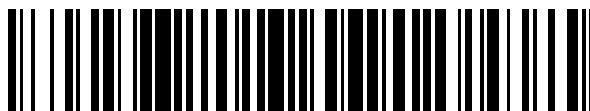


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 590 491**

51 Int. Cl.:

C07D 401/10 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 405/10 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
C07D 417/10 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/502 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.05.2012 PCT/EP2012/058845**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.11.2012 WO12156334**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.05.2012 E 12721812 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.06.2016 EP 2709997**

54 Título: **Inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton**

30 Prioridad:

17.05.2011 US 201161486809 P
19.04.2012 US 201261635470 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.11.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

BILLEDEAU, ROLAND J.;
KONDRU, RAMA K.;
LOPEZ-TAPIA, FRANCISCO JAVIER;
LOU, YAN;
OWENS, TIMOTHY D.;
QIAN, YIMIN;
SO, SUNG-SAU;
THAKKAR, KSHITIJ CHHABILBHAI;
WANNER, JUTTA y
MORALES, OMAR JOSE

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 590 491 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

Inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton

5 La presente invención se refiere al uso de nuevos compuestos que inhiben la Btk y son útiles para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias provocadas por la activación aberrante de los linfocitos B.

10 Las proteína quinasas constituyen una de las familias más grandes de enzimas humanas y regulan muchos procesos de señalización distintos mediante la adición de grupos fosfato a las proteínas (T. Hunter, Cell 1987 50:823-829). Específicamente, las tirosina quinasas fosforilan proteínas en el resto fenólico de los restos tirosina. La familia de las tirosina quinasas incluye miembros que controlan el crecimiento, la migración y diferenciación de las células. Una actividad anormal de las quinasas ha estado implicada en una diversidad de enfermedades humanas, incluyendo los cánceres y las enfermedades autoinmunes e inflamatorias. Debido a que las proteína quinasas se hallan entre los reguladores clave de la señalización celular constituyen una diana para modular la función celular con moléculas pequeñas inhibitoras de quinasas y de este modo constituyen también una diana para el diseño de buenos fármacos. Además del tratamiento de procesos patológicos mediados por las quinasas, los inhibidores selectivos y eficientes de la actividad de las quinasas son también útiles para la investigación de procesos de señalización celular y para la identificación de otras dianas celulares de interés terapéutico.

20 Existen indicios suficientes para pensar que los linfocitos B desempeñan un papel clave en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias. Las terapias basadas en proteínas que reducen los niveles de linfocitos B tales como el Rituxan son eficaces contra las enfermedades autoinflamatorias originadas por autoanticuerpos tales como la artritis reumatoide (Rastetter y col., Annu. Rev. Med. 2004 55:477). Por consiguiente los inhibidores de la proteína quinasas que tienen un papel en la activación de los linfocitos B podrían ser una terapia útil para las patologías mediadas por los linfocitos B tales como la producción de autoanticuerpos.

30 La señalización a través del receptor de linfocitos B (BCR) controla un abanico de respuestas de los linfocitos B incluyendo la proliferación y la diferenciación en las células maduras que producen anticuerpos. El BCR es un punto regulador clave para la actividad de los linfocitos B y una señalización aberrante puede provocar la desregulación de la proliferación de linfocitos B y la formación de autoanticuerpos patogénicos que dan lugar a múltiples enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias. La tirosina quinasa de Bruton (Btk) es una quinasa no asociada al BCR que está proximal a las membranas e inmediatamente aguas abajo del BCR. Se ha mostrado que la falta de Btk bloquea la señalización del BCR y por lo tanto la inhibición de la Btk podría ser una aproximación terapéutica útil para bloquear los procesos patológicos mediados por los linfocitos B.

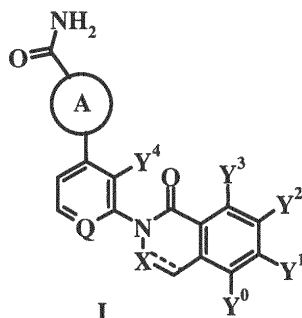
40 La Btk es un miembro de la familia Tec de las tirosina quinasas y se ha demostrado que es un regulador crítico del desarrollo temprano de los linfocitos B y de la activación y la supervivencia de los linfocitos B maduros (Khan y col. Immunity 1995 3:283; Ellmeier y col. J. Exp. Med. 2000 192:1611). La mutación de la Btk en seres humanos da lugar a la afección de la agammaglobulinemia ligada a X (XLA) (revisado por Rosen y col. New Eng. J. Med. 1995 333:431 y Lindvall y col. Immunol. Rev. 2005 203:200). Estos pacientes están inmunocomprometidos y presentan un desequilibrio en la maduración de los linfocitos B, niveles disminuidos de inmunoglobulina y de linfocitos B periféricos, respuestas inmunes independientes de linfocitos T disminuidas así como una movilización atenuada del calcio después de una estimulación del BCR.

50 Se ha proporcionado también evidencias del papel de la Btk en las enfermedades autoinmunes e inflamatorias en modelos de ratón deficientes en Btk. En los modelos murinos preclínicos de lupus eritematoso sistémico (SLE), los ratones deficientes de Btk presentan una mejora marcada del avance de la enfermedad. Además, los ratones deficientes de Btk son resistentes a la artritis inducida por colágeno (Jansson y Holmdahl, Clin. Exp. Immunol. 1993 94:459). Se ha demostrado que un inhibidor selectivo de la Btk presenta una eficiencia dependiente de la dosis en un modelo de artritis en ratones (Z. Pan y col., Chem. Med. Chem. 2007 2:58-61).

60 La Btk se expresa también en células distintas de los linfocitos B que pueden estar implicadas en procesos patológicos. Por ejemplo, la Btk se expresa en mastocitos y los mastocitos derivados de médula ósea deficientes en Btk demuestran una desgranulación inducida por antígeno dañada (Iwaki y col. J. Biol. Chem. 2005 280:40261). Esto indica que la Btk podría ser útil para tratar respuestas patológicas a mastocitos tales como la alergia y el asma. También los monocitos de pacientes XLA, en los que está ausente la actividad de la Btk, presentan una producción de TNF-alfa disminuida después de la estimulación (Horwood y col. J. Exp. Med. 2003 197:1603). Por consiguiente la inflamación mediada por el TNF alfa podría modularse con inhibidores moleculares pequeños de la Btk. Se ha publicado además que la Btk juega un papel en la apoptosis (Islam y Smith, Immunol. Rev. 2000 178:49) y de esta manera esto los inhibidores de la Btk podrían ser útiles para el tratamiento de ciertos linfomas y leucemias de linfocitos B (Feldhahn y col. J. Exp. Med. 2005 201:1837).

65 La presente solicitud proporciona los compuestos inhibidores de la Btk de fórmula I y los usos de los mismos, como se describen a continuación en el presente documento:

La solicitud proporciona un compuesto de fórmula I,



5 en la que:

- es un doble enlace;
A es pirazol sustituido con uno o más A';

10 A' es -NHR o R⁴;

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

15 R¹ es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo fusionado con un heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{1'} o R^{1''}; cada R^{1'} es independientemente halo, nitro, ciano, sulfonamido alquilo C₁₋₆, -S(O)₂ u oxo; cada R^{1''} es independientemente alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcoxi C₁₋₆, amino o amido, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R^{1'''};

20 cada R^{1'''} es independientemente hidroxilo, halo, amino, alquilamino, dialquilamino o heterocicloalquilo;

R² es -C(=O), -C(=O)O, -C(=O)NR², -NHC(=O)O, -C(R²)₂, -O, -C(=NH)NR² o -S(=O)₂;

25 cada R² es independientemente H o alquilo C₁₋₆;

R³ es H o R⁴;

30 R⁴ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil C₁₋₆-amino, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, alquilheterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, cicloalquilo bicíclico, heterocicloalquilo bicíclico, espirocicloalquilo o espiroheterocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₆, halo, alquil C₁₋₆-amino, dialquil C₁₋₆-amino, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo, nitro, amino, amido, acilo, ciano, oxo, guanidino, hidroxilamino, carboxi, carbamoilo, carbamato, haloalcoxi C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆, en el que dos grupos alquilo C₁₋₆ juntos pueden formar un anillo;

Q es CH o N;

X es N;

40 Y⁰ es H, halógeno o alquilo C₁₋₆;

Y¹ es Y^{1b};

Y^{1b} es *tert*-butilo o iso-propilo;

45 Y² es H, halógeno o alquilo C₁₋₆;

Y³ es H o F; e

Y⁴ es H, alquilo C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₆;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 La solicitud proporciona el uso de un compuesto de fórmula I un método para la fabricación de un medicamento para tratar una afección inflamatoria y/o autoinmune.

La invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I, mezclado con al menos un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables.

55

Definiciones

El término “un” o “una” entidad como se usa en el presente documento se refiere a uno o más de esa entidad; por ejemplo, un se refiere a indica uno o más compuestos o al menos un compuesto. Como tales, los términos “un” (o “una”), “uno o más” y “al menos uno” pueden usarse intercambiabilmente en el presente documento.

La frase “como se define anteriormente en el presente documento” se refiere a la definición más amplia de cada grupo como se proporciona en el sumario de la invención o en la reivindicación más amplia. En todas las demás formas realizaciones proporcionadas a continuación, los sustituyentes que pueden estar presentes en cada realización y que no se definen explícitamente conservan la definición más amplia proporcionada en el sumario de la invención.

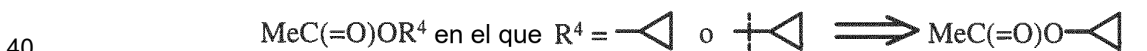
Como se usan en la presente memoria descriptiva, ya sea en una frase transitiva o en el cuerpo de la reivindicación, las frases “comprende o comprenden” y “comprender” han de interpretarse como provistos de un significado abierto. Es decir, los términos deberán interpretarse como sinónimos de las frases “tienen al menos” o “incluyen al menos”. Cuando se usa en el contexto de un proceso, el término “comprender” significa que el proceso incluye al menos las etapas mencionadas, pero puede incluir etapas adicionales. Cuando se usa en el contexto de un compuesto o composición, el término “comprender” significa que el compuesto o la composición incluyen al menos las características o componentes mencionados, pero también puede incluir otras características o componentes adicionales.

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique específicamente de otra manera, la palabra “o” se usa en el sentido “inclusivo” de “y/o” y no en el sentido “exclusivo” de “uno o bien el otro”.

El término “independientemente” se usa en el presente documento para indicar que una variable se aplica en cualquier caso independientemente de la presencia o la ausencia de otra variable que tenga la misma definición o una diferente dentro del mismo compuesto. De esta manera, en un compuesto, en el que R” aparece dos veces y se define como “independientemente carbono o nitrógeno”, los dos R” pueden ser carbonos, los dos R” pueden ser nitrógenos o un R” puede ser carbono y el otro nitrógeno.

Si cualquier variable aparece más de una vez en cualquier resto o fórmula que represente y describa compuestos usados o reivindicados en la presente invención, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Además, las combinaciones de sustituyentes y/o variables solamente son permisibles si tales compuestos dan lugar a compuestos estables.

Los símbolos “*” en el extremo de un enlace o “-----” trazados a través de un enlace se refieren cada uno al punto de unión de un grupo funcional u otro resto químico al resto de la molécula de la que forma parte. De esta manera, por ejemplo:



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

Los términos “opcional” u “opcionalmente” como se usan en el presente documento significan que el acontecimiento o la circunstancia posteriormente descritos pueden ocurrir, pero no necesariamente y que la definición incluye casos en los que el acontecimiento o la circunstancia suceden y casos en los que no. Por ejemplo “opcionalmente sustituido” significa que el resto opcionalmente sustituido puede incorporar un átomo de hidrógeno o un sustituyente.

La frase “enlace opcional” significa que el enlace puede o puede no estar presente y que la descripción incluye a los enlaces sencillo, doble y triple. Si un sustituyente se designa ser un “enlace” o “ausente”, entonces los átomos unidos a los sustituyentes se conectan directamente.

El término “aproximadamente” se usa en el presente documento para significar de forma aproximada, en la región de, a grandes rasgos o alrededor de. Cuando se usa el término “aproximadamente” en combinación con un intervalo numérico, modifica ese intervalo extendiendo los límites superior e inferior de los valores numéricos expuestos. En general, el término “aproximadamente” se usa en el presente documento para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor establecido con una varianza del 20 %.

Ciertos compuestos de Fórmula I pueden presentar tautomería. Los compuestos tautoméricos pueden existir como dos o más especies interconvertibles. Los tautómeros prototrópicos resultan de la migración de un átomo de hidrógeno unido covalentemente entre dos átomos. Los tautómeros existen normalmente en equilibrio y los intentos de aislar un tautómero individual producen por lo general una mezcla cuyas propiedades físicas y químicas son coherentes con una mezcla de compuestos. La posición del equilibrio depende de las características químicas de la molécula. Por ejemplo, en muchos aldehídos y cetonas alifáticos, tales como acetaldehído, predomina la forma ceto,

mientras que en los fenoles predomina la forma enol. Los tautómeros prototrópicos habituales incluyen tautómeros ceto/enol ($-C(=O)-CH- \leftrightarrow -C(OH)=CH-$), amida/ácido imídico ($-C(=O)-NH- \leftrightarrow -C(OH)=N-$) y amidina ($-C(=NR)-NH- \leftrightarrow -C(NHR)=N-$). Los dos últimos son particularmente comunes en los anillos heteroarilo y heterocíclico y la presente invención abarca todas las formas tautoméricas de los compuestos.

Los términos técnicos y científicos que se usan en el presente documento tienen los significados comúnmente entendidos por los expertos en la materia a la que pertenece la presente invención, a menos que se definan de otro modo. Se hace referencia en el presente documento a las diversas metodologías y materiales conocidos por los expertos en la materia. Los trabajos de referencia convencionales que exponen los principios generales de la farmacología incluyen Goodman y Gilman: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10^a ed., McGraw Hill Companies Inc., Nueva York (2001). Puede utilizarse cualquier material y/o método adecuados conocidos por los expertos en la materia para llevar a la práctica la presente invención. Sin embargo, se describen los materiales y métodos preferidos. Los materiales, reactivos y similares a los que se hace referencia en la siguiente descripción y en los ejemplos pueden adquirirse de fuentes comerciales, a menos que se indique otra cosa.

Las definiciones descritas en el presente documento pueden adjuntarse para formar combinaciones químicamente relevantes, tales como "heteroalquilarilo", "haloalquilheteroarilo", "arilalquilheterociclilo", "alquilcarbonilo" y "alcoxialquilo". Cuando el término "alquilo" se usa como sufijo después de otro término, como en "fenilalquilo" o "hidroxialquilo", se entiende que se refiere a un grupo alquilo, como se define anteriormente, estando sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del otro grupo que se nombra específicamente. Así, por ejemplo, "fenilalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene de uno a dos sustituyentes fenilo e incluye por tanto bencilo, feniletilo y bifenilo. Un "alquilaminoalquilo" es un grupo alquilo que tiene uno o dos sustituyentes alquilamino. "Hidroxialquilo" incluye 2-hidroxietilo, 2-hidroxiopropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxiobutilo, 2,3-dihidroxiobutilo, 2-(hidroximetilo), 3-hidroxiopropilo, etcétera. Por consiguiente, como se usa en el presente documento, el término "hidroxialquilo" se usa para definir un subconjunto de grupos heteroalquilo que se definen a continuación. El término $-(ar)alquilo$ se refiere bien a un alquilo sin sustituir o bien a un grupo aralquilo. El término (hetero)arilo o (het)arilo se refiere bien a un grupo arilo o bien a un heteroarilo.

El término "espirocicloalquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo cicloalquilo espirocíclico, tal como, por ejemplo, el espiro[3.3]heptano. El término espiroheterocicloalquilo, como se usa en el presente documento, significa un heterocicloalquilo espirocíclico, tal como, por ejemplo, 2,6-diaza-espiro[3.3]heptano.

El término "acilo" como se usa en el presente documento indica un grupo de fórmula $-C(=O)R$ en la que R es hidrógeno o alquilo inferior como se define en el presente documento. El término "alquilcarbonilo" como se usa en el presente documento indica un grupo de fórmula $C(=O)R$ en la que R es alquilo como se define en el presente documento. El término acilo C_{1-6} se refiere a un grupo $-C(=O)R$ que contiene 6 átomos de carbono. El término "arilcarbonilo" como se usa en el presente documento significa un grupo de fórmula $C(=O)R$ en la que R es un grupo arilo; el término "benzoilo" como se usa en el presente documento un resto "arilcarbonilo" en el que R es fenilo.

El término "éster" como se usa en el presente documento indica un grupo de fórmula $-C(=O)OR$ en la que R es alquilo inferior como se define en el presente documento.

El término "alquilo" como se usa en el presente documento indica un resto hidrocarburo monovalente, saturado, de cadena no ramificada o ramificada, que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. El término "alquilo inferior" indica un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. "Alquilo C_{1-10} " como se usa en el presente documento se refiere a un resto alquilo compuesto por 1 a 10 carbonos. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen grupos alquilo inferior que incluyen metilo, etilo, propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *t*-butilo o pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo y octilo.

Cuando el término "alquilo" se usa como sufijo después de otro término, como en "fenilalquilo" o "hidroxialquilo", esto pretende referirse a un grupo alquilo, como se define anteriormente, estando sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados del otro grupo que se menciona específicamente. Así, por ejemplo, "fenilalquilo" indica el radical $R'R''-$, en el que R' es un radical fenilo y R'' es un radical alquilenilo como se define en el presente documento dando por supuesto que el punto de unión del resto fenilalquilo estará en el radical alquilenilo. Los ejemplos de restos arilalquilo incluyen bencilo, feniletilo, 3-fenilpropilo. Los términos "arilalquilo" o "aralquilo" se interpretan de modo similar excepto que R' es un radical arilo. Los términos "(het)arilalquilo" o "(het)aralquilo" se interpretan de modo similar excepto que R' es opcionalmente un radical arilo o a heteroarilo.

Los términos "haloalquilo" o "haloalquilo inferior" se refieren a un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por uno o más átomos de halógeno.

El término "alquilenilo" o "alquilenilo" como se usa en el presente documento indica un radical hidrocarburo saturado divalente lineal de 1 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, $(CH_2)_n$) o un radical hidrocarburo saturado divalente ramificado de 2 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, $-CHMe-$ o $-CH_2CH(i-Pr)CH_2-$), a menos que se indique otra cosa. Excepto en el caso del metileno, las valencias abiertas de un grupo alquilenilo no están unidas al mismo átomo.

Los ejemplos de radicales alquileo incluyen metileno, etileno, propileno, 2-metil-propileno, 1,1-dimetil-etileno, butileno, 2-etilbutileno.

5 El término "alcoxi" como se usa en el presente documento significa un grupo -O-alquilo, en el que alquilo es como se define anteriormente tal como metoxi, etoxi, *n*-propiloxi, *i*-propiloxi, *n*-butiloxi, *i*-butiloxi, *t*-butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, incluyendo sus isómeros. "Alcoxi inferior" como se usa en el presente documento indica un grupo alcoxi con un grupo "alquilo inferior" como se define anteriormente. "Alcoxi C₁₋₁₀" como se usa en el presente documento se refiere a un -O-alquilo en el que alquilo es C₁₋₁₀.

10 El término "PCy₃" se refiere a una fosfina trisustituida por tres restos cíclicos.

Los términos "haloalcoxi" o "haloalcoxi inferior" se refieren a un grupo alcoxi inferior, en el que uno o más átomos de carbono se reemplazan por uno o más átomos de halógeno.

15 El término "hidroxialquilo" como se usa en el presente documento indica un radical alquilo como se define en el presente documento en el que de uno a tres átomos de hidrógeno de diferentes átomos de carbono se reemplaza o reemplazan por grupos hidroxilo.

20 Los términos "alquilsulfonilo" y "arilsulfonilo" como se usan en el presente documento se refieren a un grupo de fórmula -S(=O)₂R en la que R es alquilo o arilo respectivamente y alquilo y arilo son como se definen en el presente documento. El término "heteroalquilsulfonilo" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo de fórmula -S(=O)₂R en la que R es "heteroalquilo" como se define en el presente documento.

25 Los términos "alquilsulfonilamino" y "arilsulfonilamino" como se usan en el presente documento se refieren a un grupo de fórmula -NR'S(=O)₂R en la que R es alquilo o arilo respectivamente, R' es hidrógeno o alquilo C₁₋₃ y alquilo y arilo son como se definen en el presente documento.

30 El término "cicloalquilo" como se usa en el presente documento se refiere a un anillo carbocíclico saturado que contiene de 3 a 8 átomos de carbono, es decir ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. "Cicloalquilo C₃₋₇" como se usa en el presente documento se refiere a un cicloalquilo compuesto por 3 a 7 carbonos en el anillo carbocíclico.

35 El término carboxi-alquilo como se usa en el presente documento se refiere a un resto alquilo en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un carboxilo dando por supuesto que el punto de unión del radical heteroalquilo es a través de un átomo de carbono. El término "carboxi" o "carboxilo" se refiere a un resto -CO₂H.

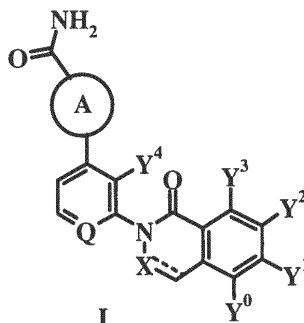
40 El término "heteroarilo" o "heteroaromático" como se usa en el presente documento significa un radical monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos en el anillo que tiene al menos un anillo aromático o parcialmente insaturado que contiene de cuatro a ocho átomos por anillo, que incorpora uno o más heteroátomos N, O o S, el resto de átomos del anillo son carbonos, dando por supuesto que el punto de unión del resto heteroarilo estará en el anillo aromático. Como saben bien los expertos en la materia, los anillos heteroarilo tienen un carácter menos aromático que sus contrapartes de todo carbono. Por consiguiente, para los fines de la presente invención, un resto heteroarilo necesita poseer solamente un cierto grado de carácter aromático. Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen heterociclos aromáticos monocíclicos que tienen 5 a 6 átomos en el anillo y 1 a 3 heteroátomos incluyen piridinilo, pirimidinilo, 45 pirazinilo, oxazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, 4,5-dihidro-oxazolilo, 5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazolilo, isoxazol, tiazol, isotiazol, triazolina, tiadiazol y oxadiazolona, que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más, preferentemente uno o dos sustituyentes seleccionados de hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, tio, haloalcoxi inferior, alquiltio, halógeno, haloalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo y dialquilaminoalquilo, nitro, alcoxycarbonilo y carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, alquilcarbonilamino y arilcarbonilamino. Los ejemplos de restos bicíclicos incluyen quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzoxazol, bencisoxazol, benzotiazol, naftiridinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,6]naftiridinilo y bencisotiazol. Los restos bicíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos en ambos anillos; sin embargo, el punto de unión está en un anillo que contiene un heteroátomo.

55 El término "heterociclilo", "heterocicloalquilo" o "heterociclo" como se usa en el presente documento indica un radical cíclico saturado monoalente, que contiene uno o más anillos, preferentemente uno o dos anillos, incluyendo sistemas de anillo espirocíclicos, de tres a ocho átomos por anillo, incorporando uno o más heteroátomos de anillo (elegidos de N, O y S(O)₀₋₂) y que puede estar opcionalmente sustituido con independencia con uno o más, preferentemente uno o dos sustituyentes seleccionados de hidroxilo, oxo, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior, 60 haloalcoxi inferior, alquiltio, halógeno, haloalquilo inferior, hidroxialquilo, nitro, alcoxycarbonilo, amino, alquilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, y las formas iónicas de los mismos, a menos que se indique otra cosa. Los ejemplos de radicales heterocíclicos incluyen morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, hexahidroazepínilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, oxazolidínilo, 65 tiazolidínilo, isoxazolidínilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolínilo, quinucidinilo e imidazolinilo y las formas iónicas de los mismos. Los ejemplos pueden ser también bicíclicos, tales como por ejemplo, 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano, 2,5-

diaza-biciclo-[2.2.2]octano u octahidro-pirazino[2,1-c][1,4]oxazina.

Inhibidores de la Btk

5 La solicitud proporciona un compuesto de Fórmula I,



en la que:

10

- es un doble enlace;
A es pirazol sustituido con uno o más A';

15

A' es -NHR o R⁴;

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

20

R¹ es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo fusionado con un heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{1'} o R^{1''}; cada R^{1'} es independientemente halo, nitro, ciano, sulfonamido alquilo C₁₋₆, -S(O)₂ u oxo; cada R^{1''} es independientemente alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcoxi C₁₋₆, amino o amido, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R^{1'''};

25

cada R^{1'''} es independientemente hidroxilo, halo, amino, alquilamino, dialquilamino o heterocicloalquilo;

R² es -C(=O), -C(=O)O, -C(=O)NR^{2'}, -NHC(=O)O, -C(R^{2'})₂, -O, -C(=NH)NR^{2'} o -S(=O)₂;

30

cada R^{2'} es independientemente H o alquilo C₁₋₆;

35

R³ es H o R⁴;
R⁴ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil C₁₋₆-amino, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, alquilheterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, cicloalquilo bicíclico, heterocicloalquilo bicíclico, espirocicloalquilo o espiroheterocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₆, halo, alquil C₁₋₆-amino, dialquil C₁₋₆-amino, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo, nitro, amino, amido, acilo, ciano, oxo, guanidino, hidroxilamino, carboxi, carbamilo, carbamato, haloalcoxi C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆, en el que dos grupos alquilo C₁₋₆ juntos pueden formar un anillo;

40

Q es CH o N;

X es N;

Y⁰ es H, halógeno o alquilo C₁₋₆;

Y¹ es Y^{1b};

45

Y^{1b} es *terc*-butilo o *iso*-propilo;

Y² es H, halógeno o alquilo C₁₋₆;

Y³ es H o F; e

50

Y⁴ es H, alquilo C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₆;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La invención proporciona un compuesto de fórmula I, en la que Q es CH.

55

La invención proporciona un compuesto de fórmula I, en la que Y¹ es *tert*-butilo.

La invención proporciona un compuesto de fórmula I, en la que Y² es H.

5 La invención proporciona un compuesto de fórmula I, en la que Y⁰ es H, Y² es H, Y³ es F o H e Y⁴ es hidroximetilo.

La invención proporciona un compuesto de fórmula I, en la que Q es CH, X es N y - es un doble enlace.

La invención proporciona un compuesto de fórmula I, en la que Y¹ es *tert*-butilo.

10

La invención proporciona un compuesto de fórmula I, en la que Y³ es F.

La invención proporciona un compuesto de fórmula I, en la que Y³ es H o F e Y¹ es *tert*-butilo.

15 La invención proporciona un compuesto de fórmula I, en la que Y³ es H o F, X es N e Y¹ es *tert*-butilo.

La invención proporciona un compuesto de fórmula I, en la que Y⁴ es hidroxialquilo inferior.

La solicitud proporciona un compuesto de fórmula I, en la que Y⁴ es hidroximetilo.

20

La invención proporciona un compuesto de fórmula I, en la que Y³ es H o F, X es N e Y¹ es *tert*-butilo o *iso*-propilo y A es pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o más A'.

La solicitud proporciona un compuesto de fórmula I seleccionado del grupo que consiste en:

25

amida del ácido 1-[3-(6-*tert*-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1H-pirazol-4-carboxílico;

amida del ácido 1-[3-(6-*tert*-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1H-pirazol-4-carboxílico;

30

amida del ácido 1-[3-(6-*tert*-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-fenil]-3-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1H-pirazol-4-carboxílico;

amida del ácido 1-[3-(6-*tert*-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenilamino]-1H-pirazol-4-carboxílico;

35

amida del ácido 1-[3-(6-*tert*-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-cloro-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;

amida del ácido 3-[5-(2-azetidín-1-il-1,1-dimetil-etoxi)-piridin-2-ilamino]-1-[3-(6-*tert*-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico;

amida del ácido 1-[3-(6-*tert*-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolol[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;

40

amida del ácido 1-[3-(6-*tert*-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;

amida del ácido 1-[3-(6-*tert*-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(4-metansulfonil-fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;

amida del ácido 1-[3-(6-*tert*-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;

45

amida del ácido 1-[3-(6-*tert*-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;

amida del ácido 1-[3-(6-*tert*-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-fluoro-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;

50

amida del ácido 1-[3-(6-*tert*-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;

amida del ácido 1-[3-(6-*tert*-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-trifluorometil-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;

amida del ácido 1-[3-(6-*tert*-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-metil-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;

55

amida del ácido 1-[3-(6-*tert*-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;

amida del ácido 1-[3-(6-*tert*-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-fluoro-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;

60

amida del ácido 1-[3-(6-*tert*-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;

amida del ácido 1-[3-(6-*tert*-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-metil-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;

65

amida del ácido 1-[3-(6-*tert*-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-metanosulfonil-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;

amida del ácido 1-[3-(6-*tert*-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-ciano-piridin-2-ilamino)-

1H-pirazol-4-carboxílico;
 amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirazol-3-carboxílico;
 amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico;
 5 amida del ácido 3-(4-acetil-fenilamino)-1-[3-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirazol-4-
 carboxílico;
 amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-
 carboxílico;
 amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-dimetilaminometil-piridin-2-
 10 ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico; y
 amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico.

La solicitud proporciona el compuesto de fórmula I para usar en el tratamiento de una afección inflamatoria y/o autoinmune.

15 La solicitud proporciona el compuesto de fórmula I para usar en el tratamiento de una afección inflamatoria.

La solicitud proporciona el compuesto de fórmula I para usar en el tratamiento de la artritis reumatoide o el asma.

20 La solicitud proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I, mezclado con al menos un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptables.

La invención proporciona un uso del compuesto de Fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno inflamatorio.

25 La invención proporciona un uso del compuesto de Fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno autoinmune.

La invención proporciona un uso del compuesto de Fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno inflamatorio y/o autoinmune.

30 La invención proporciona un uso del compuesto de Fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la artritis reumatoide o el asma.

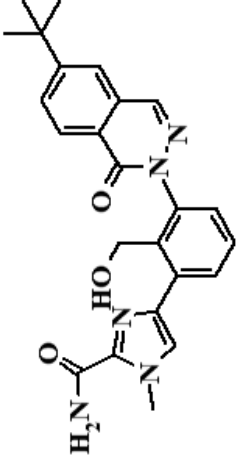
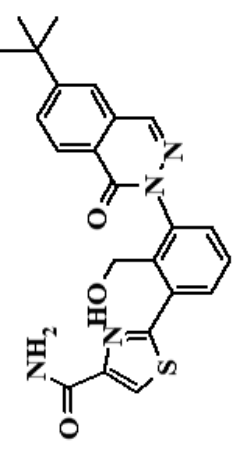
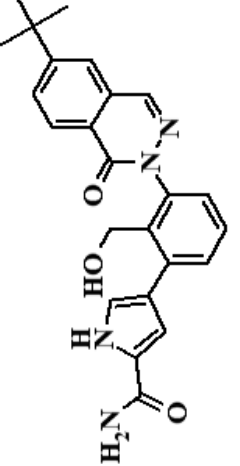
35 Compuestos y Preparación

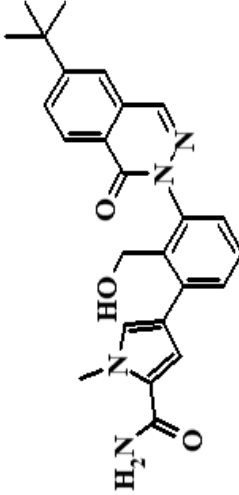
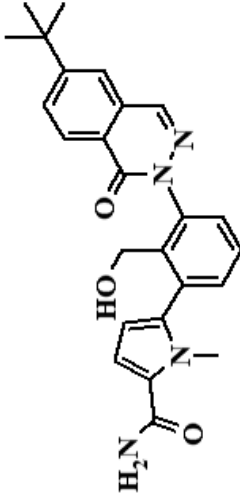
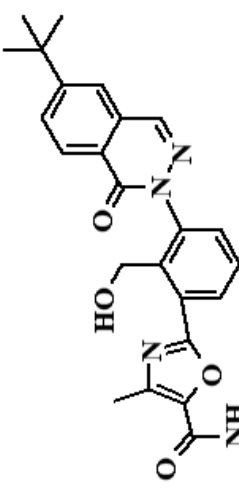
En la siguiente Tabla se proporcionan ejemplos de compuestos representativos abarcados por la presente invención y dentro del alcance de la invención. Estos ejemplos y las preparaciones que siguen se proporcionan para permitir a los expertos en la materia entender más claramente y practicar la presente invención.

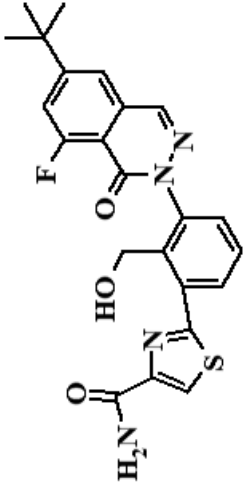
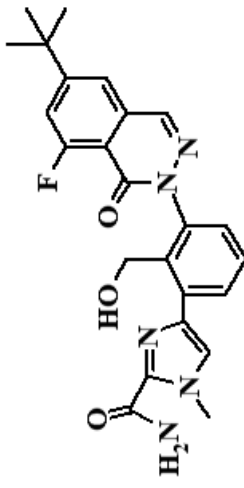
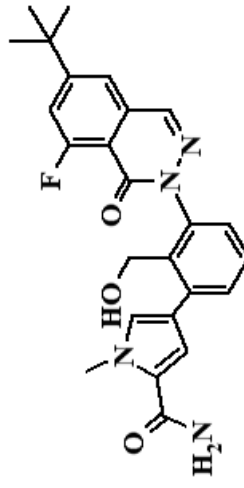
40 En general, la nomenclatura usada en la presente Solicitud se basada en AUTONOM™ v. 4.0, un sistema computerizado del Instituto Beilstein para la generación de la nomenclatura sistemática de la IUPAC. Si surgiera una discrepancia entre la estructura representada y el nombre atribuido a la misma, entonces deberá darse prioridad a la estructura representada. Además, si la estereoquímica de una estructura o porción de una estructura no se indica, por ejemplo con líneas de trazo continuo o discontinuo, entonces la estructura o porción de la estructura deberá interpretarse que abarca a todos los estereoisómeros de la misma.

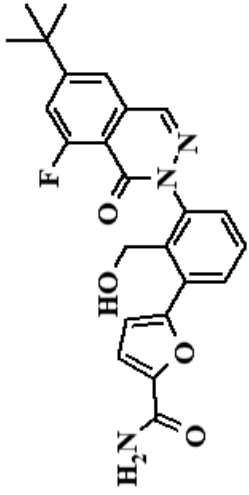
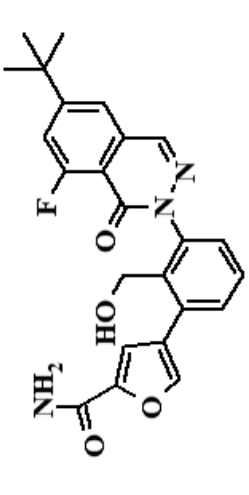
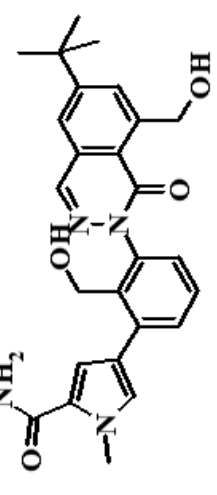
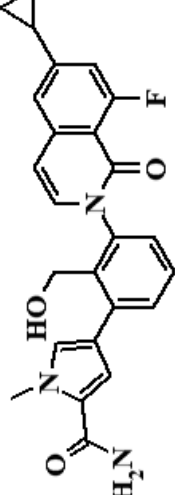
45 La TABLA I representa ejemplos de compuestos de piridazinona de acuerdo con la fórmula I genérica.

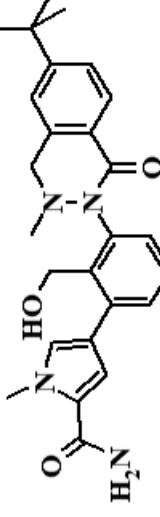
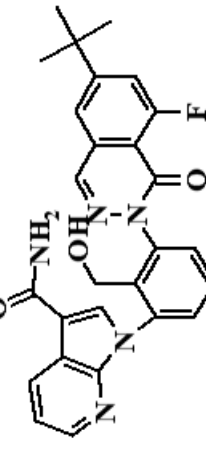
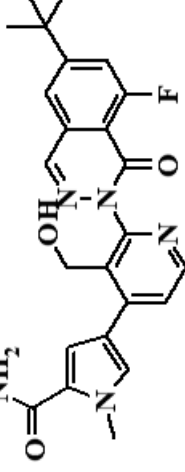
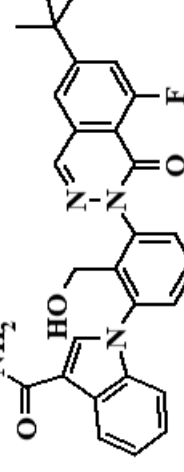
TABLA I.

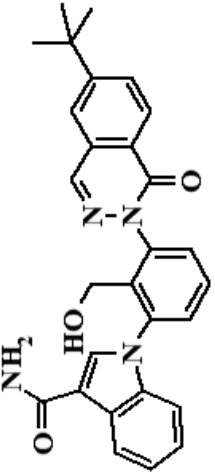
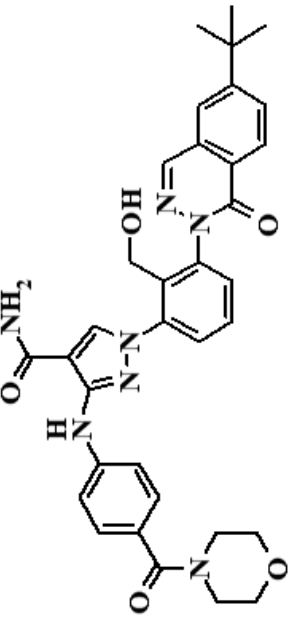
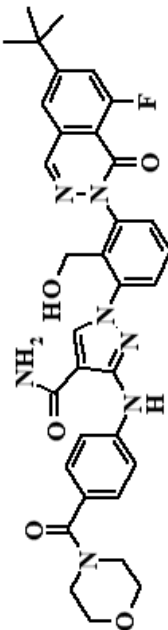
Compuesto	Nomenclatura	Estructura
Compuesto de referencia 1-1	amida del ácido 4-[3-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico	
Compuesto de referencia 1-2	amida del ácido 2-[3-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-tiazol-4-carboxílico	
Compuesto de referencia 1-3	amida del ácido 4-[3-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-1H-pirrol-2-carboxílico	

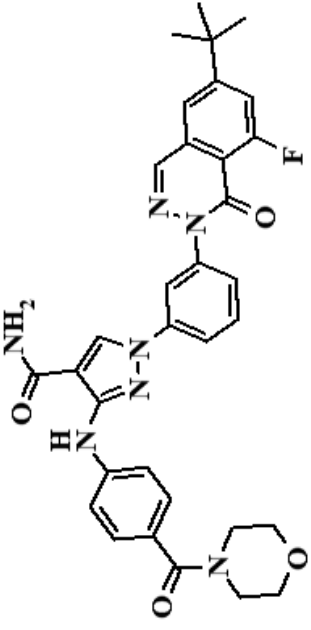
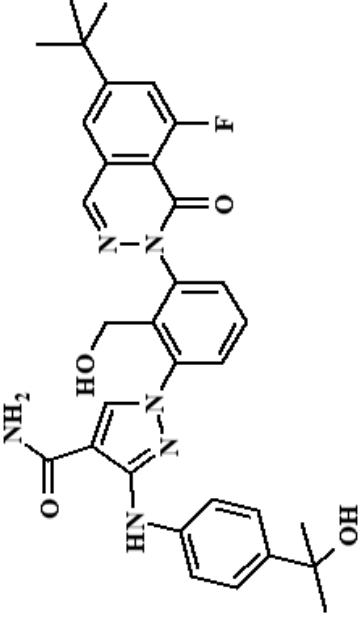
Compuesto	Nomenclatura	Estructura
<p>Compuesto de referencia I-4</p>	<p>amida del ácido 4-[3-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico</p>	
<p>Compuesto de referencia I-5</p>	<p>amida del ácido 5-[3-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico</p>	
<p>Compuesto de referencia I-6</p>	<p>amida del ácido 2-[3-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-4-metil-oxazol-5-carboxílico</p>	

Compuesto	Nomenclatura	Estructura
<p>Compuesto de referencia 1-7</p>	<p>amida del ácido 2-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxiacetil-fenil]-tiazol-4-carboxílico</p>	
<p>Compuesto de referencia 1-8</p>	<p>amida del ácido 4-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxiacetil-fenil]-1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico</p>	
<p>Compuesto de referencia 1-9</p>	<p>amida del ácido 4-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxiacetil-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico</p>	

Compuesto	Nomenclatura	Estructura
Compuesto de referencia I-10	amida del ácido 5-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxiacetil-fenil]-furan-2-carboxílico	
Compuesto de referencia I-11	amida del ácido 4-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxiacetil-fenil]-furan-2-carboxílico	
Compuesto de referencia I-12	amida del ácido 4-[3-(6-terc-butil-8-hidroxiacetil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxiacetil-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico	
Compuesto de referencia I-13	amida del ácido 4-[3-(6-ciclopropil-8-fluoro-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroxiacetil-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico	

Compuesto	Nomenclatura	Estructura
Compuesto de referencia I-14	amida del ácido 4-[3-(6-terc-butil-3-metil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxiacetilfenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico	
Compuesto de referencia I-15	amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxiacetilfenil]-1H-pirrol-2-carboxílico	
Compuesto de referencia I-16	amida del ácido 4-[2-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-3-hidroxiacetilpiridin-4-il]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico	
Compuesto de referencia I-17	amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxiacetilfenil]-1H-indol-3-carboxílico	

Compuesto	Nomenclatura	Estructura
<p>Compuesto de referencia I-18</p>	<p>amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-1H-indol-3-carboxílico</p>	
<p>I-19</p>	<p>amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-3-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-1H-pirazol-4-carboxílico</p>	
<p>I-20</p>	<p>amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-3-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-1H-pirazol-4-carboxílico</p>	

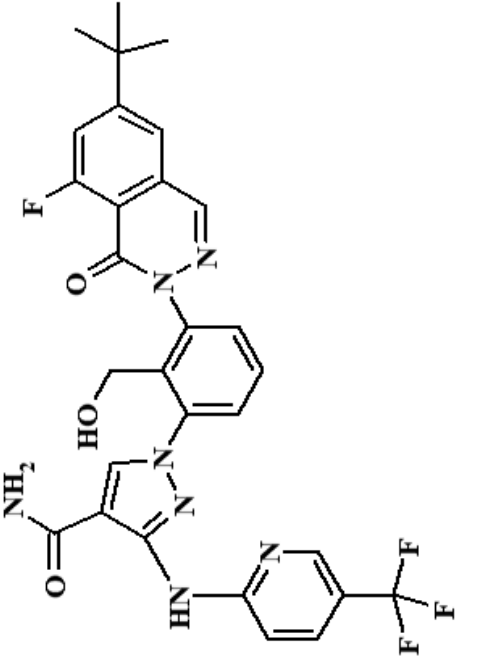
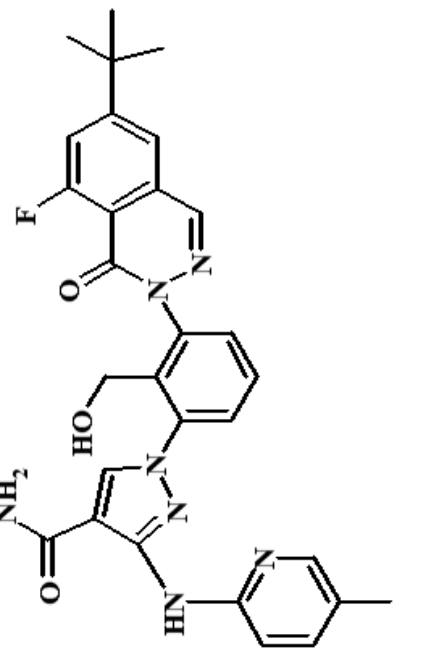
Compuesto	Nomenclatura	Estructura
I-21	<p>amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-fenil]-3-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-1H-pirazol-4-carboxílico</p>	
I-22	<p>amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxi-4-metilfenil]-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenilamino]-1H-pirazol-4-carboxílico</p>	

Compuesto	Nomenclatura	Estructura
I-23	amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxiimetil-fenil]-3-(5-cloro-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico	
I-24	amida del ácido 3-[5-(2-azetidín-1-il-1,1-dimetil-etoxi)-piridin-2-ilamino]-1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxiimetil-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico	

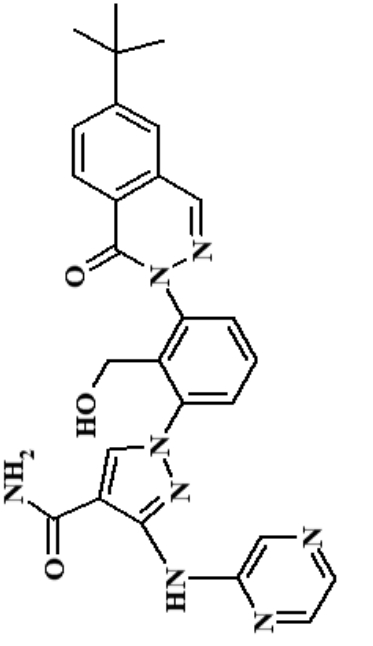
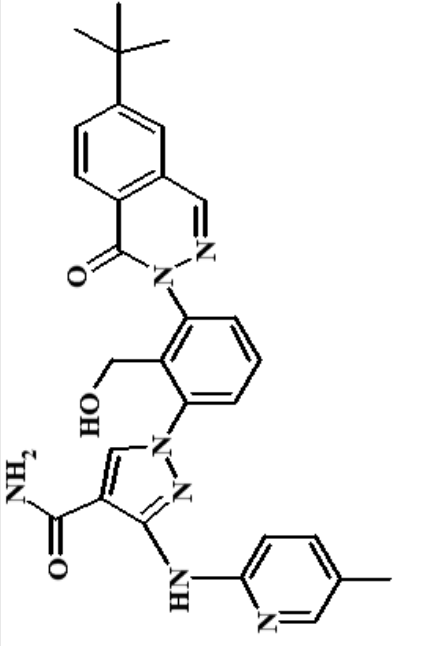
Compuesto	Nomenclatura	Estructura
I-25	amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahydro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico	
I-26	amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico	
I-27	amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(4-metanosulfonil-fenil-amino)-1H-pirazol-4-carboxílico	

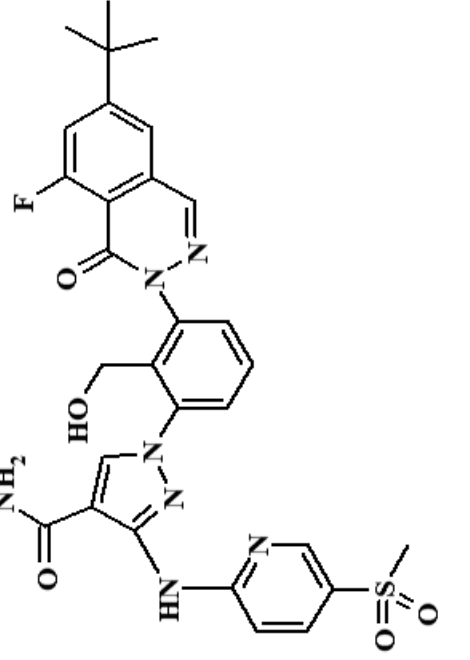
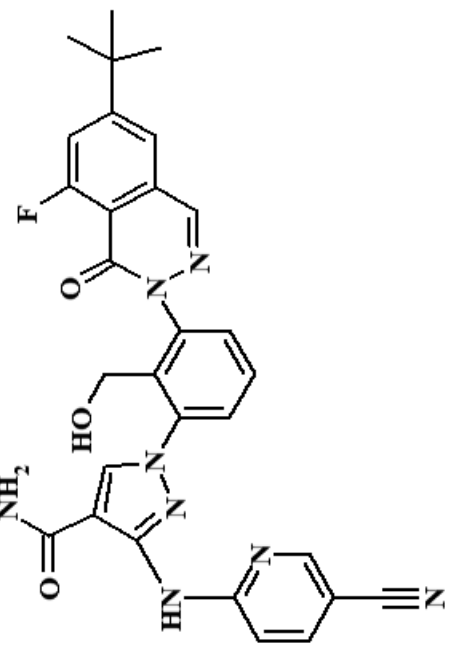
Compuesto	Nomenclatura	Estructura
I-28	amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxiacetil-fenil]-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-1H-pirazol-4-carboxílico	
I-29	amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxiacetil-fenil]-3-(pirazin-2-il-amino)-1H-pirazol-4-carboxílico	

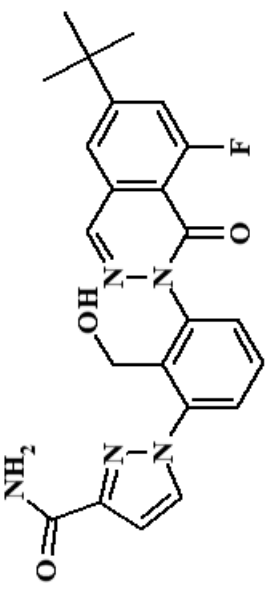
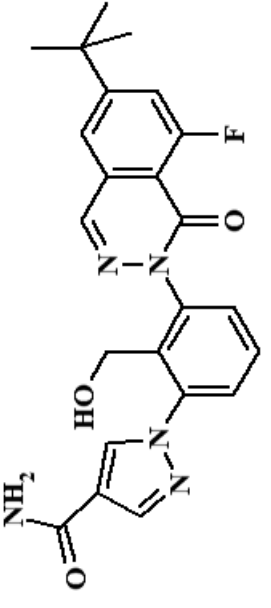
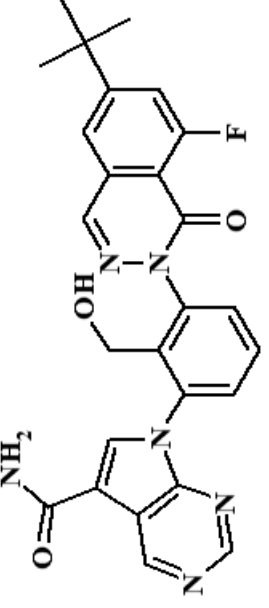
Compuesto	Nomenclatura	Estructura
I-30	amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxiacetil-fenil]-3-(5-fluoro-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico	
I-31	amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxiacetil-fenil]-3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico	

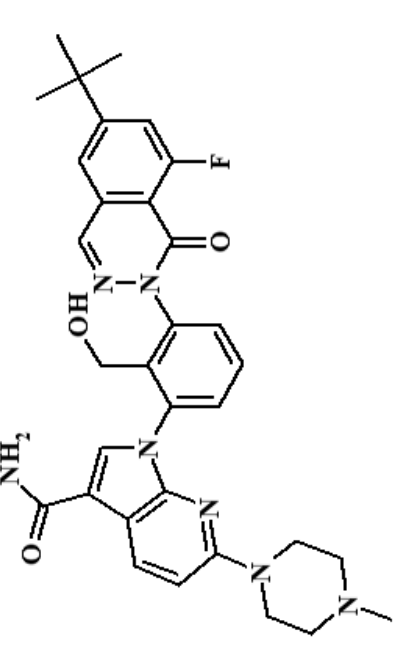
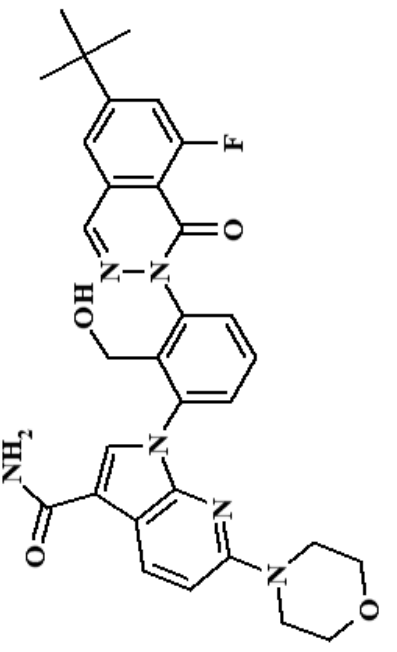
Compuesto	Nomenclatura	Estructura
<p>I-32</p>	<p>amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxiacetil-fenil]-3-(5-trifluorometil-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico</p>	
<p>I-33</p>	<p>amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxiacetil-fenil]-3-(5-metil-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico</p>	

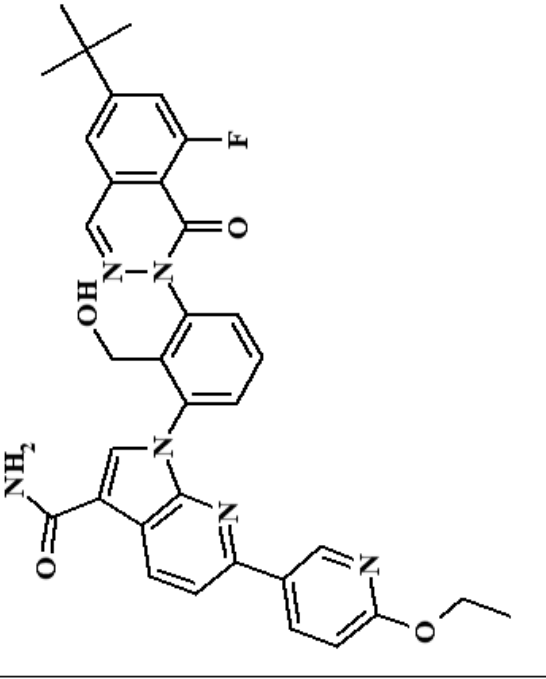
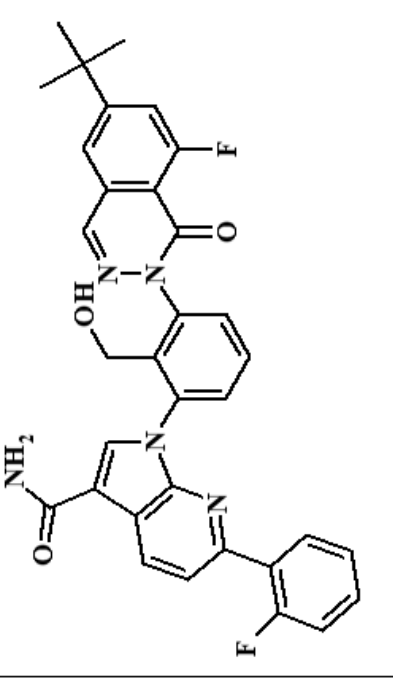
Compuesto	Nomenclatura	Estructura
I-34	<p>amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il-amino)-1H-pirazol-4-carboxílico</p>	
I-35	<p>amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-3-(5-fluoro-piridin-2-il-amino)-1H-pirazol-4-carboxílico</p>	

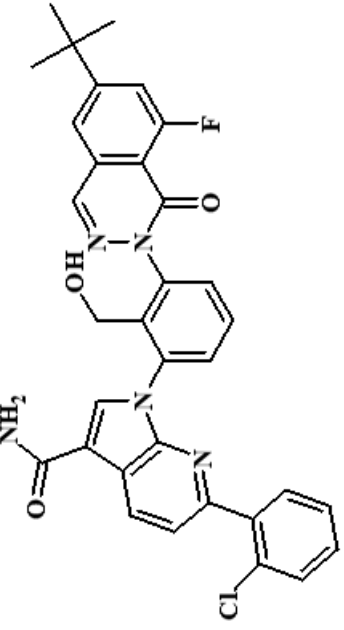
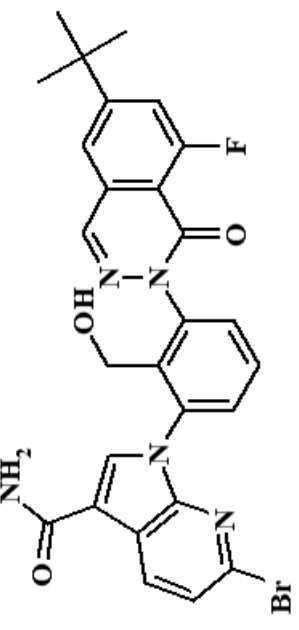
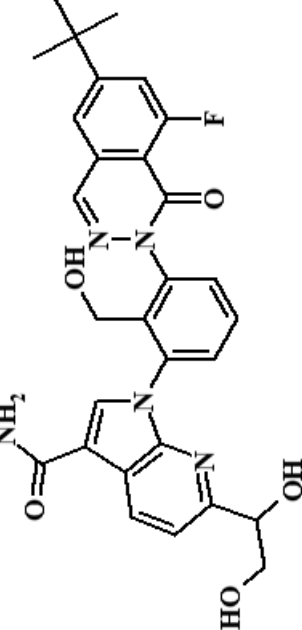
Compuesto	Nomenclatura	Estructura
I-36	amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-3-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico	
I-37	amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-3-(5-metil-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico	

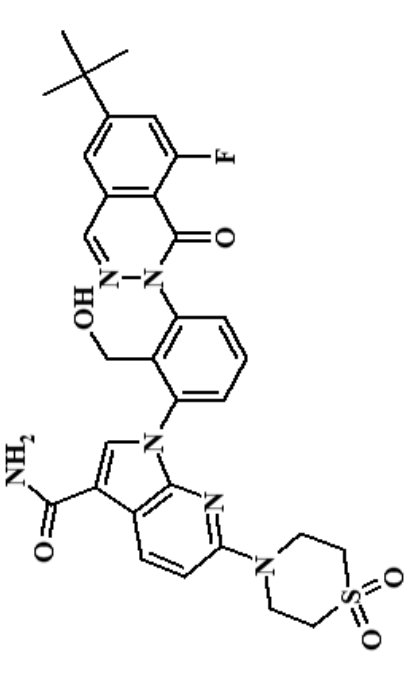
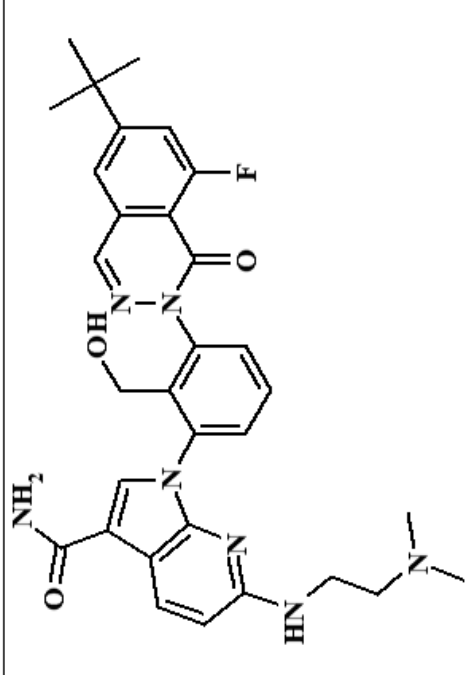
Compuesto	Nomenclatura	Estructura
I-38	<p>amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxi metil-fenil]-3-(5-metanosulfonil-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico</p>	
I-39	<p>amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxi metil-fenil]-3-(5-ciano-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico</p>	

Compuesto	Nomenclatura	Estructura
I-40	amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxiimetil-fenil]-1H-pirazol-3-carboxílico	
I-41	amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxiimetil-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico	
Compuesto de referencia I-42	amida del ácido 7-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxiimetil-fenil]-7H-pirrolol[2,3-d]pirimidina-5-carboxílico	

Compuesto	Nomenclatura	Estructura
<p>Compuesto de referencia I-43</p>	<p>amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxiacetil-fenil]-6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-pirrol-2-il]-1H-pirrol-3-carboxílico</p>	
<p>Compuesto de referencia I-44</p>	<p>amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxiacetil-fenil]-6-morfolin-4-il-1H-pirrol-2-il]-1H-pirrol-3-carboxílico</p>	

Compuesto	Nomenclatura	Estructura
Compuesto de referencia I-45	amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxiimetil-fenil]-6-(6-etoxi-piridin-3-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina-3-carboxílico	
Compuesto de referencia I-46	amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxiimetil-fenil]-6-(2-fluoro-fenil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina-3-carboxílico	

Compuesto	Nomenclatura	Estructura
<p>Compuesto de referencia I-47</p>	<p>amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxiometil-fenil]-6-(2-cloro-fenil)-1H-pirrol-2-il]-2-hidroxiacetil-piridina-3-carboxílico</p>	
<p>Compuesto de referencia I-48</p>	<p>amida del ácido 6-bromo-1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxiometil-fenil]-1H-pirrol-2-il]-2-hidroxiacetil-piridina-3-carboxílico</p>	
<p>Compuesto de referencia I-49</p>	<p>amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxiometil-fenil]-6-(1,2-dihidroxi-etil)-1H-pirrol-2-il]-2-hidroxiacetil-piridina-3-carboxílico</p>	

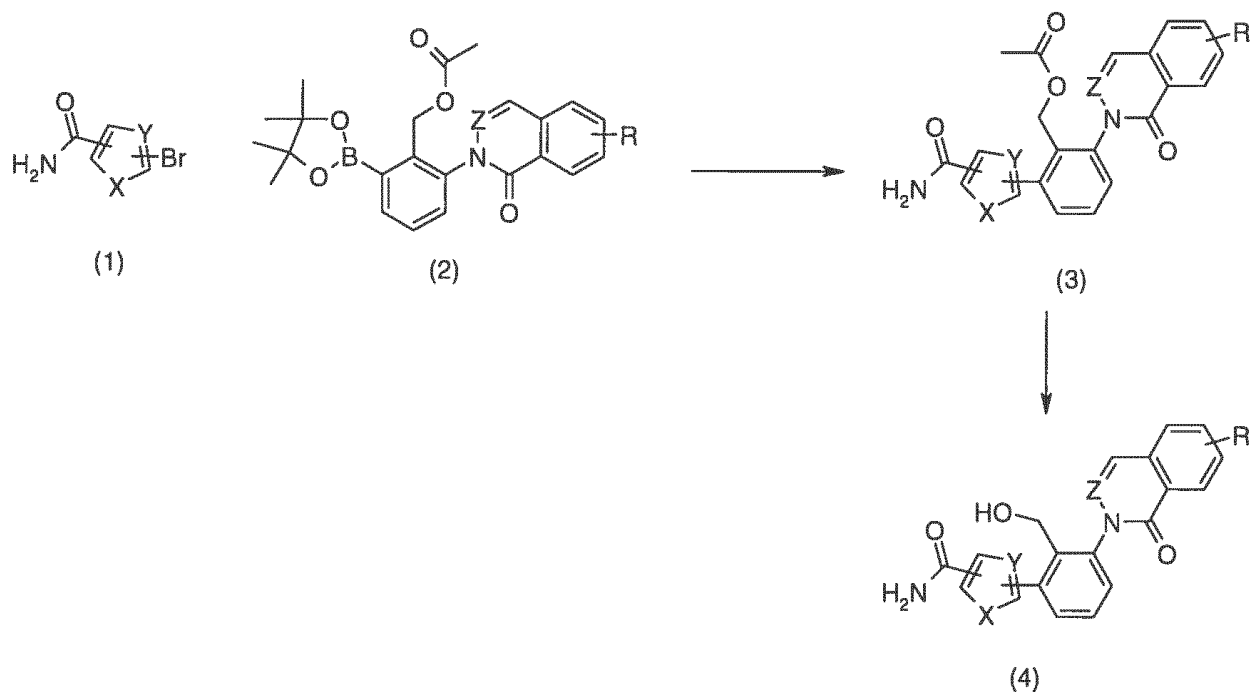
Compuesto	Nomenclatura	Estructura
<p>Compuesto de referencia I-50</p>	<p>amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxiimetil-fenil]-6-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carboxílico</p>	
<p>Compuesto de referencia I-51</p>	<p>amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxiimetil-fenil]-6-(2-dimetilamino-etilamino)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carboxílico</p>	

Compuesto	Nomenclatura	Estructura
<p>Compuesto de referencia I-52</p>	<p>amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-6-dimetilaminometil-1H-pirrol-2,3-b]piridina-3-carboxílico</p>	
<p>I-53</p>	<p>amida del ácido 3-(4-acetil-fenilamino)-1-[3-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico</p>	
<p>I-54</p>	<p>amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-3-(piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico</p>	

Compuesto	Nomenclatura	Estructura
I-55	amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-3-(5-dimetil-aminometil-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico	
I-56	amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico	

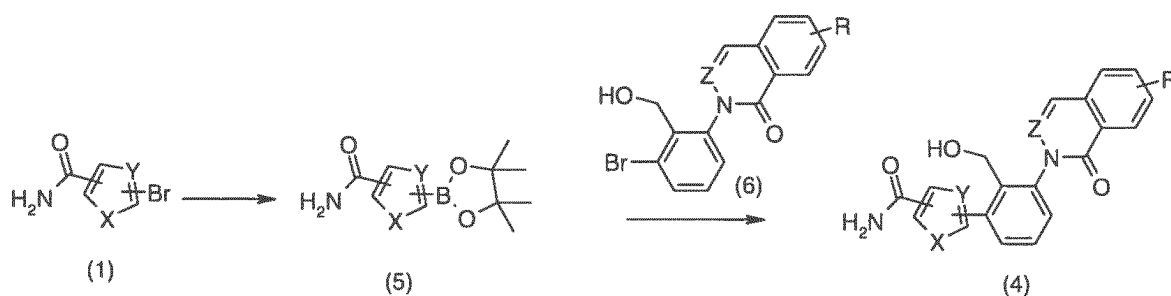
Síntesis: esquemas generales de síntesis

Esquema 1



- 5 Como se describe en el esquema 1, la carboxamida (1) aromática heterocíclica de cinco miembros sustituida con bromo puede prepararse a partir del éster o ácido carboxílico correspondientes a través de formación de amida con amoníaco. En la estructura (1), X puede ser NH, NR, O o S, en el que R puede ser alquilo inferior tal como un grupo metilo. En la estructura (1), Y puede ser CH o carbono sustituido con alquilo inferior tal como un grupo metilo o un átomo de nitrógeno. En la estructura (2), Z puede ser nitrógeno o CH y R puede estar mono- o di-sustituido. Los sustituyentes pueden ser flúor, cloro, cloro alquilo, alquilo sustituido o alquilo cíclico. La preparación de (2) se ha descrito en la bibliografía (documento US 2010/0222325). En condiciones de acoplamiento catalizado con paladio (documento US 2010/0222325), el acoplamiento del compuesto (1) con el (2) puede proporcionar el compuesto (3), que puede hidrolizarse en el compuesto deseado (4).

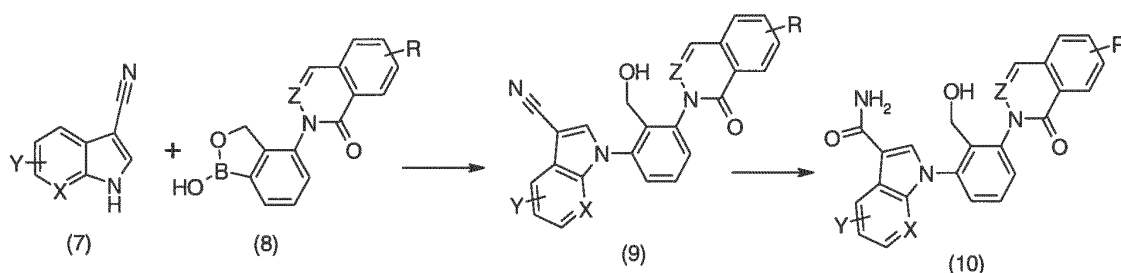
Esquema 2



- 15 Como alternativa, la carboxamida (4) de 5 miembros puede prepararse de acuerdo con el esquema (2). La carboxamida (1) heterocíclico-aromática de cinco miembros, sustituida por bromo puede obtenerse a partir del éster o ácido carboxílico correspondiente por formación de amida con amoníaco. En la estructura (1), X puede ser NH, NR, O o S, en el que R puede ser alquilo inferior, por ejemplo un resto metilo. En la estructura (1), Y puede ser CH o carbono sustituido con alquilo inferior, tal como un resto metilo o un átomo de nitrógeno. La carboxamida heterocíclico aromática de cinco miembros, sustituida por bromo (1) puede convertirse en el correspondiente pinacolato de borato (5) por reacción con bis-pinacolato de borano en condiciones de formación de aril-borato catalizada con paladio (documento US 2010/0222325). En la estructura (6), Z puede ser nitrógeno o CH y R puede estar mono- o disustituido. Los sustituyentes pueden ser flúor, cloro, restos alquilo, alquilo sustituido o alquilo cíclico. La obtención del compuesto (6) se describe en el esquema 9. El bromuro de arilo (6) puede condensarse con un borato heteroaromático de 5 miembros (5) en condiciones de condensación catalizada con paladio (documento US

2010/0222325), para dar el compuesto deseado (4).

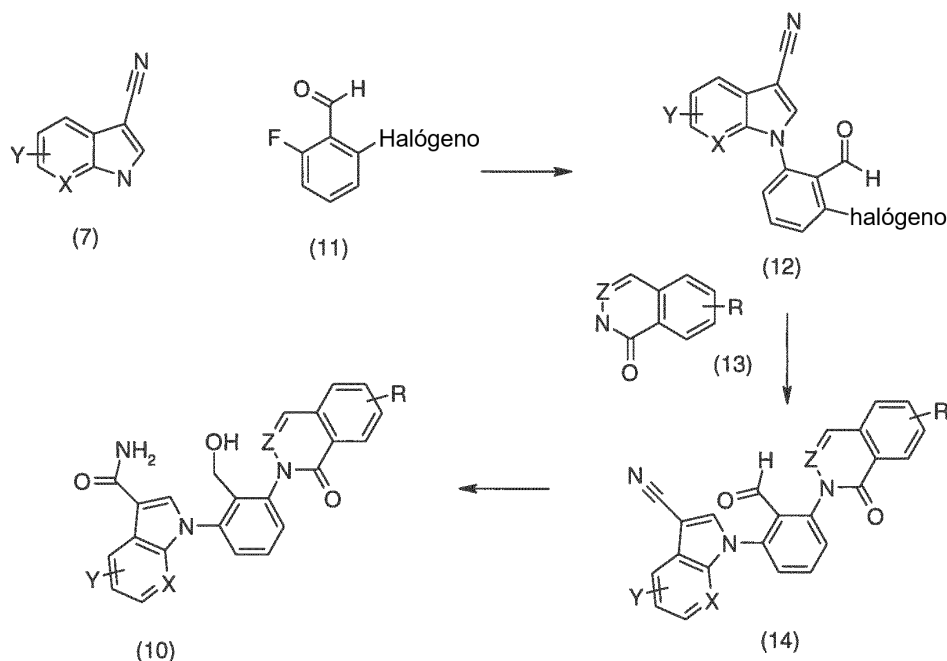
Esquema 3



5 La carboxamida heterocíclica de 5 miembros puede fusionarse con un anillo aromático para formar una carboxamida heteroaromática bicíclica como se muestra en el esquema 3. Los derivados de indol o aza-indol (7) pueden condensarse con un ácido aril-borónico (8) en condiciones de condensación catalizada con paladio para proporcionar un indol o aza-indol (9) sustituido con arilo en condiciones similares a las descritas en la bibliografía (Tetrahedron Letters 2009, 50, 15-18). La preparación del ácido aril-borónico (8) se describe en el esquema 9. En la estructura (7), X puede ser CH o nitrógeno e Y puede ser alquilo, alquilo sustituido con heteroátomos o heterociclos. En la estructura (8), R puede estar mono- o di-sustituido. El sustituyente puede ser flúor, cloro, restos alquilo, alquilo sustituido o alquilo cíclico. En la estructura (8), Z puede ser nitrógeno o CH. La hidrólisis del grupo ciano del compuesto (9) puede realizarse en condiciones neutras, en presencia de un catalizador de platino (Journal of Organic Chemistry 2004, 69, 2327-2331), para dar la carboxamida correspondiente (10).

15

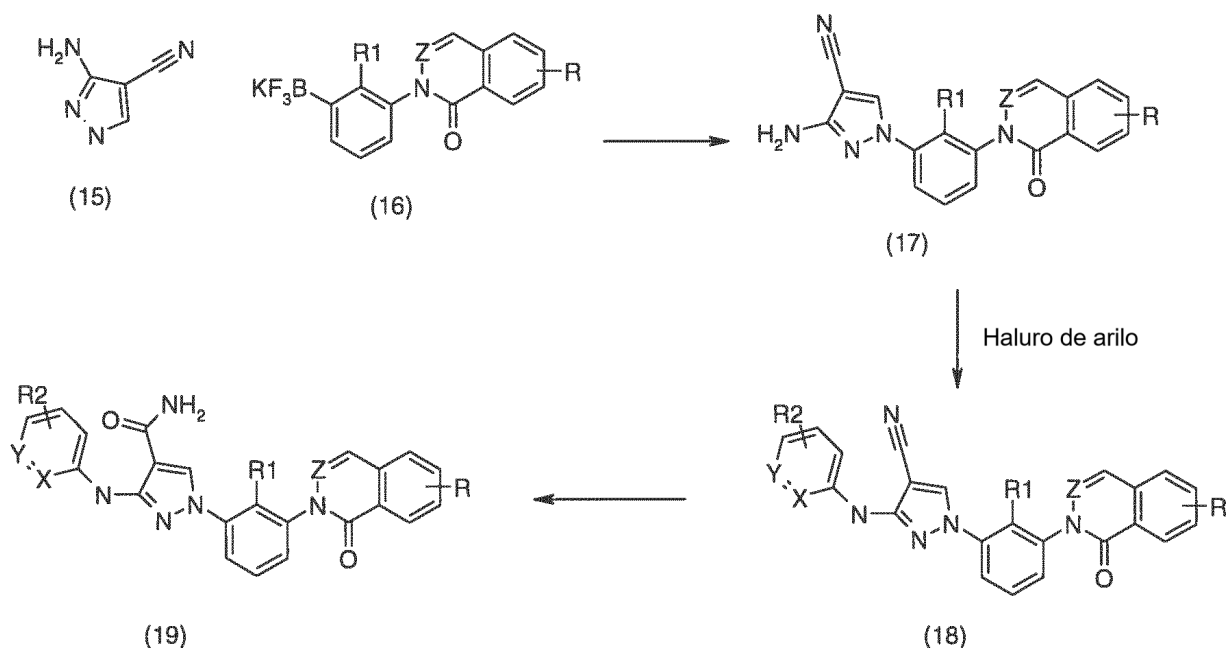
Esquema 4



Como alternativa, la carboxamida (10) puede prepararse de acuerdo con el esquema 4. En la estructura (7), X puede ser CH o nitrógeno e Y puede ser alquilo, alquilo sustituido con heteroátomos o heterociclos. En condiciones básicas, tales como terc-butóxido potásico, el compuesto (7) puede reaccionar con fluoruro de arilo (11) a través de una reacción de sustitución nucleófila aromática para dar el compuesto (12), donde el halógeno del compuesto (11) puede ser un átomo de bromo o yodo. El tratamiento del compuesto (12) con el (13) en presencia de yoduro cuproso (documento US 2010/0222325) puede obtenerse el compuesto (14). La preparación del compuesto (13) se ha descrito en la bibliografía (documento US 2010/0222325), en el que R puede estar mono- o disustituido. La sustitución puede ser flúor, cloro, grupos alquilo, alquilo sustituido o alquilo cíclico. En la estructura (13), Z puede ser nitrógeno o CH. El grupo aldehído del compuesto (14) puede reducirse a alcohol usando un reactivo reductor, tal como borhidruro sódico. La hidrólisis del grupo ciano del compuesto (14) puede lograrse en condiciones neutras en presencia de catálisis de platino (Journal of Organic Chemistry 2004, 69, 2327-2331), para dar la carboxamida correspondiente (10).

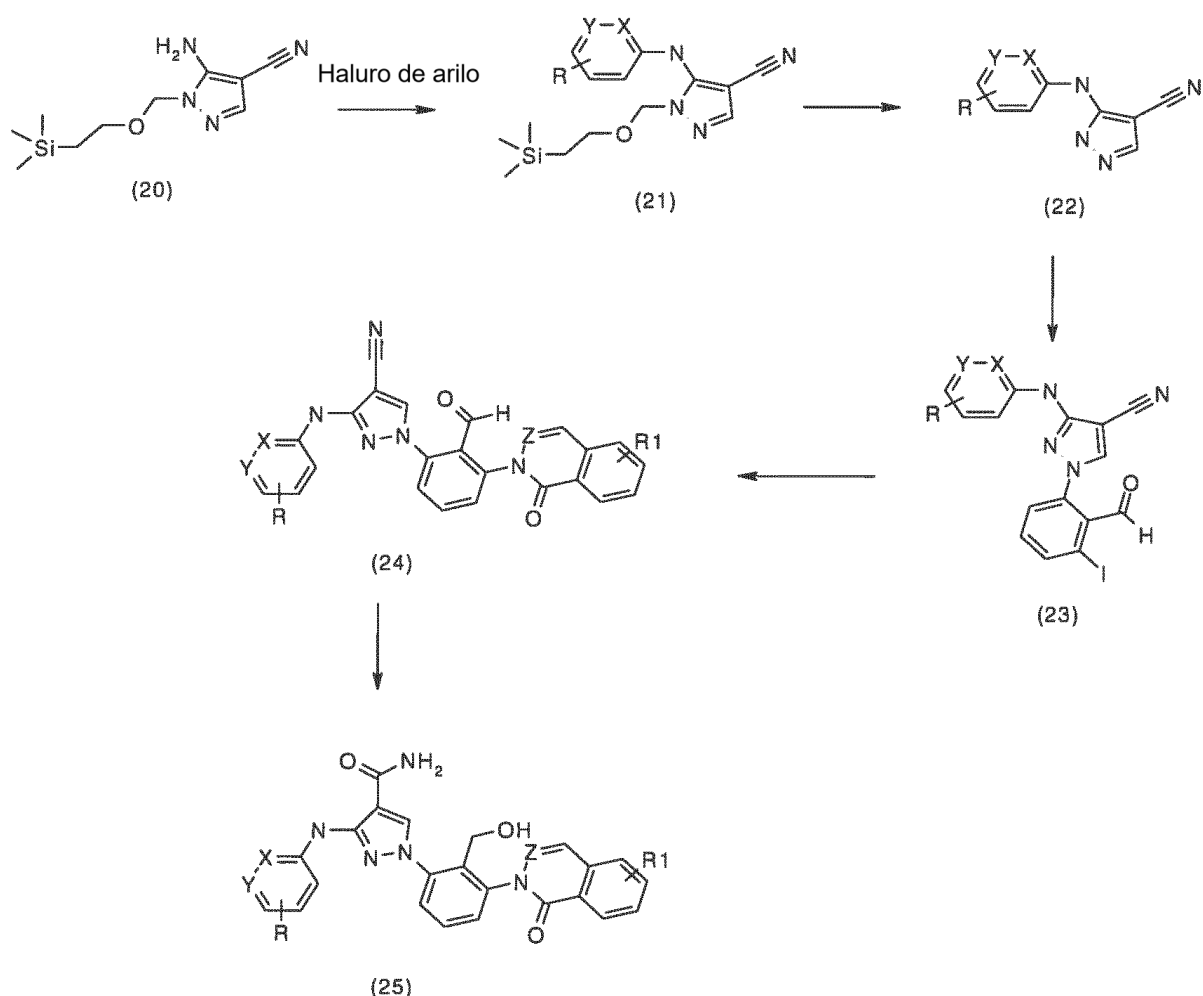
30

Esquema 5



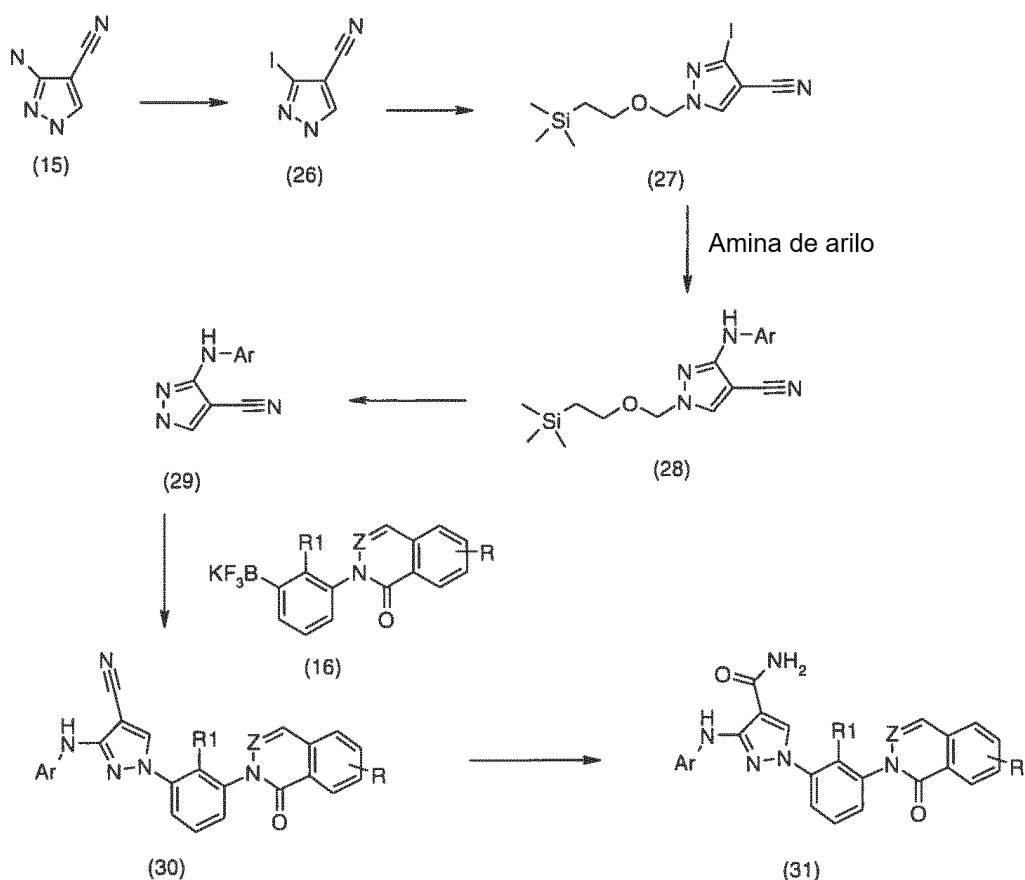
Para los compuestos en los que la carboxamida heteroaromática de 5 miembros es una carboxamida de
 5 aminopirazol, la preparación se describe en el Esquema 5. Puede hacerse reaccionar el nitrilo aminopirazol (15)
 disponible en el mercado con una sal (16) de trifluorborato potásico en presencia de acetato de cobre para
 proporcionar el compuesto (17). Para la mezcla de regioisómeros de N-arilación durante la conversión de (15) a (17),
 el compuesto deseado (17) puede separarse por cromatografía de fluidos supercríticos (SFC). En la estructura (16),
 R1 puede ser hidrógeno, grupos alquilo o acetoxi. En la estructura (16), R puede estar mono- o disustituido. La
 10 sustitución puede ser cloro, cloro, grupos alquilo, alquilo sustituido o alquilo cíclico y Z puede ser nitrógeno o
 carbono. La preparación del compuesto (16) se describe en el esquema 10. La reacción de N-arilación del
 compuesto (17) con un haluro de arilo, tal como bromuro de arilo, en condiciones de catálisis de paladio, puede
 proporcionar el compuesto (18), en el que, X e Y pueden ser CH o uno de X e Y puede ser nitrógeno. El grupo R2
 del haluro de arilo puede ser un grupo dialquilaminocarbonilo, aminoalquilo, heteroalquilo cíclico, metilsulfonilo,
 alquilo mono- o di-sustituido con hidroxilo. El reactivo haluro de arilo para la conversión del compuesto (17) en el (18)
 15 no se limite a un haluro de arilo de 6 miembros, sino que puede ser un haluro aromático de 5 miembros o un haluro
 aromático de 5 miembros fusionado con un heterociclo. La hidrólisis del grupo ciano en (18) puede dar la
 carboxamida deseada (19).

Esquema 6



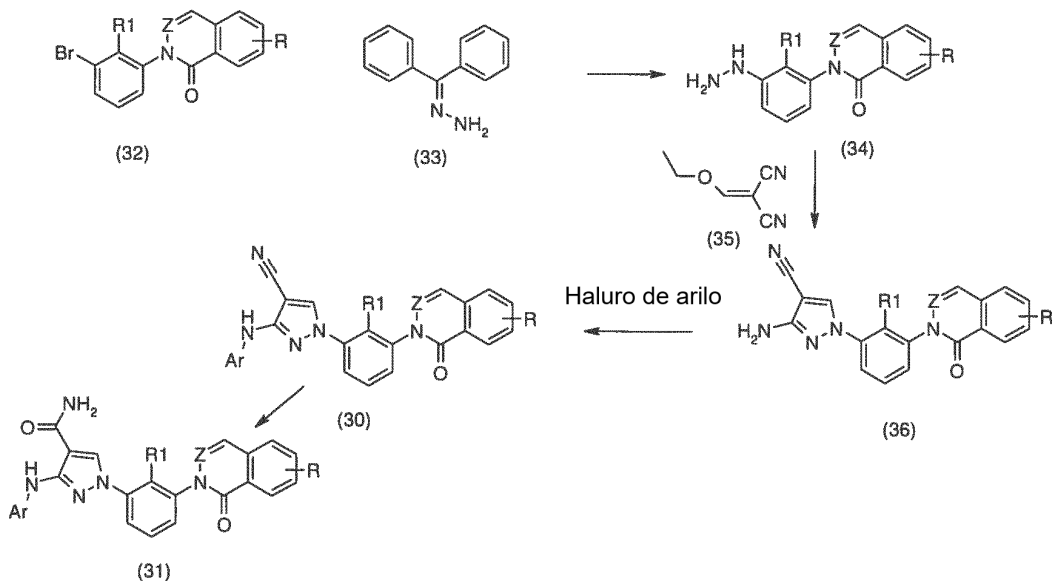
La vía alternativa para preparar carboxamidas aromáticas de 5 miembros que contengan restos aminopirazol se describe en el esquema 6. La protección del grupo del compuesto (15) con cloruro de trimetilsililetoximetileno (SEM-Cl) en presencia de una base, por ejemplo hidruro sódico, puede dar lugar a dos regioisómeros. Los dos regioisómeros pueden separarse, formándose el compuesto (20). La N-arilación de (20) con haluro de arilo en presencia de un catalizador de paladio puede dar el compuesto (21), en el que X e Y pueden ser CH o uno de X e Y puede ser nitrógeno. El grupo R del haluro de arilo puede ser un resto dialquilaminocarbonilo, aminoalquilo, heteroalquilo cíclico, metilsulfonilo, alquilo mono- o disustituido con hidroxilo. El reactivo haluro de arilo de la conversión del compuesto (20) en el (21) no se limita a los haluros aromáticos de 6 miembros y puede ser un haluro aromático de 5 miembros o un haluro aromático de 5 miembros fusionado con un heterociclo. La desprotección del grupo SEM grupo del compuesto (21) puede realizarse en condiciones ácidas, tal como ácido clorhídrico diluido o en condiciones básicas, tales como fluoruro de tetrabutilamonio, para dar el compuesto (22). Por tratamiento del compuesto (22) con 2-fluoro-6-yodobenzaldehído en presencia de una base, por ejemplo terc-butóxido potásico, puede obtenerse el compuesto (23). Por catálisis con Cu(I), por ejemplo con yoduro cuproso, puede N-arilarse el compuesto (23) con el compuesto (13), formándose el compuesto (24), en el que Z y R1 del compuesto (24) tienen los mismos significados que han definido para Z y R en el compuesto (13). Por reducción del aldehído del compuesto (24) y posterior hidrólisis del nitrilo puede obtenerse la carboxamida deseada (25).

Esquema 7



En el esquema 7 se describe una vía alternativa para la obtención de carboxamidas aromáticas de 5 miembros que contengan restos aminopirazol. El compuesto (15) disponible en el mercado puede convertirse en el yoduro (26) correspondiente de acuerdo con un procedimiento descrito en la bibliografía (documento WO 2005/005414). Por protección del grupo NH del compuesto (26) con SEM-Cl se obtiene el compuesto (27) de acuerdo con un procedimiento descrito en la bibliografía técnica (documento WO 2005/005414). El compuesto (27) puede reaccionar con una aril-amina en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (0), formándose el producto N-arilado (28), cuyo grupo arilo puede ser un resto heteroaromático y el grupo arilo puede estar sustituido con restos dialquilaminocarbonilo, aminoalquilo, heteroalquilo cíclico, metilsulfonilo, alquilo mono- o disustituido con hidroxilo. La desprotección del grupo SEM del compuesto (28) puede realizarse en medio ácido, por ejemplo ácido clorhídrico diluido o en medio básico, por ejemplo fluoruro de tetrabutilamonio, formándose el compuesto (29). Por tratamiento del compuesto (29) con una sal trifluorborato potásico (16) en presencia de un catalizador Cu(II), por ejemplo acetato de cobre, se puede obtener el compuesto (30), en el que los grupos R y R1 del compuesto (16) se definen tal como se describe en el esquema 5. Por hidrólisis del grupo ciano del compuesto (30) puede obtenerse la carboxamida deseada (31).

Esquema 8

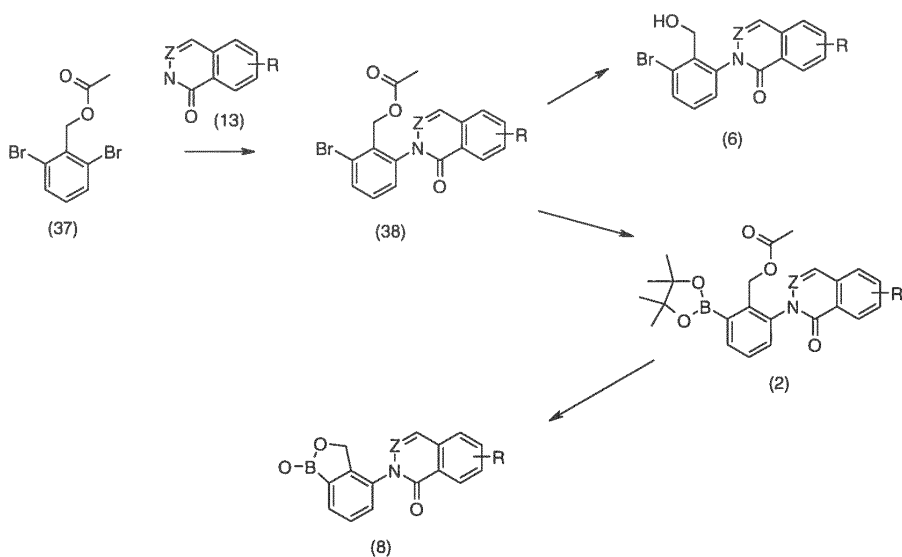


En la conversión de (29) en (30) en el esquema 7, el regioisómero deseado del producto de N-arilación puede obtenerse por purificación de la mezcla de regioisómeros.

5 Como alternativa, el derivado aminopirazol deseado puede prepararse de acuerdo con el esquema 8. El compuesto (32) puede obtenerse tratando el 2,6-dibromobenceno sustituido con R1 con el compuesto (13) en presencia de yoduro cuproso. La N-arilación de la hidrazona (33) disponible en el mercado con el compuesto (32) catalizada con paladio y posterior hidrólisis en medio ácido permite obtener la hidrazina deseada (34). El tratamiento del compuesto (34) con el compuesto (35) disponible en el mercado puede lograrse por un procedimiento similar al descrito en la bibliografía (Journal of Organic Chemistry 2005 70, 9222), para dar el aminopirazol deseado (36). El compuesto (36) puede N-arilarse con haluro de arilo del modo descrito en la obtención del compuesto (18) en el esquema 5. Por hidrólisis del nitrilo del compuesto (30) permite obtener la carboxamida deseada (31).

10

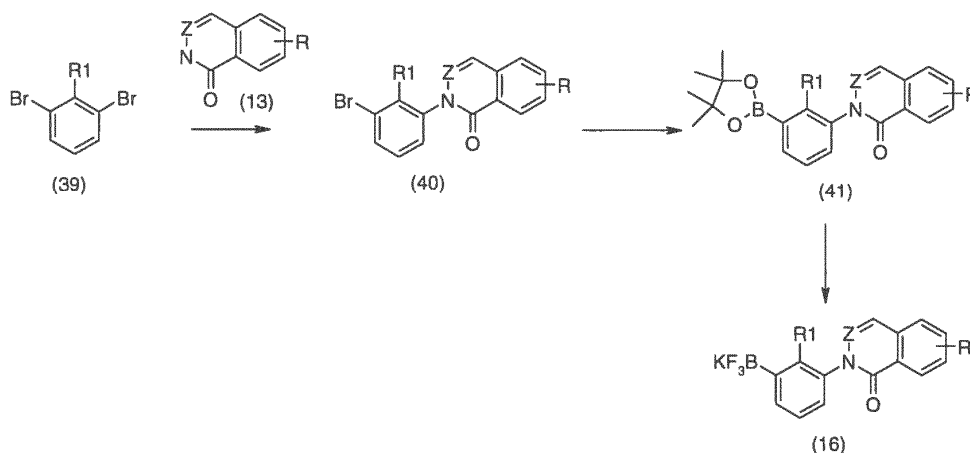
Esquema 9



15 La preparación del borato de arilo (2), ácido aril-borónico (8) y el intermedio (6) requeridos se describe en el esquema 9. El compuesto (37) puede sustituirse con el compuesto (13) en presencia de yoduro cuproso para dar el producto de N-arilación (38). La hidrólisis de (38) en condición ligeramente básica puede dar el derivado hidroxilo (6) deseado. La transformación de (38) en (2) puede realizarse usando el bis(pinacolato)borano en condiciones de catálisis de paladio. La hidrólisis del borato (2) puede dar lugar al ácido borónico (8).

20

Esquema 10



Finalmente, la obtención de la sal (16) de trifluorborato potásico requerida se describe en el esquema 10. La N-arilación del compuesto (13) con bromuro de arilo (39) en presencia de yoduro cuproso puede dar el compuesto (40), en el que R puede estar mono- o disustituido. La conversión del compuesto (40) en el (41) puede lograrse usando el bis(pinacolato)borano en presencia de un catalizador de paladio. El éster borato de pinacolilo (41) puede transformarse en la correspondiente sal de trifluorborato (16) de acuerdo con un procedimiento de la bibliografía (Tetrahedron Letters 2005, 46, 7899).

10 Composiciones farmacéuticas y administración

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en una amplia diversidad de formas de dosificación oral y de vehículos. La administración oral puede realizarse en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grajeas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones, jarabes o suspensiones. Los compuestos de la presente invención son eficientes cuando se administran por otras rutas de administración, incluyendo la administración continua (goteo intravenoso), tópica, parenteral, intramuscular, intravenosa, subcutánea, transdérmica (que incluye un agente mejorador de la penetración), bucal, nasal, por inhalación y mediante supositorio, entre otras vías de administración. El modo preferido de administración es generalmente el oral utilizando un régimen conveniente de dosis diarias, que puede ajustarse de acuerdo con el grado de aflicción y la respuesta del paciente al ingrediente activo.

Un compuesto o compuestos de la presente invención, así como sus sales utilizables farmacéuticamente, junto con uno o más excipientes, vehículos o diluyentes convencionales, pueden colocarse en forma de composiciones farmacéuticas y dosificaciones unitarias. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación unitarias pueden contener los ingredientes convencionales en proporcionales convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales y las formas de dosificación unitarias pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del ingrediente activo, proporcionada al intervalo de dosis diarias que se pretende administrar. Las composiciones farmacéuticas pueden emplearse como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida o líquidos, por ejemplo soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas para el uso oral; o en la forma de supositorios para la administración rectal o vaginal; o en la forma de soluciones inyectables estériles para el uso parenteral. Una preparación típica contiene del 5 % al 95 % de compuesto o compuestos activos (p/p). Las frases "preparación" o "forma de dosificación" pueden incluir formulaciones tanto sólidas como líquidas del compuesto activo y el experto en la materia sabrá apreciar que un ingrediente activo puede formar parte de diferentes preparaciones en función del órgano o tejido que son objeto del tratamiento, de la dosis deseada y de los parámetros farmacocinéticos.

El término "excipiente" como se usa en el presente documento significa un compuesto que es útil preparando una composición farmacéutica, generalmente seguro, no tóxico y no indeseable biológicamente ni en otros sentidos e incluye tanto los excipientes aceptables para uso veterinario como los de uso farmacéutico humano. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos, pero en general se administrarán mezclados con uno o más excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables, que se elegirán teniendo en cuenta la ruta de administración pretendida y la práctica farmacéutica convencional.

"Farmacéuticamente aceptable" significa que es útil para preparar una composición farmacéutica, que es segura en general, no tóxica y no indeseable biológicamente ni en otros sentidos e incluye que es aceptable para el uso veterinario así como para el uso farmacéutico humano.

Una forma de “sal farmacéuticamente aceptable” de un ingrediente activo puede conferir también inicialmente una propiedad farmacocinética deseable del ingrediente activo, que esté ausente en la forma no salina y puede afectar incluso positivamente en la farmacodinámica del ingrediente activo con respecto a su actividad terapéutica en el organismo. La frase “sal farmacéuticamente aceptable” de un compuesto significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Tales sales incluyen: (1) las sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o las formadas con ácidos orgánicos, por ejemplo el ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencensulfónico, ácido 4-clorobenzenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-metilbencil[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terc-butilacético, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) las sales formadas cuando un protón ácido, presente en el compuesto original, se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica como la etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares.

Las preparaciones sólidas incluyen los polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede contener además una o más sustancias que actúen además como diluyentes, aromas, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de comprimidos o un material de encapsulado. En los polvos, el vehículo es en general un sólido finamente dividido, mezclado con el principio activo finamente dividido. En los comprimidos, el principio activo se mezcla por lo general con el vehículo que tiene una capacidad aglutinante suficiente en proporciones adecuadas y se compacta para adquirir la forma y tamaño deseados. Los vehículos adecuados incluyen carbonato magnésico, estearato magnésico, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. Además del principio activo, las preparaciones sólidas pueden contener colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, solubilizantes y similares.

Las formulaciones líquidas son también adecuadas para la administración oral e incluyen preparaciones en forma líquida incluyendo emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas. Se incluyen también las preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse en preparaciones de forma líquida inmediatamente antes del uso. Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, por ejemplo, en soluciones de propilenglicol acuoso o pueden contener agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbitán o acacia. Las soluciones acuosas pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo los colorantes, aromas, estabilizantes y espesantes adecuados. Las suspensiones acuosas pueden prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con un material viscoso, por ejemplo gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión ya conocidos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración parenteral (por ejemplo por inyección, por ejemplo inyección de bolo o infusión continua) y pueden presentarse en formas de dosificación unitarias en ampollas, jeringuillas pre-cargadas, recipientes de infusión de pequeño volumen o recipientes multidosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleaginosos o acuosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso. Los ejemplos de excipientes oleaginosos o no acuosos, diluyentes, disolventes o vehículos incluyen el propilenglicol, el polietilenglicol, los aceites vegetales (por ejemplo aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables (por ejemplo oleato de etilo) y pueden contener agentes de formulación, por ejemplo agentes conservantes, humectantes, emulsionantes o de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede estar en forma de polvos, obtenida por aislamiento aséptico de sólido estéril o por liofilización de la solución para la reconstitución antes del uso en un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril, libre de pirógenos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración tópica sobre la epidermis en forma de ungüentos, cremas o lociones o en forma de parche transdérmico. Los ungüentos y las cremas pueden formularse por ejemplo con una base acuosa u oleaginosa añadiendo agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las lociones pueden formularse sobre una base acuosa u oleaginosa y llevarán en general uno o más agentes emulsionantes, estabilizantes, dispersantes, agentes de suspensión, espesantes o colorantes. Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca incluyen las pastillas para chupar que contienen un principio activo en una base aromatizada, normalmente sacarosa y acacia o tragacanto; las pastillas que contienen el ingrediente activo en una base inerte, por ejemplo gelatina y glicerina o sacarosa y acacia; y los enjuagues bucales que contiene el principio activo en un excipiente líquido adecuado.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración en forma de supositorios. En primer lugar se funde una cera de bajo punto de fusión, por ejemplo una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao y después se dispersa en ella de modo homogéneo el principio activo, por ejemplo por agitación.

A continuación se vierte la mezcla homogénea fundida en moldes del volumen adecuado, se deja enfriar y solidificar. Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración vaginal. Se conocen como adecuados en la técnica los pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizadores que, además del principio activo, contienen excipientes que en la técnica se aceptan como adecuados.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo con un cuentagotas, una pipeta o un pulverizador. Las formulaciones pueden suministrar en forma de dosis individual o multidosis. En el último caso de un cuentagotas o pipeta, el uso puede efectuarse por parte del mismo paciente que se administra un volumen predeterminado adecuado de la solución o suspensión. En el caso del pulverizador, el uso puede realizarse por ejemplo mediante una bomba pulverizadora que atomice una cantidad fija, calibrada.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración de tipo aerosol, particularmente para el tracto respiratorio, incluida la administración intranasal. En general, el compuesto deberá tener un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo del orden de cinco (5) micras o menos. Semejante tamaño de partícula puede obtenerse por medios ya conocidos de la técnica, por ejemplo por micronización. Se suministra el principio activo en un envase presurizado que contiene un propulsor adecuado, por ejemplo un clorofluorocarbono (CFC), por ejemplo, el diclorodifluorometano, el triclorofluorometano o el diclorotetrafluorometano o dióxido de carbono u otro gas apropiado. De modo conveniente, el aerosol puede contener además un tensioactivo, por ejemplo la lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse mediante una válvula calibrada. Como alternativa, los principios activos pueden suministrarse en forma de polvo seco, por ejemplo una mezcla pulverulenta que contiene el compuesto en una base polvo adecuada, por ejemplo lactosa, almidón, derivados de almidón, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP). El vehículo en polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria, por ejemplo en cápsulas o cartuchos por ejemplo de gelatina o en envases tipo blíster, a partir de los que se administrará el polvo mediante un inhalador.

Si se desea, las formulaciones pueden fabricarse con recubrimiento entérico, adaptado a una administración con liberación sostenida o controlada del principio activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse en dispositivos de transporte de fármaco transdérmico o subcutáneo. Estos sistemas de transporte son ventajosos cuando es necesaria la liberación sostenida del compuesto y cuando la tolerancia del paciente es crucial para el régimen de tratamiento. Los compuestos de sistemas de entrega transdérmicos se alojan con frecuencia en un soporte sólido adherido sobre la piel. El compuesto de interés puede combinarse además con un mejorador de penetración, por ejemplo la azona (1-dodecilaza-cicloheptan-2-ona). Los sistemas de entrega con liberación persistente se insertan subcutáneamente a la capa subdérmica mediante cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos encapsulan el compuesto en una membrana soluble en lípidos, por ejemplo caucho de silicona o un polímero biodegradable, por ejemplo ácido poliláctico.

Las formulaciones adecuadas junto con los vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticos se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 1995, editado por E.W. Martin, Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pennsylvania. Un científico experto en formulaciones podrá modificar las formulaciones dentro de las enseñanzas de la memoria descriptiva para obtener numerosas formulaciones destinadas a una vía concreta de administración sin por ello inestabilizar las composiciones de la presente invención ni comprometer su actividad terapéutica.

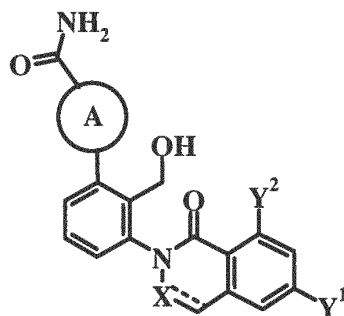
La modificación de los compuestos presentes para hacerlos más solubles en agua o en otro vehículo, por ejemplo, puede llevarse fácilmente a la práctica mediante modificaciones menores (formación de sal, esterificación, etc.), que se conocen bien por los expertos en la materia. Los expertos en la materia saben además modificar la vía de administración y el régimen de dosificación de un compuesto concreto con el fin de gestionar mejor la farmacocinética de los compuestos presentes para que tengan el efecto beneficioso máximo en los pacientes.

La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en el presente documento significa una cantidad requerida para reducir los síntomas de la enfermedad en un individuo. La dosis se ajustará a los factores individuales de cada caso particular. Tal dosificación puede variar dentro de amplios límites, dependiendo de numerosos factores, como la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y el estado general de salud del paciente, otros medicamentos que el paciente esté tomando, la vía y la forma de administración y las preferencias y la experiencia del médico que atiende al paciente. Para la administración oral debe ser apropiada una dosificación diaria de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal al día en régimen de monoterapia y/o de terapia de combinación. Una dosificación diaria preferida se sitúa entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal, más preferida entre 0,1 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal y muy especialmente preferida entre 1,0 y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día. De esta manera, para la administración a una persona de 70 kg, el intervalo de dosificación estaría en aproximadamente 7 mg a 0,7 g al día. La dosificación diaria puede administrarse en una sola dosis o toma o dividirse en varias dosificaciones, por ejemplo entre 1 y 5 dosificaciones al día. En general, el tratamiento se inicia con dosificaciones más pequeñas que son menos que la dosis óptima del compuesto. A continuación se aumenta la dosis mediante pequeños aumentos hasta alcanzar el efecto óptimo para el paciente individual. Los expertos en tratar enfermedades del tipo descrito en el presente documento serán capaces, sin realizar experimentaciones innecesarias y en base a sus conocimientos y experiencia

personal y considerando las enseñanzas de esta aplicación, de evaluar la cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad y paciente concretos.

Las preparaciones farmacéuticas se presentan con preferencia en forma de dosificación unitaria. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen las cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, el envase contiene cantidades discretas de la preparación, por ejemplo comprimidos, cápsulas envasadas y polvos en viales o ampollas. La forma de dosificación unitaria puede ser también una cápsula, un comprimido, un sello o incluso una pastilla, o puede ser el número apropiado de una cualquiera de estas en forma envasada.

Indicaciones



I

Los compuestos de fórmula I genérica inhiben la tirosina quinasa de Bruton (Btk). La activación de la Btk por quininas aguas arriba se traduce en la activación de la fosfolipasa C γ , que, a su vez, estimulación la liberación de mediadores proinflamatorios. Los compuestos de fórmula I genérica, que incorporan cadenas laterales 1-oxo-1H-ftalazin-2-ilo despliegan una actividad inhibitoria inesperadamente intensa, si se compara con los análogos que tienen otras cadenas laterales. Es notable que los sustituyentes flúor en las cadenas laterales producen un aumento inesperado, aproximadamente de 5-10 veces, de la potencia en la sangre total humana. El sustituyente hidroximetilo del anillo fenilo proporciona además un aumento inesperado de la potencia si se compara con los análogos que tienen sustituyentes alternativos en esta posición. Los compuestos de fórmula I son útiles en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la artritis y otras enfermedades inflamatorias o autoinmunes. Los compuestos de fórmula I son, en consecuencia, útiles para el tratamiento de la artritis. Los compuestos de fórmula I son útiles para la fabricación de un medicamento para inhibir la Btk en las células y para modular el desarrollo de los linfocitos B. La presente invención comprende además composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de fórmula I mezclados con vehiculos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Los derivados de carboxamida primaria descritos en el presente documento son inhibidores de quininas, en particular inhibidores de la Btk. Estos inhibidores pueden ser útiles para tratar una o más enfermedades sensibles a la inhibición de la quinasa, incluyendo las enfermedades sensibles a la inhibición de la Btk y/o inhibición de la proliferación de los linfocitos B, en mamíferos. Sin desear quedar ligados a teoría alguna, se cree que la interacción de los compuestos de la invención con la Btk se traduce en la inhibición de la actividad de la Btk y de ahí deriva la utilidad farmacéutica de estos compuestos.

En consecuencia, la invención incluye el uso de una entidad química proporcionada en el presente documento para la fabricación de un medicamento para tratar a un mamífero, por ejemplo un ser humano, que tenga una enfermedad sensible a la inhibición de la actividad de la Btk, y/o para inhibir la proliferación de linfocitos B. Además de la Btk, otras quininas que pueden afectarse incluyen otras tirosina quininas y serina/treonina-quininas.

Las quininas desempeñan papeles importantes en las rutas de señalización que controlan los procesos celulares fundamentales tales como la proliferación, diferenciación y muerte (apoptosis). Una actividad anormal de quinasa se ha implicado en un amplio abanico de enfermedades, incluyendo cánceres múltiples, enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias y las reacciones inflamatorias agudas. El papel versátil de las quininas en los mecanismos clave de señalización celular proporciona una oportunidad significativa para identificar nuevos fármacos que se dirigen contra las dianas de las quininas y los mecanismos de señalización.

Una realización de la solicitud incluye un método para tratar a un paciente que sufre una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, o una reacción inflamatoria aguda, que pueda contrarrestarse con la inhibición de la actividad de la Btk y/o de la proliferación de los linfocitos B.

Las enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias que pueden afectarse con el uso de los compuestos y composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a: psoriasis, alergia, enfermedad de Crohn, síndrome del colon irritable, enfermedad de Sjogren, rechazo de tejido injertado y rechazo hiperagudo de órganos trasplantados,

asma, lupus eritematoso sistémico (y la glomerulonefritis asociada), dermatomiositis, esclerosis múltiple, escleroderma, vasculitis (asociada al ANCA y otras vasculitis), estados hemolíticos y trombocitopénicos autoinmunes, síndrome de Goodpasture (y la glomerulonefritis y hemorragia pulmonar asociadas), aterosclerosis, artritis reumatoide, púrpura trombocitopénica idiopática crónica (ITP), enfermedad de Addison, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, diabetes, choque séptico y miastenia grave.

Se incluye en el presente documento el uso para la fabricación de un medicamento para el tratamiento en los que se proporciona al menos un compuesto químico, que se administra en combinación con un agente antiinflamatorio. Los agentes antiinflamatorios incluyen los AINE, los inhibidores de enzimas ciclooxigenasas específicos y no específicos de COX-2, los compuestos de oro, los corticosteroides, los antagonistas de receptor de necrosis tumoral (TNF), los inmunosupresores y el metotrexato. Los ejemplos de AINE incluyen ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno y naproxeno sódico, diclofenac, combinaciones de diclofenac sódico y misoprostol, sulindac, oxaprozina, diflunisal, piroxicam, indometacina, etodolac, cálcico calcio, cetoprofeno, nabumetona sódica, sulfasalazina, tolmetina sódica e hidroxiclороquina. Los ejemplos de AINE incluyen además a los inhibidores específicos de COX-2 como son el celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib y/o etoricoxib.

En algunas realizaciones, el agente antiinflamatorio es un salicilato. Los salicilatos incluyen ácido acetilsalicílico o aspirina, salicilato sódico, colina y salicilato magnésico.

El agente antiinflamatorio puede ser también un corticosteroide. Por ejemplo, el corticosteroide puede ser cortisona, dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, prednisolona-fosfato sódico o prednisona.

En realizaciones adicionales el agente antiinflamatorio es un compuesto de oro tal como el tiomalato sódico de oro o la auranofina.

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

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

Todavía otras realizaciones de la invención son combinaciones, en las que al menos un agente activo es un compuesto inmunosupresor, por ejemplo un compuesto inmunosupresor elegido entre el metotrexato, leflunomida, ciclosporina, tacrolimus, azatioprina y micofenolato de mofetilo.

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

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

Se ha descubierto además que los inhibidores de la BTK son útiles como agentes quimiosensibilizadores y, de este modo, son útiles en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos, en particular, fármacos que inducen la apoptosis. Los ejemplos de otros fármacos quimioterapéuticos, que pueden utilizarse en combinación con inhibidores de BTK quimiosensibilizadores incluyen a los inhibidores de la topoisomerasa I (camptotecina o topotecán), los inhibidores de la topoisomerasa II (por ejemplo daunomicina y etópósido), los agentes alquilantes (por ejemplo ciclofosfamida, melfalan y BCNU), los agentes dirigidos a la tubulina (por ejemplo taxol y vinblastina), y los agentes biológicos (por ejemplo anticuerpos tales como el anticuerpo anti-CD20, el IDEC 8, las inmunotoxinas y las citoquinas).

Se ha asociado también la actividad de la Btk con algunas leucemias que expresan el gen de fusión bcr-abl resultante de la translocación de partes de los cromosomas 9 y 22. Esta anomalía se observa habitualmente en la leucemia mielógena crónica. La Btk se fosforila constitutivamente por la quinasa de bcr-abl que inicia en posición aguas abajo las señales de supervivencia que soslayan la apoptosis de células *Bcr-abl* (N. Feldhahn y col., J. Exp. Med. 2005, 201(11), 1837-1852).

Ejemplos

Abreviaturas

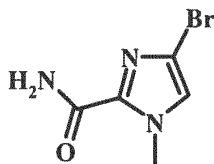
5 Las abreviaturas usadas habitualmente incluyen: acetilo (Ac), azo-bis-isobutirilnitrilo (AIBN), atmósferas (atm), 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN o BBN), 2,2'-bis-(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (BINAP), terc-butoxi-carbonilo (Boc), pirocarbonato de di-terc-butilo o anhídrido boc (BOC₂O), bencilo (Bn), butilo (Bu), número de registro del Chemical Abstracts (CASRN), benciloxicarbonilo (CBZ o Z), carbonil-diimidazol (CDI), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), trifluoruro de dietilamino-azufre (DAST), dibencilidenoacetona (dba), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), N,N'-di-ciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,2-dicloroetano (DCE), diclorometano (DCM), 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ), azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), hidruro de di-isobutil-aluminio (DIBAL o DIBAL-H), di-iso-propiletilamina (DIPEA), N,N-dimetilacetamida (DMA), 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), N,N-dimetilformamida (DMF), sulfóxido de dimetilo (DMSO), 1,1'-bis-(difenilfosfina)etano (dppe), 1,1'-bis-(difenilfosfina)ferroceno (dppf), clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), etilo (Et), acetato de etilo (EtOAc), etanol (EtOH), 2-etoxi-2H-quinolina-1-carboxilato de etilo (EEDQ), éter de dietilo (Et₂O), éter de etilo-isopropilo (EtOiPr), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio (HATU), ácido acético (HOAc), 1-N-hidroxibenzotriazol (HOBt), cromatografía de líquidos de alta eficacia (HPLC), iso-propanol (IPA), cloruro de isopropil-magnesio (iPrMgCl), hexametil-disilazano (HMDS), cromatografía de líquidos - espectrometría de masas (CL-EM), hexametildisilazano de litio (LiHMDS), ácido meta-cloro-peroxibenzoico (m-CPBA), metanol (MeOH), punto de fusión (p.f.), MeSO₂- (mesilo o Ms), metilo (Me), acetonitrilo (MeCN), ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA), espectro de masas (EM), éter de metilo y t-butilo (MTBE), metiltetrahidrofurano (MeTHF), N-bromosuccinimida (NBS), n-butillitio (nBuLi), N-carboxianhídrido (NCA), N-clorosuccinimida (NCS), N-metilmorfolina (NMM), N-metilpirrolidona (NMP), clorocromato de piridinio (PCC), dicloro-((bis-difenilfosfina)ferrocenil)-paladio(II) (Pd(dppf)Cl₂), acetato de paladio(II) (Pd(OAc)₂), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (Pd₂(dba)₃), dicromato de piridinio (PDC), fenilo (Ph), propilo (Pr), iso-propilo (i-Pr), libras por pulgada cuadrada (psi), piridina (pir), 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-terc-butilfosfina)ferroceno (Q-Phos), temperatura ambiente (RT o t.amb.), sec-nutilitio (sBuLi), cloruro de 2-(trimetil-silil)etoximetilo (SEMCI), terc-butildimetilsililo o t-BuMe₂Si (TBDMS), fluoruro de tetra-n-butilamonio (TBAF), trietilamina (TEA o Et₃N), 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo (TEMPO), triflato o CF₃SO₂- (Tf), ácido trifluoroacético (TFA), 1,1'-bis-2,2,6,6-tetrametilheptano-2,6-diona (TMHD), tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), cromatografía de capa fina (CCF), tetrahidrofurano (THF), trimetilsililo o Me₃Si (TMS), ácido p-toluenosulfónico monohidratado (TsOH o pTsOH), 4-Me-C₆H₄SO₂- o tosilato (Ts), N-uretano-N-carboxianhídrido (UNCA). La nomenclatura convencional, que incluye los prefijos normal (n), iso (i-), secundario (sec-), terciario (terc-) y neo tiene sus significados habituales cuando se aplica a un resto alquilo (Rigaudy y Klesney, Nomenclature in Organic Chemistry, IUPAC, 1979, Pergamon Press, Oxford).

Condiciones generales

40 Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse a partir de productos comerciales aplicando técnicas y procedimientos generales de síntesis conocidos por los expertos en la materia. Anteriormente se han presentado los esquemas de reacción apropiados para la obtención de dichos compuestos. Se encontrará ejemplificación adicional en los ejemplos concretos que siguen.

Ejemplos Preparativos

45 Amida del ácido 4-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico (Intermedio 1)



50 A la solución de 1-metil-1H-imidazol (2 g, 24,4 mmol) en 16 ml de DCM se añadieron gota a gota 4,4 g de cloruro de tricloroacetilo y se agitó la mezcla resultante a 25 °C durante 6 h. Se enfrió la mezcla a 0 °C y se añadieron gota a gota con agitación 3,4 ml de trietilamina. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía de columna flash (éter de petróleo/DCM = 4/1), para dar 2,2,2-tricloro-1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)etanona (3,1 g, rendimiento = 56 %). RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ = 7,35 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,06 (s, 3H).

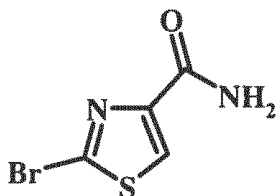
55 A la solución de 2,2,2-tricloro-1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)etanona (1,5 g, 6,6 mmol) en 26 ml de THF anhidro se añadieron a -10 °C 2,35 g de NBS. Se agitó la mezcla resultante a -10 °C durante 2 h después a 25 °C durante 16 h. La solución se evaporó y se purificó el residuo a través de una columna de gel de sílice (DCM como eluyente), para dar 1-(4-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-il)-2,2,2-tricloro-etanona (1,18 g, rendimiento = 58 %), RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ = 7,15 (s, 1H), 4,05 (s, 3H).

60

5 A la solución de 1,18 g de 1-(4-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-il)-2,2,2-tricloroetanol en 10 ml de metanol se añadieron 42 mg de metóxido sódico y se agitó la mezcla resultante a 25 °C durante 20 min. Según indica el análisis por TLC, la reacción ha finalizado. La solución se evaporó, se volvió a disolver en 30 ml de DCM, se lavó con agua (15 ml x 2) y salmuera (15 ml). Se secó la solución con sulfato sódico anhidro y se filtró. Se purificó el residuo a través de una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 60/1), para dar el 4-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-carboxilato de metilo (0,575 g, rendimiento = 68 %). RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ = 7,02 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,93 (s, 3H). CL-EM calculado para el C₆H₇BrN₂O₂ (m/e) = 217,97, observado = 219 y 221 [M+1]⁺.

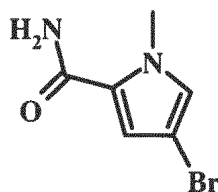
10 A la solución saturada de amoníaco en MeOH se añadieron 165 mg de 4-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-carboxilato de metilo y se agitó la mezcla resultante a 20 °C durante 16 h. La solución se evaporó, para dar la amida del ácido 4-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico (154 mg, rendimiento = 100 %). CL-EM calculado para el C₅H₆BrN₃O (m/e) = 202,97, observado = 204 y 206 [M+1]⁺.

15 Amida del ácido 2-bromotiazol-4-carboxílico (intermedio 2)



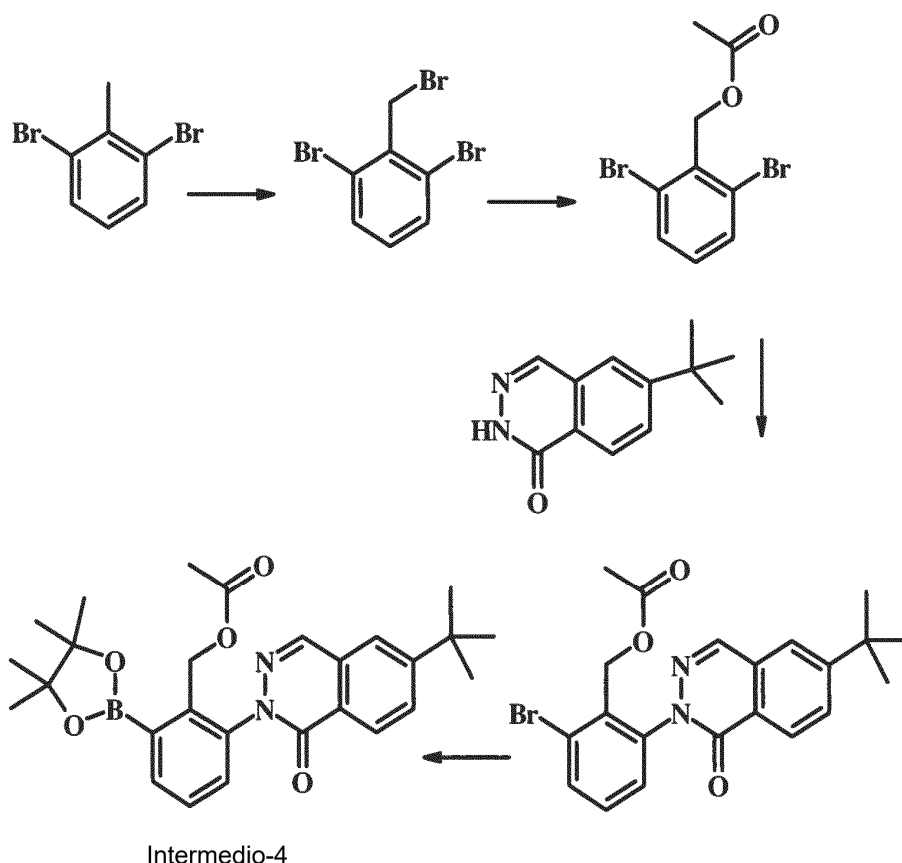
20 Se disolvió 2-bromotiazol-4-carboxilato de metilo (50 mg) en una solución saturada de amoníaco en metanol (4 ml). Se agitó la solución reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se retiró el disolvente a presión reducida, para dar amida del ácido 2-bromotiazol-4-carboxílico (46 mg, rendimiento = 100 %) en forma de sólido amarillo. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ = 8,11 (s, 1H). CL-EM calculado para el C₄H₃BrN₂OS (m/e) 205,91, observado = 207 y 209 [M+1]⁺.

25 Amida del ácido 4-bromo-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (compuesto intermedio 3)



30 Se disolvieron ácido 4-bromo-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (122 mg, 0,60 mmol), HATU (274 mg, 0,72 mmol) y DIEA (194 mg, 1,50 mmol) en DMF (5 ml). Se agitó la mezcla de reacción haciendo burbujear amoníaco gaseoso a su través en continuo a temperatura ambiente durante una noche. Se diluyó la mezcla de reacción con 100 ml de DCM y se lavó con agua (50 ml). Se extrajo la fase acuosa con DCM (20 ml x 2). Todas las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 6/1), para dar amida del ácido 4-bromo-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (56 mg, rendimiento = 46 %). RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ = 6,74 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H). CL-EM calculado para el C₆H₇BrN₂O (m/e) 201,97, observado = 203 y 205 [M+1]⁺.

35 Éster 2-(6-Terc-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencílico del ácido acético (intermedio 4)



5 A una solución de 2,6-dibromotolueno (55,5 g, 222,1 mmol) y NBS (43,5 g, 244,3 mmol) en tetracloruro de carbono (300 ml) se añadió peróxido de benzoilo (5,37 g, 22,2 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 20 h, se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con agua (300 ml \times 3) y salmuera (300 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Se filtró la solución y se evaporó, para dar 1,3-dibromo-2-bromometilbenceno en forma de polvo amarillo (71 g). Se usa este material en la etapa siguiente sin purificación adicional.

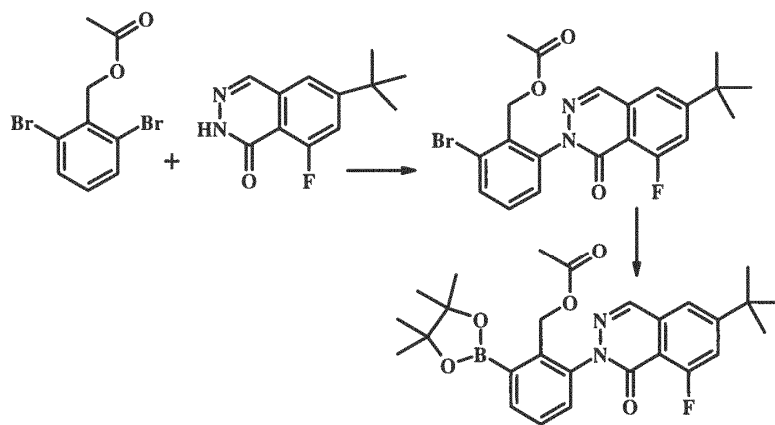
10 A la solución de 1,3-dibromo-2-bromometilbenceno (71,3 g) en DMF (300 ml) se añadió acetato sódico (91,7 g) y se agitó la mezcla resultante a 105 °C durante 6 h. Se enfrió la mezcla y se inactivó con agua (1500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (1000 ml \times 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1000 ml) y salmuera (1000 ml), se secaron con sulfato sódico anhidro y se filtraron. Se purificó el residuo a través de una columna de gel de sílice (malla de 200-300, eluyendo con éter de petróleo / acetato de etilo = 30/1), para dar el acetato de 2,6-dibromobencilo en forma de aceite amarillo (59,42 g, rendimiento = 89 %). RMN- ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO) δ = 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,07 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 2,11 (s, 3H).

20 En atmósfera de N_2 se disolvieron acetato de 2,6-dibromo-bencilo (34,88 g, 113 mmol), 6-terc-butil-2H-ftalacin-1-ona (4,56 g, 22,5 mmol), Cs_2CO_3 (14,72 g, 45 mmol), CuI (6,44 g, 33,8 mmol) y N,N-dimetiletano-1,2-diamina (2 g, 22,7 mmol) en DMF (92 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 150 °C durante 4 h, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (500 ml) y se lavó con 500 ml de agua. Se separa la fase acuosa y se extrajo con acetato de etilo (200 ml \times 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (300 ml \times 2) y salmuera (300 ml) y se secaron con sulfato sódico anhidro. Se filtró la solución y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 4/1), para dar el acetato de 2-bromo-6-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-bencilo (6,2 g, rendimiento = 64 %). RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ = 8,39 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,91 - 7,87 (m, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,41 - 7,35 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,44 (s, 9H). CL-EM calculado para el $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_3$ (m/e) = 428,07, observado = 429 y 431 $[\text{M} + 1]^+$.

30 En atmósfera de N_2 se agitaron a 80 °C durante 16 h acetato de 2-bromo-6-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-bencilo (1,43 g, 10,7 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,03 g, 4,05 mmol), KOAc (0,99 g, 10,1 mmol) y Pd(dppf) Cl_2 (0,3 g, 0,36 mmol) en 16,7 ml de DMSO. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con 100 ml de agua. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (50 ml \times 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 ml \times 2) y salmuera (100 ml) y se secaron con sulfato sódico anhidro. Se filtró la solución y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 2/1), para dar éster acético de 2-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-bencilo en forma de sólido verdoso (1,45 g, rendimiento = 91 %). RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3)

$\delta = 8,39$ (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), $8,23$ (s, 1H), $7,96$ (dd, $J = 6,4, 2,5$ Hz, 1H), $7,86$ (dd, $J = 8,5, 1,8$ Hz, 1H), $7,71$ (d, $J = 1,7$ Hz, 2H), $7,52-7,45$ (m, 2H), $5,30$ (s, 2H), $1,86$ (s, 3H), $1,43$ (s, 9H), $1,33$ (s, 12H). CL-EM calculado para el $C_{27}H_{33}BN_2O_5$ (m/e) 476,25, observado = 477 $[M + 1]^+$.

- 5 Éster de 2-(6-terc-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencilo de ácido acético (intermedio 5)

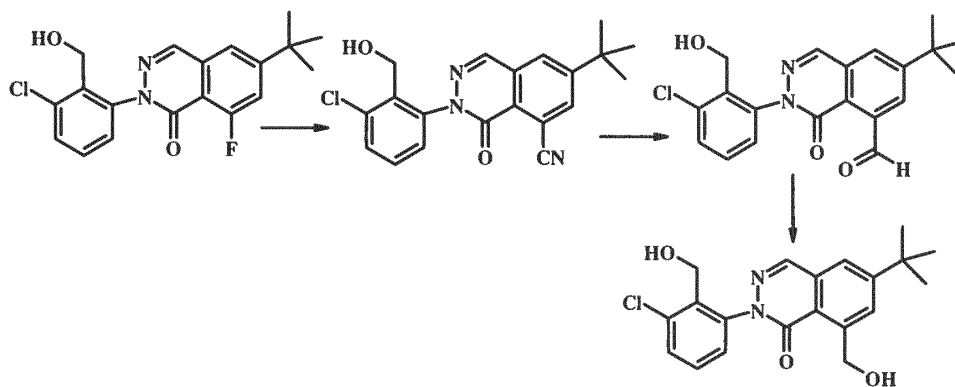


Intermedio-5

- 10 En atmósfera de N_2 se disolvieron acetato de 2,6-di-bromobencilo (24,74 g, 80,3 mmol), 6-terc-butil-8-fluoro-2H-ftalacin-1-ona (3,54 g, 16,1 mmol), Cs_2CO_3 (10,46 g, 32,1 mmol), CuI (4,61 g, 24,2 mmol) y N,N-dimetiletano-1,2-diamina (1,42 g, 16,1 mmol) en DMF (70 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 150 °C durante 4 h. Se enfrió la mezcla resultante a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se añadieron 200 ml de agua. Se separó la mezcla y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (200 ml \times 2). Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con agua (200 ml) y salmuera (200 ml). Se secó la solución con sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto resultante por cromatografía a través de gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 4/1), para dar éster de 2-bromo-6-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-bencilo (3,21 g, 45 %).
 15 RMN- H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 8,17$ (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), $7,71$ (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), $7,50-7,45$ (m, 2H), $7,36$ (s, 1H), $7,34$ (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), $5,17$ (s, 2H), $1,94$ (s, 3H), $1,42$ (s, 9H). CL-EM calculado para el $C_{21}H_{20}BrFN_2O_3$ (m/e) 446,06, observado = 447 y 449 $[M+1]^+$.

- En atmósfera de N_2 se disolvieron acetato de 2-bromo-6-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-bencilo (1,51 g, 3,39 mmol), bispinacolatodiboro (1,03 g, 4,06 mmol), KOAc (0,998 g, 10,7 mmol) y Pd(dppf) Cl_2 (0,277 g, 0,339 mmol) en DMSO seco (80 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 24 h. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (200 ml \times 2). Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (100 ml \times 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml \times 2) y salmuera (200 ml) y se secaron con sulfato sódico anhidro. Se filtró la solución y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía (éter de petróleo / acetato de etilo = 2/1), para dar éster de 2-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-bencilo de ácido acético (1,26 g, 75 %).
 25 RMN- H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 8,17$ (d, $J = 2,6, 2,4$ Hz, 1H), $7,95$ (dd, $J = 6,9, 2,2$ Hz, 1H), $7,49 - 7,44$ (m, 4H), $6,31$ (ancha s, 2H), $1,90$ (s, 3H), $1,42$ (s, 9H), $1,34$ (s, 12H). CL-EM calculado para el $C_{27}H_{32}BFN_2O_5$ (m/e) = 494,24, observado = 495 $[M+1]^+$.

6-terc-butil-2-(3-cloro-2-hidroximetil-fenil)-8-hidroximetil-2H-ftalacin-1-ona (intermedio 6)



Intermedio-6

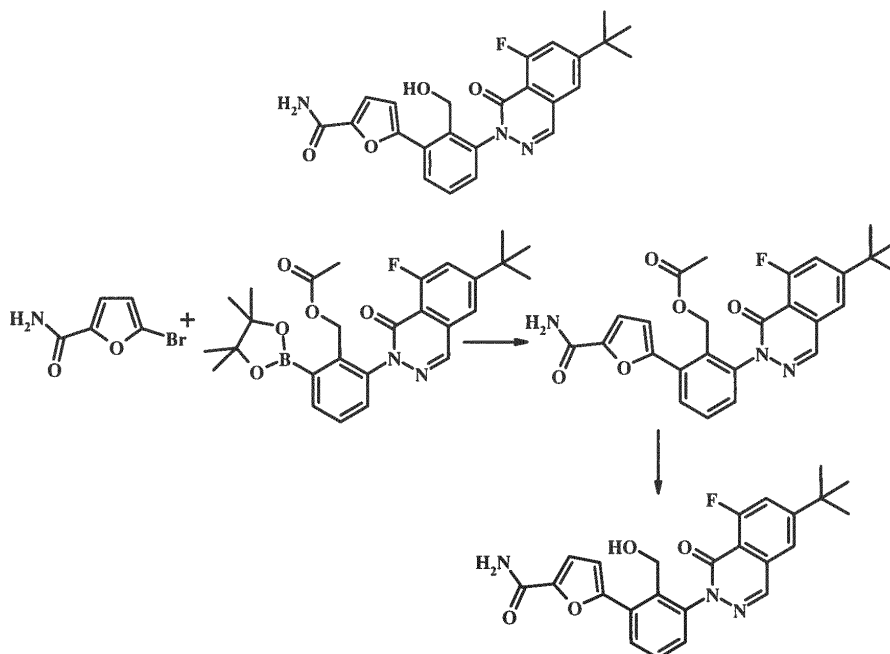
En un matraz de fondo redondo y 100 ml se añadieron 6-terc-butil-2-[3-cloro-2-(hidroximetil)fenil]-8-fluorftalacin-1(2H)-ona (671 mg, 1,86 mmol, obtenida de acuerdo con el documento US 2010/0222325), cianuro sódico (365 mg, 7,44 mmol) y DMSO (10 ml), formándose una suspensión ligeramente amarilla. Se agitó la mezcla a 80 °C durante 16 h. Se le añade más cantidad de cianuro sódico (182 mg, 3,72 mmol) y se sigue agitando la mezcla a 80°C durante 60 h. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo y agua. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó con sulfato sódico y se filtró. Se evaporaron los disolventes y se purificó el residuo por cromatografía de columna flash (220 g de gel de sílice, acetona del 0 al 40 % en heptano), para dar el 7-terc-butil-3-[3-cloro-2-(hidroximetil)fenil]-4-oxo-3,4-dihidroftalacina-5-carbonitrilo en forma de sólido amarillo (390 mg, rendimiento = 57 %).

En un matraz de fondo redondo y 250 ml se añadieron 7-terc-butil-3-[3-cloro-2-(hidroximetil)fenil]-4-oxo-3,4-dihidroftalacina-5-carbonitrilo (390 mg, 1,06 mmol) y tolueno (8 ml). Se enfrió la solución en un baño de hielo y se le añade el DIBAH en tolueno (2,33 ml, 2,33 mmol). Se agitó la mezcla en un baño de hielo durante 1 h, se diluyó con diclorometano y se inactivó con ácido clorhídrico 1 M. Se agitó la mezcla durante 10 minutos y se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó con sulfato sódico y se filtró. Se evaporaron los disolventes y se purificó el material en bruto por cromatografía de columna flash (120 g de gel de sílice, acetato de etilo del 0 al 35 % en heptano), para dar el 7-terc-butil-3-[3-cloro-2-(hidroximetil)fenil]-4-oxo-3,4-dihidroftalacina-5-carbaldehído (147 mg, 37,4 %) en forma de polvo ligeramente amarillo.

Se mezcla el anterior 7-terc-butil-3-[3-cloro-2-(hidroximetil)fenil]-4-oxo-3,4-dihidroftalacina-5-carbaldehído (147 mg, 0,396 mmol) con dicloroetano (5 ml) y metanol (5 ml), formándose una solución amarilla. Se le añade borhidruro sódico (27 mg, 0,714 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h. Se trató la mezcla con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con diclorometano. Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó con sulfato sódico. Después de la evaporación de los disolventes se purificó el residuo por cromatografía de columna flash (40 g de gel de sílice, acetato de etilo del 0 al 40 % en heptano), para dar 6-terc-butil-2-[3-cloro-2-(hidroximetil)fenil]-8-(hidroximetil)ftalacin-1(2H)-ona en forma de sólido ligeramente amarillo (39 mg, 26,4 %). CL-EM calculado para el $C_{20}H_{21}ClN_2O_3$ (m/e) = 372,12, observado = 371,1 (M-H, ES-).

Ejemplo 1 (Compuesto de referencia)

Amida del ácido 5-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-furan-2-carboxílico

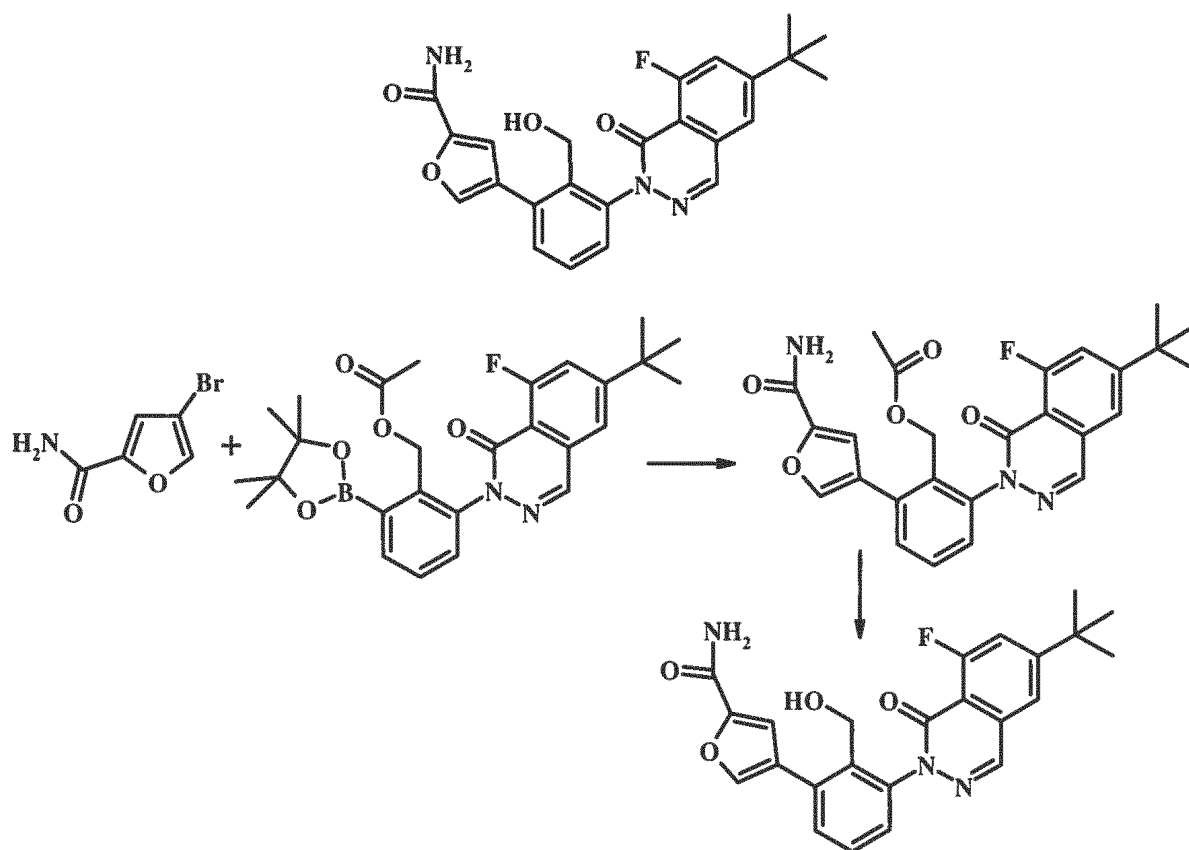


En un matraz de microondas se desgasifica con argón durante 3-5 min una suspensión de 5-bromofurano-2-carboxamida (200 mg, 1,05 mmol), acetato de 2-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-bencilo (intermedio 5, 1,04 g, 2,11 mmol), X-PHOS (50,2 mg, 0,105 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (48,2 mg, 0,052 mmol) y fosfato potásico (894 mg, 4,21 mmol) en dioxano (7 ml) y agua (0,7 ml). Se calentó la mezcla en un horno microondas a 125 °C durante 30 min. Se añadió agua y se extrajo dos veces la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó con sulfato sódico y se evaporó a sequedad. Se purificó el material bruto por cromatografía de columna flash (acetato de etilo en hexanos, gradiente hasta 100 % de acetato de etilo), para dar el acetato de 2-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-6-(5-carbamoil-furan-2-il)-bencilo (78,5 mg, 16 %).

A una solución del acetato anterior (78,5 mg, 0,164 mmol) en metanol (2 ml) se le añade carbonato potásico (4,5 mg, 0,033 mmol). Se agitó la mezcla en atmósfera de N₂ durante 5 h. Se le añade diclorometano y se lavó la mezcla con agua. Se extrajo la fase acuosa una vez con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y se concentran a sequedad. Se le añade acetato de etilo, se agitó la suspensión durante 5 min, se filtró el sólido y se secó, para dar la amida del ácido 5-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-furan-2-carboxílico (42 mg, 59 %). RMN-H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm = 1,38 (s, 9 H) 4,33 - 4,53 (m, 2 H) 4,66 - 4,92 (m, 1 H) 7,05 (d, J = 3,78 Hz, 1 H) 7,20 (d, J = 3,40 Hz, 1 H) 7,29 - 7,47 (m, 2 H) 7,50 - 7,63 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 13,41, 1,70 Hz, 1 H) 7,81 - 8,03 (m, 3 H) 8,52 (d, J = 2,64 Hz, 1 H); CL-EM calculado para el C₂₄H₂₂FN₃O₄ (m/e) 435,16, observado = 458 [M+Na]⁺.

Ejemplo 2 (Compuesto de referencia)

Amida del ácido 4-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-furan-2-carboxílico

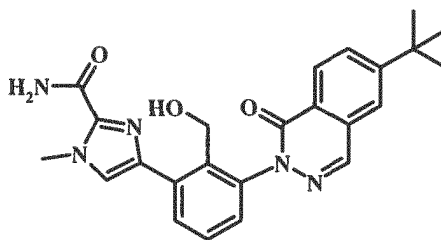


En un matraz de microondas se desgasifica por burbujeo de argón durante 5 min una suspensión de 4-bromofurano-2-carboxamida (150 mg, 0,79 mmol), acetato de 2-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzilo (intermedio 5, 468 mg, 0,95 mmol), X-PHOS (37,6 mg, 0,079 mmol), Pd₂(dba)₃ (36,1 mg, 0,040 mmol) y fosfato potásico (670 mg, 3,16 mmol) en dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml). Se calentó la mezcla en un horno de microondas a 125°C durante 30 min. Se añade agua y se extrajo la mezcla dos veces con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó con sulfato sódico y se evaporó a sequedad. Se purificó el material en bruto por cromatografía de columna flash (acetato de etilo en hexanos, gradiente lineal hasta el 100 % de EtOAc), para dar el acetato de 2-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-6-(5-carbamoylfuran-3-il)benzilo (273 mg, 0,572 mmol, rendimiento = 72,4 %).

A una solución del acetato anterior (262,6 mg, 0,55 mmol) en metanol (5 ml) se le añade el carbonato potásico (15,2 mg, 0,11 mmol). Se agitó la mezcla en atmósfera de N₂ durante 3,5 h. Se añade diclorometano (50 ml), se lavó la mezcla con agua, se secó con sulfato sódico y se concentra a sequedad. Se purificó el material en bruto por cromatografía de columna flash (acetato de etilo en hexanos, gradiente lineal hasta el 100 % de EtOAc), para dar la amida del ácido 4-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-furan-2-carboxílico (192 mg, 80 %). RMN-H¹ (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,36 - 1,62 (m, 9 H) 4,40 (ancha s, 2 H) 7,35 (dd, J=6,80, 2,64 Hz, 1 H) 7,44 - 7,64 (m, 5 H) 8,14 (d, J = 1,13 Hz, 4 H) 8,29 (d, J = 2,64 Hz, 1 H); CL-EM calculado para el C₂₄H₂₂FN₃O₄ (m/e) 435,16, observado = 436 [M+H]⁺.

Ejemplo 3 (Compuesto de referencia)

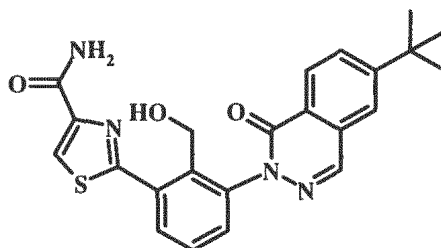
Amida del ácido 4-[3-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroxiometil-fenil]-1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico



5 Este compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1 usando amida del ácido 4-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico (intermedio 1) y éster de 2-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencilo de ácido acético (intermedio 4). Se obtiene el compuesto deseado en dos etapas (rendimiento = 33 %). RMN- H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,46 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,95 - 7,91 (m, 2H), 7,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,54 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 4,42 (ancha s, 2H), 4,14 (s, 3H), 1,46 (s, 9H). CL-EM calculado para el $C_{24}H_{25}N_5O_3$ (m/e) 431,20, observado = 432 $[M+1]^+$.

Ejemplo 4 (Compuesto de referencia)

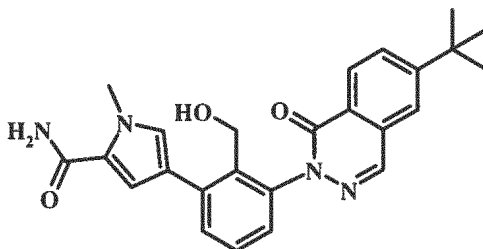
Amida del ácido 2-[3-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroxiometil-fenil]-tiazol-4-carboxílico



20 Este compuesto se preparó con el mismo método descrito en el ejemplo 1 usando amida del ácido 2-bromotiazol-4-carboxílico (intermedio 2) y éster de 2-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencilo de ácido acético (intermedio 4). Se obtiene el compuesto deseado en dos etapas (rendimiento = 25 %). RMN- H^1 (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 8,56 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,05-8,00 (m, 2H), 7,82 (dd, J = 1,8, 7,2 Hz, 1H), 7,61-7,58 (m, 2H), 4,54 - 4,45 (m, 2H), 1,41 (s, 9H). CL-EM calculado para el $C_{23}H_{22}N_4O_3S$ (m/e) 434,14, observado = 435 $[M+1]^+$.

Ejemplo 5 (Compuesto de referencia)

Amida del ácido 4-[3-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroxiometil-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico

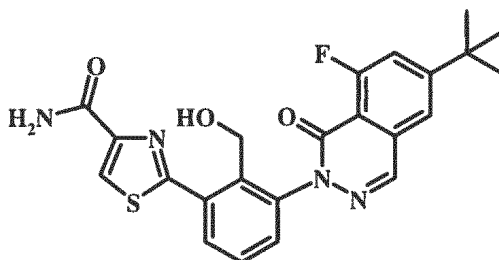


35 Este compuesto se preparó con el mismo método descrito en el ejemplo 1 usando amida del ácido 4-bromo-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (intermedio 3) y éster de 2-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencilo de ácido acético (intermedio 4). Se obtiene el compuesto deseado en dos etapas (rendimiento = 20 %). RMN- H^1 (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ = 8,54 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 1,8, 8,4 Hz, 1H), 7,48 - 7,45 (m, 2H), 7,28 - 7,23 (m, 2H), 7,08 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 1,41 (s, 9H). CL-EM calculado para el $C_{25}H_{26}N_4O_3$ (m/e) 430,20, observado = 431 $[M+1]^+$.

40

Ejemplo 6 (Compuesto de referencia)

Amida del ácido 2-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-tiazol-4-carboxílico



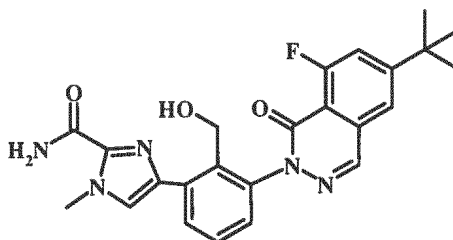
5

Este compuesto se preparó con el mismo método que se describe en el ejemplo 1 usando la amida del ácido 2-bromotiazol-4-carboxílico (intermedio 2) y el éster de 2-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencilo de ácido acético (intermedio 5). Se obtiene el compuesto deseado en dos etapas (rendimiento = 10 %). RMN- H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,94 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,88 - 7,79 (m, 2H), 7,66 - 7,63 (m, 2H), 4,61 - 4,52 (m, 2H), 1,46 (s, 9H). CL-EM calculado para el $C_{23}H_{21}FN_4O_3S$ 452,13, observado = 453 $[M+1]^+$.

10

Ejemplo 7 (Compuesto de referencia)

Amida del ácido 4-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetilfenil]-1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico



15

Este compuesto se preparó con el mismo método que se describe en el ejemplo 1 usando la amida del ácido 4-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico (intermedio 1) y éster de 2-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencilo de ácido acético (intermedio 5). Se obtiene el compuesto deseado en dos etapas (rendimiento = 12 %). RMN- H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,50 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,87 - 7,71 (m, 5H), 7,50 - 7,44 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 1,2, 7,8 Hz, 1H), 4,38 - 4,33 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 1,39 (s, 9H). CL-EM calculado para el $C_{24}H_{24}FN_5O_3$ (m/e) 449,19, observado = 450 $[M+1]^+$.

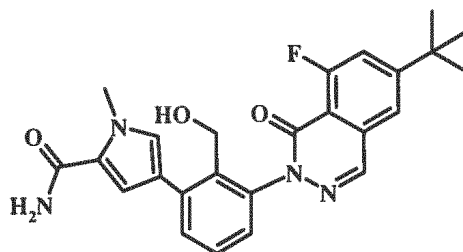
20

25

Ejemplo 8 (Compuesto de referencia)

Amida del ácido 4-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico

30



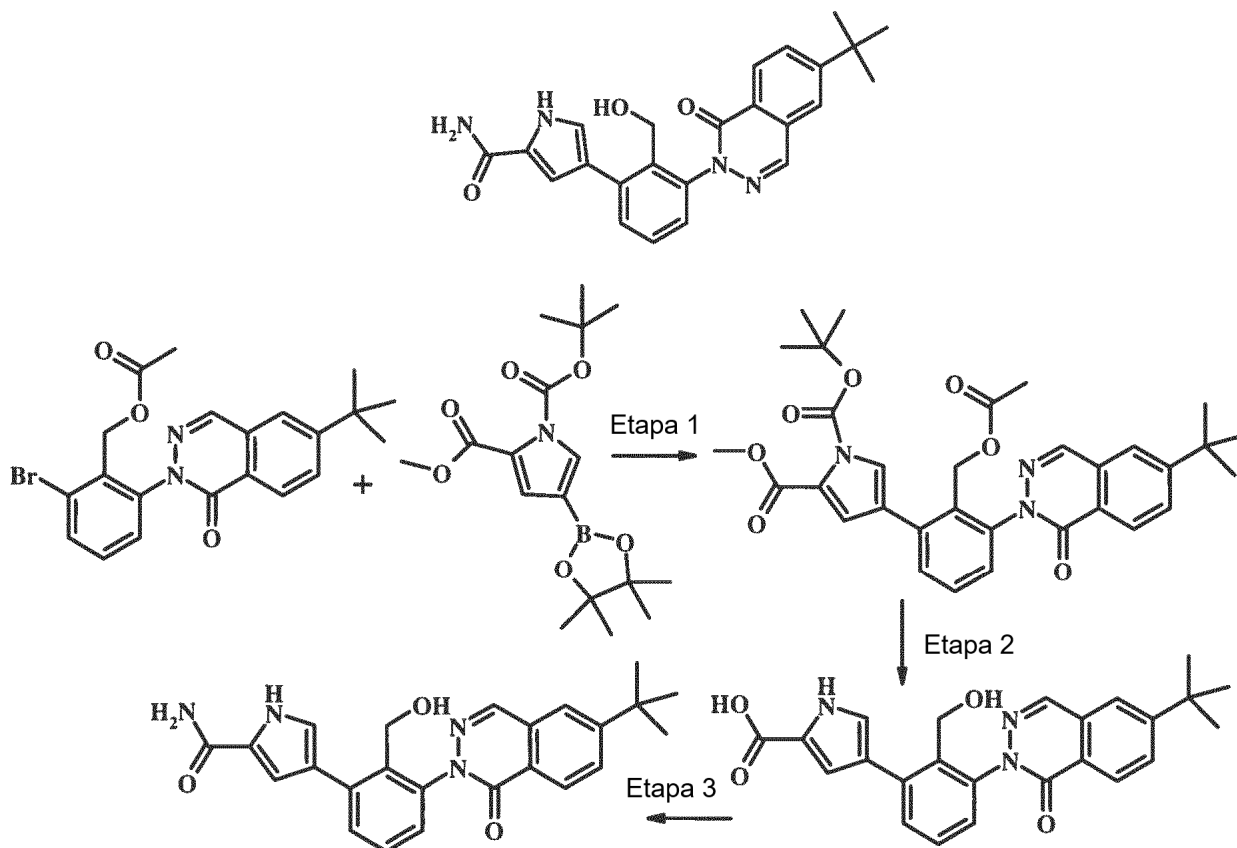
Este compuesto se preparó con el mismo método que se describe en el ejemplo 1 usando la amida del ácido 4-bromo-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (intermedio 3) y el éster de 2-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencilo de ácido acético (intermedio 5). Se preparó el compuesto deseado en dos etapas (rendimiento = 60 %). RMN- H^1 (300 MHz, d_6 -DMSO) δ = 8,49 - 8,48 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,73 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 7,44 - 7,42 (m, 3H), 7,25 - 7,23 (m, 2H), 7,06 (ancha s, 2H), 4,56 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,37 (s, 9H). CL-EM calculado para el $C_{25}H_{25}FN_4O_3$ (m/e) 448,19, observado = 449,1 $[M+H]^+$.

35

40

Ejemplo 9 (Compuesto de referencia)

Amida del ácido 4-[3-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirrol-2-carboxílico



5

Etapa 1: En atmósfera de N₂ se calentó a 100 °C durante 4 h una mezcla de éster de 2-bromo-6-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-bencilo de ácido acético (preparación descrita en el intermedio 4, 300 mg, 0,699 mmol), 4-(4,4,5,5-tetra-metil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirrol-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-metilo (270 mg, 0,769 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (171 mg, 0,21 mmol) y K₂CO₃ (289 mg, 2,19 mmol) en dioxano (15 ml) y agua (3 ml). Se concentra la mezcla a sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía a través de una columna de gel de sílice (se eluye con éter de petróleo / acetato de etilo en una proporción de 2/1), para dar el 4-[2-acetoximetil-3-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-fenil]-pirrol-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-metilo (160 mg, rendimiento = 40 %). CL-EM calculado para el C₃₂H₃₅N₃O₇ (m/e) = 573,25, observado = 473 [M-Boc+1]⁺.

10

15

Etapa 2: A una solución del 4-[2-acetoximetil-3-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-fenil]-pirrol-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-metilo (136 mg, 0,24 mmol) en 5 ml de dioxano y 5 ml de agua se le añade NaOH (40 mg) y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 h. Se concentra la mezcla a presión reducida. Se disolvió el residuo en 8 ml de agua y se acidifica con HCl 1 N a un pH de 3-4. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (5 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ y se concentran a presión reducida, para dar el ácido 4-[3-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirrol-2-carboxílico (99 mg, rendimiento = 100 %). CL-EM calculado para el C₂₄H₂₃N₃O₄ (m/e) 417,17, observado = 418 [M+1]⁺.

20

25

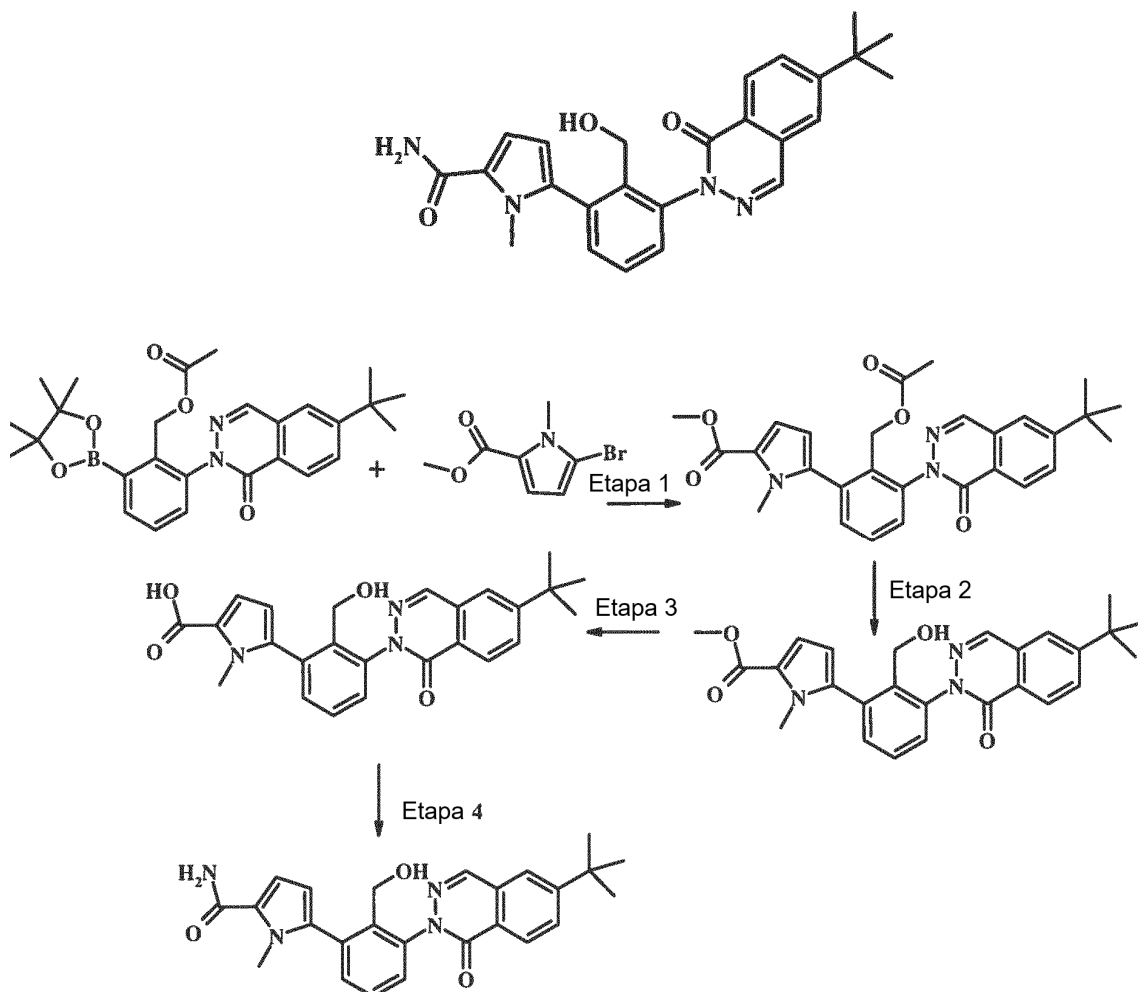
Etapa 3: Se añadieron HATU (104 mg, 0,27 mmol) y trietilamina (1 ml) a una solución del ácido 4-[3-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirrol-2-carboxílico (95 mg, 0,23 mmol) en THF seco (15 ml). Se hace burbujear amoníaco gaseoso a través de la solución durante 5 h. Se concentra la mezcla a presión reducida. Se purificó el residuo por CCF preparativa (éter de petróleo / acetato de etilo = 2/1), para dar la amida del ácido 4-[3-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirrol-2-carboxílico (25 mg, rendimiento = 26 %) en forma de sólido blanco. RMN-¹H (300 MHz, CD₃OD) δ = 8,43 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,98 - 7,92 (m, 2H), 7,52 - 7,39 (m, 2H), 7,26 - 7,19 (m, 2H), 7,03 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 1,38 (s, 9H). CL-EM calculado para el C₂₄H₂₄N₄O₃ (m/e) 416,18, observado = 417 [M+1]⁺.

30

Ejemplo 10 (Compuesto de referencia)

Amida del ácido 5-[3-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico

5



Etapa 1: En atmósfera de N_2 se calentó a $100\text{ }^\circ\text{C}$ durante 3 h una mezcla del éster de 2-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencilo de ácido acético (descrito en la preparación del intermedio 4, 300 mg, 0,63 mmol), 5-bromo-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (150 mg, 0,69 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (150 mg, 0,19 mmol) y K_2CO_3 (261 mg, 1,9 mmol) en dioxano (15 ml) y agua (3 ml). Se concentra la mezcla a sequedad. Se purificó el residuo por cromatografía a través de una columna de gel de sílice (se eluye con éter de petróleo / acetato de etilo en una proporción de 8:1 a 5:1), para dar el 5-[2-acetoximetil-3-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (237 mg, rendimiento = 77 %) en forma de líquido amarillo. CL-EM calculado para el $C_{28}H_{29}N_3O_5$ (m/e) = 487,21, observado = 997 $[2M+Na]^+$.

Etapa 2: Se agitó a temperatura ambiente durante 48 h una mezcla del 5-[2-acetoximetil-3-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (237 mg, 0,486 mmol) en una solución saturada de $NH_3/MeOH$ (20 ml). Se concentra la mezcla a sequedad, para dar el 5-[3-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (150 mg, rendimiento = 68 %) en forma de sólido amarillo. CL-EM calculado para el $C_{26}H_{27}N_3O_4$ (m/e) = 445,20, observado = 913 $[2M+Na]^+$.

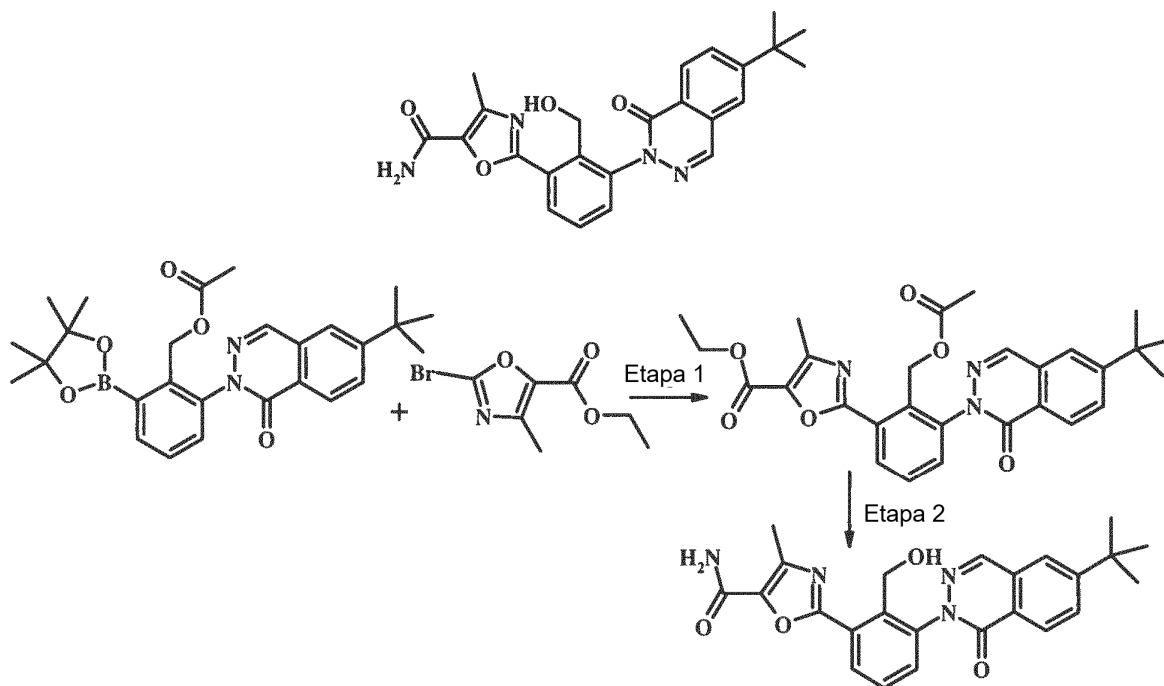
Etapa 3: Se añade agua (5 ml) a una solución del 5-[3-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (150 mg, 0,337 mmol) en dioxano (5 ml). Se agitó la mezcla durante 5 min y se le añade $NaOH$ (40 mg). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h. Se concentra la mezcla a presión reducida. Se extrajo el residuo con éter de dietilo (5 ml \times 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 y se concentran a presión reducida, para dar el ácido 5-[3-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (113 mg, rendimiento = 78 %) en forma de sólido amarillo. CL-EM calculado para el $C_{25}H_{25}N_3O_4$ (m/e) = 431,18, observado = 885 $[2M+23]^+$.

Etapa 4: Se añade el HATU (110 mg, 0,288 mmol) a una solución del ácido 5-[3-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (113 mg, 0,262 mmol) en THF seco (15 ml). Se hace burbujear

amoníaco gaseoso a través de la solución. Se agitó la mezcla con NH₃ (g) a temperatura ambiente durante 16 h. Se concentra la mezcla a presión reducida. Se purificó el residuo por HPLC preparativa, para dar la amida del ácido 5-[3-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (25 mg, rendimiento = 22 %) en forma de sólido blanco. RMN-H¹ (300 MHz, CD₃OD) δ = 8,42 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,02 - 7,90 (m, 2H), 7,54 - 7,35 (m, 2H), 7,24 - 7,13 (m, 2H), 7,02 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 1,37 (s, 9H). CL-EM calculado para el C₂₅H₂₆N₄O₃ (m/e) = 430,20, observado = 883 [2M+Na]⁺.

Ejemplo 11 (Compuesto de referencia)

10 Amida del ácido 2-[3-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-4-metil-oxazol-5-carboxílico

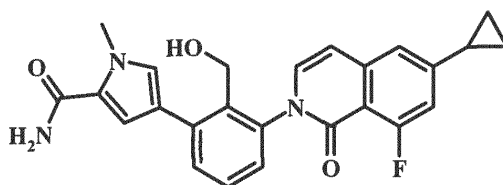


15 Etapa 1: En atmósfera de N₂ se disolvieron el éster de 2-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetra-metil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencilo de ácido acético (preparación descrita en el intermedio 4, 72 mg, 0,153 mmol), 2-bromo-4-metil-oxazol-5-carboxilato de etilo (34 mg, 0,146 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (36 mg, 0,0438 mmol) y K₂CO₃ (61 mg, 0,438 mmol) en dioxano/H₂O (5:1, 6 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 100 °C durante aproximadamente 1,5 h. Se retiró el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 2:1), para dar éster etílico de ácido 2-[2-acetoximetil-3-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-fenil]-4-metil-oxazol-5-carboxílico.

25 Etapa 2: Se disolvió el anterior éster etílico de ácido 2-[2-acetoximetil-3-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-fenil]-4-metil-oxazol-5-carboxílico en 10 ml de NH₃/MeOH. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante dos días. Se retiró el disolvente a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1), para dar la amida del ácido 2-[3-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-4-metil-oxazol-5-carboxílico (47 mg, rendimiento = 68 % en dos etapas) en forma de sólido blanco. RMN-H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,57 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 2,1, 8,4 Hz, 1H), 8,06 - 8,00 (m, 2H), 7,66 - 7,58 (m, 2H), 4,73 - 4,57 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,41 (s, 9H). CL-EM calculado para el C₂₄H₂₄N₄O₄ (m/e) = 432,18, observado = 433 [M+H]⁺.

Ejemplo 12 (Compuesto de referencia)

35 Amida del ácido 4-[3-(6-ciclopropil-8-fluoro-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico



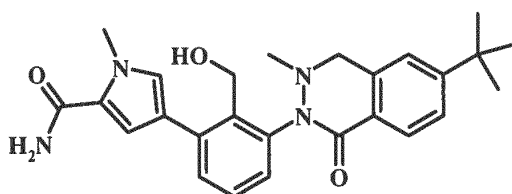
Etapa 1: Se disolvió 1-(4-bromo-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2,2,2-trifluoretanona (5,0 g, 19,5 mmol) en hidróxido amónico (72,5 ml, solución acuosa al 29,4 %) y se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Se ajusta el pH de la solución a 7 con HCl 2 N. Se recoge el sólido precipitado por filtración. Se lavó el sólido con agua y se secó a presión reducida a 50 °C durante una noche. Se extrajo la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se concentra la fase orgánica con vacío, formándose más cantidad de sólido. Se reúnen el sólido de la filtración y el de la extracción, para dar la amida del ácido 4-bromo-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (3,2 g, 81 %) en forma de sólido blanco: CL-EM (ESI) hallado $[M+H]^+$ = 203 y 205.

Etapa 2: En un tubo de microondas de 25 ml de capacidad se añadieron bis(pinacolato)diboro (2,5 g, 9,85 mmol), 4-bromo-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida (1,0 g, 4,93 mmol) y acetato potásico (1,45 g, 14,8 mmol). Se le añade bis(dibencilidenoacetona)paladio (142 mg, 246 μ moles) y después X-phos (235 mg, 493 μ moles). Se añade 1,4-dioxano (10,0 ml), formándose una solución negra. Se sella el tubo y se purga la mezcla con argón durante 10 min. Se calentó la mezcla de reacción a 65 °C y se agitó durante 18 h. Se vierte la mezcla de reacción en bruto sobre 100 ml de H₂O y se extrajo con acetato de etilo (4 x 100 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentra con vacío. Se purificó el material en bruto por cromatografía de columna flash (gel de sílice, 150 g, gradiente de acetato de etilo del 5 al 50 % en hexanos). Se concentra con vacío, para dar la amida del ácido 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-2-carboxílico (973 mg, 79 %) en forma de espuma ligeramente amarilla. CL-EM (ESI) hallado $[M+H]^+$ = 251.

Etapa 3: En un vial de microondas de 10 ml de capacidad se añadieron 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-2-carboxamida (100 mg, 400 μ mol, 1,00 equiv.), 2-(3-cloro-2-(hidroximetil)fenil)-6-ciclo-propil-8-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona (137 mg, 400 μ mol, 1,00 equiv.), X-phos (19,1 mg, 40,0 μ mol, 0,1 equiv.), Pd₂(dba)₃ (18,3 mg, 20,0 μ mol, 0,05 equiv.) y fosfato potásico tribásico (212 mg, 1,00 mmol, 2,50 equiv.), después el 1,4-dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml), formándose una suspensión de color marrón oscuro. Se agitó la mezcla de reacción y al mismo tiempo se purga con argón durante 10 min. Se calentó la solución en un horno de microondas a 125 °C durante 30 min. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con 50 ml de diclorometano y se extrajo con agua. Se concentra la fase acuosa con vacío. Se purificó el material en bruto por cromatografía de columna flash (gel de sílice, gradiente de [diclorometano:metanol: hidróxido amónico acuoso = 60:10:1] del 25 al 50 % en diclorometano), para dar la amida del ácido 4-[3-(6-ciclo-propil-8-fluor-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (25,9 mg, 15 %) en forma de sólido blanco: CL-EM (ESI) hallado $[M+H]^+$ = 432.

Ejemplo 13 (Compuesto de referencia)

Amida del ácido 4-[3-(6-terc-butil-3-metil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico



Etapa 1: En un matraz de fondo redondo de 100 ml de capacidad se añadieron 6-terc-butil-2-(3-cloro-2-(hidroximetil)fenil)-3-metil-3,4-dihidroftalacin-1(2H)-ona (500 mg, 1,39 mmol, 1,00 equiv.), anhídrido acético (711 mg, 657 μ l, 6,97 mmol, 5 equiv.) y piridina (331 mg, 338 μ l, 4,18 mmol, 3 equiv.) con diclorometano (10,0 ml), formándose una solución incolora. Se calentó la mezcla de reacción a 45 °C y se agitó durante 8 h. Se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 48 h. Se concentra la mezcla de reacción bruta en vacío, formándose un aceite marrón. Se purificó el material bruto por cromatografía de columna flash (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo del 20 al 30 % en hexanos), para dar el acetato de 2-(6-terc-butil-3-metil-1-oxo-3,4-dihidroftalacin-2(1H)-il)-6-clorobencilo (489 mg, 88 %): RMN-H¹ (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,37 (s, 9 H) 2,03 (s, 3 H) 2,62 (s, 3 H) 4,45 (s, 2 H) 5,33 (s, 2 H) 7,23 (d, J = 1,51 Hz, 1 H) 7,35 - 7,39 (m, 2 H) 7,43 - 7,52 (m, 2 H) 8,03 (d, J = 8,31 Hz, 1 H).

Etapa 2: En un matraz de 2 bocas y 50 ml de capacidad, equipado con un condensador y un termómetro, y conectado a un balón de argón, se añadieron acetato de 2-(6-terc-butil-3-metil-1-oxo-3,4-dihidroftalacin-2(1H)-il)-6-clorobencilo (489 mg, 1,22 mmol, 1,00 equiv.), bis(pinacolato)diboro (619 mg, 2,44 mmol, 2 equiv.) y 1,4-dioxano (20,0 ml), formándose una solución incolora. Se agitó hasta que se disolvió todo. Se somete la mezcla a vacío y se rellena con argón, tres veces y se le añade acetato potásico (359 mg, 3,66 mmol, 3 equiv.). Se le añade bis(dibencilidenoacetona)paladio (35,1 mg, 61,0 μ mol, 0,05 equiv.). Se le añade el X-phos (58,1 mg, 122 μ mol, 0,1 equiv.). Se somete la mezcla a vacío y se rellena con argón, tres veces. Se calentó la mezcla de reacción a 65 °C y se agitó durante 18 h. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se vierte sobre 50 ml de H₂O y se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se lavaron con salmuera. A la fase orgánica se le añade carbón decolorante. Se agitó la solución durante 5 min. Se filtró la solución a través de Celite y se concentra al vacío. Se purificó el material en bruto por cromatografía de columna flash (gel de sílice, acetato de etilo

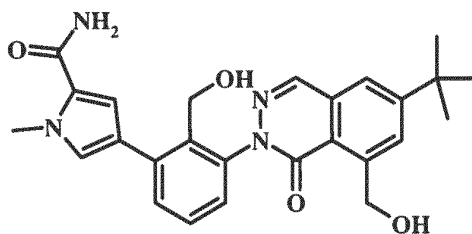
al 25 % en hexanos), para dar el acetato de 2-(6-terc-butil-3-metil-1-oxo-3,4-dihidroftalacin-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo (518 mg, 82 %): RMN- H^1 (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,35 (d, J = 9,44 Hz, 2H) 1,99 (s, 3H) 2,62 (s, 3H) 4,44 (ancha s, 2H) 5,44 (s, 2H) 7,22 (d, J = 1,51 Hz, 1H) 7,36 - 7,58 (m, 3H) 7,87 (dd, J = 7,18, 1,89 Hz, 1H) 8,04 (d, J = 8,31 Hz, 1H).

Etapa 3: En un vial de microondas de 10 ml se añadieron 4-bromo-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida (82,5 mg, 406 μ mol, 1,00 equiv.), [preparada en el ejemplo 12, etapa 1], acetato de 2-(6-terc-butil-3-metil-1-oxo-3,4-dihidroftalacin-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo (200 mg, 406 μ mol, 1,00 equiv.), X-phos (19,4 mg, 40,6 μ moles, 0,10 equiv.), fosfato potásico tribásico (259 mg, 1,22 mmol, 3,00 equiv.), 1,4-dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml), formándose una suspensión de color marrón oscuro. Se agitó la mezcla de reacción al tiempo que se purga con argón durante 10 min. Se calentó la mezcla de reacción en el horno de microondas a 125 °C durante 30 min. Se diluyó la mezcla de reacción con 50 ml de diclorometano y se secó (MgSO₄). Se concentra con vacío. Se purificó el material en bruto por cromatografía de columna flash (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo del 20 al 100 % en hexanos), para dar el acetato de 2-(6-terc-butil-3-metil-1-oxo-3,4-dihidroftalacin-2(1H)-il)-6-(5-carbamoil-1-metil-1H-pirrol-3-il)bencilo (31 mg, 16 %): RMN- H^1 (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,37 (s, 9H) 1,98 (s, 3H) 2,68 (s, 3H) 3,99 (s, 2H) 5,28 (s, 2H) 6,72 (d, J = 1,89 Hz, 1H) 6,84 - 6,94 (m, 1H) 7,23 (d, J = 1,51 Hz, 1H) 7,27 - 7,52 (m, 5H) 7,61 (s, 1H) 8,04 (d, J = 7,93 Hz, 1H).

Etapa 4: Al acetato de 2-(6-terc-butil-3-metil-1-oxo-3,4-dihidroftalacin-2(1H)-il)-6-(5-carbamoil-1-metil-1H-pirrol-3-il)bencilo (31 mg, 63,4 μ mol, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano se le añade NaOH (1,0 M (acuoso), 1,0 ml, 1,00 mmol, 15,8 equiv.). Se calentó la mezcla de reacción a 60 °C durante 4 h. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente. Se diluyó la solución con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y diclorometano. Se separan las fases. Se extrajo la fase acuosa una vez con diclorometano. Se reúnen los extractos orgánicos y se secaron con MgSO₄. Se filtró la solución. Se concentra con vacío, para dar la amida del ácido 4-[3-(6-terc-butil-3-metil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (28 mg, 99 %): RMN- H^1 (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,26 - 1,40 (m, 9H) 2,56 (s, 3H) 3,95 (s, 3H) 4,53 (ancha s, 2H) 5,23 (s, 2H) 6,93 (d, J = 1,89 Hz, 1H) 7,14 (d, J = 1,89 Hz, 1H) 7,24 - 7,38 (m, 3H) 7,39 - 7,53 (m, 1H) 7,64 (dd, J = 5,67, 3,40 Hz, 1H) 8,01 (d, J = 8,31 Hz, 1H). CL-EM (ESI) hallado $[M+H]^+ = 447$.

Ejemplo 14 (Compuesto de referencia)

Amida del ácido 4-[3-(6-terc-butil-8-hidroximetil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico

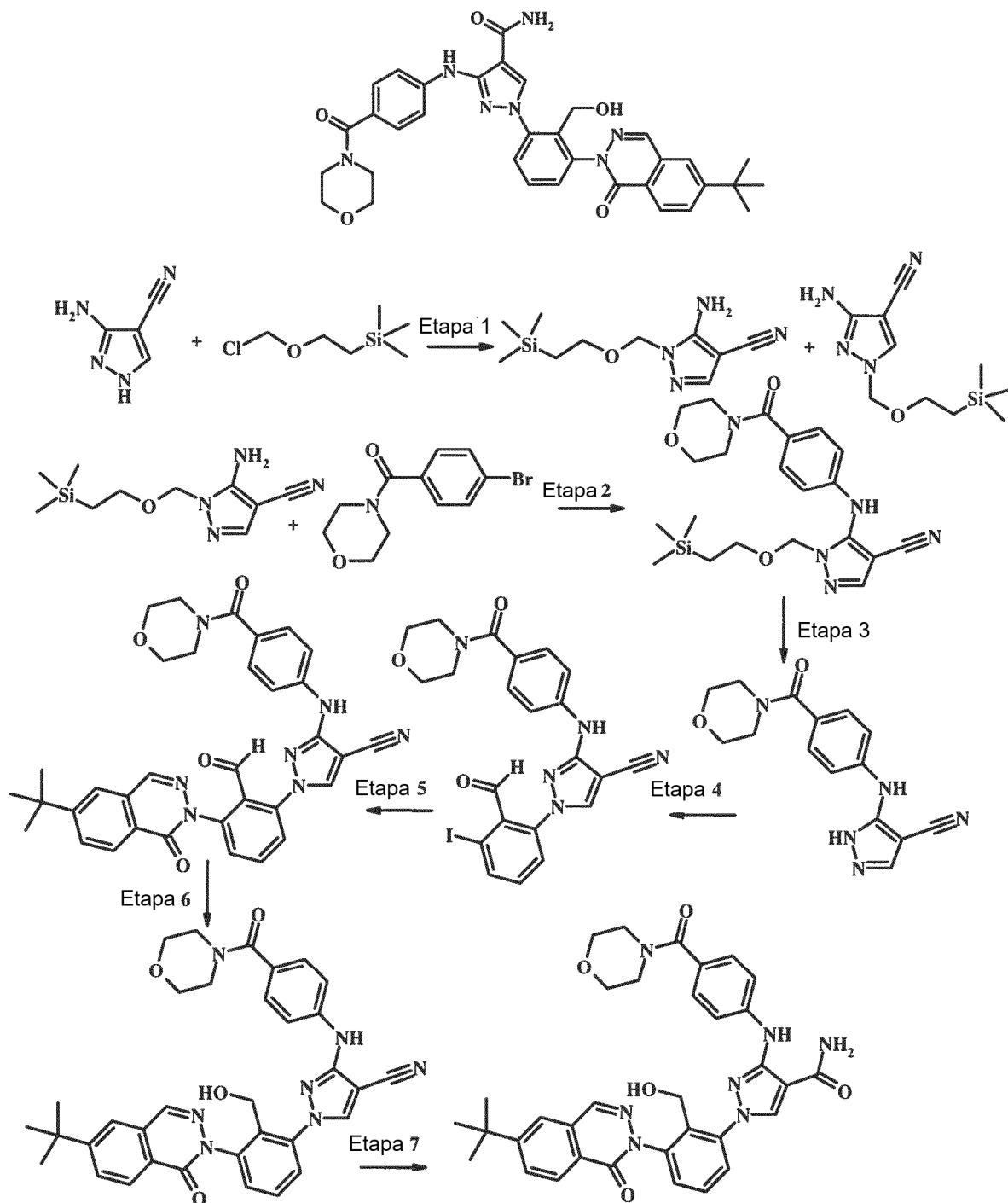


En un tubo de 15 ml se añadieron 6-terc-butil-2-[3-cloro-2-(hidroximetil)fenil]-8-(hidroxi-metil)ftalacin-1(2H)-ona (39 mg, 0,105 mmol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-2-carboxamida (26,2 mg, 0,105 mmol, preparada a partir del intermedio 3 y bis(pinacolato)diboro, en las mismas condiciones de la formación del borato descritas en la obtención del intermedio 4), X-Phos (4,99 mg, 0,0105 mmol) y tris-fosfato potásico (55,5 mg, 0,262 mmol). Se añadieron dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml) y después se le añade Pd₂(dba)₃ (4,79 mg, 0,00523 mmol). Se purga la mezcla con argón y se calentó a 125 °C con agitación durante 30 minutos. Se le añade más cantidad de Pd₂(dba)₃ (6,0 mg, 0,00655 mmol) y se sigue agitando la mezcla a 125 °C durante 30 minutos. Se extrajo la mezcla con diclorometano y agua. Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó con sulfato sódico. Se evaporaron los disolventes y se purificó el residuo por cromatografía de columna flash (12 g de gel de sílice, metanol del 0 al 10 % en diclorometano). Se sigue purificando la fracción deseada por CCF preparativa (gel de sílice, diclorometano/metanol/hidróxido amónico = 90/10/1), para dar la amida del ácido 4-[3-(6-terc-butil-8-hidroxi-metil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico en forma de polvo ligeramente amarillo (7,6 mg, rendimiento = 15,8 %). CL-EM calculado para el C₂₆H₂₈N₄O₄ (m/e) = 460,21, observado = 459,0 (M-H, ES-). RMN- H^1 (300 MHz, CDCl₃).

Ejemplo 15(Compuesto de referencia)

Amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenil-amino]-1H-pirazol-4-carboxílico

5



Etapa 1: Se disolvió 3-amino-1H-pirazol-4-carbo-nitrilo (10 g, 92,5 mmol) en 100 ml de DMF y se agitó la solución a 0 °C. Se le añade en porciones pequeñas hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 7,4 g, 185 mmol). Se agitó la mezcla durante 30 minutos y se le añade (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (pureza = 90 %, 17,1 g, 92,5 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h y se extrajo con cloroformo y una solución acuosa de cloruro amónico. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentra. Se purificó el residuo por cromatografía flash en columna ISCO (220 g de gel de sílice, acetato de etilo del 5 al 40 % en hexanos en 25 minutos). Se concentran las fracciones que tienen una R_f ligeramente más grande como componente mayor y se cristalizan en acetato de etilo al 7 % en hexanos, formándose un compuesto puro cristalino blanco de 1N-trimetilsililetoximetil-5-amino-4-cianopirazol (3,75 g). Se concentran las fracciones de una R_f ligeramente más

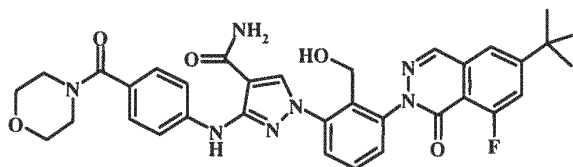
- pequeña como componente mayor y se cristalizan en acetato de etilo al 4 % en hexanos, formándose un compuesto puro cristalino de 1N-trimetilsililetoximetil-3-amino-4-cianopirazol (3,50 g). Se reúnen las aguas madres y las fracciones que contienen ambos componentes y se concentran, para dar una mezcla (7,4 g, rendimiento total de este etapa = 67 %). Para el 1N-trimetilsililetoximetil-5-amino-4-cianopirazol: CL-EM calculado para el $C_{10}H_{18}N_4OSi$ (m/e) = 238,12, observado = 237,2 (M-H, ES-); RMN- H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 0,00 (s, 9 H), 0,82 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 3,53 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 5,24 (s, 2 H) 6,80 (s, 2 H) 7,58 (s, 1 H); Para el 1N-trimetilsililetoximetil-3-amino-4-ciano-pirazol: RMN- H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 0,00 (s, 9 H), 0,83 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 3,51 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 5,15 (s, 2 H), 5,65 (s, 2 H), 8,28 (s, 1 H).
- 5 Etapa 2: Se disolvieron 5-amino-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo de la etapa 1 (476 mg, 2,0 mmol) y (4-bromofenil)(morfolino)metanona (539 mg, 2,0 mmol, obtenida a partir de cloruro de 4-bromobenzoílo y morfolina) en tolueno caliente (10 ml) y se añaden carbonato de cesio (976 mg, 3,0 mmol) y después tolueno (4 ml). Se desgasifica la mezcla con argón y se añade bis-(tri-terc-butilfosfina)paladio (102 mg, 0,2 mmol). Se sella el recipiente que contiene la mezcla y se agitó a 120 °C durante 5 h. Se filtró la mezcla y se enjuagó con acetato de etilo (60 ml). Se extrajo la fase orgánica con acetato de etilo y agua. Se secó la fase orgánica con sulfato sódico, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía flash en columna ISCO usando 50 g de gel de sílice y acetato de etilo (que contiene un 8 % de metanol) del 5 al 50 % en hexanos en 15 minutos, formándose una fracción deseada que cristaliza en éter y hexanos, para dar un material cristalino blanco de 5-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-1-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (631 mg, rendimiento = 74,1 %). CL-EM calculado para el $C_{21}H_{29}N_5O_3Si$ (m/e) = 427,20, observado = 428,0 (M+H, ES+); RMN- H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 0,02 (s, 9 H), 0,95 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 3,61 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,50 - 3,80 (m, 8 H), 5,44 (s, 2 H), 6,57 (ancha s, 1 H), 7,02 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,68 (s, 1 H).
- 10 Etapa 3: Se disolvió 5-(4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (880 mg, 2,06 mmol) en 40 ml de etanol. Se le añade ácido clorhídrico (2 N) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Pasadas 16 h a temperatura ambiente, el análisis CL-EM indica la existencia de un 60 % del material deseado y un 40 % de material de partida que no ha reaccionado. Se calentó la mezcla a 65 °C y se agitó durante 2 h. El análisis por CL-EM indica que se ha consumido todo el material de partida y la formación del producto deseado. Se trata la mezcla con una solución de hidróxido sódico (4 g de NaOH en 40 ml de agua) en un baño de hielo. Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo, dos veces (350 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó con sulfato sódico. En el análisis por CCF se observa una mancha nítida. Se evaporaron los disolventes y se tritura el residuo con éter seco, para dar el 5-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenil-amino]-1H-pirazol-4-carbonitrilo en forma de sólido blanco (530 mg, rendimiento = 86,6 %). El RMN- H^1 es coherente con la estructura deseada. El análisis por CL-EM es nítido y consistente con el peso molecular deseado. CL-EM calculado para el $C_{15}H_{15}N_5O_2$ (m/e) = 297,12, observado = 298,0 (M+H, ES+).
- 15 Etapa 4: Se disolvió terc-butóxido potásico (68 mg, 0,60 mmol) en 3 ml de DMSO y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se le añade 5-(4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (150 mg, 0,505 mmol) y se agitó la mezcla durante 5 minutos. Se le añade el 2-fluoro-6-yodobenzaldehído (378 mg, 1,51 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo y agua. Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó. Se evaporaron los disolventes. Se tritura el residuo con acetato de etilo. Se filtró el sólido, recogiendo 71 mg de sólido blanco mate. El análisis por CCF del sólido blanco y el análisis por CL-EM indican un material puro. Se concentra el líquido filtrado, se disolvió en diclorometano y se purificó por cromatografía flash en columna ISCO usando 24 g de gel de sílice y metanol del 0 al 5 % en diclorometano en 15 minutos, formándose 58 mg de un sólido rosa pálido. Ambos sólidos aislados arrojan los mismos resultados en los análisis CCF y CL-EM que el deseado 1-(2-formil-3-yodo-fenil)-3-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1H-pirazol-4-carbonitrilo (rendimiento = 48,5 %). CL-EM calculado para el $C_{22}H_{18}N_5O_3I$ (m/e) = 527,05, observado = 526,0 (M-H, ES-); RMN- H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 3,52-3,85 (m, 8H), 6,60 (ancha s, 1H), 7,33 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38-7,49 (m, 4H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 9,93 (ancha s, 1H).
- 20 Etapa 5: Se mezclan 1-(2-formil-3-yodofenil)-3-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (71 mg, 0,135 mmol), 6-terc-butilftalacin-1(2H)-ona (27,2 mg, 0,135 mmol), yoduro cuproso (25,6 mg, 0,135 mmol), bicarbonato sódico (22,6 mg, 0,269 mmol) y 2 ml de DMSO. Se desgasificó a fondo la mezcla con argón y se agitó en un baño de aceite precalentado a 100 °C. Pasada 1 h se extrajo la mezcla con diclorometano y agua. Se secó la fase orgánica con sulfato sódico y se filtró. Se evaporaron los disolventes y se purificó el residuo por cromatografía de columna flash (12 g de gel de sílice, metanol del 0 al 5 % en diclorometano), para dar el 1-(3-(6-terc-butil-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)-2-formilfenil)-3-[4-(morfolina-4-carbonil)fenilamino]-1H-pirazol-4-carbonitrilo en forma de sólido rosa pálido (34 mg, rendimiento = 42 %). CL-EM calculado para el $C_{34}H_{31}N_7O_4$ (m/e) = 601,24, observado = 602,1 (M+H, ES+); RMN- H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 1,45 (s, 9 H), 3,68 (m. a., 8 H), 6,68 (ancha s, 1 H), 7,39 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,46 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,57 (dd, J = 8,0, 1,1Hz, 1 H), 7,65 - 7,74 (m, 1 H), 7,74 - 7,81 (m, 2 H), 7,93 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,40 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,47 (ancha s, 1 H), 9,90 (ancha s, 1 H).
- 25 Etapa 6: Se disolvió el 1-(3-(6-terc-butil-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)-2-formilfenil)-3-[4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino]-pirazol-4-carbonitrilo (53 mg, 0,0875 mmol) en 6 ml de diclorometano y 2 ml de metanol. Se le añade gota a gota una solución de borhidruro sódico (8,28 mg, 0,219 mmol) en agua (0,5 ml) y metanol (1,0 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis por CL-EM indica que el producto deseado es puro. Se concentra la
- 30
35
40
45
50
55
60
65

mezcla a sequedad y se extrajo con diclorometano y agua. Se secó la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra, para dar 1-[3-(6-terc-butil-1-oxoftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil]-3-[4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino]-1H-pirazol-4-carbonitrilo puro deseado (52,8 mg, rendimiento = 100 %). CL-EM calculado para el $C_{34}H_{33}N_7O_4$ (m/e) = 603,26, observado = 604,1 (M+H, ES+); RMN- H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 1,47 (s, 9 H), 3,61 - 3,77 (m, 8 H), 4,35 (ancha s, 2 H), 6,59 (ancha s, 1 H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,67 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1 H), 7,97 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1 H), 8,39 (d, J=0,5 Hz, 1 H), 8,48 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,79 (s, 1 H).

Etapa 7: Se disolvió 1-[3-(6-terc-butil-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil]-3-[4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino]-1H-pirazol-4-carbonitrilo (52 mg, 0,0861 mmol) en 4 ml de THF y 0,4 ml de agua. Se le añade el tris(dimetilfosfinito)hidroplatino de hidrógeno (CAS n.º 173416-05-2, 3 mg, eq. = 8 %). Se calentó la mezcla a reflujo durante 1 h. El análisis por CCF indica que todo el material de partida se ha consumido. El análisis por CL-EM indica que el producto puro formado tiene el peso molecular correcto. Se concentra la mezcla a sequedad, se disolvió en diclorometano, se secó con sulfato sódico y se filtró. Después de la evaporación de los disolventes se purificó el residuo por cromatografía de columna flash (24 g de gel de sílice, metanol del 0 al 5 % en diclorometano en 16 minutos), para dar la amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenil-amino]-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de sólido blanco (41 mg, rendimiento = 76,6 %). CL-EM calculado para el $C_{34}H_{35}N_7O_5$ (m/e) 621,27, observado = 622,1 (M+H, ES+); RMN- H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 1,41 (s, 9 H) 3,41 - 3,71 (m, 8 H), 4,37 (ancha s, 2 H), 4,74 (ancha s, 1 H), 7,36 (d, J=6,3 Hz, 3 H), 7,49 - 7,71 (m, 5 H), 7,80 (ancha s, 1 H), 8,04 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 8,25 (d, J=6,6 Hz, 1 H), 8,56 (ancha s, 2 H), 9,44 (ancha s, 1 H).

Ejemplo 16

Amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1H-pirazol-4-carboxílico



Este compuesto se preparó con el mismo método descrito en el ejemplo 15 (etapas 5, 6 y 7 del ejemplo 15) usando 6-terc-butil-8-fluoro-2H-ftalacin-1-ona (obtenida de acuerdo con el documento US 2010/0222325).

Se mezclan 1-(2-formil-3-yodofenil)-3-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (115 mg, 0,218 mmol), 6-terc-butil-8-fluorftalacin-1(2H)-ona (48 mg, 0,218 mmol), yoduro cuproso (41,5 mg, 0,218 mmol) y bicarbonato sódico (36,6 mg, 0,436 mmol) en 2 ml de DMSO. Se desgasifica a fondo la mezcla con argón y se agitó durante 1 h en un baño de aceite precalentado a 100 °C. Se extrajo la mezcla con diclorometano y agua. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó con sulfato sódico y se filtró. Se evaporaron los disolventes y se purificó el residuo por cromatografía de columna flash usando 24 g de gel de sílice y metanol del 0 al 5 % en diclorometano en 16 minutos, para dar 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-formil-fenil]-3-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenil-amino]-1H-pirazol-4-carbonitrilo en forma de sólido rosa pálido (54 mg, rendimiento = 40 %). CL-EM calculado para el $C_{34}H_{30}FN_7O_4$ (m/e) = 619,23, observado = 620,0 (M+H, ES+); RMN- H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 1,43 (s, 9 H), 3,56-3,76 (m, 8 H), 6,61 (ancha s, 1 H), 7,40 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,46 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,52 (dd, J = 12,4, 1,8 Hz, 1 H), 7,55 - 7,59 (m, 2 H), 7,64 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,78 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 9,97 (s, 1 H).

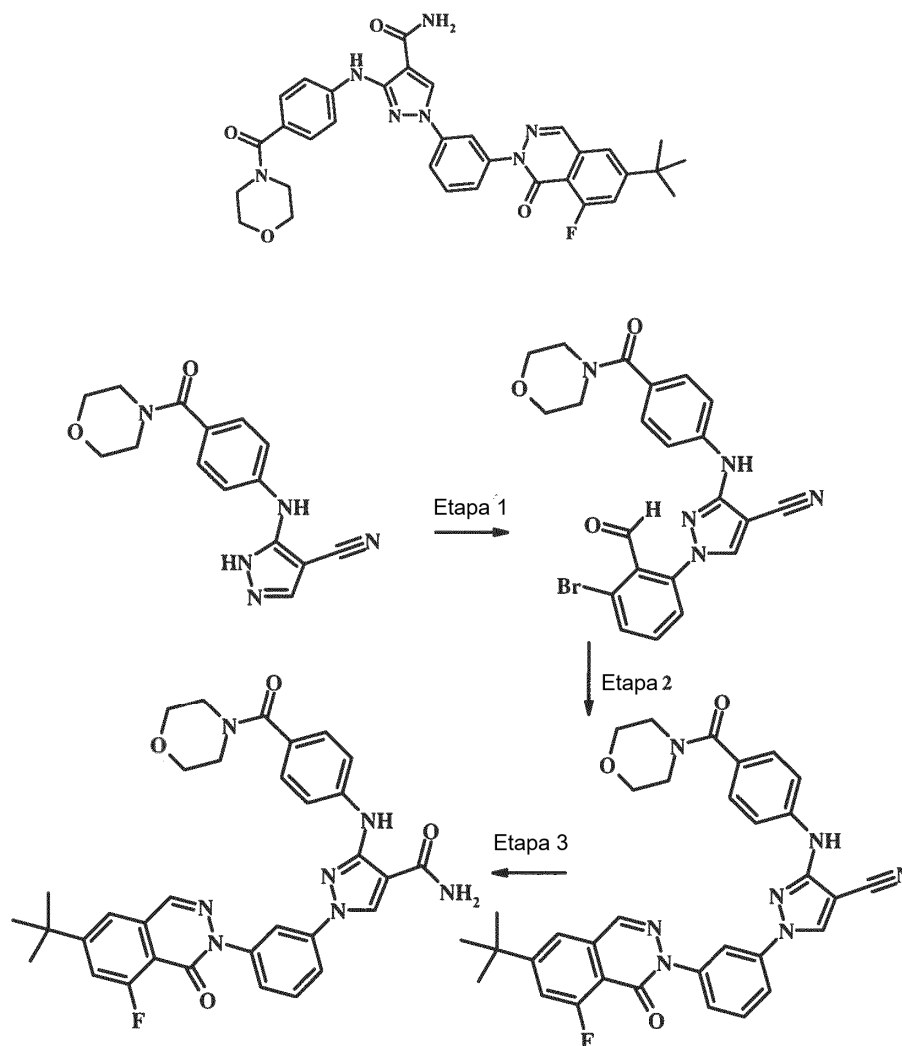
Se disolvió 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-formil-fenil]-3-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1H-pirazol-4-carbonitrilo (52 mg, 0,0839 mmol) en 6 ml de diclorometano y 2 ml de metanol. Se le añade gota a gota una solución de borhidruro sódico (9,52 mg, 0,252 mmol) en agua (0,5 ml) y metanol (1,0 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis por CL-EM indica que el producto deseado es puro. Se concentra la mezcla a sequedad y se extrajo con diclorometano y agua. Se secó la fase orgánica con sulfato sódico y se concentró, para dar 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1H-pirazol-4-carbonitrilo puro deseado (51 mg, rendimiento = 98 %). CL-EM calculado para el $C_{34}H_{32}FN_7O_4$ (m/e) = 621,25, observado = 622,1 (M+H, ES+); RMN- H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 1,45 (s, 9 H), 3,59 - 3,77 (m, 8 H), 4,37 (ancha s, 2 H), 6,59 (ancha s, 1 H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,48 (dd, J = 7,8, 1,3 Hz, 1 H), 7,54 - 7,61 (m, 4 H), 7,66 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,81 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1 H), 8,32 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 8,74 (s, 1H).

Se disolvió 1-(3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-3-(4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (46 mg, 0,074 mmol) en 4 ml de THF y 0,5 ml de agua. Se le añade dihidrogeno-tris(dimetilfosfinito)hidroplatino (3 mg, 0,0069 mmol) y se agitó la mezcla a reflujo. Pasada 1 h, el análisis por CCF indica que se ha consumido todo el material de partida. El análisis por CL-EM indica que se ha formado el producto deseado puro. Se concentra la mezcla, se disolvió el residuo en diclorometano, se secó con sulfato sódico, se filtró a través de un filtro micronizado y se concentra. Se purificó el residuo por cromatografía de

columna flash usando 12 g de gel de sílice y metanol del 1,5 al 5 % en cloruro de metileno en 10 minutos, para dar la amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-3-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de sólido blanco (36 mg, rendimiento = 76,1 %). CL-EM calculado para el $C_{34}H_{34}FN_7O_5$ (m/e) = 639,26, observado = 640,1 (M+H, ES+); RMN- H^1 (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm = 1,38 (s, 9 H), 3,50 (ancha, 4 H), 3,59 (ancha, 4 H), 4,38 (ancha s, 2 H), 4,78 (t, J = 5,2 Hz, 1 H), 7,36 (d, J = 8,6 Hz, 3 H), 7,52 - 7,69 (m, 5 H), 7,76 (d, J = 13,1 Hz, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 8,54 (m, 2 H), 9,44 (s, 1 H).

Ejemplo 17

- 10 Amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-fenil]-3-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1H-pirazol-4-carboxílico



- 15 Etapa 1: Se disolvió terc-butoxido potásico (120 mg, 1,07 mmol) en 5 ml de DMSO y se agitó a t.a. durante 5 minutos. Se le añade el 5-(4-(morfolin-4-carbonil)fenil-amino)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (290 mg, 0,975 mmol) y se agitó la mezcla durante 5 minutos. A esta solución se le añade 2-bromo-6-fluorobenzaldehído (396 mg, 1,95 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo y agua. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentra. Se tritura el residuo con 20 ml de acetato de etilo y se filtró, formándose 70 mg del compuesto deseado. Se separa el líquido filtrado por cromatografía de columna flash, para dar un segundo lote del compuesto deseado (110 mg), el 1-(3-bromo-2-formilfenil)-3-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1H-pirazol-4-carbonitrilo (rendimiento = 38,4 %). CL-EM calculado para el $C_{22}H_{18}BrN_5O_3$ (m/e) = 479,06, observado = 477,8 (M-H, ES-); RMN- H^1 (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm = 3,50 (ancha s, 4 H), 3,59 (d, J = 3,8 Hz, 4 H), 7,34 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,65 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 9,08 (s, 1 H), 9,47 (s, 1 H), 10,07 (s, 1 H). El análisis NOE de RMN- H^1 confirma la regio-química deseada.
- 20
- 25

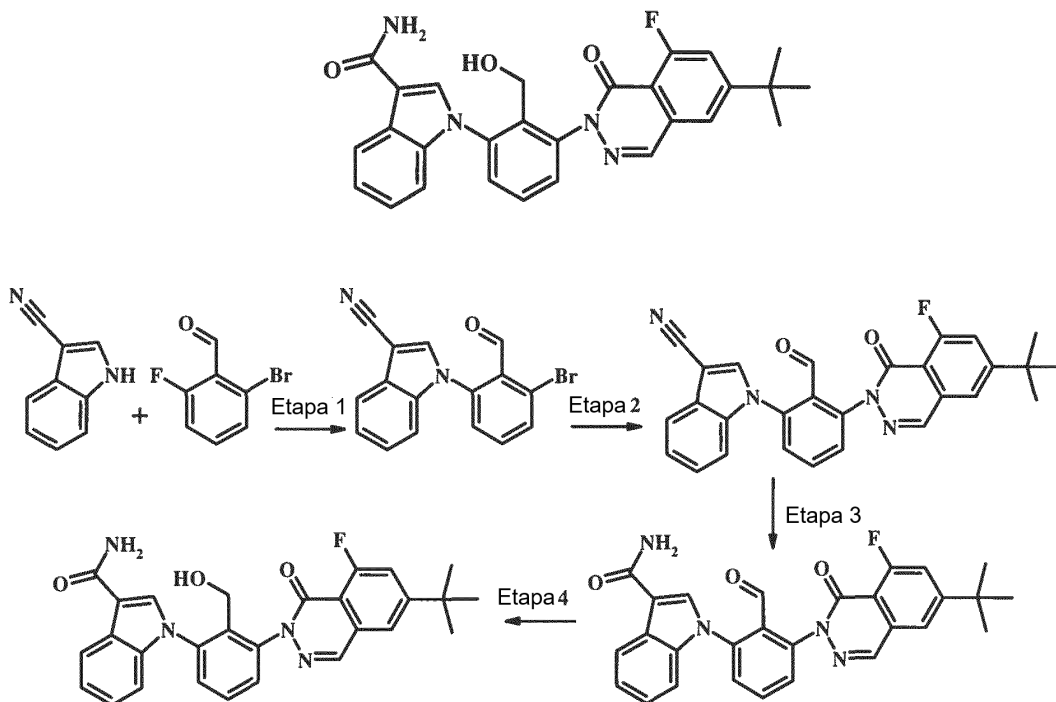
Etapa 2: Se mezclan 1-(3-bromo-2-formilfenil)-3-(4-(morfolin-4-carbonil)fenilamino)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (34 mg, 0,0708 mmol), 6-terc-butil-8-fluoroftalacin-1(2H)-ona (31,2 mg, 0,142 mmol), yoduro cuproso (27 mg, 0,142 mmol),

bicarbonato sódico (14,9 mg, 0,177 mmol) y 1 ml de DMSO. Se desgasifica la solución con argón y se calentó en un horno de microondas a 120 °C durante 1 h. Se extrajo la mezcla resultante con acetato de etilo y una solución de cloruro amónico. Se concentra la fase orgánica y se purificó por cromatografía de columna flash usando 12 g de gel de sílice y acetato de etilo (que contiene metanol al 5 %) en gradiente lineal del 5 al 80 % en hexanos en 15 minutos, formándose el producto deseado puro. Se tritura este material con éter en hexanos y se filtró, para dar el 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-fenil]-3-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1H-pirazol-4-carbonitrilo (18,2 mg, rendimiento = 41,5 %) en forma de sólido rosa pálido. CL-EM calculado para el $C_{33}H_{30}FN_7O_3$ (m/e) = 591,24, observado = 592,0 (M+H, ES+); RMN- H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 1,38 (s, 9 H), 3,50 (ancha, 4 H), 3,59 (ancha, 4 H), 7,37 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,59 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,65 - 7,71 (m, 3 H), 7,78 (d, J = 13,1 Hz, 1 H), 7,87 - 7,93 (m, 2 H), 8,08 (s, 1 H), 8,58 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 9,29 (s, 1 H), 9,47 (s, 1 H).

Etapa 3: se disolvió 1-(3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxoftalacin-2(1H)-il)fenil)-3-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil-amino)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (30 mg, 0,050 mmol) en 4 ml de THF y 0,5 ml de agua. Se le añade dihidrogenotris(dimetilfosfinito)hidroplatino (2,3 mg, 0,0052 mmol) y se agitó la mezcla a reflujo. Pasada 1 h, el análisis por CCF indica que se ha consumido todo el material de partida. El análisis por CL-EM indica que se ha formado el producto deseado puro. Se concentra la mezcla, se disolvió el residuo en diclorometano, se secó con sulfato sódico, se filtró a través de un filtro micronizado y se concentra. Se purificó el residuo por cromatografía de columna flash usando 12 g de gel de sílice y metanol del 0 al 5 % en cloruro de metileno en 10 minutos, para dar la amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-fenil]-3-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de sólido blanco (21 mg, rendimiento = 68 %). CL-EM calculado para el $C_{33}H_{32}FN_7O_4$ (m/e) 609,25, observado = 608,0 (M-H, ES-); RMN- H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 1,39 (s, 9 H), 3,51 (ancha s, 4 H), 3,59 (ancha s, 4 H), 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 3 H), 7,56 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,65- 7,73 (m, 3 H), 7,75 - 7,86 (m, 3 H), 7,89 (s, 1 H), 7,98 (ancha s, 1 H), 8,60 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 9,04 (s, 1 H), 9,42 (s, 1 H).

Ejemplo 18 (Compuesto de referencia)

1-(3-(6-Terc-butil-8-fluoro-1-oxoftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-1H-indol-3-carboxamida.



Etapa 1: En atmósfera de nitrógeno, a una solución enfriada (baño de hielo) del 1H-indol-3-carbonitrilo (1 g, 7,03 mmol) en dimetilformamida seca (10 ml) se le añade hidruro sódico (383 mg, 8,44 mmol, al 60 % en aceite) en 2 porciones durante unos 4 minutos. Se agitó el material durante 5 minutos, se retira el baño de hielo y se calentó la mezcla a temperatura ambiente. Se le añade en una porción 2-bromo-6-fluorobenzaldehído (1,43 g, 7,03 mmol) en forma de polvo. Se agitó el material vigorosamente durante 2 horas. Se introduce la mezcla en un evaporador rotatorio conectado a una bomba mecánica y se retiró el disolvente con succión. Se recoge el resto en una solución de cloruro amónico acuoso al 5 % (40 ml) y acetato de etilo (40 ml) y se transfiere a un embudo de separación. Se recoge la fase orgánica y se lavó con una solución de salmuera diluida al 50 % (40 ml). Se recoge la fase de acetato de etilo y se extrajo de nuevo la fase acuosa con acetato de etilo (2 X 35 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato magnésico), se filtraron y se concentran. Se adsorbe el producto en bruto sobre gel de sílice (10 g, en diclorometano) y se purificó por HPLC (carga seca; 40 g de gel de sílice) eluyendo con cloruro de metileno al 100

%, formándose un producto semi-puro (990 mg). Se purificó este material por trituración en diclorometano caliente en hexano, para dar 1-(3-bromo-2-formilfenil)-1H-indol-3-carbonitrilo en forma de sólido anaranjado (354 mg, rendimiento = 16 %). RMN- H^1 (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 7,02 - 7,11 (m, 1 H) 7,27 - 7,38 (m, 2 H) 7,45 (d, J = 7,93 Hz, 1 H) 7,61 (t, J = 8,12 Hz, 1 H) 7,68 (s, 1 H) 7,80 - 7,86 (m, 1 H) 7,90 (dd, J = 7,93, 1,13 Hz, 1 H) 10,05 (s, 1 H).

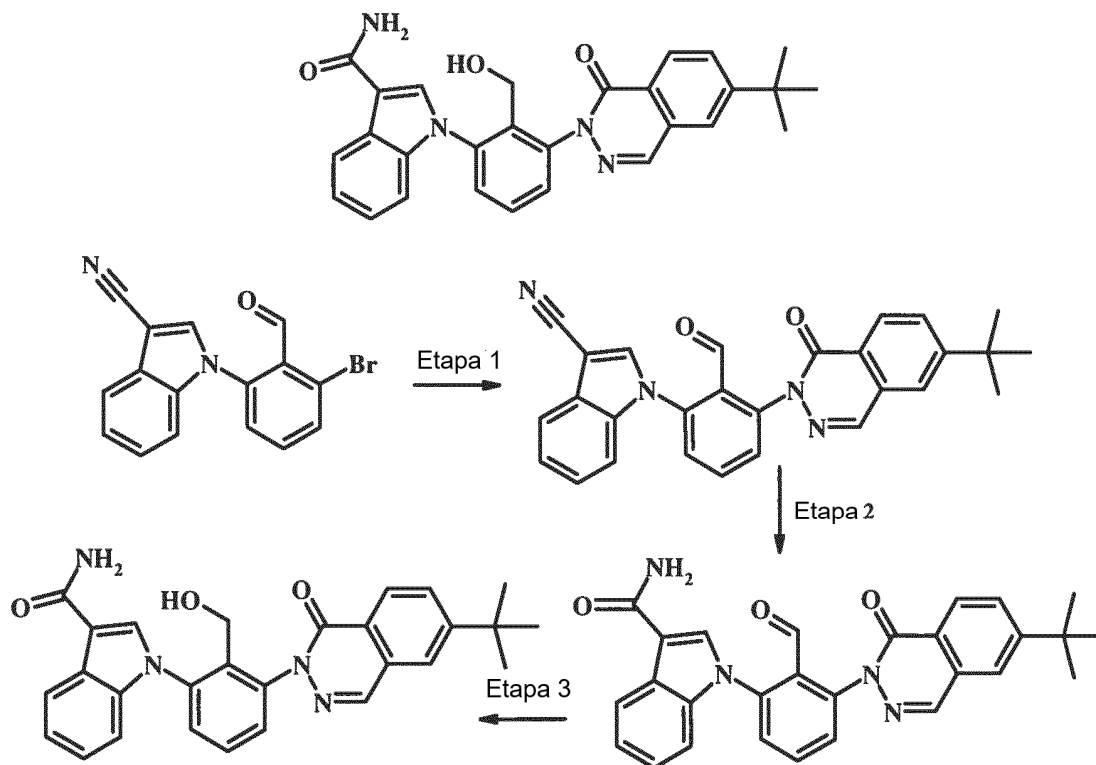
Etapa 2: En atmósfera de argón, a una solución de 6-terc-butil-8-fluoro-ftalazina-1(2H)-ona (preparada de acuerdo con el documento US 2010/0222325, 36 mg, 0,16 mmol) y 1-(3-bromo-2-formilfenil)-1H-indol-3-carbonitrilo (59 mg, 0,18 mmol) en sulfóxido de dimetilo seco (1,8 ml) se le añade bicarbonato sódico (31 mg, 0,36 mmol). Después se le añade el yoduro de cobre (35 mg, 0,18 mmol) y se calentó la mezcla a 110 °C durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se recoge en agua (40 ml) y diclorometano (40 ml). Se filtró el material a través de un cartucho de Celite, enjuagando bien con diclorometano. Se transfiere el líquido filtrado a un embudo de separación y se recoge la fase de diclorometano. Se lavó esta con una solución de salmuera diluida al 50 % (40 ml). Se recoge la fase orgánica y se extrajeron de nuevo las fases acuosas con diclorometano (2 x 35 ml). Se reúnen las fases de diclorometano, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentran. Se repite una reacción idéntica a mayor escala usando 1-(3-bromo-2-formilfenil)-1H-indol-3-carbonitrilo (290 mg, 0,89 mmol) y cantidades similares a escala de los reactivos antes descritos y con un procedimiento idéntico y la misma separación por extracción. Se reúnen los materiales en bruto de las dos reacciones y se purificaron por HPLC (gel de sílice, eluyendo con CH_2Cl_2 al 100 % a MeOH al 1 % en CH_2Cl_2), formándose un producto semi-puro. Se sigue purificando el material por cromatografía de capa fina preparativa (3 placas, eluyendo con MeOH al 0,5 % en CH_2Cl_2 y eluyendo de nuevo con MeOH del 0,75 % al 1 % en CH_2Cl_2). Se recogen las fracciones que contienen producto, para dar 1-(3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxoftalacin-2(1H)-il)-2-formilfenil)-1H-indol-3-carbonitrilo en forma de sólido espumoso amarillo (384 mg, rendimiento = 77 %). CL-EM calculado para el $C_{28}H_{21}FN_4O_2$ (m/e) = 464,49, observado = 465,0 (M+H, ES+): RMN- H^1 (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,42 (s, 9 H) 7,24 - 7,32 (m, 1 H) 7,34 - 7,41 (m, 2 H) 7,46 - 7,60 (m, 3 H) 7,75 (d, J = 7,55 Hz, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 7,83 - 7,87 (m, 1 H) 7,90 (t, J = 7,96 Hz, 1 H) 8,25 (d, J = 2,64 Hz, 1 H) 9,56 (s, 1 H).

Etapa 3: En un matraz de fondo redondo que contiene ζ 1-(3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxoftalacin-2(1H)-il)-2-formilfenil)-1H-indol-3-carbonitrilo (12 mg, 0,03 mmol) se introduce agua al 10 % en tetrahidrofurano (1,5 ml). Después se añade el catalizador hidruro(ácido dimetilfosfinoso-kp)-[hidrogeno-bis-(dimetilfosfinito-kp)]platino (II) (2 mg, 0,005 mmol) y se calentó la mezcla a reflujo (baño de aceite). Pasada 1 hora se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se concentran las fracciones volátiles (evaporador rotatorio), formándose un producto en bruto. Se repite esta reacción (del modo antes descrito- pero usando como disolvente H_2O al 10 % en etanol) en una escala de 61 mg (0,24 mmol) y se separa del modo descrito. Se reúnen los materiales en bruto de las 2 reacciones, se purificaron por cromatografía de capa fina preparativa (3 placas, eluyendo con MeOH al 5 % en CH_2Cl_2 y se eluye otra vez con MeOH al 5 % en CH_2Cl_2). Se recogen las fracciones que contienen producto, para dar 1-(3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxoftalacin-2(1H)-il)-2-formilfenil)-1H-indol-3-carboxamida en forma de sólido ligeramente amarillo (51 mg). CL-EM calculado para el $C_{28}H_{23}FN_4O_3$ (m/e) = 482,52, observado = 483,0 (M+H, ES+): RMN- H^1 (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,40 (s, 9 H) 6,03 (ancha s, 2 H) 7,20 - 7,36 (m, 3 H) 7,44 - 7,59 (m, 3 H) 7,66 (d, J = 7,93 Hz, 1 H) 7,81 (t, J = 7,60 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 8,19 (m, 1 H) 8,23 (d, J = 2,64 Hz, 1 H) 9,52 (s, 1 H).

Etapa 4: En un matraz enfriado (baño de hielo) que contiene la 1-(3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxoftalacin-2(1H)-il)-2-formilfenil)-1H-indol-3-carboxamida (51 mg, 0,11 mmol) disuelta en metanol/diclorometano (1,35 ml, = 2,9:1) se introduce lentamente gota a gota una solución de borhidruro sódico (20 mg, 0,53 mmol) en agua (0,35 ml). Se agitó la mezcla durante 10 minutos y se recoge en diclorometano (20 ml) y agua (20 ml). Se introduce el contenido en un embudo de separación y se agitó. Se recoge la fase orgánica y se lavó con una solución de salmuera diluida al 50 % (20 ml). Se recoge la fase de diclorometano y se extrajeron de nuevo las fases acuosas con cloruro de metileno (2 X 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato magnésico, se filtraron y se concentran. Se purificó el material en bruto por filtración a través de una columna corta de gel de sílice, eluyendo con metanol al 7,5 % en diclorometano. Se recoge la fracción deseada y se cristaliza el material en una solución de diclorometano caliente en hexanos, para dar un producto cristalino blanco de 1-(3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxoftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-1H-indol-3-carboxamida (37 mg). CL-EM calculado para el $C_{28}H_{25}FN_4O_3$ (m/e) = 484,54, observado = 485,0 (M+H, ES+): RMN- H^1 (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,44 (s, 9 H) 4,03 - 4,37 (m, 2 H) 5,49 - 6,00 (ancha s, 2 H) 7,18 - 7,38 (m, 3 H) 7,49 - 7,71 (m, 5 H) 8,13 - 8,28 (m, 2 H) 8,32 (d, J = 2,64 Hz, 1 H).

Ejemplo 19 (compuesto de referencia)

1-(3-(6-terc-butil-1-oxoftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroxi-metil)-fenil)-1H-indol-3-carboxamida



5

Etapa 1: La preparación del 1-(3-(6-terc-butil-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)-2-formilfenil)-1H-indol-3-carbonitrilo por reacción del 1-(3-bromo-2-formilfenil)-1H-indol-3-carbo-nitrilo (222 mg, pureza = 40 %, 0,27 mmol, síntesis descrita en el anterior ejemplo 18, etapa 1) con 6-terc-butilftalzin-1(2H)-ona (138 mg, 0,68 mmol) se lleva a cabo en un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 18. Por separación y purificación similares se obtiene el producto deseado en forma de sólido ligeramente amarillo-blanco (82 mg, rendimiento = 66 %). CL-EM calculado para el $C_{28}H_{22}N_4O_2$ (m/e) = 446,51, observado = 447,0 (M+H, ES+); RMN- H^1 (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,44 (s, 9 H) 7,23 - 7,40 (m, 3 H) 7,55 (dd, J = 7,93, 1,13 Hz, 2 H) 7,72 - 7,94 (m, 6 H) 8,32 (s, 1 H) 8,39 (d, J = 8,31 Hz, 1 H) 9,59 (s, 1 H).

10

15

Etapa 2: La preparación de 1-(3-(6-terc-butil-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)-2-formilfenil)-1H-indol-3-carboxamida por hidrólisis del nitrilo del 1-(3-(6-terc-butil-1-oxoftalacin-2(1H)-il)-2-formilfenil)-1H-indol-3-carbonitrilo (82 mg, 0,18 mmol) y el uso del catalizador hidruro(ácido dimetilfosfinoso-kp)[hidrogeno-bis-(dimetilfosfinito-kp)]platino (II) (5 mg, 0,064 mmol) se lleva a cabo en un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 18. Por separación y purificación similares se obtiene el producto deseado en forma de sólido vídrioso ligeramente amarillo (54 mg, rendimiento = 63 %). CL-EM calculado para el $C_{28}H_{24}N_4O_3$ (m/e) = 464,5, observado = 465,0 (M+H, ES+); RMN- H^1 (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,44 (s, 9 H) 7,21 - 7,37 (m, 3 H) 7,48 - 7,59 (m, 2 H) 7,67 - 7,76 (m, 2 H) 7,85 (t, J = 7,93, 1,00 Hz, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 8,14 - 8,20 (m, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,37 (d, J = 8,31 Hz, 1 H) 9,56 (s, 1 H).

20

25

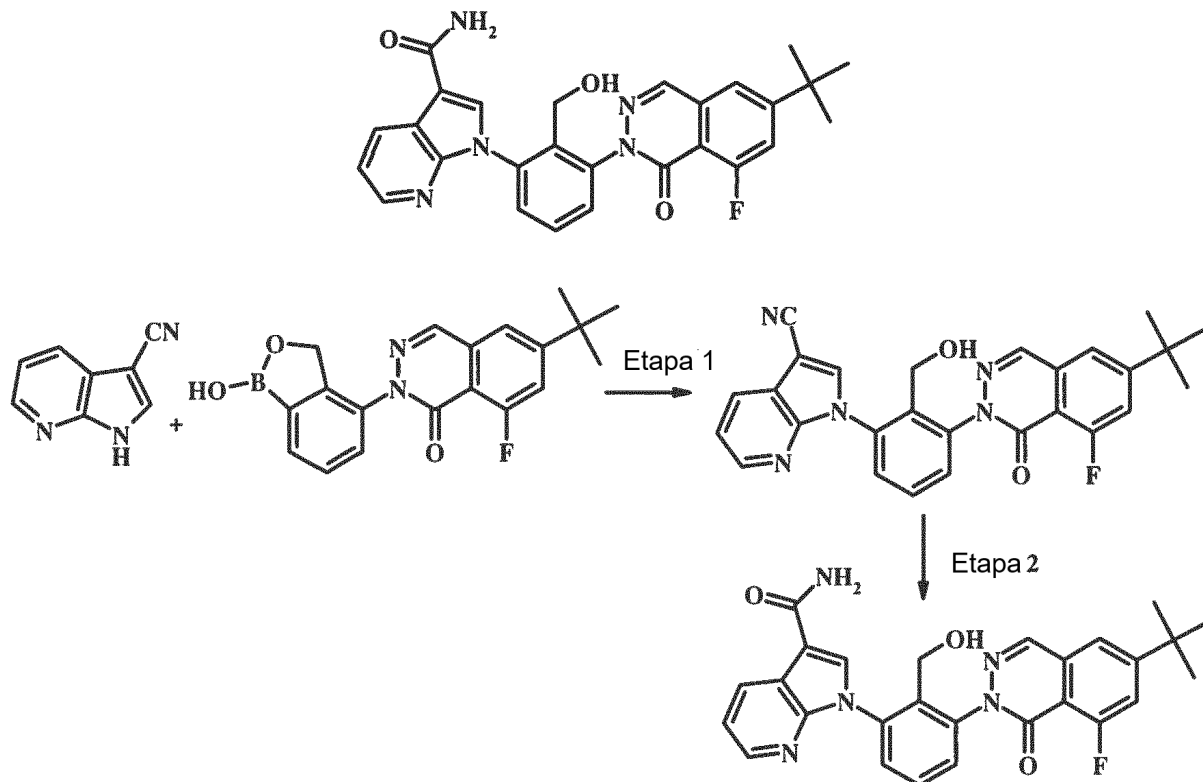
Etapa 3: La preparación de 1-(3-(6-terc-butil-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)-fenil)-1H-indol-3-carboxamida por reducción del 1-(3-(6-terc-butil-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)-2-formilfenil)-1H-indol-3-carbonitrilo (54 mg, 0,12 mmol) usando borhidruro sódico (22 mg, 0,58 mmol) se lleva a cabo en un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 18. Por separación y purificación similares se obtiene el producto deseado en forma de sólido cristalino blanco (36 mg, rendimiento = 64 %). CL-EM calculado para el $C_{28}H_{26}N_4O_3$ (m/e) = 466,54, observado = 467,0 (M+H, ES+); RMN- H^1 (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,46 (s, 9 H) 4,07 (ancha d, J = 11,70 Hz, 1 H) 4,30 (ancha d, J = 11,70 Hz, 1 H) 5,60 - 5,97 (m, 2 H) 7,20 - 7,38 (m, 3 H) 7,52 - 7,71 (m, 3 H) 7,80 (d, J = 1,89 Hz, 1 H) 7,96 (dd, J = 8,31, 1,89 Hz, 1 H) 8,17 - 8,29 (m, 2 H) 8,39 (s, 1 H) 8,46 (d, J = 8,31 Hz, 1 H).

30

Ejemplo 20 (Compuesto de referencia)

Amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin-3-carboxílico

5

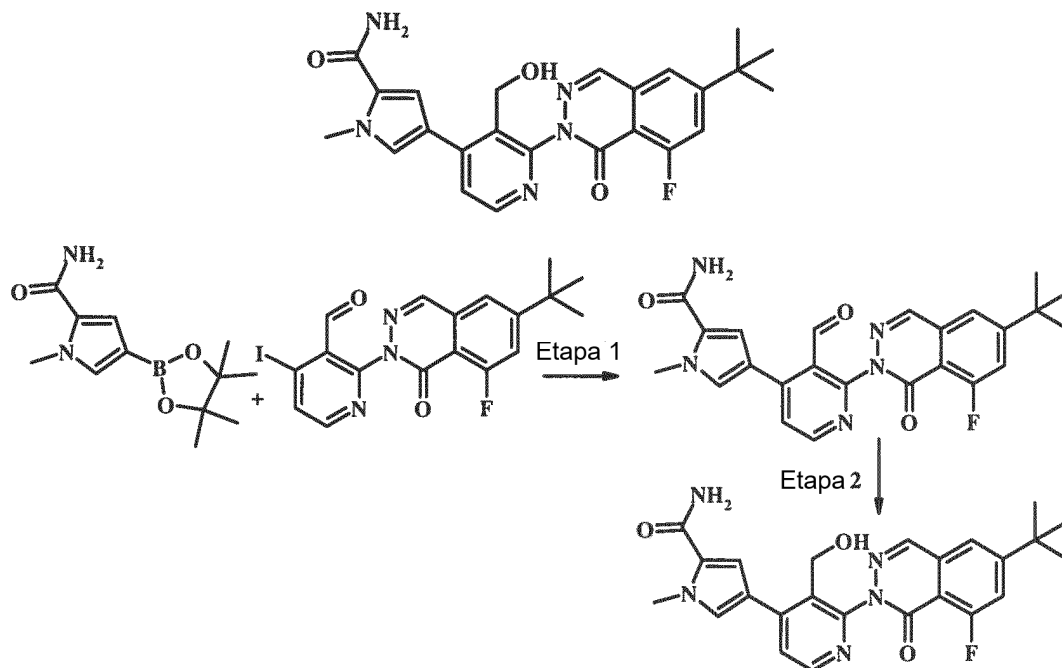


10 Etapa 1: En un matraz en forma de pera de 100 ml se añadieron 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo (150 mg, 1,05 mmol, 1,00 equiv.), acetato de cobre (II) (381 mg, 2,1 mmol, 2 equiv.), piridina (166 mg, 170 μ l, 2,1 mmol, 2 equiv.), 6-terc-butil-8-fluoro-2-(1-hidroximetil-fenil)-2H-ftalacin-1-ona (706 mg, 1,15 mmol, 1,1 equiv.) y cloruro de metileno (10 ml), formándose una suspensión turquesa. Se hace burbujear nitrógeno a través de la mezcla de reacción. Se calentó la mezcla de reacción a 80 °C y se agitó durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con una solución saturada de NH_4Cl (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Se separa la mezcla por cromatografía ISCO usando EtOAc del 30 al 50 % en hexanos, para dar 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo (122 mg, 25 %) en forma de espuma blanca mate. RMN- ^1H (DMSO- d_6) δ = 8,64 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,36 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 13,2, 1,6 Hz, 1H), 7,66 - 7,78 (m, 3H), 7,63 (dd, J = 7,3, 2,3 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 7,18 (ancha s, 1H), 4,72 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,11 - 4,34 (m, 2H), 1,44 (s, 9H). EM m/e = 468,5 ($\text{M}+\text{H}^+$).

25 Etapa 2: Se calentó a 110 °C una solución agitada de 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo (610 mg, 783 μ mol, 1,00 equiv.), acetaldoxima (139 mg, 143 μ l, 2,35 mmol, 3 equiv.) y cloruro de indio (III) (8,66 mg, 39,1 μ mol, 0,05 equiv.) en tolueno (25,2 ml) y se agitó durante 3 h. Se vierte la mezcla de reacción sobre 15 ml de EtOAc y se extrajo con una solución saturada de NH_4Cl (1 x 25 ml). Se secaron las fases orgánicas con MgSO_4 y se concentran con vacío. Después de eliminar el disolvente y separar el residuo por cromatografía de columna flash (12 g de gel de sílice, EtOAc del 80 al 100 % en hexanos) se obtienen 66 mg del producto deseado con impurezas. Se vuelve a purificar este material por HPLC preparativa en fase inversa en TFA. Se neutraliza el producto deseado con NaHCO_3 (1 x 25 ml). Se secaron las fases orgánicas con MgSO_4 y se concentran con vacío, se extrajeron con acetato de etilo/metanol (9:1), para dar la amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxílico (43 mg, 12 %) en forma de sólido blanco. RMN- ^1H (DMSO- d_6) δ = 8,64 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,36 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 13,2, 1,6 Hz, 1H), 7,66 - 7,78 (m, 3H), 7,63 (dd, J = 7,3, 2,3 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 7,18 (ancha s, 1H), 4,72 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,11 - 4,34 (m, 2H), 1,44 (s, 9H). EM m/e = 486,6 ($\text{M}+\text{H}^+$).

35

Ejemplo 21 (Compuesto de referencia)



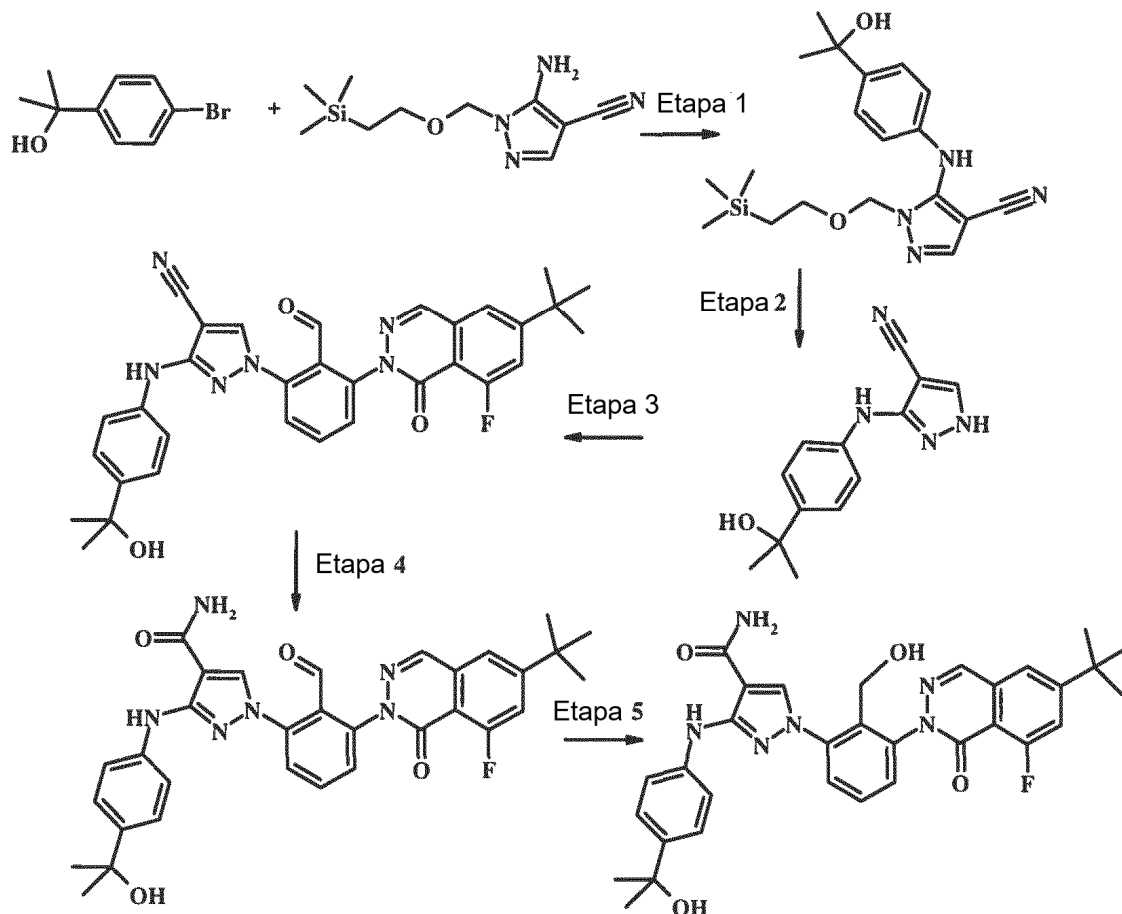
- 5 Etapa 1: En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadieron 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-2-carboxamida (61,0 mg, 244 μmol , 1,10 equiv.), 2-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxofthalacin-2(1H)-il)-4-yodonicotinaldehído (100 mg, 222 μmol , 1,00 equiv.), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (16,2 mg, 22,2 μmol , 0,1 equiv.) y dioxano (667 μl), formándose una solución roja. Se le añade carbonato potásico (61,3 mg, 443 μmol , 2 equiv.) en agua (66,7 μl), se calentó la suspensión resultante a 70 $^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 32 h. Se diluyó
- 10 la mezcla de reacción con acetato de etilo (10 ml), se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentra al vacío. Se purificó el material bruto por cromatografía de columna flash (12 g de gel de sílice, EtOAc del 10 al 15 % en hexanos, para dar la amida del ácido 4-[2-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-3-formil-piridin-4-il]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (28 mg, 28,2 %) en forma de sólido blanco mate. RMN- ^1H (DMSO- d_6) δ = 10,06 (s, 1H), 8,72 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 13,3, 1,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,69 - 7,76 (m, 1H), 7,50 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,12 (ancha s, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,39 (s, 9H); EM m/e = 448,5 (M+ H^+).

- Etapa 2: En un matraz en forma de pera de 25 ml se añadieron 4-[2-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)-3-formilpiridin-4-il]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida (28 mg, 62,6 μmol , 1,00 equiv.), CH_2Cl_2 (3 ml) y MeOH (1 ml), formándose una solución incolora. Se le añade borhidruro sódico (4,73 mg, 125 μmol , 2,00 equiv.). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h. Se vierte la mezcla de reacción sobre EtOAc (25 ml) y se extrajo con una solución saturada de NH_4Cl (3 x 10 ml). Se secaron las fases orgánicas con MgSO_4 , se concentran con vacío y se liofilizan, para dar la amida del ácido 4-[2-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-3-hidroximetil-piridin-4-il]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (14 mg, 50 %) en forma de sólido blanco. RMN- ^1H (DMSO- d_6) δ ppm = 8,52 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 13,3, 1,8 Hz, 1H), 7,55 - 7,72 (m, 1H), 7,52 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,04 (ancha s, 1H), 4,88 (ancha s, 1H), 4,29 - 4,57 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,39 (s, 9H); EM m/e = 450,5 (M+ H^+).
- 20
- 25

Ejemplo 22

Amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroxi-1H-pirazol-4-carboxílico

5



Etapa 1: Se recogen 5-amino-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo de la etapa 1, ejemplo 15 (500 mg, 2,1 mmol), 2-(4-bromofenil)propan-2-ol (519 mg, 2,41 mmol) y carbonato de cesio (1,03 g, 3,15 mmol) en tolueno anhidro (14 ml). Se desgasifica la mezcla con argón y se le añade bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (107 mg, 0,21 mmol). Se desgasifica otra vez la mezcla con argón y se agitó en atmósfera de argón a 120 °C durante 4,5 horas. Se le añade más cantidad de 2-(4-bromofenil)propan-2-ol (50 mg) y se calentó la mezcla durante 2 horas más. Se enfrió el material a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se filtró el material en bruto a través de un cartucho de Celite, enjuagando bien con acetato de etilo (60 ml). Se agitó la fase orgánica con agua (60 ml) en un embudo de separación y se recoge. Se extrajo de nuevo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato magnésico, se filtraron y se concentran. Se purificó el resto por cromatografía flash con columna Analogix usando 23 g de gel de sílice y un gradiente de acetato de etilo del 10 al 45 % en hexanos, para dar el 5-(4-(2-hidroxi-1H-pirazol-4-carbonitrilo)fenil)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo en forma de aceite viscoso de color rojo-marrón (482 mg, rendimiento = 62 %). CL-EM calculado para el $C_{19}H_{28}N_4O_2Si$ (m/e) = 372,55, observado = 371 (M-H, ES-).

Etapa 2: Se recoge 5-(4-(2-hidroxi-1H-pirazol-4-carbonitrilo)fenil)amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (480 mg, 1,13 mmol) en una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1 M, 16,8 ml) y se sella el matraz. Se introduce la mezcla en un baño de aceite, se calentó a 110 °C y se agitó durante 28 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente. Se añadieron agua (60 ml) y éter de dietilo (60 ml), se agitó el material en un embudo de separación y se recoge la fase orgánica. Se extrajo de nuevo la fase acuosa con éter de dietilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. Se purificó el resto en bruto por cromatografía flash con columna Analogix usando 40 g de gel de sílice y un gradiente de acetato de etilo del 30 al 90 % en hexanos, para dar el 3-(4-(2-hidroxi-1H-pirazol-4-carbonitrilo)fenil)amino)-1H-pirazol-4-carbonitrilo en forma de polvo blanco mate (128 mg, rendimiento = 47 %). CL-EM calculado para el $C_{13}H_{14}N_4O$ (m/e) = 242,28, observado = 241 (M-H, ES-).

Etapa 3: Se convierte 3-(4-(2-hidroxi-1H-pirazol-4-carbonitrilo)fenil)amino)-1H-pirazol-4-carbonitrilo en 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroxi-1H-pirazol-4-carboxílico]-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenilamino]-1H-pirazol-4-carbonitrilo siguiendo un

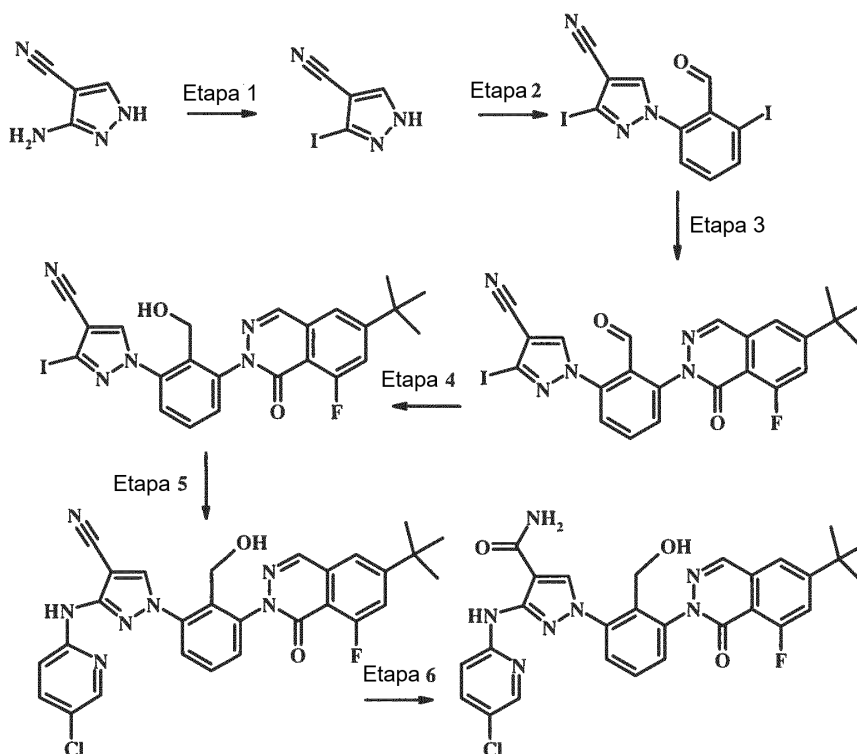
protocolo similar al descrito en el ejemplo 15.

Etapa 4: Se recogen 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-formil-fenil]-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenilamino]-1H-pirazol-4-carbonitrilo (78 mg, 0,14 mmol) y dihidrogeno-tris(dimetilfosfinito)hidroplatino (7,1 mg, 0,12 eq.) en tetrahidrofurano (3,1 ml) y agua (0,31 ml). Se agitó el material y se calentó a reflujo (baño de aceite) durante 1 hora. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se retiraron los compuestos volátiles (evaporador rotatorio). Se purificó el material en bruto por cromatografía de capa fina preparativa (2 placas, eluyendo primero con metanol al 7 % en cloruro de metileno y eluyendo de nuevo con metanol al 6 % en cloruro de metileno). Se recogen las fracciones que contienen producto, para dar la amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-formil-fenil]-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenilamino]-1H-pirazol-4-carboxílico deseada en forma de polvo ligeramente amarillo (41 mg). CL-EM calculado para el $C_{32}H_{31}FN_6O_4$ (m/e) = 582,62, observado = 581,0 (M-H, ES-).

Etapa 5: Se disolvió la amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-formil-fenil]-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenilamino]-1H-pirazol-4-carboxílico (34 mg, 0,06 mmol) en una solución 1:1 de metanol y diclorometano (15 ml). A esta mezcla se le añade gota a gota una solución de borhidruro sódico (11 mg, 0,29 mmol) en agua (0,25 ml). Después de 10 minutos en agitación se retiraron los compuestos volátiles (evaporador rotatorio), se recoge el resto en diclorometano (30 ml) y agua (30 ml) y se agitó en un embudo de separación. Se recoge la fase orgánica y se extrajo de nuevo la fase acuosa con diclorometano (2 x 25 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secaron con sulfato magnésico, se filtraron y se concentran. Se purificó el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice (1 g, eluyendo con metanol al 7,5 % en diclorometano), para dar el producto deseado, la amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenilamino]-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de polvo blanco mate (32 mg). CL-EM calculado para el $C_{32}H_{33}FN_6O_4$ (m/e) = 584,66, observado = 583 (M-H, ES-).

25 Ejemplo 23

Amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-cloro-piridin-2-il-amino)-1H-pirazol-4-carboxílico



Etapa 1: Se siguió un procedimiento similar al documento WO 2005/5414 A2. De esta manera, se recoge el 3-amino-4-cianopirazol (11 g, 102 mmol) en yoduro de metileno (150 ml, 1,87 moles) y se enfrió el matraz a -10°C . Con agitación eficaz se añade gota a gota el nitrito de isoamilo (92,4 ml, 688 mmol) durante 40 minutos. Una vez completada la adición se agitó la mezcla durante 5 minutos. Se retira el matraz de adición, se reemplaza por un condensador eficaz y se calentó el material (baño de aceite) a 100°C durante 2 horas. Se enfrió el matraz a temperatura ambiente y se retiró el disolvente (evaporador rotatorio y finalmente bomba mecánica). Se recoge el resto en acetato de etilo (120 ml) y se transfiere a un embudo de separación. Se le añade una solución acuosa de metabisulfato sódico al 5 % (120 ml) y se agitó la mezcla bifásica. Se recoge la fase orgánica y se agitó con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (120 ml) y después agua (120 ml). Se recoge la fase orgánica y se

extrajeron de nuevo las fases acuosas con acetato de etilo

(2 x 100 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secaron con sulfato magnésico, se filtraron y se concentran. Se adsorbe el producto en bruto sobre gel de sílice (unos 25 g, en diclorometano) y se purificó (carga seca) por cromatografía flash en columna Analogix usando 80 g de gel de sílice y un gradiente de acetato de etilo del 23 al 50 % en hexanos, formándose un polvo ligeramente amarillo (20 g). Se sigue purificando este material por cristalización en acetato de etilo caliente en hexanos, para dar el 3-yodo-1H-pirazol-4-carbonitrilo (11,3 g) en forma de sólido ligeramente marrón, que se recoge por filtración (se enjuaga bien con acetato de etilo al 5 % en hexano). También se obtiene una segunda cosecha de material (3,76 g) de las aguas madres. CL-EM calculado para el $C_4H_2IN_3$ (m/e) = 218,98, observado = 218 (M-H, ES-).

Etapa 2: En atmósfera de nitrógeno se recoge el 3-yodo-1H-pirazol-4-carbonitrilo (3,62 g, 16,5 mmol) en tetrahidrofurano seco (67 ml). Se le añade en una porción hidruro sódico (992 mg, 24,8 mmol, al 60 % en aceite) y se introduce la mezcla en un baño caliente (50 °C) sometido a ultrasonidos durante 50 minutos. A esta mezcla se le añade el 2-fluoro-6-yodobenzaldehído (5,37 g, 21,5 mmol) y se introduce la mezcla en un baño de aceite calentado de 60 a 65 °C. Pasadas dos horas en agitación se le añade más 2-fluoro-6-yodo-benzaldehído (350 mg, 1,4 mmol) y se agitó el material durante 1 hora más. Se enfrió el matraz a temperatura ambiente y se retiró cerca del 90 % del disolvente (evaporador rotatorio). Se añadieron éter de dietilo (30 ml) y agua (50 ml) y se agitó vigorosamente la mezcla durante 30 minutos. Se recoge el producto precipitado por filtración, enjuagando bien con éter de dietilo y agua y secando en una estufa conectada al vacío, formándose un polvo ligeramente marrón (4,78 g). Se recoge este producto sólido en una solución de metanol al 2 % en diclorometano (unos 60 ml, se calentó para disolver) y se transfiere a un embudo de separación. Se le añade agua (60 ml), se agitó el material y se recoge la fase orgánica. Se secó esta con sulfato magnésico, se filtró y se concentra, para dar el 1-(2-formil-3-yodo-fenil)-3-yodo-1H-pirazol-4-carbonitrilo deseado en forma de polvo ligeramente amarillo (3,973 g). CL-EM calculado para el $C_{11}H_5I_2N_3O$ (m/e) = 448,99, observado = 450 (M+H, ES+).

Etapa 3: Se añadieron en un matraz secado en la estufa el 1-(2-formil-3-yodo-fenil)-3-yodo-1H-pirazol-4-carbonitrilo (1,703 g, 3,79 mmol), la 6-terc-butil-8-fluorotalacin-1(2H)-ona [obtenida de acuerdo con el documento US 2010/0222325] (919 mg, 4,17 mmol) y bicarbonato sódico (637 mg, 7,59 mmol) y se recoge en sulfóxido de dimetilo seco (30 ml). Se desgasifica la mezcla con argón en un baño sometido a ultrasonidos. Se añade yoduro de cobre (722 mg, 3,79 mmol) y se desgasifica el material otra vez a fondo. Se calentó la mezcla sometida a ultrasonidos a 60 °C durante 2,5 horas y se mantiene a temperatura ambiente durante una noche. Se le añade más cantidad de yoduro de cobre (360 mg) y se calentó el material sometido a ultrasonidos a 60 °C durante 4 horas. Se enfrió el matraz a temperatura ambiente y se añadieron cloruro de metileno (40 ml) y agua (40 ml), con agitación vigorosa. Pasados 5 minutos se filtró el material a través de un cartucho de Celite, enjuagando bien con una solución de metanol al 1 % en cloruro de metileno. Se transfiere el líquido filtrado a un embudo de separación y se recoge la fase orgánica. Se agitó esta con una solución de salmuera diluida al 50 % (60 ml, precipita un poco). Se recoge la fase de cloruro de metileno y se extrajeron de nuevo las fases acuosas con cloruro de metileno (nota: se observa un poco de precipitación. Es útil usar volúmenes grandes de soluciones orgánicas y acuosas para la reextracción). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato magnésico, se filtraron y se concentran. Se recoge el resto en cloruro de metileno y se purificó por cromatografía flash con columna Analogix, eluyendo primero con diclorometano al 100 % (se mantiene durante 5 minutos) y después con un gradiente de metanol del 1 al 3 % en diclorometano (25 g de gel de sílice), para dar el 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-formil-fenil]-3-yodo-1H-pirazol-4-carbonitrilo deseado en forma de polvo ligeramente marrón (1,2 g). CL-EM calculado para el $C_{23}H_{17}FIN_5O_2$ (m/e) = 541,32, observado = 542 (M+H, ES+).

Etapa 4: Se disolvió el 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-formil-fenil]-3-yodo-1H-pirazol-4-carbonitrilo (1,2 g, 2,22 mmol) en una solución de diclorometano (40 ml) y metanol (80 ml). A esta se le añade gota a gota una solución de borhidruro sódico (21 mg, 0,53 mmol) en agua (0,35 ml). Después de 10 minutos en agitación se retiraron los compuestos volátiles (evaporador rotatorio), se recoge el resto en diclorometano (60 ml) y agua (50 ml) y se agitó en un embudo de separación. Se recoge la fase orgánica y se extrajo de nuevo la fase acuosa con diclorometano (2 x 50 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secaron con sulfato magnésico, se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto en bruto por cromatografía flash en columna Analogix (columna de 40 g, se eluye primero con diclorometano al 100 % [se mantiene durante 10 minutos] y después con metanol al 1 % en diclorometano), para dar el producto deseado 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-yodo-1H-pirazol-4-carbonitrilo en forma de aceite de color ligeramente anaranjado que solidifica en reposo (1,029 g). CL-EM calculado para el $C_{23}H_{19}FIN_5O_2$ (m/e) = 543,33, observado = 544 (M+H, ES+).

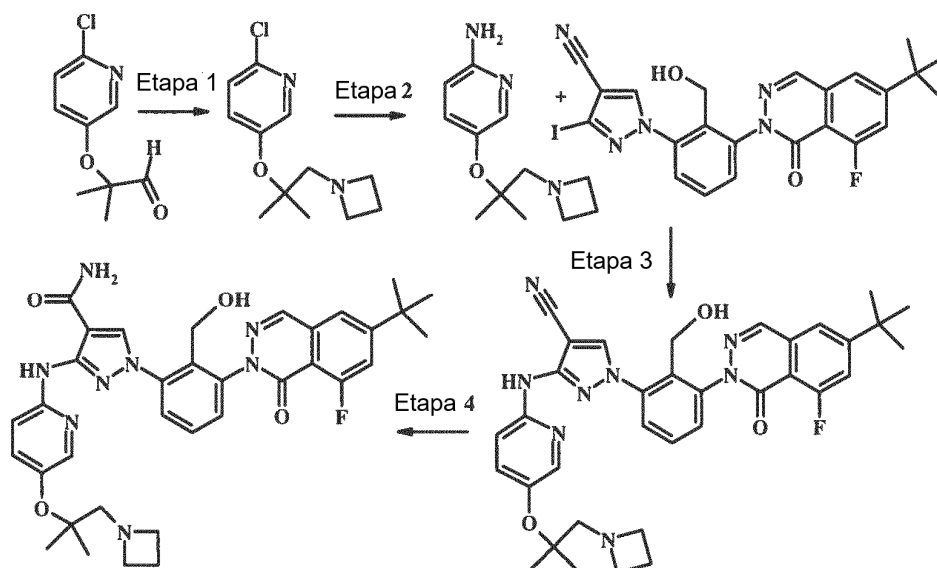
Etapa 5: Se introduce en un matraz de fondo redondo pequeño el 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-yodo-1H-pirazol-4-carbonitrilo (212 mg, 0,39 mmol), la 5-cloropiridina-2-amina (65 mg, 0,51 mmol), XANTPHOS (56 mg, 0,098 mmol) y carbonato de cesio (381 mg, 1,17 mmol). Se les añade dioxano seco (5,7 ml) y se desgasifica la mezcla a fondo con argón. Se añade el $Pd_2(dba)_3$ (46 mg, 0,051 mmol) y se desgasifica el material otra vez con argón. Se introduce el matraz en un baño de aceite calentado a 95 °C durante 2,5 horas. Se enfrió el matraz a temperatura ambiente y se añadieron el acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). Se agitaron los contenidos en un embudo de separación y se recoge la fase orgánica. Se extrajo de nuevo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 30 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato magnésico, se filtraron y se

concentraron. Se purificó el material en bruto por cromatografía de capa fina preparativa (2 placas, eluyendo con metanol al 4 % en cloruro de metileno). Se recogen las fracciones que contienen producto, para dar el deseado 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-3-(5-cloro-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carbonitrilo en forma de polvo ligeramente amarillo (111 mg). CL-EM calculado para el $C_{28}H_{23}ClFN_7O_2$ (m/e) = 543,98, observado = 544 (M+H, ES+).

Etapa 6: Se recogen 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-3-(5-cloro-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (111 mg, 0,204 mmol) y dihidrogeno-tris(dimetilfosfinito)hidroplatino (10,5 mg, 0,025 mmol) en tetrahidrofurano (3,8 ml) y agua (0,38 ml). Se agitó el material y se calentó a reflujo (baño de aceite) durante 1 hora. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se retiraron los compuestos volátiles (evaporador rotatorio). Se purificó el resto en bruto por cromatografía de capa fina preparativa (2 placas, eluyendo primero con metanol al 7 % en cloruro de metileno y se eluye de nuevo con metanol al 7 % en cloruro de metileno). Se recogen las fracciones que contienen producto, para dar la amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-3-(5-cloro-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico deseada en forma de polvo blanco mate (70 mg). CL-EM calculado para el $C_{28}H_{25}ClFN_7O_3$ (m/e) = 561,99, observado = 562 (M+H, ES+).

Ejemplo 24

Amida del ácido 3-[5-(2-azetidin-3-il-1,1-dimetil-etoxi)-piridin-2-ilamino]-1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico



Etapa 1: En atmósfera de nitrógeno se recoge 2-(6-cloropiridin-3-iloxi)-2-metilpropanal [obtenido de acuerdo con el documento US 2012/40949 A1] (28 g, 140 mmol, 1,00 equiv.) en diclorometano seco (252 ml) y se enfrió a -10 °C (baño de enfriamiento de hielo seco / acetonitrilo). Se añadieron ácido acético (10,4 ml, 182 mmol) y triacetoxiborhidruro sódico (41,6 g, 196 mmol). Después se añade gota a gota la azetidina (17 ml, 252 mmol) durante 6 minutos, con agitación eficaz. Una vez completada la adición se agitó la mezcla durante 5 minutos, se retira el baño de enfriamiento y se calentó el material a temperatura ambiente. Pasada 1 hora se añadieron una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (200 ml) y diclorometano (80 ml). Se transfiere el material bifásico a un embudo de separación, se agitó y se recoge la fase orgánica. Se agitó esta con una solución de bicarbonato sódico al 5 % (200 ml) y con una solución diluida de salmuera al 50 % (200 ml). Se recoge la fase orgánica y se extrajeron de nuevo las fases acuosas con cloruro de metileno (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato magnésico, se filtraron y se concentran. Se purificó el resto en bruto por cromatografía de columna (40 g de gel de sílice), eluyendo con una solución de metanol al 4 % en diclorometano, para dar 5-(2-azetidin-1-il-1,1-dimetil-etoxi)-2-cloro-piridina deseada (29,66 g) en forma de aceite marrón dorado móvil. CL-EM calculado para el $C_{12}H_{17}ClN_2O$ (m/e) = 240,73, observado = 241 (M+H, ES+).

Etapa 2: A una solución desgasificada de 5-(2-azetidin-1-il-1,1-dimetil-etoxi)-2-cloro-piridina (21,2 g, 88,1 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (314 ml) se añadieron 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (6,17 g, 17,6 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (8,06 g, 8,81 mmol). Se añade una solución de bis(trimetilsilil)-amida de litio 1 M en THF (264 ml, 264 mmol) por adición con un embudo durante 5 minutos. En atmósfera de argón se agitó la mezcla de reacción a 75 °C durante una noche. Se vierte la mezcla de reacción sobre una solución acuosa saturada de cloruro amónico (400 ml) y se extrajo con acetato de etilo (350 ml). Se recoge la fase orgánica y se lavó con salmuera diluida al 50 % (350 ml). Se recoge la fase orgánica y se extrajeron de nuevo las fases acuosas de acetato de etilo (2 X 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato magnésico, se filtraron y se concentran. Se purificó el residuo por cromatografía flash en columna Analogix (columna de 80 g), eluyendo con

metanol del 0 al 12 % en diclorometano, para dar la 5-(2-azetidín-1-il-1,1-dimetil-etoxi)-piridin-2-ilamina deseada (10,59 g) en forma de aceite semi-viscoso marrón oscuro (y una fracción menos pura que se purificó de nuevo en las mismas condiciones, para dar otros 4,01 g de producto). CL-EM calculado para el $C_{12}H_{19}N_3O$ (m/e) = 221,3, observado = 222 (M+H, ES+).

5 Etapas 3 y 4: Se convierte la 5-(2-azetidín-1-il-1,1-dimetil-etoxi)-piridin-2-ilamina, obtenida en el anterior etapa 2, en el producto deseado usando un protocolo similar al descrito en el ejemplo 16-C, etapas 5 y 6, formándose un producto bruto. Se purificó este material por cromatografía de capa fina preparativa (2 placas, eluyendo primero con metanol al 14 % en cloruro de metileno y eluyendo dos veces más con metanol al 12 % en cloruro de metileno), para dar la amida del ácido 3-[5-(2-azetidín-1-il-1,1-dimetil-etoxi)-piridin-2-ilamino]-1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico deseada en forma de polvo ligeramente marrón (27 mg). CL-EM calculado para el $C_{35}H_{39}FN_8O_4$ (m/e) = 654,73, observado = 655 (M+H, ES+).

15 La Tabla I* representa análogos adicionales preparados usando procedimientos similares a aquellos descritos en los anteriores ejemplos.

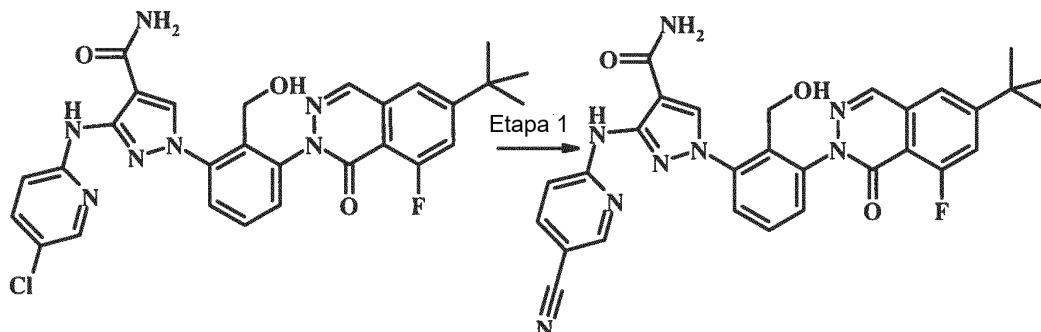
TABLA I*

N.º de Ejemplo	Nombre del compuesto	Caracterización [M+H] ⁺ o [M-H]
I-25	amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5a]pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico	calculado: 586, hallado: 586
I-26	amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(piridin-2-il-amino)-1H-pirazol-4-carboxílico	calculado: 528, hallado: 528
I-27	amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(4-metano-sulfonil-fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico	calculado: 606, hallado: 606
I-28	amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico	calculado: 531, hallado: 531
I-29	amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(pirazin-2-il-amino)-1H-pirazol-4-carboxílico	calculado: 529, hallado: 529
I-30	amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-fluoro-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico	calculado: 546, hallado: 546
I-31	amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(1,5-di-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico	calculado: 545, hallado: 545
I-32	amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-trifluoroetil-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico	calculado: 596, hallado: 596
I-33	amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-metil-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico	calculado: 542, hallado: 542
I-34	amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico	calculado: 527, hallado: 527
I-35	amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-fluoro-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico	calculado: 528, hallado: 528
I-36	amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico	calculado: 511, hallado: 511
I-37	amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-metil-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico	calculado: 524, hallado: 524
I-38	amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-metano-sulfonil-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico	606

Ejemplo 39

Amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-3-(5-ciano-piridin-2-il-amino)-1H-pirazol-4-carboxílico

5

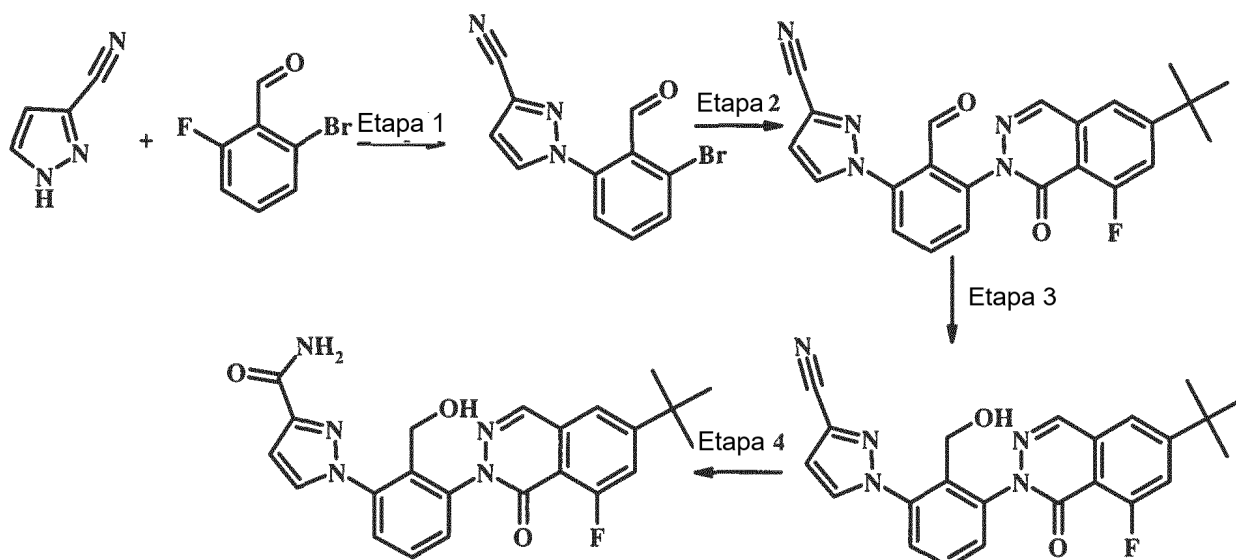


Etapa 1. En un tubo de microondas de poca capacidad se añadieron amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-3-(5-cloro-piridin-2-il-amino)-1H-pirazol-4-carboxílico (obtenida en el anterior ejemplo 23) (31 mg, 55,2 μ mol), el cianuro de cinc (51,8 mg, 441 μ mol), el 2-diciclohexil-fosfino-2',6'-di-metoxibifenilo (6 mg, 14,6 μ moles) y 1,5 ml de dimetilformamida seca y se desgasifican a fondo con argón. Se añade el tris(dibenilidenoacetona)dipaladio(0) (7 mg, 7,6 μ moles) y se desgasifica otra vez. Se calentó la mezcla en un reactor de microondas a 150 °C durante 60 minutos. Se retiró el disolvente (evaporador rotatorio / bomba), se recoge el resto en acetato de etilo (25 ml) y agua (25 ml) y se agitó en un embudo de separación. Se recoge la fase orgánica y se extrajo de nuevo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato magnésico, se filtraron y se concentran. Se purificó el producto en bruto por cromatografía de capa fina preparativa (1 placa, eluyendo con metanol al 9,5 % en diclorometano). Se recogen las fracciones que contienen producto, formándose el producto deseado semi-puro (21 mg, pureza = 91 %). Para obtener una pureza mayor se pincha el material en 1 placa de cromatografía de capa fina preparativa y se eluye con metanol al 7 % en diclorometano. Se eluye de nuevo la placa con metanol al 7 %, al 8,5 % y finalmente al 9 % en diclorometano, punto en el cual se separa la impureza más polar. Se recogen las fracciones que contienen producto menos polar, para dar la amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-3-(5-ciano-piridin-2-il-amino)-1H-pirazol-4-carboxílico deseada en forma de sólido blanco mate (17 mg, 56 %). CL-EM calculado para C₂₉H₂₅FN₈O₃ (m/e) = 552,57, observado = 553 (M+H, ES+).

25

Ejemplo 40

Amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-1H-pirazol-3-carboxílico



30

Etapa 1. Se disolvió 1H-pirazol-3-carbonitrilo (850 mg, 9,13 mmol) en 15 ml de DMSO seco y se le añade terc-butóxido potásico (1,08 g, 9,13 mmol, 1,00 equiv.). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 minutos y se le añade el 2-bromo-6-fluorobenzaldehído (3,71 g, 18,3 mmol, 2 equiv.). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche y se extrajo con acetato de etilo y agua. Se secó la fase orgánica y se concentra. Se purificó el material en bruto por cromatografía de columna flash (40 g de gel de sílice, EtOAc del 20 al 40 % en

35

hexanos), para dar el 1-(3-bromo-2-formilfenil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo (1,83 g, 73 %).

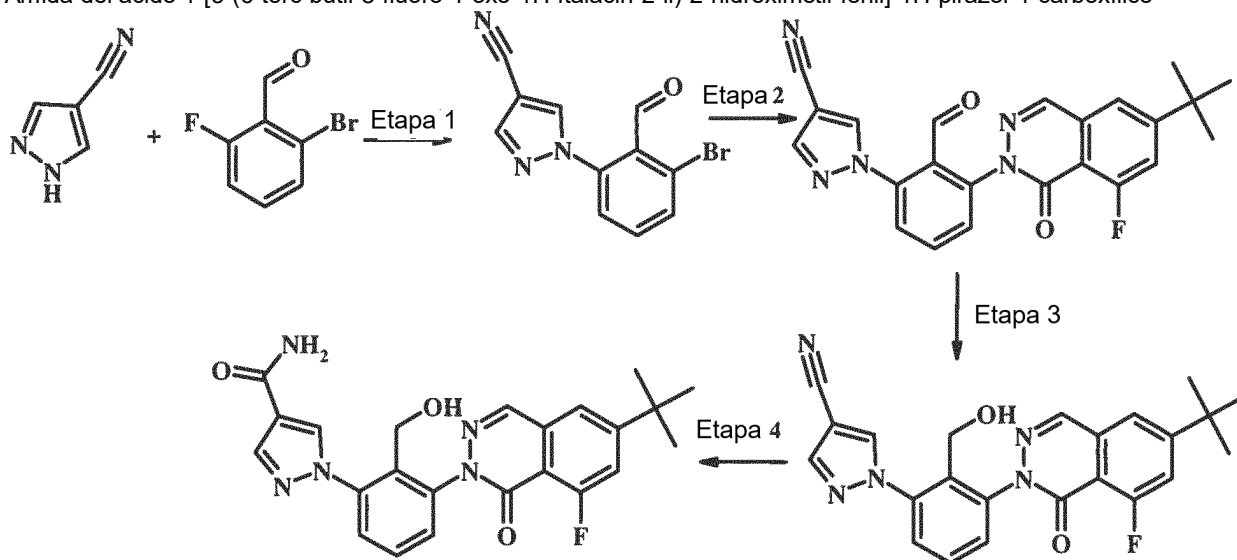
5 Etapa 2. En un recipiente de 25 ml de capacidad se añadieron 1-(3-bromo-2-formilfenil)-1H-pirazol-3-carbo-nitrilo (50 mg, 181 μ mol, 1,00 equiv.), 6-terc-butil-8-fluoroftalacin-1(2H)-ona (79,8 mg, 362 μ mol, 2 equiv.), yoduro de cobre (I) (69,0 mg, 362 μ mol, 2,00 equiv.) y DMSO (2,00 ml), formándose una suspensión amarilla. A esta solución se le añade bicarbonato sódico (38,0 mg, 453 μ mol, 2,5 equiv.). Se calentó la mezcla en un reactor de microondas a 120 °C durante 1 h. Se vierte la mezcla de reacción sobre 25 ml de una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Se secaron las fases orgánicas con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se concentra la fase orgánica y se purificó por cromatografía flash en columna ISCO usando 12 g de gel de sílice y un gradiente lineal de acetato de etilo (que contiene metanol al 5 %) del 5 al 80 % en hexanos en 15 minutos, formándose el producto deseado puro, que se tritura con éter en hexanos y se filtró, para dar 1-(3-(6-terc-butil-8-fluor-1-oxoftalacin-2(1H)-il)-2-formilfenil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo (19 mg, 25 %).

15 Etapa 3. En un recipiente de 25 ml se añadieron 1-(3-(6-terc-butil-8-fluor-1-oxoftalacin-2(1H)-il)-2-formilfenil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo (18 mg, 43,3 μ mol, 1,00 equiv.), el borhidruro sódico (6,56 mg, 173 μ moles, 4 equiv.), CH₂Cl₂ (2 ml) y MeOH (1 ml), formándose una suspensión blanca. Se agitó la mezcla durante 1 h. Se vierte la mezcla de reacción sobre 25 ml de una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Se secaron las fases orgánicas con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se concentra la fase orgánica, para dar el 1-(3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxoftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo (16 mg, 99 %) en forma de producto blanco.

25 Etapa 4. En un matraz de fondo redondo de 10 ml se añadieron el 1-(3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-1H-pirazol-3-carbo-nitrilo (16 mg, 38,3 μ mol, 1,00 equiv.) y el [hidrogenobis(dimetilfosfinito-kP)]platino (II) (1 mg, 2,33 μ mol, 0,0608 equiv.) con etanol (821 μ l) y agua (410 μ l), formándose una solución incolora. Se calentó la mezcla de reacción a 80 °C y se agitó durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM. Se filtró la mezcla de reacción a través de un papel de fibra de vidrio. Se purificó el material en bruto por HPLC preparativa, para dar la amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirazol-3-carboxílico (11 mg, 66 %, [M+H]⁺ 436) en forma de sólido blanco liofilizado.

30 Ejemplo 41

Amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico



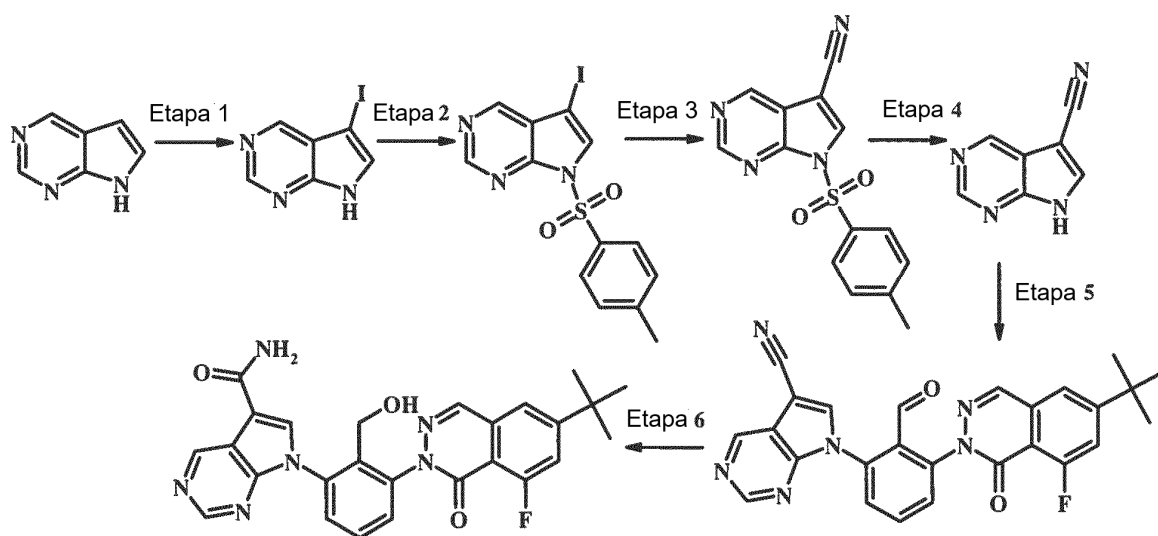
35 Etapa 1. Se disolvió el 1H-pirazol-4-carbonitrilo (935 mg, 10,0 mmol, 1,00 equiv.) en 15 ml de DMSO seco y se añade terc-butóxido potásico (1,19 g, 10,0 mmol, 1,00 equiv.). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 minutos y se le añade 2-bromo-6-fluorobenzaldehído (4,08 g, 20,1 mmol, 2 equiv.). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche y se extrajo con acetato de etilo y agua. Se secó la fase orgánica y se concentró. Se purificó el material en bruto por cromatografía de columna flash (40 g de gel de sílice, EtOAc del 20 al 40 % en hexanos), para dar 1-(3-bromo-2-formilfenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (1,53 g, 55 %).

45 Etapa 2. En un recipiente de 25 ml se añadieron 1-(3-bromo-2-formilfenil)-1H-pirazol-4-carbo-nitrilo (100 mg, 362 μ mol, 1,00 equiv.), 6-terc-butil-8-fluoroftalacin-1(2H)-ona (160 mg, 724 μ mol, 2 equiv.), yoduro de cobre (I) (138 mg, 724 μ mol, 2,00 equiv.) y DMSO (2,00 ml), formándose una suspensión amarilla. A esta solución se le añade bicarbonato sódico (76,1 mg, 906 μ mol, 2,5 equiv.). Se calentó la mezcla en un reactor de microondas a 120 °C durante 1 h. Se vierte la mezcla de reacción sobre 25 ml de una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Se secaron las fases orgánicas con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se concentra la fase orgánica y

se purificó por cromatografía flash en columna ISCO usando 24 g de gel de sílice y un gradiente lineal de acetato de etilo (que contiene metanol al 5 %) del 5 al 80 % en hexanos en 15 minutos, formándose el producto deseado puro, que se tritura con éter en hexanos y se filtró, para dar el 1-[3-(6-terc-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-formil-fenil]-1H-pirazol-4-carbonitrilo (110 mg, 73 %). Etapa 3. Se reduce el aldehído a alcohol del modo descrito en el ejemplo 22. Etapa 4. En un matraz de fondo redondo y 25 ml de capacidad se añadieron el 1-(3-(6-terc-butil-8-fluor-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-1H-pirazol-4-carbo-nitrilo (89 mg, 213 μ mol, 1,00 equiv.), el hidruro(ácido dimetilfosfoso-kP) (4,58 mg, 10,7 μ mol, 0,05 equiv.), etanol (1 ml) y agua (1,00 ml), formándose una solución incolora. Se calentó la mezcla de reacción a 85 °C y se agitó durante 45 min. Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente y se retiró el disolvente con vacío. Por purificación mediante HPLC en fase inversa se obtiene la amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico (51 mg, 56 %, $[M+H]^+ = 436$).

Ejemplo 42 (Compuesto de referencia)

15 Amida del ácido 7-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-7H-pirrol[2,3-d]-pirimidin-5-carboxílico



20 Etapa 1. En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadieron 7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (4,34 g, 36,4 mmol, 1,00 equiv.) y N-yodosuccinimida (8,61 g, 38,3 mmol, 1,05 equiv.) con acetonitrilo (60 ml), formándose una suspensión ligeramente marrón. Se agitó la mezcla de reacción durante 3 h. Se vierte la mezcla de reacción sobre 100 ml de H₂O y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se tritura el material en bruto con éter de dietilo (2 x 25 ml), para dar la 5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (7,58 g, 85 %) en forma de sólido anaranjado.

30 Etapa 2. En un matraz de fondo redondo de 200 ml se añadieron 5-yodo-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (2,5 g, 10,2 mmol, 1,00 equiv.), trietilamina (1,14 g, 1,56 ml, 11,2 mmol, 1,1 equiv.), DMAP (74,8 mg, 612 μ mol, 0,06 equiv.) y CH₂Cl₂ (50,0 ml), formándose una suspensión anaranjada. A la mezcla de reacción se le añade en una porción cloruro de tosilo (2,00 g, 10,5 mmol, 1,03 equiv.) y se agitó la mezcla de reacción durante 3 h más. Se vierte la mezcla de reacción sobre 25 ml de H₂O y se extrajo con DCM (3 x 25 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO₄ y se concentran con vacío, para dar 2 g de aceite rojo. Se purificó el material en bruto por cromatografía de columna flash (80 g de gel de sílice, EtOAc del 25 al 70 % en hexanos), para dar 5-yodo-7-tosil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (1 g, 24,6 %) en forma de sólido amarillo.

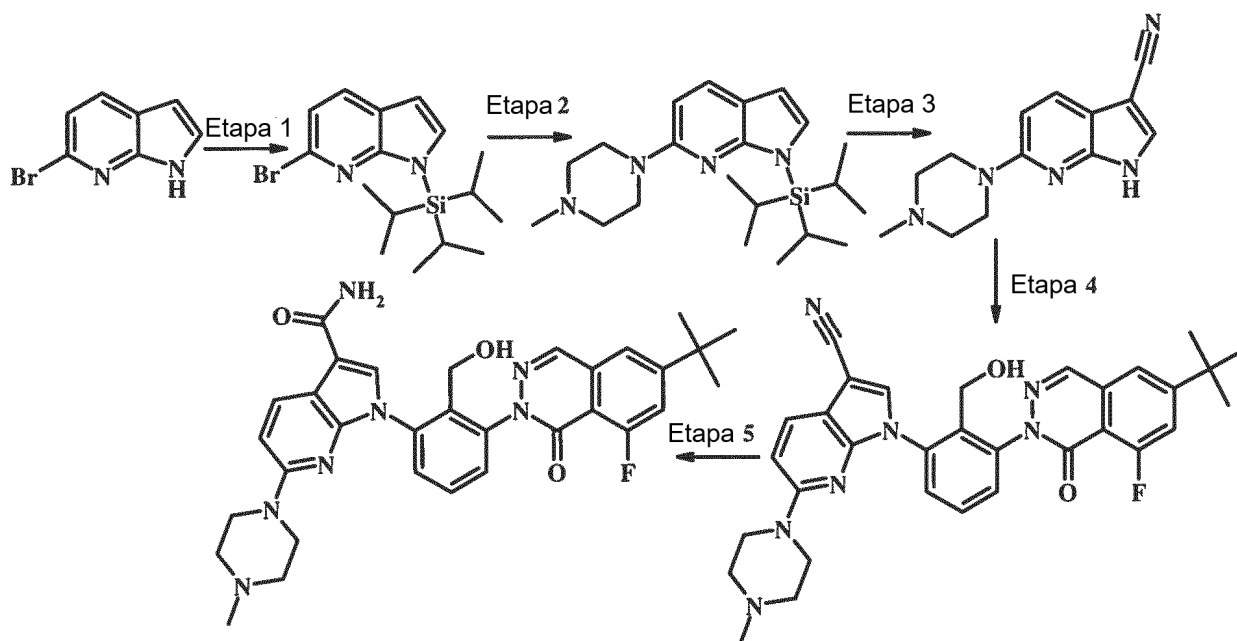
35 Etapa 3. En un matraz de fondo redondo de 20 ml se añadieron 5-yodo-7-tosil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina (3,32 g, 8,32 mmol, 1,0080 equiv.), cianuro de cobre (I) (2,98 g, 33,3 mmol, 4 equiv.), Pd₂(dba)₃ (305 mg, 333 μ mol, 0,04 equiv.), DPPF (738 mg, 1,33 mmol, 0,16 equiv.) y dioxano (48,1 ml), formándose una suspensión amarilla. Se purga la mezcla de reacción con argón, se calentó la mezcla a 80 °C y se agitó durante 4 h. El análisis por CL-EM indica al cabo de 4 h que la reacción ha finalizado. Se concentra la mezcla de reacción en bruto con vacío. Se tritura el material en bruto con etanol (2 x 15 ml), para dar 1 g de un sólido amarillo mate.

40 Etapa 4. En un matraz de fondo redondo de 15 ml se añadieron 7-tosil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo (1 g, 3,35 mmol, 1,00 equiv.) y TBAF (13,4 ml, 13,4 mmol, 4,00 equiv.) con tetrahidrofurano, formándose una solución blanca mate. Se agitó la mezcla de reacción durante 3 h. Se vierte la mezcla de reacción sobre 20 ml de una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se tritura el material en bruto con éter de dietilo (1 x 20 ml), para dar 7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-carbonitrilo (312 mg, 65 %).

- 5 Etapa 5. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadieron 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-carbo-nitrilo (40,9 mg, 284 μ mol, 1,00 equiv.), 6-terc-butil-8-fluoro-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-4-il)-ftalacin-1(2H)-ona (100 mg, 284 μ mol, 1,00 equiv.), acetato de cobre (34,8 mg), piridina (44,9 mg, 45,9 μ l, 568 μ mol, 2 equiv.) y dicloroetano, formándose una suspensión azul oscura. Se hace burbujear nitrógeno a través de la mezcla de reacción. Se calentó la mezcla de reacción a 80 °C y se agitó durante 16 h. Se diluyó la mezcla de reacción con una solución saturada de NH₄Cl (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Se separa la mezcla por cromatografía de columna flash usando EtOAc del 30 al 50 % en hexanos, para dar el 7-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbo-nitrilo (42 mg, 31 %) en forma de polvo blanco liofilizado.
- 10 Etapa 6. En un matraz de fondo redondo de 10 ml se añadieron 7-(3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidin-5-carbonitrilo (39 mg, 83,2 μ mol, 1,00 equiv.) y el [hidrogenobis(dimetilfosfinito-kP)]platino (II) (1 mg, 2,33 μ mol, 0,0280 equiv.) con etanol (2 ml) y agua (1 ml), formándose una solución incolora. Se calentó la mezcla de reacción a 80 °C y se agitó durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM. Se filtró la mezcla de reacción a través de un papel de fibra de vidrio. Por purificación mediante HPLC se obtiene la amida del ácido 7-[3-(6-terc-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carboxílico (33 mg, 66 %, [M+H]⁺ = 487).

Ejemplo 43 (Compuesto de referencia)

- 20 Amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxílico



- 25 Etapa 1. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadieron 6-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (250 mg, 1,27 mmol, 1,00 equiv.), TIPS-OTf (972 mg, 860 μ l, 3,17 mmol, 2,5 equiv.) y DIEA (492 mg, 665 μ l, 3,81 mmol, 3 equiv.) con dioxano (6,25 ml), formándose una solución ligeramente marrón. Se calentó la mezcla de reacción a 55 °C y se agitó durante 16 h. Se vierte la mezcla de reacción sobre 20 ml de EtOAc y se extrajo con una solución saturada de NaHCO₃ (3 x 10 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se purificó el material en bruto por cromatografía de columna flash (12 g de gel de sílice, EtOAc del 5 al 10 % en hexanos), para dar la 6-bromo-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (380 mg, 85 %) en forma de aceite incoloro.

- 35 Etapa 2. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadieron 6-bromo-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (520 mg, 1,47 mmol, 1,00 equiv.), acetato de paladio (II) (165 mg, 736 μ mol, 0,5 equiv.), tri-terc-butilfosfina (149 mg, 182 μ l, 736 μ mol, 0,5 equiv.) y tolueno, formándose una solución amarilla, a la que se añadieron 1-metilpiperazina (442 mg, 491 μ l, 4,41 mmol, 3 equiv.) y terc-butóxido sódico (424 mg, 4,41 mmol, 3 equiv.). Se calentó la mezcla de reacción a 80 °C y se agitó durante 1 h. Se vierte la mezcla de reacción sobre 20 ml de EtOAc y se extrajo con una solución saturada de NaCl (3 x 20 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se purificó el material en bruto por cromatografía de columna flash (12 g de gel de sílice, MeOH del 2 al 5 % en DCM), para dar la 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (326 mg, 60 %) en forma de aceite amarillo que solidifica en reposo.

- 40 Etapa 3. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadieron 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (320 mg, 859 μ mol, 1,00 equiv.) y DMF (11,8 ml), formándose una solución incolora. Se enfrió la

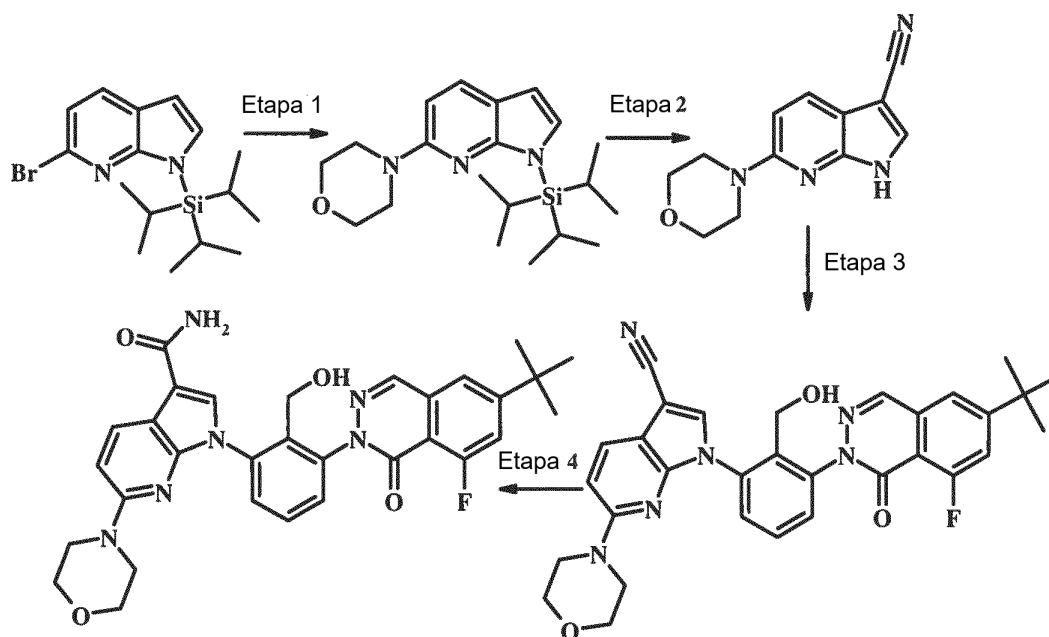
mezcla de reacción a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 5 min. Se le añade gota a gota el isocianato de clorosulfonilo (365 mg, 224 μl , 2,58 mmol, 3 equiv.) en acetonitrilo (11,8 ml), se agitó la mezcla de reacción resultante enfriada a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 3 h. Se vierte la mezcla de reacción sobre 25 ml de EtOAc y se extrajo con una solución saturada de NaCl (3 x 20 ml). Se purificó el material en bruto por cromatografía de columna flash (12 g de gel de sílice, MeOH del 5 al 10 % en DCM), para dar el 6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (113 mg, 55 %).

Etapa 4. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadieron 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo (110 mg, 456 μmol), 6-terc-butil-8-fluoro-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxa-borol-4-il)ftalacin-1(2H)-ona (177 mg, 501 μmol , 1,10 equiv.), acetato de cobre (112 mg) y 1,2-dicloroetano (3,03 ml), formándose una suspensión azul. Se añade piridina (72,1 mg, 73,7 μl , 912 μmol , 2 equiv.). Se calentó la mezcla de reacción a $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 2 días. Se vierte la mezcla de reacción sobre 20 ml de EtOAc y se extrajo con una solución saturada de NH_4Cl (3 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas con MgSO_4 y se concentran con vacío. Se purificó el material en bruto por cromatografía de columna flash (40 g de gel de sílice, MeOH del 5 al 10 % en DCM), para dar 1-(3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxoftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo (43 mg, 17 %), en forma de sólido blanco mate.

Etapa 5. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadieron 1-(3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo (43 mg, 76,0 μmol) e [hidrogenobis(dimetilfosfinito-kP)]-platino (II) (2,00 mg, 4,66 μmol , 0,0613 equiv.) con etanol (1,00 ml) y agua (1,00 ml), formándose una solución incolora. Se calentó la mezcla de reacción a $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 1 h. Se concentra la mezcla de reacción en bruto con vacío. Se diluyó la mezcla con acetonitrilo y agua y se filtró. Se liofiliza el líquido filtrado resultante, para dar la amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxílico (35 mg, 97 %, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 584$).

Ejemplo 44 (Compuesto de referencia)

Amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-morfolin-4-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxílico



Etapa 1. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadieron 6-bromo-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (800 mg, 2,26 mmol, 1,00 equiv.), acetato de paladio (II) (254 mg, 1,13 mmol, 0,5 equiv.), tri-terc-butilfosfina (229 mg, 279 μl , 1,13 mmol, 0,5 equiv.) y tolueno, formándose una solución amarilla. Se añadieron morfolina (789 mg, 789 μl , 9,06 mmol, 4 equiv.) y terc-butóxido sódico (653 mg, 6,79 mmol, 3 equiv.). Se calentó la mezcla de reacción a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 1 h. Se vierte la mezcla de reacción sobre 20 ml de una solución saturada de NaCl y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas con MgSO_4 y se concentran con vacío. Se purificó el material en bruto por cromatografía de columna flash (80 g de gel de sílice, EtOAc del 10 al 15 % en hexanos), para dar 4-(1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)morfolina (703 mg, 86 %) en forma de aceite ligeramente marrón.

Etapa 2. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadieron 4-(1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo-[2,3-b]piridin-6-il)morfolina (803 mg, 2,23 mmol) y DMF (1,00 ml), formándose una solución incolora. Se enfrió la mezcla de reacción a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 5 min. Se le añade gota a gota isocianato de clorosulfonilo (474 mg, 291 μl , 3,35 mmol, 1,580 equiv.) en acetonitrilo (1 ml), se agitó la mezcla de reacción resultante enfriada a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 3 h.

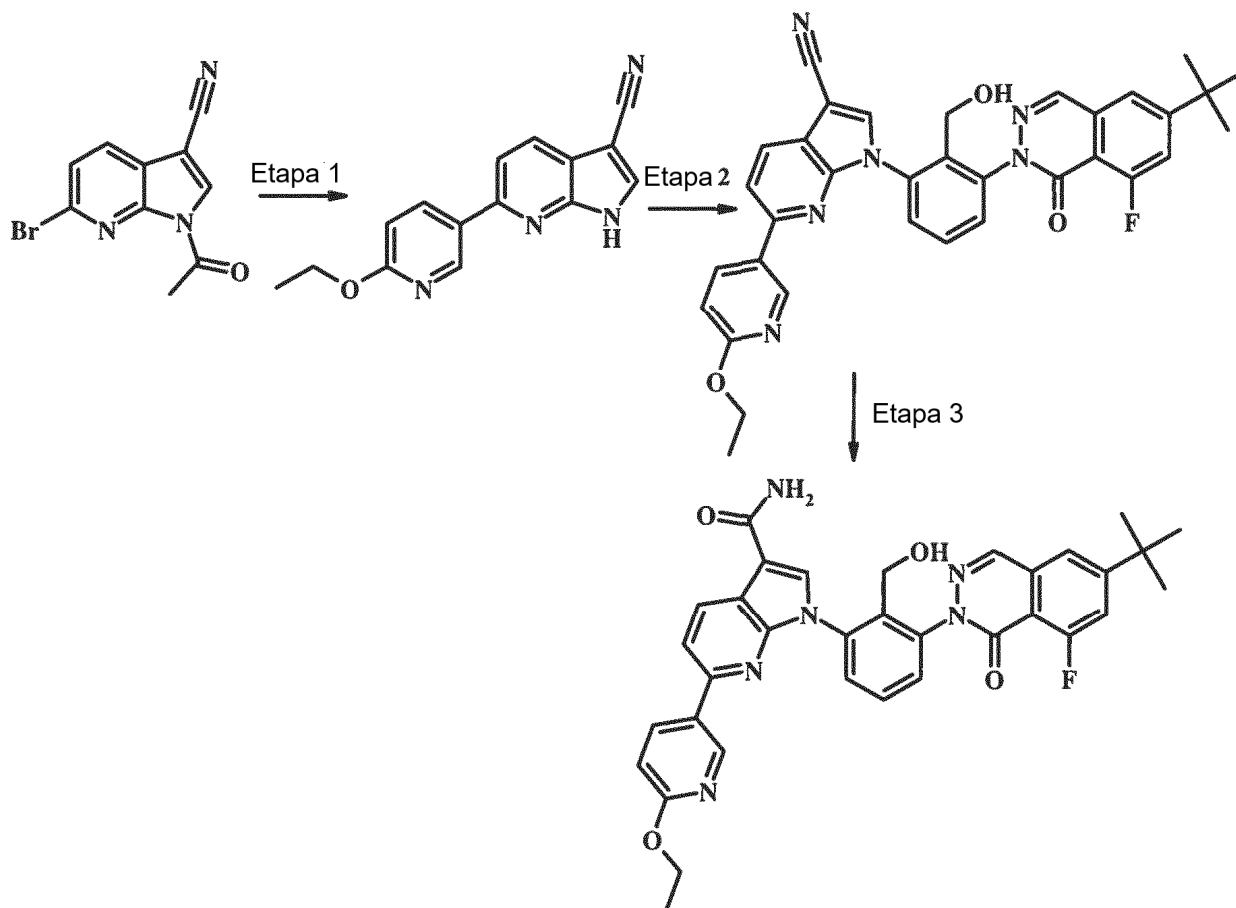
Se vierte la mezcla de reacción sobre una solución saturada de NaCl (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas con MgSO₄ y se concentran con vacío, generándose 390 mg de aceite. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadieron el compuesto ciano en bruto, el TBAF (1,02 ml, 1,02 mmol, 1 equiv.) y THF (2,00 ml), formándose una suspensión blanca. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h. El análisis por LC-MS al cabo de t = 1 h indica que la reacción ha finalizado. Se vierte la mezcla de reacción sobre 20 ml de DCM y se extrajo con una solución saturada de NaHCO₃ (2 x 25 ml). Se secaron las fases orgánicas con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se purificó el material en bruto por cromatografía de columna flash (24 g de gel de sílice, EtOAc al 50 % en hexanos), para dar el 6-morfolino-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (180 mg, 35 %) en forma de sólido blanco.

Etapa 3. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadieron 6-morfolino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo (65 mg, 285 μmol, 1,00 equiv.), 6-terc-butil-8-fluoro-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-4-il)ftalacin-1(2H)-ona (150 mg, 427 μmol, 1,5 equiv.), acetato de cobre (69,8 mg) y 1,2-dicloroetano (3 ml), formándose una suspensión azul. Se añade piridina (45,1 mg, 46,1 μl, 570 μmol, 2 equiv.). Se calentó la mezcla de reacción a 45 °C y se agitó durante 2 días. Se vierte la mezcla de reacción sobre 20 ml de una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas con MgSO₄ y se concentran al vacío. Se purificó el material en bruto por cromatografía de columna flash (40 g de gel de sílice, MeOH del 5 al 10 % en DCM y 12 g de gel de sílice, EtOAc del 30 al 45 % en hexanos), para dar 1-(3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxoftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroxi-metil)fenil)-6-morfolino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbo-nitrilo (157 mg, 50 %) en forma de aceite incoloro, que espuma tras secarse.

Etapa 4. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadieron 1-(3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-6-morfolino-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo (75 mg, 136 μmol, 1,00 equiv.), [hidrogenobis(dimetilfosfinito-kP)]platino (II) (2 mg, 4,66 μmol, 0,0343 equiv.), etanol (1 ml) y agua (1,00 ml), formándose una solución incolora. Se calentó la mezcla de reacción a 45 °C, se agitó durante 1 h y se concentró al vacío. Se diluyó la mezcla con acetonitrilo y agua y se filtró. Se liofiliza el líquido filtrado resultante, para dar la amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-morfolin-4-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxílico (70 mg, 90 %, [M+H]⁺ = 571).

Ejemplo 45 (Compuesto de referencia)

Amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-(6-etoxi-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxílico



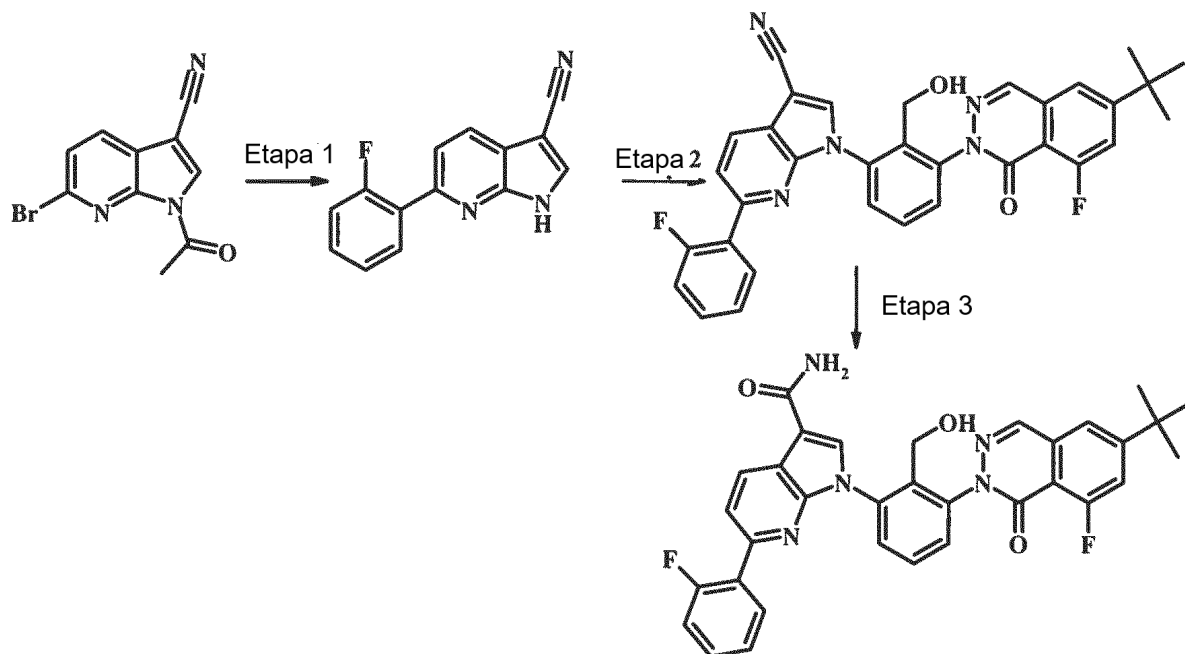
Etapa 1. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadieron 1-acetil-6-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin-3-carbonitrilo (250 mg, 947 μmol , 1,00 equiv.), trietilamina (575 mg, 792 μl , 5,68 mmol, 6 equiv.), X-PHOS (181 mg, 379 μmol , 0,40 equiv.) y dioxano (25 ml), formándose una solución incolora. Se añadieron [1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (173 mg, 237 μmol , 0,25 equiv.) y ácido 2-etoxi-5-piridinborónico (205 mg, 1,23 mmol, 1,3 equiv.) y se desgasificó la mezcla resultante con nitrógeno durante 5 minutos. Se calentó la mezcla de reacción a 100 °C y se agitó durante 1/2 h. Se vierte la mezcla de reacción sobre 50 ml de H₂O y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Se secaron las fases orgánicas con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se purificó el material en bruto por cromatografía de columna flash (40 g de gel de sílice, EtOAc del 20 al 30 % en hexanos), para dar 6-(6-etoxipiridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo (167 mg, 67 %).

Etapa 2. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadieron 6-(6-etoxipiridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo (110 mg, 416 μmol , 1,00 equiv.), 6-terc-butil-8-fluoro-2-(1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-4-il)ftalacin-1(2H)-ona (161 mg, 458 μmol , 1,10 equiv.), acetato de cobre (102 mg) y 1,2-dicloroetano (3 ml), formándose una suspensión azul. Se añade piridina (65,8 mg, 67,3 μl , 832 μmol , 2 equiv.). Se calentó la mezcla de reacción a 45 °C y se agitó durante 2 días. Se vierte la mezcla de reacción sobre 20 ml de una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas con MgSO₄ y se concentran al vacío. Se purificó el material en bruto por cromatografía de columna flash (40 g de gel de sílice, MeOH del 5 al 10 % en DCM) y después por SFC, para dar 1-(3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxoftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo (36 mg, 15 %).

Etapa 3. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadieron 1-(3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo (36 mg, 61,2 μmol), [hidrogenobis(dimetilfosfinito-kP)]platino (II) (263 μg , 0,612 μmol , 0,01 equiv.), etanol (480 μl) y agua (480 μl), formándose una solución incolora. Se calentó la mezcla de reacción a 45 °C y se agitó durante 1 h. Se concentró la mezcla de reacción bruta al vacío. Se diluyó la mezcla con acetonitrilo y agua y se filtró. Se liofiliza el líquido filtrado resultante, para dar la amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-6-(6-etoxi-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin-3-carboxílico (31 mg, 84 %, [M+H]⁺ = 607).

Ejemplo 46 (Compuesto de referencia)

Amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-(2-fluoro-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxílico



Etapa 1. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadieron 1-acetil-6-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]-piridin-3-carbonitrilo (250 mg, 947 μmol , 1,00 equiv.), trietilamina (575 mg, 792 μl , 5,68 mmol, 6 equiv.), X-PHOS (181 mg, 379 μmol , 0,40 equiv.) y dioxano (25,0 ml), formándose una solución incolora. Se añadieron [1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (173 mg, 237 μmol , 0,25 equiv.) y ácido 2-fluorfenilborónico (265 mg, 1,89 mmol) y se desgasifica la mezcla resultante con nitrógeno durante 5 minutos. Se calentó la mezcla de reacción a 100 °C y se somete a irradiación de microondas durante 1 h. Se vierte la mezcla de reacción sobre 50 ml de EtOAc y se lavó con H₂O. Se secaron las fases orgánicas con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se purificó el material en bruto por cromatografía de columna flash (40 g de gel de sílice, EtOAc del 20 al 30 % en hexanos), para dar 6-(2-

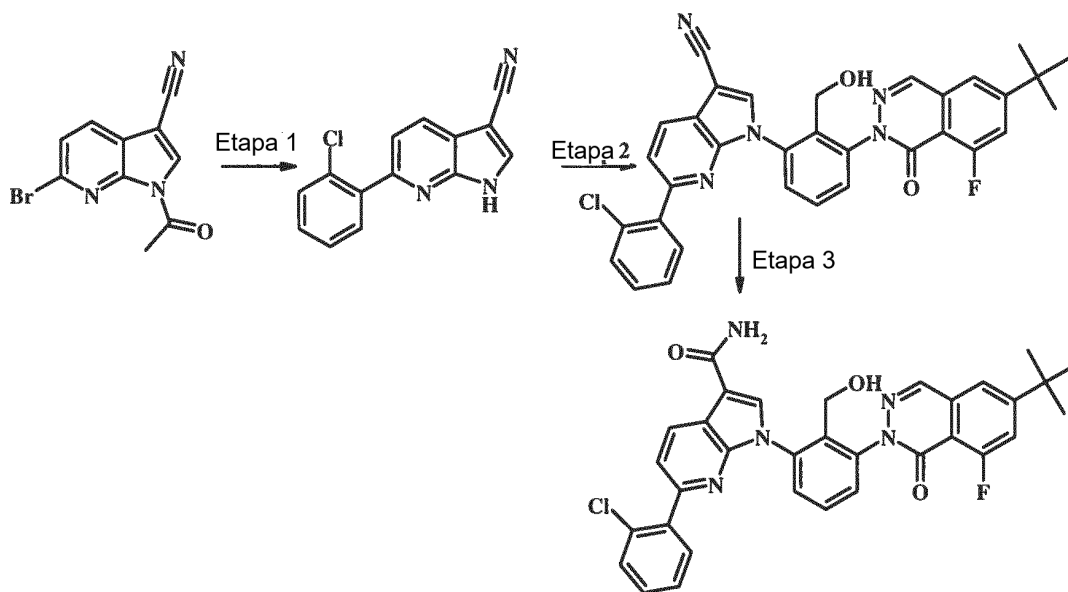
fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo (220 mg, 98 %).

Etapa 2. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadieron 6-(2-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo (200 mg, 843 μmol), 6-terc-butil-8-fluoro-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-4-il)ftalacin-1(2H)-ona (297 mg, 843 μmol , 1,00 equiv.), acetato de cobre (207 mg,) y 1,2-dicloroetano (10 ml), formándose una suspensión azul. Se le añade piridina (133 mg, 136 μl , 1,69 mmol, 2 equiv.). Se calentó la mezcla de reacción a 45 °C y se agitó durante 2 días. Se vierte la mezcla de reacción sobre 20 ml de una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas con MgSO_4 y se concentran con vacío. Se purificó el material en bruto por cromatografía de columna flash (40 g de gel de sílice, EtOAc del 50 al 60 % en hexanos) y después por SFC, para dar 1-(3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-6-(2-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo (163 mg, 13 %).

Etapa 3. En un matraz de fondo redondo y 25 ml de capacidad se añadieron 1-(3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-6-(2-fluorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (65 mg, 116 μmol), [hidrogenobis(dimetilfosfinito-kP)]-platino (II) (497 μg , 1,16 μmol , 0,01 equiv.), etanol (853 μl) y agua (853 μl), formándose una solución incolora. Se calentó la mezcla de reacción a 45 °C y se agitó durante 1 h. Se concentra la mezcla con vacío, se diluyó con acetonitrilo y agua y se filtró. Se liofiliza el líquido filtrado resultante, para dar la amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-(2-fluor-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxílico (61 mg, 91 %, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 580).

Ejemplo 47 (Compuesto de referencia)

Amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-(2-cloro-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxílico



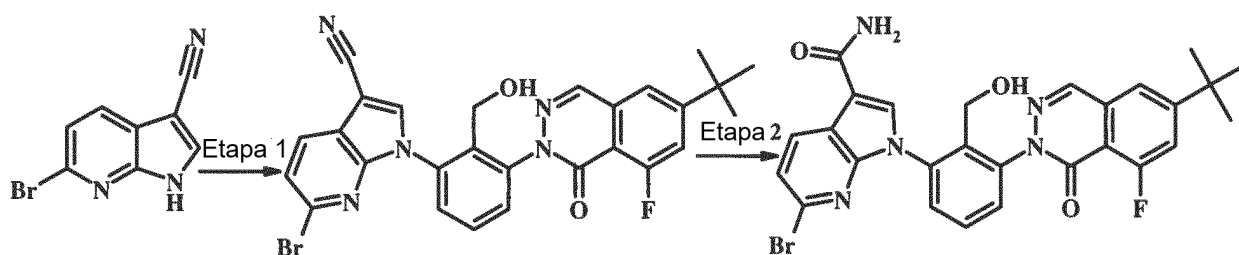
Etapa 1. En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadieron 1-acetil-6-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo (250 mg, 947 μmol , 1,00 equiv.), trietilamina (575 mg, 792 μl , 5,68 mmol, 6 equiv.), X-PHOS (181 mg, 379 μmol , 0,40 equiv.) y dioxano (25,0 ml), formándose una solución incolora. Se añadieron [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (173 mg, 237 μmol , 0,25 equiv.) y ácido 2-clorofenilborónico (296 mg, 1,89 mmol) y se desgasifica la mezcla resultante con nitrógeno durante 5 minutos. Se calentó la mezcla de reacción a 100 °C y se agitó durante una noche. Se vierte la mezcla de reacción sobre 50 ml de H_2O y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Se secaron las fases orgánicas con MgSO_4 y se concentran con vacío. Se purificó el material en bruto por cromatografía de columna flash (40 g de gel de sílice, EtOAc del 20 al 30 % en hexanos), para dar 6-(2-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo (142 mg, 59 %).

Etapa 2. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadieron 6-(2-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo (125 mg, 493 μmol), 6-terc-butil-8-fluoro-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobencoc[1,2]oxaborol-4-il)ftalacin-1(2H)-ona (174 mg, 493 μmol , 1,00 equiv.), el acetato de cobre (121 mg) y 1,2-dicloroetano (6,25 ml), formándose una suspensión azul. Se le añade piridina (78,0 mg, 79,7 μl , 985 μmol , 2 equiv.). Se calentó la mezcla de reacción a 45 °C y se agitó durante 2 días. Se vierte la mezcla de reacción sobre una solución saturada de NH_4Cl (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas con MgSO_4 y se concentran con vacío. Se purificó el material en bruto por cromatografía de columna flash (40 g de gel de sílice, MeOH del 5 al 10 % en DCM) y después por SFC, para dar el 1-(3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-6-(2-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (4,5 mg, 2 %).

Etapa 3. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadieron 1-(3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-6-(2-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo (4 mg, 6,92 μmol), [hidrogenobis(dimetilfosfinito-kP)]-platino (II) (29,7 μg , 0,0692 μmol , 0,01 equiv.) y etanol (853 μl) y agua (853 μl), formándose una solución incolora. Se calentó la mezcla de reacción a 45 $^{\circ}\text{C}$, se agitó durante 1 h y se concentró al vacío. Se diluyó la mezcla con acetonitrilo y agua y se filtró. Se liofiliza el líquido filtrado resultante, para dar la amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-(2-cloro-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxílico (3,9 mg, 95 %, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 596$).

Ejemplo 48 (Compuesto de referencia)

Amida del ácido 6-bromo-1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxílico

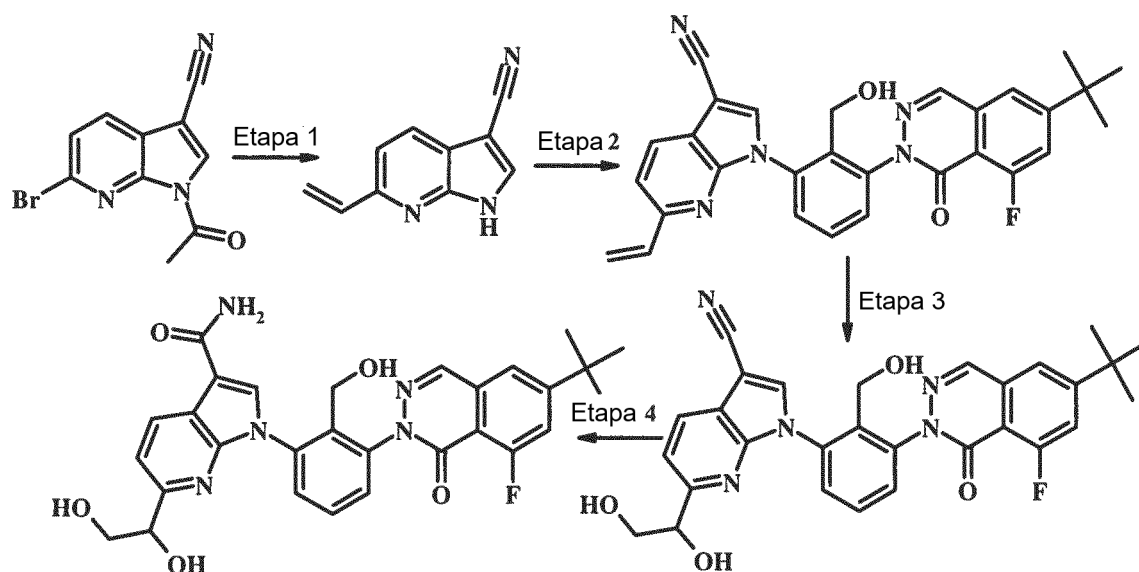


Etapa 1. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadieron 6-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo (75,0 mg, 338 μmol , 1,19 equiv.), 6-terc-butil-8-fluoro-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-4-il)ftalacin-1(2H)-ona (100 mg, 284 μmol , 1,00 equiv.), acetato de cobre (52,2 mg) y 1,2-dicloroetano (3,00 ml), formándose una suspensión azul. Se le añade piridina (44,9 mg, 45,9 μl , 568 μmol , 2 equiv.). Se calentó la mezcla de reacción a 45 $^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 2 días. Se vierte la mezcla sobre 20 ml de una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas con MgSO_4 y se concentran con vacío. Se purificó el material en bruto por cromatografía de columna flash (40 g de gel de sílice, EtOAc del 25 al 45 % en hexanos), para dar 6-bromo-1-(3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo (16 mg, 10,3 %).

Etapa 2. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadieron 6-bromo-1-(3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo (14 mg, 25,6 μmol), [hidrogenobis(dimetilfosfinito-kP)]-platino (II) (110 μg , 0,256 μmol , 0,01 equiv.) y etanol (2,99 ml) y agua (2,99 ml), formándose una solución incolora. Se calentó la mezcla de reacción a 45 $^{\circ}\text{C}$ y se agitó durante 1 h. Se concentra la mezcla de reacción en bruto al vacío. Por purificación mediante HPLC se obtiene la amida del ácido 6-bromo-1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxílico (11 mg, 77 %, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 565$).

Ejemplo 49 (Compuesto de referencia)

Amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-(1,2-dihidroxi-etil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxílico



5 Etapa 1. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadieron 1-acetil-6-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo (372 mg, 1,41 mmol, 1,00 equiv.), 2,6-diterc-butil-4-metilfenol (5 mg, 22,7 μ mol, 0,0161 equiv.), tributil(vinil)estaño (536 mg, 494 μ l, 1,69 mmol, 1,20 equiv.) y tolueno (8 ml), formándose una solución ligeramente amarilla. Se desgasifica la mezcla haciendo burbujear nitrógeno a través de ella durante 5 minutos y se le añade el tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (130 mg, 113 μ mol, 0,08 equiv.). Se desgasifica de nuevo la mezcla de reacción con nitrógeno, se calentó la mezcla de reacción a 80 °C y se agitó durante una noche. Se vierte la mezcla sobre 15 ml de una solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Se secaron las fases orgánicas con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se purificó el material en bruto por cromatografía de columna flash (40 g de gel de sílice, EtOAc del 10 al 20 % en hexanos), para dar dos productos: el 1-acetil-6-vinil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (160 mg) y el 6-vinil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (138 mg).

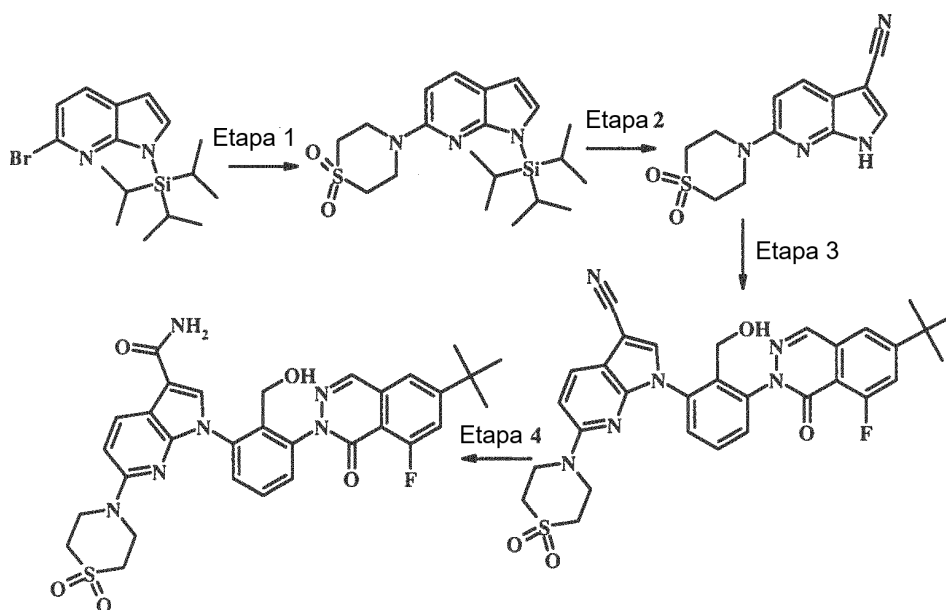
15 Etapa 2. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadieron 6-vinil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo (138 mg, 816 μ mol, 1,00 equiv.), 6-terc-butil-8-fluoro-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-4-il)ftalacin-1(2H)-ona (287 mg, 816 μ mol, 1,00 equiv.), acetato de cobre (200 mg) y 1,2-dicloroetano (3,58 ml), formándose una suspensión azul. Se añade piridina (129 mg, 132 μ l, 1,63 mmol, 2 equiv.). Se calentó la mezcla de reacción a 45 °C y se agitó durante 2 días. Se vierte la mezcla de reacción sobre 20 ml de una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con una solución saturada de EtOAc (3 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas con MgSO₄ y se concentran al vacío. Se purificó el material en bruto por cromatografía de columna flash (40 g de gel de sílice, MeOH del 5 al 10 % en DCM) y después por HPLC, para dar el 1-(3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxoftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-6-vinil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (51 mg, 13 %).

25 Etapa 3. En un matraz en forma de pera de 10 ml se añadieron 1-(3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-6-vinil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo (50 mg, 101 μ mol, 1,00 equiv.), N-óxido de 4-metilmorfolina (17,8 mg, 152 μ mol, 1,50 equiv.) y el tetróxido de osmio (41,2 mg, 50,9 μ l, 4,05 μ mol, 0,04 equiv.) con acetona (2 ml), formándose una solución incolora. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 días. Se trata la mezcla de reacción con sulfito sódico, se extrajo con acetato de etilo y se concentra. Se añadieron más cantidad del N-óxido de 4-metilmorfolina (17,8 mg, 152 μ mol, 1,50 equiv.), tetróxido de osmio (41,2 mg, 50,9 μ l, 4,05 μ mol, 0,04 equiv.) y acetona (3 ml), formándose una solución marrón y la reacción se continúa durante un día. Se trata la mezcla de reacción con sulfito sódico, se extrajo con acetato de etilo y se concentra. Se recoge 1-(3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxoftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)-fenil)-6-(1,2-dihidroxi-etil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo bruto (15 mg) para la etapa siguiente.

35 Etapa 4. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadieron 1-(3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-6-(1,2-dihidroxi-etil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (14 mg, 26,5 μ mol, 1,00 equiv.) el [hidrogenobis(dimetilfosfinito-kP)]-platino (II) (373 μ g, 0,870 μ mol, 0,0328 equiv.) con etanol (200 μ l) y agua (200 μ l), formándose una solución incolora. Se calentó la mezcla de reacción a 45 °C y se agitó durante 1 h. Se concentra la mezcla de reacción en bruto con vacío. Se diluyó la mezcla con acetonitrilo y agua y se filtró. Se liofiliza el líquido filtrado resultante, para dar la amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-(1,2-dihidroxi-etil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carboxílico (11,2 mg, 77%, [M+H]⁺ = 546).

40 Ejemplo 50 (Compuesto de referencia)

45 Amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-(1,1-dioxo-1 λ 6*-tiomorfolin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carboxílico



Etapa 1. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadieron 6-bromo-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (420 mg, 1,19 mmol, 1,00 equiv.), 1,1-dióxido de tiomorfolina (482 mg, 3,57 mmol) y tolueno (3 ml), formándose una solución amarilla. Se añadieron bis(tri-terc-butilfosfina)paladio(0) (60,7 mg, 119 μ mol) y el terc-butóxido sódico (400 mg, 4,16 mmol, 3,5 equiv.). Se calentó la mezcla de reacción a 80 °C y se agitó durante 1 h. Se vierte la mezcla de reacción sobre 20 ml de una solución saturada de NaCl y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se purificó el material en bruto por cromatografía de columna flash (40 g de gel de sílice, EtOAc del 20 al 40 % en hexanos), para dar la 6-(1,1-dioxo-1λ^{6*}-tio-morfolin-4-il)-1-triisopropilsilanil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (327 mg, 68 %) en forma de aceite amarillo, que solidifica en reposo en forma de sólido blanco mate.

Etapa 2. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadieron 6-(1,1-dioxo-1λ^{6*}-tiomorfolin-4-il)-1-triisopropilsilanil-1H-pirrol[2,3-b]piridina (322 mg, 790 μ mol, 1,00 equiv.) y DMF (11,9 ml), formándose una solución incolora. Se enfrió la mezcla de reacción a -20 °C y se agitó durante 5 min. Se le añade gota a gota isocianato de clorosulfonilo (335 mg, 206 μ l, 2,37 mmol, 3 equiv.) en acetonitrilo (11,9 ml) y se agitó la mezcla de reacción resultante enfriada a -20 °C y se agitó durante 3 h. Se vierte la mezcla de reacción sobre 25 ml de EtOAc y se lavó con una solución saturada de NaCl (3 x 20 ml). Después de concentrar, se purificó el material en bruto por cromatografía de columna flash (12 g de gel de sílice, MeOH del 5 al 10 % en DCM), para dar el 6-(1,1-dioxo-1λ^{6*}-tiomorfolin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (122 mg, 56 %).

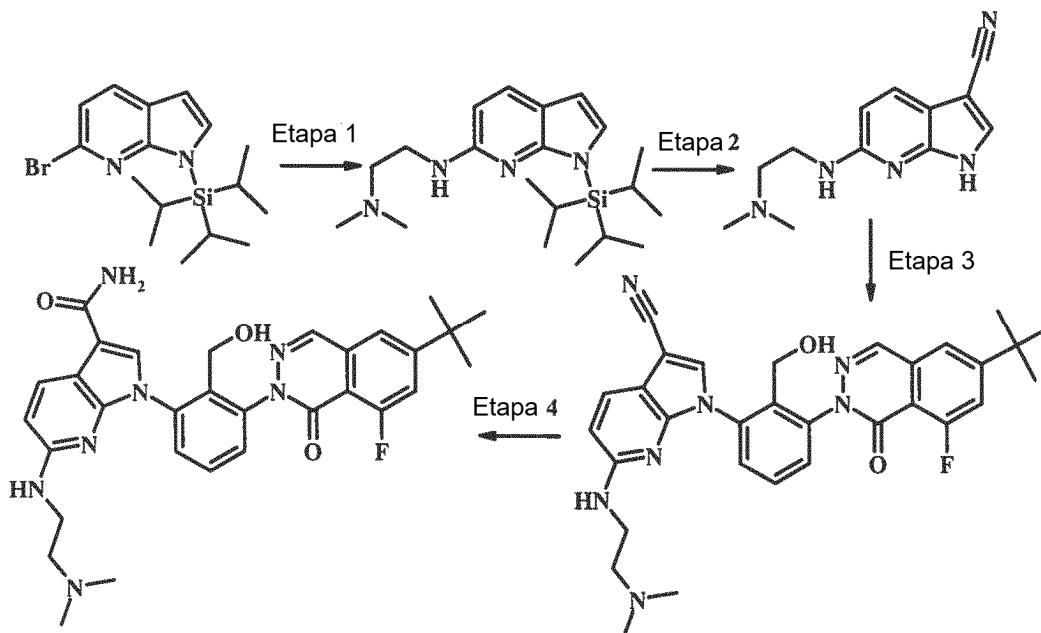
Etapa 3. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadieron 6-(1,1-dioxo-1λ^{6*}-tiomorfolin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (122 mg, 442 μ mol), 6-terc-butil-8-fluoro-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-4-il)ftalacin-1(2H)-ona (155 mg, 442 μ mol, 1,00 equiv.), acetato de cobre (108 mg) y 1,2-dicloroetano (3,89 ml), formándose una suspensión azul. Se le añade piridina (69,8 mg, 71,4 μ l, 883 μ mol, 2 equiv.). Se calentó la mezcla de reacción a 45 °C y se agitó durante 2 días. Se vierte la mezcla de reacción sobre 20 ml de una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas con MgSO₄ y se concentran al vacío. Se purificó el material en bruto por cromatografía de columna flash (40 g de gel de sílice, MeOH del 5 al 10 % en DCM) y después por HPLC, para dar 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-6-(1,1-dioxo-1λ^{6*}-tiomorfolin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo (22 mg, 8 %).

Etapa 4. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadieron 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-6-(1,1-dioxo-1λ^{6*}-tiomorfolin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo (22 mg, 36,6 μ mol), [hidrogenobis(dimetilfosfinito-kP)]-platino (II) (1,1 mg, 2,56 μ mol, 0,07 equiv.), etanol (200 μ l) y agua (200 μ l), formándose una solución incolora. Se calentó la mezcla de reacción a 45 °C y se agitó durante 1 h. Se concentra la mezcla de reacción en bruto con vacío, se diluyó con acetonitrilo y agua, se filtró y se purificó por HPLC, para dar la amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-6-(1,1-dioxo-1λ^{6*}-tiomorfolin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carboxílico (15,5 mg, 68 %, [M+H]⁺ 619).

Ejemplo 51 (Compuesto de referencia)

Amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-6-(2-dimetil-amino-etil-amino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxílico

5



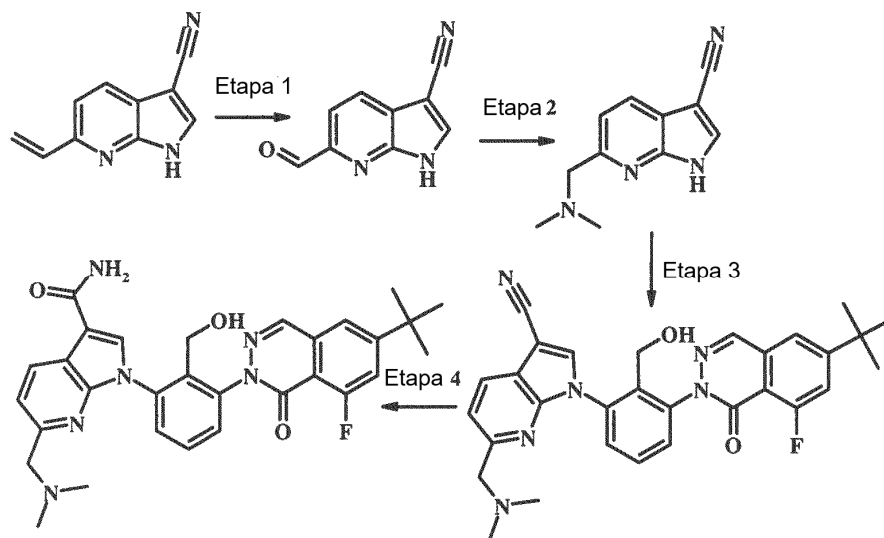
Etapa 1. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadieron 6-bromo-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (713 mg, 2,02 mmol, 1,00 equiv.), N,N-dimetiletilenodiamina (1,07 g, 1,32 ml, 12,1 mmol, 6 equiv.), bis(tri-terc-butilfosfina)paladio(0) (206 mg, 404 μ mol, 0,2 equiv.) y tolueno (2 ml), formándose una solución amarilla. Se le añade terc-butóxido sódico (582 mg, 6,05 mmol, 3 equiv.). Se calentó la mezcla de reacción a 80 °C, se agitó durante 1 h, se vierte sobre 20 ml de una solución saturada de NaCl y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO₄ y se concentraron al vacío. Se purificó el material en bruto por cromatografía de columna flash (12 g de gel de sílice, MeOH del 2 al 5 % en DCM), para dar la N1,N1-dimetil-N2-(1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)etan-1,2-diamina (405 mg, 56 %) en forma de aceite amarillo, que solidifica en reposo.

Etapa 2. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadieron N1,N1-dimetil-N2-(1-(triisopropil-silil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)etan-1,2-diamina (405 mg, 1,12 mmol) y DMF (14,9 ml), formándose una solución incolora. Se enfrió la mezcla de reacción a -20 °C y se agitó durante 5 min. Se le añade gota a gota isocianato de clorosulfonilo (477 mg, 293 μ l, 3,37 mmol, 3 equiv.) en acetonitrilo (14,9 ml) y se agitó la mezcla de reacción resultante enfriada a -20 °C durante 3 h. Se vierte la mezcla de reacción sobre 25 ml de una solución saturada de NaCl y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Después de concentrar se purificó el material en bruto por cromatografía de columna flash (12 g de gel de sílice, MeOH del 5 al 10 % en DCM), para dar 6-(2-(dimetilamino)etilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (211 mg, 82 %).

Etapa 3. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadieron 6-(2-(dimetilamino)etilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo (211 mg, 920 μ mol), 6-terc-butil-8-fluoro-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobencoc-[1,2]oxaborol-4-il)ftalacin-1(2H)-ona (324 mg, 920 μ mol, 1,00 equiv.), acetato de cobre (226 mg) y 1,2-di-cloroetano (6,73 ml), formándose una suspensión azul. Se le añade piridina (146 mg, 149 μ l, 1,84 mmol, 2 equiv.). Se calentó la mezcla de reacción a 45 °C y se agitó durante 2 días. Se vierte la mezcla sobre 20 ml de una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO₄ y se concentran al vacío. Se purificó el material bruto por cromatografía de columna flash (40 g de gel de sílice, MeOH del 5 al 10 % en DCM) y después por HPLC, para dar 1-(3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-6-(2-(dimetilamino)etilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo (18 mg, 3,5 %).

Etapa 4. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadieron 1-(3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-6-(2-(dimetil-amino)etilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo (19 mg, 34,3 μ mol, 1,00 equiv.), [hidrogenobis(dimetil-fosfinito-kP)]-platino (II) (1,47 mg, 3,43 μ mol, 0,1 equiv.), etanol (271 μ l) y agua (271 μ l), formándose una solución incolora. Se calentó la mezcla de reacción a 45 °C y se agitó durante 1 h. Se concentra la mezcla de reacción en bruto con vacío, se diluyó con acetonitrilo y agua y se filtró. Se liofiliza el líquido filtrado resultante, para dar la amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-6-(2-dimetil-amino-etil-amino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-carboxílico (14,2 mg, 71 %, [M+H]⁺ = 572).

Ejemplo 52 (Compuesto de referencia)



5 Etapa 1. En un matraz en forma de pera de 10 ml se añadieron 6-vinil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo (274 mg, 1,62 mmol), N-óxido de 4-metil-morfolina (17,8 mg, 152 μ mol, 1,50 equiv.) y tetróxido de osmio (3,29 g, 4,07 ml, 324 μ mol, 0,2 equiv.) con acetona (3 ml), formándose una solución incolora. Se mantiene la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 2 días. Se trata la mezcla de reacción con sulfito sódico, se extrajo con acetato de etilo y se concentró. Se añadieron más cantidad de N-óxido de 4-metilmorfolina (17,8 mg, 152 μ mol, 1,50 equiv.), tetróxido de osmio (41,2 mg, 50,9 μ l, 4,05 μ mol, 0,04 equiv.) y acetona (3 ml), formándose una solución marrón y la reacción se continúa durante un día. Se trata la mezcla de reacción con sulfito sódico, se extrajo con acetato de etilo y se concentra. Se recoge 6-formil-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo bruto para la etapa siguiente.

10 Etapas 2 y 3. De acuerdo con las condiciones convencionales de aminación reductora se añadieron en un matraz 6-((dimetilamino)metil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo (18 mg, 89,9 μ moles), 6-terc-butil-8-fluoro-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo-[c][1,2]oxaborol-4-il)ftalacin-1(2H)-ona (38,0 mg, 108 μ mol, 1,20 equiv.), acetato de cobre (22,0 mg) y 1,2-dicloroetano (574 μ l), formándose una suspensión azul. Se le añade piridina (14,2 mg, 14,5 μ l, 180 μ mol, 2 equiv.). Se calentó la mezcla de reacción a 45 °C y se agitó durante 2 días. Se vierte la mezcla de reacción sobre 20 ml de EtOAc y se extrajo con una solución saturada de NH₄Cl (3 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas con MgSO₄ y se concentraron al vacío. No se purificó el 1-(3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxoftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-6-((dimetilamino)metil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-carbonitrilo (8 mg) pero se recoge para la etapa

20 siguiente.

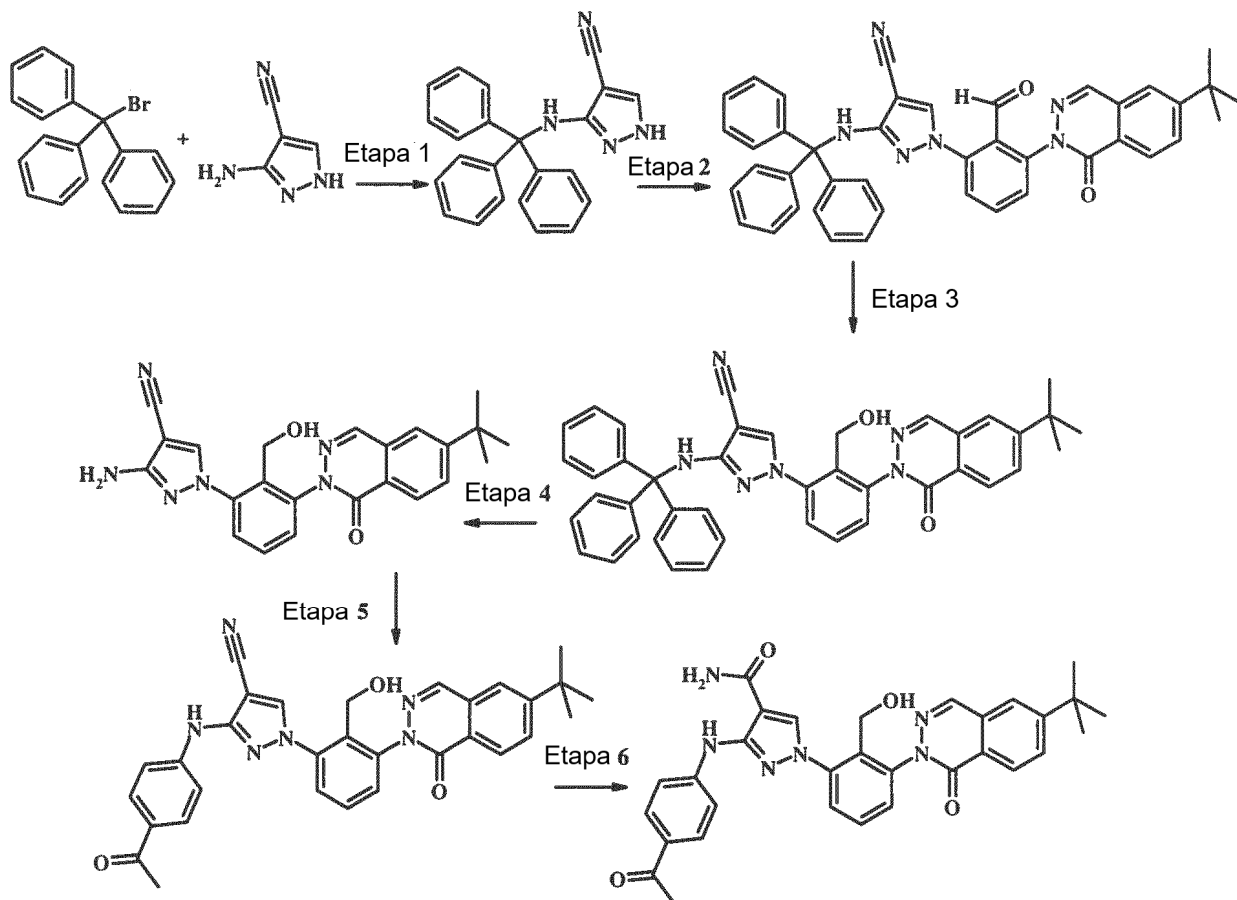
Etapa 4. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadieron 1-(3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-6-((dimetilamino)-metil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (8 mg, 15,3 μ mol, 1,00 equiv.), [hidrogenobis(dimetilfosfinito-kP)]-platino (II) (655 μ g, 1,53 μ mol, 0,1 equiv.) y etanol (1 ml) y agua (1 ml), formándose una solución incolora. Se calentó la mezcla de reacción a 45 °C y se agitó durante 1 h. Se concentra la mezcla de reacción en bruto al vacío. El análisis por CL-EM del producto bruto indica la formación del producto deseado. Se diluyó la mezcla de reacción con acetonitrilo y agua, se filtró y se somete a una purificación por HPLC y posterior liofilización, para dar la amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-dimetilaminometil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carboxílico (2,5 mg, 30 %, [M+H]⁺ 543).

25

30

Ejemplo 53

3-(4-acetil-fenil-amino)-1-[3-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirazol-4-carbonitrilo



5

Etapa 1. A una solución de acetonitrilo seco (10 ml) y tetrahidrofurano seco (30 ml) se añadieron 5-amino-1H-pirazol-4-carbonitrilo (1,0 g, 9,25 mmol) y después trietilamina (1,08 ml, 1,74 mmol). Se mantiene la suspensión resultante en agitación a temperatura ambiente durante cinco minutos y se enfrió a 0 °C. Se añade gota a gota una solución de (bromometanotriil)tribenceno (1,89 g, 5,84 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml) mediante un embudo de adición equipado con una entrada de nitrógeno, a una velocidad tal que la temperatura no supere los 5 °C. Se enjuaga el embudo de adición con tetrahidrofurano seco (5 ml), se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 10 minutos, se deja calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se retiraron los compuestos volátiles al vacío, se disolvió el residuo en EtOAc (150 ml) y se lavó una vez con agua (100 ml) y una vez con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentra con vacío. Se aplica el producto en bruto a un cartucho de 80 g de gel de sílice usando cloruro de metileno y se eluye la columna con un gradiente de EtOAc del 10 al 30 % en hexanos. Se reúnen las fracciones que contienen producto, para dar el 3-(tritol-amino)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (1,3 g, 41 %) en forma de sólido semi-cristalino blanco mate.

10

15

20

25

30

Etapa 2. A la DMF desgasificada (1,5 ml) se añadieron 5-(tritol-amino)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (1,36 g, 3,89 mmol), 2-bromo-6-(6-terc-butil-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)-benzaldehído (1,0 g, 2,6 mmol), yoduro de cobre (I) (494 mg, 2,6 mmol) y carbonato potásico (717 mg, 5,19 mmol). Se inertiza la reacción cinco veces alternando la purga con nitrógeno y el vacío, después se calentó a 100 °C (temperatura externa) durante 8 h. El análisis por CCF realizado a la mañana siguiente indica que quedan trazas de los materiales de partida. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (50 ml) y se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas. Se enjuaga el lecho con más cantidad de EtOAc (50 ml) y se concentra con vacío. Se introduce el material bruto en una columna de gel de sílice y se purificó a través de un cartucho de 40 g de gel de sílice, eluyendo la columna con EtOAc del 20 al 40 % en hexanos, se mantiene la elución isocrática durante 5 minutos y después con un gradiente de EtOAc del 40 al 100 % en hexanos durante 20 minutos. Se reúnen las fracciones que contienen producto y se concentran, para dar 1-[3-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-formil-fenil]-3-(tritol-amino)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (632 mg, 37 %).

Etapa 3. A una solución de 1-[3-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-formil-fenil]-3-(tritol-amino)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (632 mg, 0,965 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) y metanol (10 ml) se le añade a 0 °C borhidruro sódico (37 mg, 0,965 mmol). Se agitó la mezcla de reacción turbia resultante a 0 °C durante 5 minutos y se mantiene

en agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. Según el análisis por CCF se considera que la reacción ha finalizado. Se retiraron los compuestos volátiles al vacío y se introduce el producto bruto en gel de sílice y se purificó a través de un cartucho de 40 g de gel de sílice eluyendo la columna con un gradiente de EtOAc del 20 al 50 % en hexanos, para dar el 1-[3-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(tritol-amino)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (482 mg, 76 %).

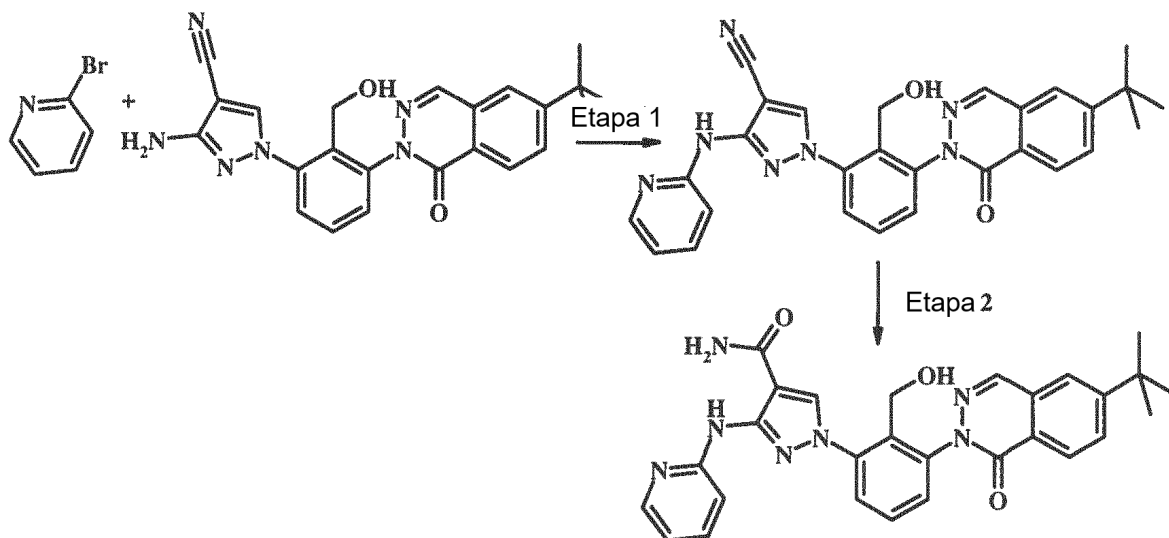
Etapa 4. Se disolvió 1-(3-(6-terc-butil-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-3-(tritol-amino)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (382 mg, 0,582 mmol) en Et₂O (30 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadieron MeOH (2 ml) y después una solución etérea saturada de HCl (2 ml, preparada haciendo burbujear HCl gaseoso a través de 100 ml de éter). Se mantiene en agitación la mezcla de reacción a 0 °C durante 30 minutos, después de lo cual, según el análisis por CCF se considera que la reacción ha finalizado. Se retiraron los compuestos volátiles al vacío, se reparte el residuo entre una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 ml) y EtOAc (100 ml) y se agitó vigorosamente. Se separa la fase acuosa y se extrajo con EtOAc (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentran con vacío. Se introduce el residuo aceitoso en gel de sílice y se purificó el producto en bruto a través de un cartucho de 25 g de gel de sílice eluyendo la columna con un gradiente de EtOAc del 20 al 70 % en hexanos, para dar el 3-amino-1-[3-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirazol-4-carbonitrilo (178 mg, 74 %) en forma de sólido pulverulento blanco.

Etapa 5. En un vial de reacción de microondas de 5 ml se añadieron 3-amino-1-(3-(6-terc-butil-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (50 mg, 0,121 mmol), 1-(4-bromofenil)etanona (29 mg, 0,145 mmol), Pd₂(dba)₃ (7,7 mg, 0,008 mmol), 2-(diciclohexilfosfina)-3,6-dimetoxi-2'-4'-6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (Brett-Phos) (9,1 mg, 0,017 mmol) y carbonato de cesio (59 mg, 0,181 mmol) y se suspenden en *t*-butanol (1,5 ml). Se inertiza el recipiente de reacción tres veces alternando la purga con Ar y el vacío y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, formándose una mezcla heterogénea, que vira del rojo púrpura al anaranjado rojizo. Se calentó la mezcla de reacción a 100 °C (temperatura externa), durante lo cual el color de la mezcla vira al anaranjado después de calentar durante ~2 minutos. Pasada 1,5 h, según el análisis por CCF se considera que la reacción ha finalizado. Se diluyó la mezcla con EtOAc, se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas y se introduce en gel de sílice. Se purificó el producto en bruto a través de gel de sílice usando un cartucho de 12 g de gel de sílice eluyendo la columna con un gradiente de EtOAc del 30 al 100 % en hexanos, para dar el 3-(4-acetil-fenilamino)-1-[3-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirazol-4-carbonitrilo (40 mg, 62 %) en forma de polvo blanco.

Etapa 6. Se sigue el mismo procedimiento que en el ejemplo 22, etapa 4. De esta manera 3-(4-acetil-fenilamino)-1-[3-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirazol-4-carbonitrilo (114 mg, 0,214 mmol) dio la carboxamida bruta, que se purificó a través de gel de sílice usando un cartucho de 12 g de gel de sílice RediSep eluyendo la columna con un gradiente de (MeOH al 20 % en EtOAc) del 30 al 100 % en hexanos, para dar la amida del ácido 3-(4-acetil-fenilamino)-1-[3-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico (99 mg, 84 %, [M+H]⁺ = 551) en forma de polvo blanco mate.

Ejemplo 54

Amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico



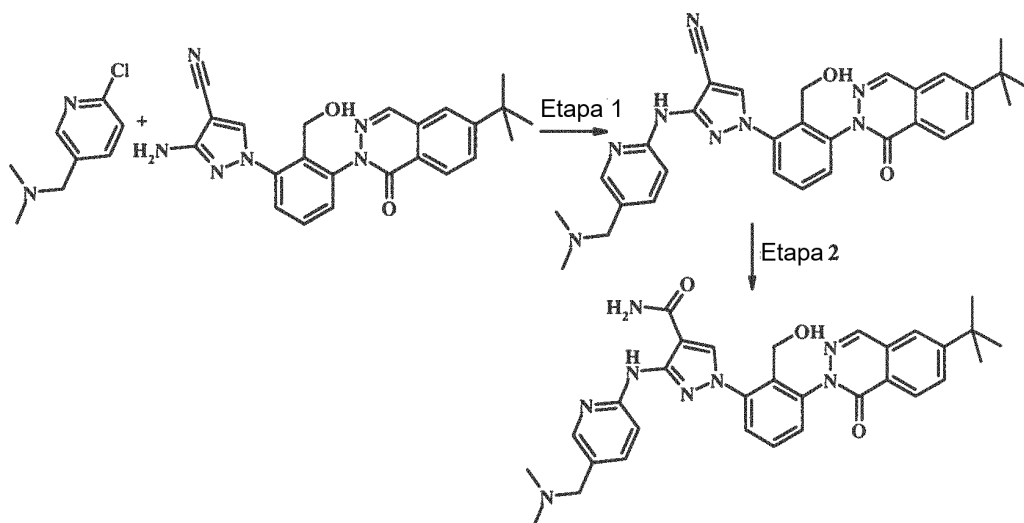
Etapa 1. En un vial de reacción de microondas de 5 ml de capacidad se añadieron 3-amino-1-(3-(6-terc-butil-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (25 mg, 0,060 mmol), 2-bromopiridina (11 mg, 0,072

mmol), Pd₂(dba)₃ (3,9 mg, 0,004 mmol), 2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2'-4'-6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (Brett-Phos) (4,5 mg, 0,008 mmol), carbonato de cesio (29,5 mg, 0,091 mmol) y se suspenden en *t*-butanol (0,609 ml). Se inertiza el recipiente de reacción tres veces alternando la purga con Ar y el vacío y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, formándose una mezcla heterogénea, cuyo color vira del rojo púrpura al anaranjado rojizo. Se calentó la mezcla de reacción a 100 °C (temperatura externa), con lo cual el color de la mezcla de reacción vira al anaranjado después de calentar durante ~2 minutos. Pasadas 2 h, según el análisis por CCF se considera que la reacción ha finalizado. Se diluyó la mezcla con EtOAc, se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas y se introduce en gel de sílice. Se purificó el producto en bruto a través de gel de sílice usando un cartucho de 12 g de gel de sílice RediSep, eluyendo la columna con un gradiente de EtOAc del 30 al 100 % en hexanos, para dar el 1-[3-(6-*tert*-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (15 mg, 51 %) en forma de polvo blanco.

Etapa 2. Siguiendo el mismo procedimiento que en el ejemplo 22, etapa 4. De esta manera 1-[3-(6-*tert*-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(piridin-2-il-amino)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (15 mg, 0,0305 mmol) dio la carboxamida en bruto, que se purificó a través de gel de sílice usando un cartucho de 12 g de gel de sílice RediSep, eluyendo la columna con un gradiente de (MeOH al 20 % en EtOAc) del 30 al 100 % en hexanos, para dar la amida del ácido 1-[3-(6-*tert*-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico (10 mg, 67 %, [M+H]⁺ 510) en forma de polvo blanco mate, que contiene un 5-10 % de piridina hidrolizada como producto secundario de la amida.

Ejemplo 55

Amida del ácido 1-[3-(6-*tert*-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-dimetilaminometil-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico

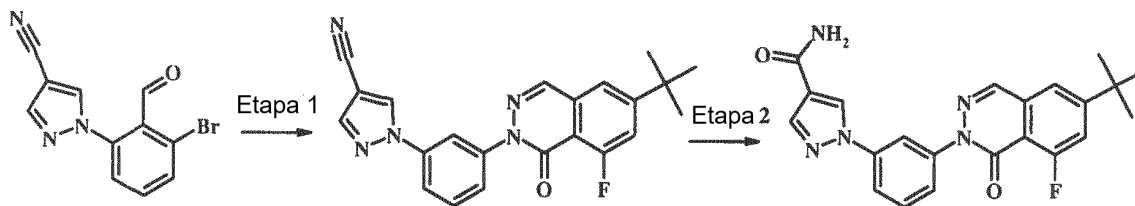


Etapa 1. En un vial de reacción de microondas de 5 ml de capacidad se añadieron 3-amino-1-(3-(6-*tert*-butil-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (25 mg, 0,06 mmol), 1-(6-cloropiridin-3-il)-N,N-dimetilmetanamina (13 mg, 0,075 mmol), Pd₂(dba)₃ (4 mg, 0,004 mmol), 2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2'-4'-6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (Brett-Phos) (4,5 mg, 0,008 mmol), carbonato de cesio (30 mg, 0,091 mmol) y se suspenden en *t*-butanol (0,609 ml). Se inertiza el recipiente de reacción tres veces alternando la purga con Ar y el vacío y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, formándose una mezcla heterogénea, cuyo color vira del rojo púrpura al anaranjado rojizo. Se calentó la mezcla de reacción a 100 °C (temperatura externa), con lo cual el color de la mezcla de reacción vira al anaranjado después de calentar durante ~2 minutos. Pasadas 4 h, según el análisis por CCF se considera que la reacción finalizado. Se diluyó la mezcla con EtOAc, se filtró a través de un lecho de tierra de diatomeas y se introduce en gel de sílice. Se purificó el producto en bruto a través de gel de sílice usando un cartucho de 12 g de gel de sílice RediSep, eluyendo la columna con un gradiente de EtOAc del 30 al 100 % en hexanos, para dar el 1-[3-(6-*tert*-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-dimetilaminometil-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carbo-nitrilo (18 mg, 54 %) en forma de polvo blanco.

Etapa 2. Siguió el mismo procedimiento que en el ejemplo 22 etapa 4. De esta manera el 1-[3-(6-*tert*-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-dimetil-aminometil-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (18 mg, 0,0328 mmol) dio carboxamida bruta, que se purificó a través de gel de sílice usando un cartucho de 12 g de gel de sílice RediSep, eluyendo la columna con un gradiente de (MeOH al 20 % en EtOAc) del 30 al 100 % en hexanos, para dar la amida del ácido 1-[3-(6-*tert*-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-dimetil-aminometil-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico (10 mg, 54 %, [M+H]⁺ 567) en forma de polvo blanco mate.

Ejemplo 56

Amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico



Etapa 1. De modo similar a la etapa 2 del ejemplo 21, se transforma el 1-(3-bromo-2-formilfenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (100 mg, 362 μmol , obtenido en el anterior ejemplo 41) en 1-(3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxoftalacin-2(1H)-il)-fenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (88 mg, 63 %).

Etapa 2. En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadieron 1-(3-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)fenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (87 mg, 225 μmol , 1,00 equiv.), hidruro(ácido dimetilfosfinoso-kP) (4,82 mg, 11,2 μmol , 0,05 equiv.), etanol (1 ml) y agua (1,00 ml), formándose una solución incolora. Se calentó la mezcla de reacción a 85 °C y se agitó durante 45 min. Después del tiempo de reacción requerido (conversión controlada por análisis CL-EM y CCF), se deja enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se retiró el disolvente con vacío. Se filtró la mezcla a través de un filtro de Teflon de HPLC, se somete a una HPLC en fase inversa y se liofiliza durante una noche, para dar la amida del ácido 1-[3-(6-terc-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico (49 mg, 54 %, $[\text{M}+\text{H}]^+ 406$).

Ejemplos biológicos

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

Este ensayo es una captura del producto fosforilado radiactivo P^{33} por filtración. Las interacciones de la Btk, el sustrato peptídico SH_2 biotinilado (homología Src) y el ATP dan lugar a la fosforilación del sustrato peptídico. El producto biotinilado se fija sobre las perlas de estreptavidina-Sepharosa. Todos los productos radiomarcados, fijados, se detectan con un contador de centelleo.

Las placas usadas para el ensayo son placas de polipropileno de 96 pocillos (Greiner) y placas filtro PVDF hidrófilas de 1,2 μm de 96 pocillos (Millipore). Las concentraciones que se indican en el presente documento son concentraciones finales del ensayo: compuestos 10-100 μM en DMSO (Burdick y Jackson), enzima Btk 5-10 nM (marcada con His, de longitud completa), sustrato peptídico 30 μM (biotina-Aca-AAAEIYGEI-NH₂), ATP 100 μM (Sigma), imidazol 8 mM (Sigma, pH = 7,2), glicerina-2-fosfato 8 mM (Sigma), EGTA 200 μM (Roche Diagnostics), MnCl_2 1 mM (Sigma), MgCl_2 20 mM (Sigma), 0,1 mg/ml de BSA (Sigma), DTT 2 mM (Sigma), ATP- P^{33} 1 μCi (Amersham), esferillas del 20% de estreptavidina-Sepharose (Amersham), EDTA 50 mM (Gibco), NaCl 2 M (Gibco), NaCl 2 M p/1% de ácido fosfórico (Gibco), Microscint-20 (Perkin Elmer).

Las determinaciones de la IC_{50} se calculan a partir de 10 puntos de datos por compuesto usando los datos obtenidos en un molde de ensayo de placa estándar de 96 pocillos. Se ensayan un compuesto de control y siete inhibidores desconocidos en cada placa y cada placa se analiza dos veces. De forma típica se diluyeron los compuestos en concentraciones semi-logarítmicas partiendo de 100 μM y terminando en 3 nM. El compuesto control es la estauroesporina. El fondo se contó en ausencia del sustrato peptídico. Se determina la actividad total en presencia del sustrato peptídico. Se usó el siguiente protocolo para determinar la inhibición de la Btk.

1) preparación de la muestra: los compuestos de ensayo se diluyeron en aumentos semi-logarítmicos en tampón de ensayo (imidazol, glicerol-2-fosfato, EGTA, MnCl_2 , MgCl_2 , BSA).

2) preparación de las perlas:

- aclarar las perlas por centrifugación a 500 g
- reconstituir las perlas con PBS y EDTA para producir una suspensión de perlas al 20 %

3) preincubar la mezcla de reacción sin sustrato (tampón de ensayo, DTT, ATP, ATP- P^{33}) y mezcla con sustrato (tampón de ensayo, DTT, ATP, ATP- P^{33} , sustrato peptídico) a 30 °C durante 15 min.

4) para iniciar el ensayo, pre-incubar 10 μl de Btk en tampón de enzima (imidazol, glicerol-2-fosfato, BSA) y 10 μl de los compuestos de ensayo a t.a. durante 10 min.

5) Añadir 30 μl de la mezcla de reacción con o sin sustrato a la Btk y compuestos.

ES 2 590 491 T3

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

7) Transferir 40 µl de tampón de ensayo a 150 µl de suspensión de perlas en placa de filtro para parar la reacción.

8) Lavar la placa de filtro después de 30 min, con las etapas siguientes

- a. 3 x 250 µl de NaCl
- b. 3 x 250 µl de NaCl que contiene un 1% de ácido fosfórico
- c. 1 x 250 µl de H₂O

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

10) Añadir 50 µl de Microscint-20 y contar el P³³ en cpm en el contador de centelleo. Calcular la actividad porcentual a partir de los datos brutos en cpm

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

Calcular la IC₅₀ a partir de la actividad porcentual, usando un modelo sigmoideo de respuesta a dosis en un sitio:

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

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

Inhibición de la activación de los linfocitos B en sangre total medida mediante la expresión de CD69

A continuación se describe un procedimiento para ensayar la capacidad de los inhibidores de la Btk para suprimir la activación de los linfocitos B en sangre humana mediada por el receptor de linfocitos B:

Se obtiene la sangre total humana (HWB) de donantes voluntarios sanos, con las restricciones siguientes: no haber tomado drogas en las últimas 24 h y no ser fumadores. Se recoge la sangre de la punción en la vena en tubos Vacutainer y se anticoagula con heparina sódica. Se diluyeron los compuestos de ensayo diez veces hasta una concentración inicial deseada en PBS (20x), después se diluyeron en series de tres en DMSO al 10 % en PBS para obtener una curva de dosis-respuesta de nueve puntos. Se añadieron 5,5 µl de la dilución de cada compuesto por duplicado a una placa de 96 pocillos de 2 ml de fondo en V (Analytical Sales and Services, n.º 59623-23); se añadieron 5,5 µl de DMSO al 10 % en PBS a los pocillos de control y exentos de estímulo. Se añade la HWB (100 µl) a cada pocillo y, una vez mezcladas las placas, se incuban a 37 °C, con un 5 % de CO₂, 100 % de humedad, durante 30 minutos. Se añade a cada pocillo la IgM de cabra anti-F(ab')₂ humano (Southern Biotech, n.º 2022-14) (10 µl de una solución de 500 µg/ml, concentración final: 50 µg/ml) (excepto los pocillos carentes de estímulo), se mezclan y se incuban las placas durante 20 horas adicionales.

Al término de las 20 horas de incubación, se incuban las muestras con anticuerpos marcados con una sonda fluorescente (15 µl de ratón PE anti-CD20 humano, de BD Pharmingen, n.º 555623 y/o 20 µl de ratón APC anti-CD60 humano, de BD Pharmingen, n.º 555533) durante 30 minutos, a 37 °C, con un 5 % de CO₂, 100 % de humedad. Se incluyen el control inducido, las cepas no teñidas y las individuales para los ajustes de compensación y los ajustes iniciales de voltaje. Después se lisan las muestras con 1 ml de tampón de lisis 1X Pharmingen Lyse Buffer (BD Pharmingen, n.º 555899) y se centrifugan las placas a 1800 rpm durante 5 minutos. Se separan los líquidos sobrenadantes por succión y se lisan los sedimentos restantes con otro ml de tampón de lisis 1X Pharmingen Lyse Buffer y se centrifugan de nuevo las placas. Se aspiran los líquidos sobrenadantes y se lavaron los culotes restantes con tampón FACS (PBS + 1% de FBS). Después de la centrifugación final se separan los líquidos sobrenadantes y se suspenden de nuevo los sedimentos en 180 µl de tampón FACS. Se transfieren las muestras a una placa de 96 pocillos adecuada para el uso en el sistema de 96 pocillos HTS del citómetro de flujo BD LSR II.

Usando longitudes de onda apropiadas de excitación y de emisión para los fluoróforos elegidos se obtienen datos y con el programa informático de Cell Quest se calculan los valores celulares porcentuales positivos. Los resultados se analizan inicialmente con un programa informático de análisis de FACS (Flow Jo). El valor de la IC₅₀ de los compuestos ensayados se define como la concentración que produce una disminución del 50 % en el porcentaje de las células CD69 positivas, que también son CD20 positivas después de la estimulación con una anti-IgM (promedio de 8 pocillos de control después de la sustracción del promedio de 8 pocillos para la línea de fondo sin estímulo). Los valores IC₅₀ se calculan con el programa informático XLfit, versión 3, ecuación 201.

Los datos de los compuestos representativos para este ensayo se listan en la siguiente tabla II.

Tabla II

Compuesto	FRET BTK IC50 (µM)	Ramos IC50 (µM)	CD69 sangre total humana IC50 (µM)
I-1	0,05	11,15	
I-2	0,28083	1,595	
I-3	0,02702		>5
I-4	0,01157		3,603
I-5			4,373
I-6	1,255		>5
I-7	0,1299		>5
I-8	0,01823		1,913
I-9	0,00251		1,261
I-10	0,8325		>5
I-11	0,05135		>0,5
I-12	0,6955		>0,5
I-13	0,03935		
I-14	0,02673		4,737
I-15	0,0032	0,04	0,759
I-16	0,02	0,27	1,43
I-17	0,0041		2,66
I-18			10,68
I-19			0,048
I-20			0,01
I-21			0,26
I-22	0,09154		
I-23	0,00029		
I-24	0,00018		
I-25	0,00009		
I-26	0,00036		
I-27	0,00009		
I-28	0,00022		
I-29	0,00043		
I-30	0,00024		
I-31	0,00029		
I-32	0,00057		
I-33	0,00024		
I-34	0,00051		
I-35	0,00056		
I-36	0,00083		
I-37	0,00113		
I-38	0,00017		
I-39	0,00018		
I-40	0,33306		
I-41	0,26774		
I-42	0,00732		
I-43	0,00283		
I-44	0,01028		
I-45	0,01104		
I-46	0,01428		
I-47	0,02835		
I-48	0,00774		
I-49	0,01391		
I-50	0,01274		
I-51	3,56218		
I-52			1,07
I-53	0,00012		
I-54	0,00095		
I-55	0,00039		
I-56	3,7		

Inhibición de la activación de los linfocitos B - ensayo FLIPR de linfocitos B en células de Ramos los Compuestos I-1 a I-18 y I-42 a I-52 son compuestos de referencia.

Se demuestra la inhibición de la activación de los linfocitos B provocada por los compuestos de la presente invención determinando el efecto de los compuestos de ensayo en las respuestas de los linfocitos B estimuladas con anti-IgM.

5 El ensayo FLIPR de los linfocitos B es un método funcional de base celular para determinar el efecto de inhibidores potenciales del incremento del calcio intracelular a partir de la estimulación con un anticuerpo anti-IgM. Se cultivan las células de Ramos (línea celular de linfoma de Burkitt humano, ATCC n.º CRL-1596) en medio de crecimiento (descrito a continuación). Un día antes del ensayo se suspenden de nuevo las células de Ramos en medio de crecimiento fresco (el mismo que antes) y se ajustan a una concentración de $0,5 \times 10^6$ /ml en frascos de cultivo de tejidos. El día del ensayo se cuentan las células y se ajustan a una concentración de 1×10^6 /ml en medio de crecimiento suplementado con FLUO-3AM $1 \mu\text{M}$ (TefLabs, n.º de cat. 0116, preparado en DMSO anhidro y 10% de ácido plurónico) en un frasco de cultivo de tejidos y se incuban a 37°C (4% de CO_2) durante una h. Para eliminar el colorante extracelular se recogen las células por centrifugación (5 min, 1000 rpm), se suspenden de nuevo en tampón FLIPR (descrito a continuación) a razón de 1×10^6 células/ml y después se dispensan en placas de 96 pocillos negro/transparente recubiertas con poli-D-lisina (BD n.º de cat. 356692) a razón de 1×10^5 células por pocillo. Se añadieron los compuestos a ensayar en diferentes concentraciones que van de $100 \mu\text{M}$ a $0,03 \mu\text{M}$ (7 concentraciones, ver detalles a continuación) y se mantienen en incubación con células a t.amb. durante 30 min. Se estimula la señalización de Ca^{2+} de las células de Ramos con la adición de $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ de anti-IgM (Southern Biotech, n.º de cat. 2020-01) y se mide en un aparato FLIPR (Molecular Devices, captura las imágenes de placas de 96 pocillos utilizando una cámara CCD con un láser de argón de excitación a 480 nm).

Medios/tampones:

25 Medio de crecimiento: medio RPMI 1640 con L-glutamina (Invitrogen, n.º de cat. 61870-010), 10 % suero fetal bovino (FBS, Summit Biotechnology, n.º de cat. FP-100-05); piruvato sódico 1 mM (Invitrogen, n.º de cat. 11360-070).

30 Tampón FLIPR: HBSS (Invitrogen, n.º de cat. 141175-079), CaCl_2 2 mM (Sigma, n.º de cat. C-4901), HEPES (Invitrogen, n.º de cat. 15630-080), probenecid 2,5 mM (Sigma, n.º de cat. P-8761), BSA 0,1 % (Sigma, n.º de cat. A-7906), glucosa 11 mM (Sigma, n.º de cat. G-7528)

Detalles de dilución de los compuestos:

35 Con el fin de conseguir la mayor concentración final de ensayo de $100 \mu\text{M}$, se añadieron directamente 24 μl de la solución madre 10 mM del compuesto (en DMSO) a 576 μl de tampón FLIPR. Se diluyeron los compuestos a ensayar en tampón FLIPR (usando el aparato pipeteador Biomek 2000 Robotic) dando como resultado el siguiente esquema de dilución: vehículo, $1,00 \times 10^{-4}$ M, $1,00 \times 10^{-5}$, $3,16 \times 10^{-6}$, $1,00 \times 10^{-6}$, $3,16 \times 10^{-7}$, $1,00 \times 10^{-7}$, $3,16 \times 10^{-8}$.

Ensayo y análisis:

40 Los aumentos intracelulares de calcio se obtienen usando una estadística de máx - mín (restando la línea de base restante del pico provocado por la adición del anticuerpo estimulador usando un control de FLIPR de Molecular Devices y un programa informático de exportación estadística. Se determina la IC_{50} usando un ajuste de curva no lineal (programa informático GraphPad Prism).

45 Artritis en ratones inducida por colágeno (mCIA)

50 En el día 0 se inyecta a los ratones en la base de la cola o en varias zonas de la espalda una emulsión de colágeno de tipo II por vía intradérmica (i.d.) en adyuvante completo de Freund (CFA). Como consecuencia de la inmunización al colágeno, los animales desarrollarán la artritis al cabo de 21-35 días. El inicio de la artritis se sincroniza (revacunación) mediante la administración sistémica de colágeno en adyuvante incompleto de Freund (IFA; i.d.) el día 21. A partir del día 20, los animales se examinan a diario para observar cualquier inicio de artritis moderada (puntuación 1 o 2; véase la descripción de la puntuación en páginas siguientes), que es la señal de revacunación. Después de la revacunación se puntúan los ratones y reciben las dosis de agentes terapéuticos candidatos durante el tiempo prescritos (por ejemplo 2-3 semanas) y con la frecuencia de dosificación prescrita: diaria (QD) o dos veces al día (BID).

Artritis en ratas inducida por colágeno (rCIA)

60 En el día 0 se inyecta a las ratas una emulsión de colágeno bovino de tipo II en adyuvante incompleto de Freund (IFA), por vía intradérmica (i.d.) en varias zonas de la espalda. Se aplica una inyección de refuerzo de emulsión de colágeno en torno al día 7 (i.d.) en la base de la cola o en sitios alternativos de la espalda. En general se observa la artritis en los días 12-14 después de la inyección inicial del colágeno. Puede evaluarse el desarrollo de la artritis en los animales del modo descrito a continuación (Evaluación de artritis) del día 14 en adelante. Se administran a los animales dosis de agentes terapéuticos candidatos de manera preventiva, empezando en el período de la prueba secundaria y durante el tiempo prescrito (por ejemplo 2-3 semanas) y la frecuencia de dosificación, una vez al día (QD) o dos veces al día (BID).

Evaluación de la artritis

5 En ambos modelos se cuantifica el desarrollo de la inflamación en las articulaciones de las patas y cadera usando un sistema de puntuación que implica la evaluación de las 4 patas de acuerdo con los criterios que se describen a continuación:

Puntuación:

- 10 1 = hinchamiento y/o rojez de la pata o de un dedo.
2 = hinchamiento de dos o más articulaciones.
3 = hinchamiento grande de la pata que afecta a más de dos articulaciones.
4 = artritis severa de toda la pata y los dedos.

15 Las evaluaciones se realizan en el día 0 para la medición basal y se parte de nuevo con los primeros signos o hinchamiento hasta tres veces por semana hasta el final del ensayo. El índice artrítico de cada ratón se obtiene sumando las cuatro puntuaciones de las patas individuales, que pueden alcanzar una puntuación máxima de 16 por animal.

Modelo de asma *in vivo* en ratas

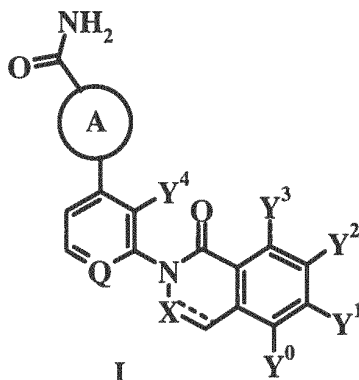
20 Se sensibilizan ratas pardas, machos, por vía i.p. con 100 µg de ovalbúmina (OA) en 0,2 ml de alumbre, una vez por semana durante tres semanas (días 0, 7 y 14). El día 21 (una semana después de la última sensibilización), se administran a las ratas una vez al día el vehículo o la formulación que contiene compuesto, por vía subcutánea, 0,5 horas antes de exponerlas al aerosol de OA (OA al 1 % durante 45 minutos) y se termina al cabo de 4 o 24 horas después de la exposición. En el momento del sacrificio se recogen el suero y el plasma de todos los animales para el estudio de serología y PK, respectivamente. Se inserta una cánula en la tráquea y se lavaron los pulmones 3X con PBS. Se analiza el fluido BAL para determinar el número total de leucocitos y el número diferencial de leucocitos. El número total de leucocitos se determina en una parte alícuota de las células (20-100 µl) mediante un contador de tipo Coulter. Para los números diferenciales de leucocitos se centrifugan 50-200 µl de la muestra en una máquina Cytospin y se tiñe el sedimento con Diff-Quik. Se cuentan las proporciones de monocitos, eosinófilos, neutrófilos y linfocitos con un microscopio de luz, aplicando criterios morfológicos convencionales y se expresan en forma de porcentaje. Los inhibidores representativos de la Btk presentan un número total de leucocitos menos en el BAL de ratas sensibilizadas y expuestas a la OA, si se comparan con los niveles que presentan los animales de control.

25

30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



5

en la que:

10 --- es un doble enlace;
A es pirazol sustituido con uno o más A';

A' es -NHR o R⁴;

15

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

15

R¹ es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo fusionado con un heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^{1'} o R^{1''}; cada R^{1'} es independientemente halo, nitro, ciano, alquil sulfonamido C₁₋₆, -S(O)₂ u oxo; cada R^{1''} es independientemente alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcoxi C₁₋₆, amino o amido, cada uno opcionalmente sustituido con uno o más R^{1'''};

20

cada R^{1'''} es independientemente hidroxilo, halo, amino, alquilamino, dialquilamino o heterocicloalquilo;

25

R² es -C(=O), -C(=O)O, -C(=O)NR^{2'}, -NHC(=O)O, -C(R^{2'})₂, -O, -C(=NH)NR^{2'} o -S(=O)₂;

cada R^{2'} es independientemente H o alquilo C₁₋₆;

30

R³ es H o R⁴;

R⁴ es alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amino, alquil C₁₋₆-amino, dialquil C₁₋₆-amino, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, alquilheterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, cicloalquilo bicíclico, heterocicloalquilo bicíclico, espirocicloalquilo o espiroheterocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C₁₋₆, halo, alquil C₁₋₆-amino, dialquil C₁₋₆-amino, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo, nitro, amino, amido, acilo, ciano, oxo, guanidino, hidroxilamino, carboxi, carbamoilo, carbamato, haloalcoxi C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆, en el que dos grupos alquilo C₁₋₆ juntos pueden formar un anillo;

35

40 Q es CH o N;

X es N;

Y⁰ es H, halógeno o alquilo C₁₋₆;

Y¹ es Y^{1b};

Y^{1b} es *terc*-butilo o iso-propilo;

45

Y² es H, halógeno o alquilo C₁₋₆;

Y³ es H o F; e

Y⁴ es H, alquilo C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₆;

50

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y⁰ es H e Y² es H, e Y⁴ es hidroximetilo.

3. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que Q es CH.
4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que Y¹ es *terc*-butilo.
5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que Y³ es F.
6. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 seleccionado del grupo que consiste en:
- 10 amida del ácido 1-[3-(6-*terc*-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 1-[3-(6-*terc*-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-cloro-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 15 amida del ácido 3-[5-(2-azetidín-1-il-1,1-dimetil-etoxi)-piridin-2-ilamino]-1-[3-(6-*terc*-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 1-[3-(6-*terc*-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 1-[3-(6-*terc*-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 20 amida del ácido 1-[3-(6-*terc*-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(4-metansulfonil-fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 1-[3-(6-*terc*-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 1-[3-(6-*terc*-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 25 amida del ácido 1-[3-(6-*terc*-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-fluoro-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 1-[3-(6-*terc*-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 30 amida del ácido 1-[3-(6-*terc*-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-trifluorometil-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 1-[3-(6-*terc*-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-metil-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 1-[3-(6-*terc*-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 35 amida del ácido 1-[3-(6-*terc*-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-fluoro-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 1-[3-(6-*terc*-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-metil-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 40 amida del ácido 1-[3-(6-*terc*-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-metansulfonil-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 1-[3-(6-*terc*-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-ciano-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 45 amida del ácido 3-(4-acetil-fenilamino)-1-[3-(6-*terc*-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 1-[3-(6-*terc*-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico; y
- amida del ácido 1-[3-(6-*terc*-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-dimetilaminometil-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico.
- 50 7. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, mezclado al menos con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.
8. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para la fabricación de un medicamento para tratar una afección inflamatoria y/o autoinmune.
- 55 9. El uso de la reivindicación 8, en el que tal afección es artritis reumatoide o asma.
10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para usar en el tratamiento de una afección inflamatoria y/o autoinmune.
- 60 11. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 10, en el que tal afección es artritis reumatoide o asma.