[[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-3-il]amino]-1-metil-1,2-dihidropiridin-2-ona</p>
	<p>5-(3-(2-tert-butyl-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il)-2-(hidroximetil)fenil)-3-[[1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-il]amino]-1-metil-1,2-dihidropirazin-2-ona</p>

	<p>5-(3-(2-tert-butyl-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-1-metil-3-(pirimidín-4-ilamino)-1,2-dihidropiridín-2-ona</p>
	<p>5-(3-(2-tert-butyl-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-1-metil-3-(piridín-2-ilamino)-1,2-dihidropiridín-2-ona</p>
	<p>5-(3-(2-tert-butyl-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il)-2-(hidroximetil)fenil)-3-((5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino)-1-metil-1,2-dihidropiridín-2-ona</p>
	<p>5-(3-(2-tert-butyl-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il)-2-(hidroximetil)fenil)-1-metil-3-(piridín-3-ilamino)-1,2-dihidropiridín-2-ona</p>
	<p>5-(3-(2-tert-butyl-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il)-2-(hidroximetil)fenil)-3-((5-ciclopropil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazín-2-il)amino)-1-metil-1,2-dihidropiridín-2-ona</p>
	<p>5-(3-(2-tert-butyl-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il)-2-(hidroximetil)fenil)-1-metil-3-([5-(4-metilpiperazín-1-il)piridín-2-il]amino)-1,2-dihidropiridín-2-ona</p>

	<p>5-(3-(2-tert-butyl-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il)-2-(hidroximetil)fenil)-1-metil-3-([5-(propán-2-il)-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazín-2-il]amino)-1,2-dihidropiridín-2-ona</p>
	<p>5-(3-(2-tert-butyl-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il)-2-(hidroximetil)fenil)-1-metil-3-(pirimidín-4-ilamino)-1,2-dihidropiridín-2-ona</p>
	<p>5-(3-(2-tert-butyl-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il)-2-(hidroximetil)fenil)-3-((1-etil-1H-pirazol-3-il)amino)-1-metil-1,2-dihidropiridín-2-ona</p>
	<p>5-(3-(2-tert-butyl-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il)-2-(hidroximetil)fenil)-3-([5-acetil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazín-2-il]amino)-1-metil-1,2-dihidropiridín-2-ona</p>
	<p>5-(3-(2-tert-butyl-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il)-2-(hidroximetil)fenil)-1-metil-3-([5-(morfolín-4-il)piridín-2-il]amino)-1,2-dihidropiridín-2-ona</p>
	<p>5-(3-(2-tert-butyl-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il)-2-(hidroximetil)fenil)-1-metil-3-([4-(piperidín-4-il)fenil]amino)-1,2-dihidropiridín-2-ona</p>

	<p>5-(3-(2-terc-butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il)-2-(hidroximetil)fenil)-1-metil-3-[[4-(morfolín-4-ilcarbonil)fenil]amino]-1,2-dihidropirazín-2-ona</p>
	<p>5-(3-(2-terc-butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il)-2-(hidroximetil)fenil)-1-metil-3-{4H,6H,7H-pirazolo[2,3-c][1,4]oxazín-2-ilamino}-1,2-dihidropiridín-2-ona</p>
	<p>5-(3-(2-terc-butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il)-2-(hidroximetil)fenil)-1-metil-3-[[5-(morfolín-4-ilcarbonil)piridín-2-il]amino]-1,2-dihidropiridín-2-ona</p>
	<p>5-(3-(2-terc-butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-3-[(1-etil-¹H-pirazol-4-il)amino]-1-metil-1,2-dihidropirazín-2-ona</p>
	<p>5-(3-[2-terc-butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il]-2-(hidroximetil)fenil)-1-etil-3-[(5-metil-¹H-pirazol-3-il)amino]-1,2-dihidropiridín-2-ona</p>
	<p>5-(3-(2-terc-butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il)-2-(hidroximetil)fenil)-3-[(1-ciclopropil-¹H-pirazol-4-il)amino]-1-metil-1,2-dihidropirazín-2-ona</p>

	<p>5-(3-{2-terc-butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il}-4-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-3-[(1-etil-¹H-pirazol-3-il)amino]-1-metil-1,2-dihidropiridín-2-ona</p>
	<p>5-(3-{2-terc-butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il}-2-(hidroximetil)fenil)-1-metil-3-{[4-(morfolín-4-il)fenil]amino}-1,2-dihidropirazín-2-ona</p>
	<p>2-[3-(6-{[4-(1,4-dimetil-3-oxopiperazín-2-il)fenil]amino}-4-metil-5-oxo-4,5-dihidropirazín-2-il)-2-metilfenil]-5-(piperidín-1-il)-2,3-dihidro-¹H-isoindol-1-ona</p>
	<p>3-{[4-(1,4-dimetil-3-oxopiperazín-2-il)fenil]amino}-1-metil-5-{2-metil-3-[7-oxo-2-(propán-2-il)-4H,5H,6H,7H-tieno[2,3-c]piridín-6-il]fenil}-1,2-dihidropirazín-2-ona</p>
	<p>5-(dimetilamino)-2-[2-(hidroximetil)-3-[1-metil-5-((5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazín-2-il)amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il]fenil]-2,3-dihidro-¹H-isoindol-1-ona</p>
	<p>5-(3-{2-terc-butil-7-oxo-4H,5H,6H,7H-tieno[2,3-c]piridín-6-il}-2-metilfenil)-1-metil-3-{[4-(morfolín-4-il)carbonil]fenil]amino}-1,2-dihidropirazín-2-ona</p>

15. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y un portador, deslizante, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables.

5 16. Composición farmacéutica según la reivindicación 15, que comprende además un segundo agente terapéutico.

17. Procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende combinar un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 con un portador farmacéuticamente aceptable.

10 18. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para la utilización en el tratamiento de un paciente con una enfermedad o trastorno seleccionada(o) de entre trastornos inmunitarios, cáncer, enfermedad cardiovascular, infección vírica, artritis, inflamación, trastornos del metabolismo/función endocrina y trastornos

neurrológicos y mediada por la tirosina cinasa de Bruton.

19. Compuesto para la utilización en el tratamiento según la reivindicación 18, en el que la enfermedad o el trastorno es un trastorno inmunitario.

5 20. Compuesto para la utilización en el tratamiento según la reivindicación 19, en el que la enfermedad o el trastorno es inflamación sistémica y local, artritis, inflamación relacionada con la supresión inmunitaria, rechazo del trasplante de órgano, alergias, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, dermatitis, asma, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, escleroderma/esclerosis sistémica, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI),
10 vasculitis por anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos (ANCA), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y soriasis.

21. Compuesto para la utilización en el tratamiento según la reivindicación 20, en el que la enfermedad o el trastorno es la artritis reumatoide.

15 22. Compuesto para la utilización en el tratamiento según la reivindicación 18, en el que la enfermedad o el trastorno es el cáncer seleccionado de entre mama, ovario, cérvix, próstata, testículo, tracto genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma pulmonar no microcítico (NSCLC), carcinoma microcítico, adenocarcinoma pulmonar, hueso, colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroides, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de la vejiga, carcinoma hepático y vías biliares, carcinoma renal, pancreático, trastornos mieloides, linfoma, células pilosas, cavidad bucal, nasofaríngeo, faringe, labio, lengua, boca, intestino delgado, colon-recto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, de Hodgkin, leucemia, bronquio, tiroides, hígado y vía biliar intrahepática, hepatocelular, gástrico, glioma/glioblastoma,
20 endometrial, melanoma, riñón y pelvis renal, vejiga urinaria, cuerpo uterino, cérvix uterino, mieloma múltiple, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica, leucemia mieloide, cavidad oral y faringe, linfoma no de Hodgkin, melanoma y adenoma de colon vellosa.

23. Compuesto para la utilización en el tratamiento según la reivindicación 18 y un agente terapéutico adicional seleccionado de entre un agente antiinflamatorio, un agente antiartrítico, un agente inmunomodulador, un agente quimioterápico, un factor neurotrópico, un agente para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, un agente para el tratamiento de la enfermedad hepática, un agente antivírico, un agente para el tratamiento de trastornos hematológicos, un agente para el tratamiento de la diabetes y un agente para el tratamiento de trastornos de inmunodeficiencia para la utilización en el tratamiento según la reivindicación 18.

35 24. Kit para el tratamiento de una afección mediada por la tirosina cinasa de Bruton, que comprende:
40 a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14; y
b) unas instrucciones para la utilización.

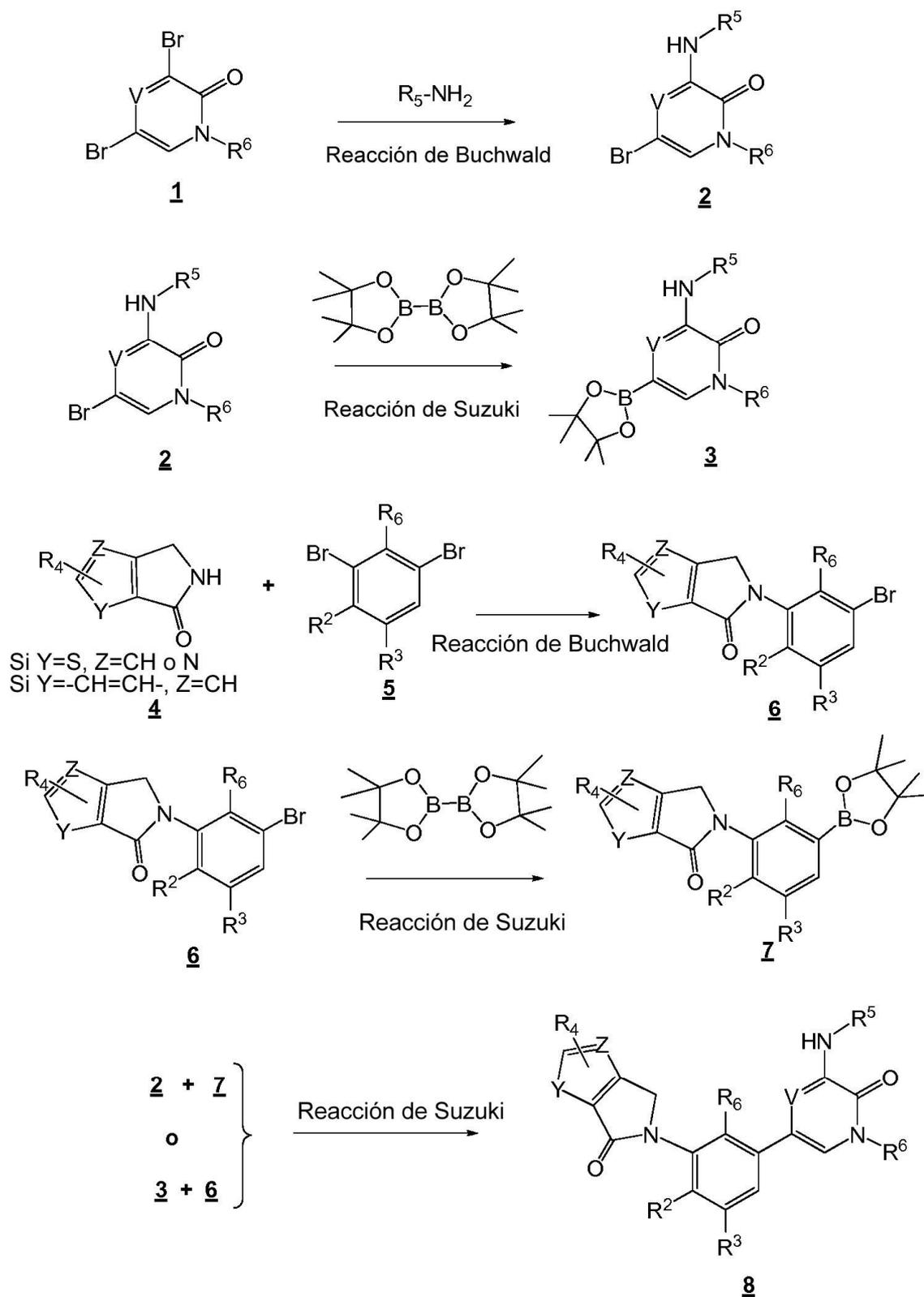


Figura 1

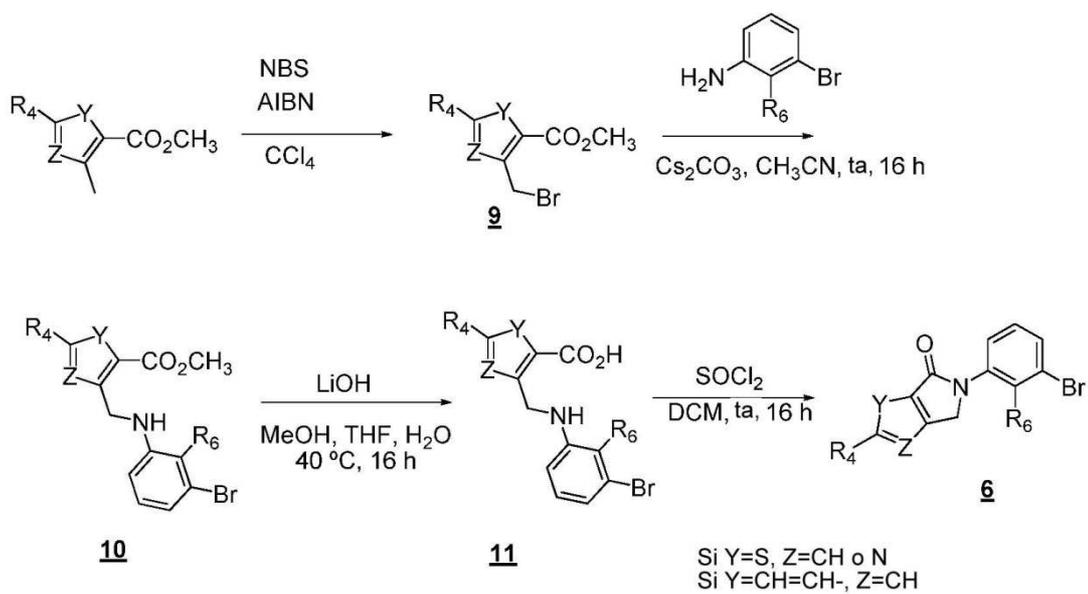


Figura 2

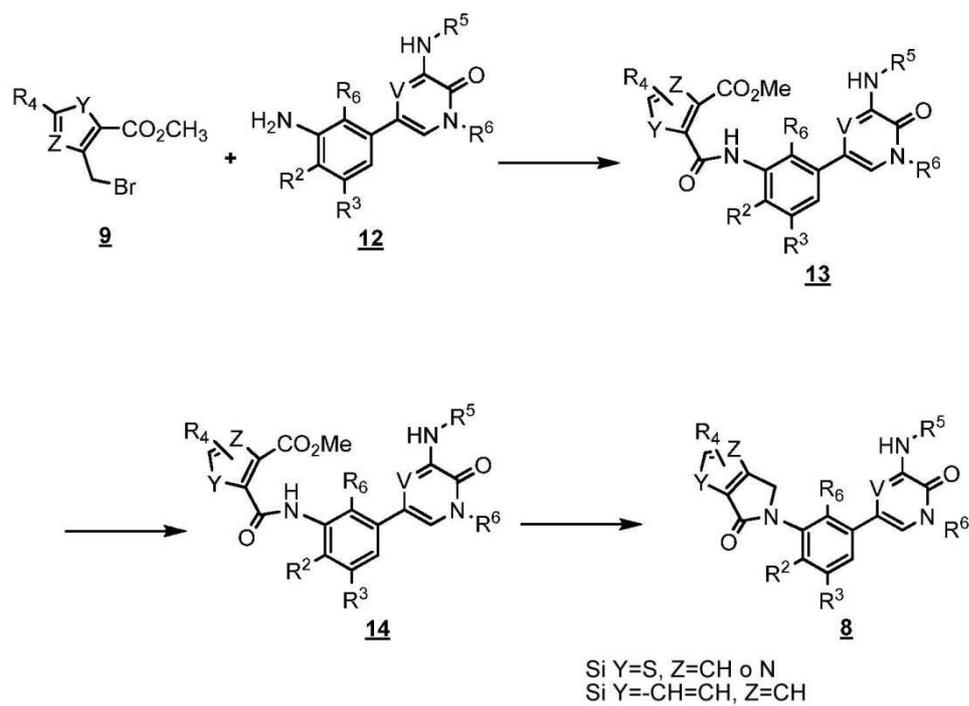


Figura 3