

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 644**

51 Int. Cl.:

**C07D 403/14** (2006.01)

**A61K 31/502** (2006.01)

**A61P 19/02** (2006.01)

**A61P 29/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.02.2010 PCT/EP2010/052394**

87 Fecha y número de publicación internacional: **10.09.2010 WO10100070**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.02.2010 E 10705373 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016 EP 2403846**

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

30 Prioridad:

**02.03.2009 US 209021 P**

**01.02.2010 US 300064 P**

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

**03.04.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BERTHEL, STEVEN JOSEPH;**  
**FIROOZANIA, FARIBORZ;**  
**FISHLOCK, DANIEL;**  
**HONG, JUN-BAE;**  
**LOU, YAN;**  
**LUCAS, MATTHEW C.;**  
**OWENS, THIMOTHY D.;**  
**SARMA, KESHAB;**  
**SWEENEY, ZACHARY KEVIN y**  
**TAYGERLY, JOSHUA PAUL GERGELY**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 607 644 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 a derivados novedosos que inhiben la tirosina quinasa de Bruton (Btk) y son útiles para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias producidas por la activación anómala de los linfocitos B. Los derivados novedosos 5-fenil-1H-piridin-2-ona, 6-fenil-2H-piridazin-3-ona, y 5-fenil-1H-pirazin-2-ona descritos en el presente documento son útiles para el tratamiento de la artritis.

10 Las proteínas quinasas constituyen una de las familias más grandes de enzimas humanas y regulan muchos procesos de señalización diferentes añadiendo grupos fosfato a las proteínas (T. Hunter, Cell 1987 50:823-829). Específicamente, las tirosina quinasas fosforilan las proteínas en el resto fenólico de los restos de tirosina. La familia de la tirosina quinasa incluye miembros que controlan el crecimiento, la migración, y la diferenciación celular. Se ha implicado la actividad quinasa anómala en una variedad de enfermedades humanas que incluyen cánceres, enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias. Como las proteínas quinasas se encuentran entre los reguladores clave de la señalización celular, proporcionan una diana para modular la función celular con inhibidores de quinasa de molécula pequeña y por tanto constituyen buenos objetivos de diseño de fármacos. Además del tratamiento de los procesos patológicos mediados por quinasas, los inhibidores selectivos y eficaces de la actividad quinasa son también útiles en la investigación de procesos de señalización celular e identificación de otras dianas celulares de interés terapéutico.

20 Existe una buena evidencia de que los linfocitos B tienen un papel clave en la patogénesis de las enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias. Las terapéuticas basadas en proteínas que agotan los linfocitos B tales como Rituxán son eficaces contra las enfermedades inflamatorias estimuladas por autoanticuerpos tales como la artritis reumatoide (Rastetter et al. Annu Rev Med 2004 55:477). Por tanto, los inhibidores de las proteínas quinasas que tienen un papel en la activación de los linfocitos B deberían ser agentes terapéuticos útiles 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 una gama de respuestas de los linfocitos B, incluyendo la proliferación y diferenciación en células productoras de anticuerpos maduros. El BCR es un punto regulador clave de la actividad de los linfocitos B y la señalización anómala puede producir una proliferación desregulada de linfocitos B y la formación de autoanticuerpos patógenos que conducen a múltiples enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias. La tirosina quinasa de Bruton (Btk) es una quinasa no asociada al BCR que está cerca de la membrana e inmediatamente después del BCR. Se ha demostrado que la ausencia de Btk bloquea la señalización del BCR y, por tanto, la inhibición de la Btk podría ser una solución terapéutica útil para bloquear los procesos patológicos mediados por linfocitos B.

40 Btk es un miembro de la familia Tec de las tirosina quinasas, y se ha mostrado que es un regulador crítico del desarrollo temprano de los linfocitos B y de la activación y supervivencia de los linfocitos B maduros (Khan et al. Immunity 1995 3:283; Ellmeier et al. J. Exp. Med. 2000 192:1611). La mutación de la Btk en seres humanos conduce a dolencias de agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA) (revisada en Rosen et al. New Eng. J. Med. 1995 333:431 y Lindvall et al. Immunol. Rev. 2005 203:200). Estos pacientes están inmunocomprometidos y muestran un deterioro en la maduración de los linfocitos B, una disminución de los niveles de inmunoglobulina y de linfocitos B periféricos, respuestas inmunitarias disminuidas independientes de los linfocitos T, así como una movilización del calcio atenuada tras la estimulación del BCR.

50 También se han proporcionado evidencias de un papel de la Btk en enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias en modelos de ratón deficientes en Btk. En modelos de murino preclínicos de lupus sistémico eritematoso (LSE), los ratones deficientes en Btk mostraron una marcada mejora de la progresión de la enfermedad. Además, los ratones deficientes en Btk son resistentes a la artritis inducida por colágeno (Jansson y Holmdahl Clin. Exp. Immunol. 1993 94:459). Un inhibidor selectivo para Btk ha demostrado una eficacia dependiente de la dosis en un modelo de artritis de ratón (Z. Pan et al., Chem. Med Chem. 2007 2:58-61).

55 La Btk se expresa también por células diferentes 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 un deterioro en la desgranulación inducido por antígenos (Iwaki et al. J. Biol. Chem. 2005 280:40261). Esto muestra que la Btk podría ser útil para tratar respuestas patológicas de mastocitos tales como alergia y asma. También los monocitos procedentes de pacientes con XLA, en los que está ausente la actividad de Btk, muestran una producción de TNF alfa disminuida tras la estimulación (Horwood et al. J Exp Med 197:1603, 2003). Por tanto, la inflamación mediada por TNF alfa podría modularse por inhibidores de Btk de molécula pequeña. Asimismo, se ha notificado que Btk tiene un papel importante en la apoptosis (Islam y Smith Immunol. Rev. 2000 178:49) y, de esta manera, los inhibidores de Btk serían útiles para el tratamiento de determinados linfomas y leucemias de linfocitos B (Feldhahn et al. J. Exp. Med. 2005 201:1837).

65 El documento WO 2008/033857 describe determinadas amidas sustituidas y las sales, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, profármacos, y sus mezclas farmacéuticamente aceptables se describen en el presente documento. Se

describen composiciones farmacéuticas que comprenden al menos una entidad química de la invención, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable seleccionado entre adyuvantes y excipientes transportadores. Se describen métodos para tratar pacientes que padecen determinadas enfermedades sensibles a la inhibición de la actividad de la Btk y/o a la actividad de los linfocitos B. Se describen métodos para determinar la presencia de la Btk en una muestra.

El documento WO 2008/033854 describe determinadas amidas sustituidas y compuestos relacionados, composiciones que comprenden dichos compuestos, y sus métodos de uso. Las proteínas quinasas, la familia más grande de enzimas humanas, abarcan bastante más de 500 proteínas. La tirosina quinasa de Bruton (Btk) es un miembro de la familia Tec de las tirosina quinasas, y es un regulador del desarrollo temprano de los linfocitos B así como de la activación, señalización, y supervivencia de los linfocitos B maduros.

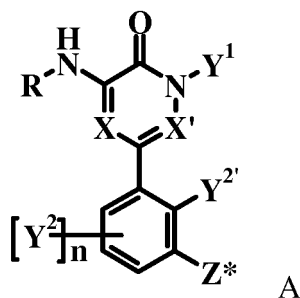
La presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

6-*terc*-Butil-8-fluoro-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona,  
 6-*terc*-Butil-2-(3-{5-[5-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-8-fluoro-2H-ftalazin-1-ona,  
 6-*terc*-Butil-8-fluoro-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona,  
 éster *terc*-butílico del ácido 4-(6-{5-[3-(6-*terc*-Butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino}-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxílico,  
 6-*terc*-Butil-8-fluoro-2-[2-hidroximetil-3-(5-{5-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-piridin-2-ilamino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-2H-ftalazin-1-ona,  
 6-*terc*-Butil-2-{3-[5-(5-etilaminometil-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroximetil-fenil}-8-fluoro-2H-ftalazin-1-ona, y  
 6-*terc*-Butil-2-(3-{5-[5-(1-etilamino-1-metil-etil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetilfenil)-8-fluoro-2H-ftalazin-1-ona,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente solicitud proporciona los compuestos de referencia de inhibidor de Btk de Fórmula A o Fórmulas I-III, métodos de uso de los mismos, como se describe a continuación en el presente documento:

La solicitud proporciona un compuesto de referencia de Fórmula A,



en la que:

R es H, -R<sup>1</sup>, -R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup>-R<sup>3</sup>, -R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup> o -R<sup>2</sup>-R<sup>3</sup>; en los que

R<sup>1</sup> es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxi, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>-alquilo, alquilo C<sub>1-6</sub>-alcoxi, halo, nitro, amino, amido, ciano, oxo o halo-alquilo C<sub>1-6</sub>-alquilo;

R<sup>2</sup> es -C(=O), -C(=O)O, -C(=O)NR<sup>2</sup>, -NHC(=O)O, -C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -C(=NH)NR<sup>2</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>-O, -C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>C(=O), -C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>C(=O)NR<sup>2</sup>, -C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>2</sup>)C(=O), -OC(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>-C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>NR<sup>2</sup> o -C(=NH), donde cada R<sup>2</sup> es independientemente H, alquilo C<sub>1-6</sub>-alquilo o alquilo C<sub>1-6</sub>-haloalquilo; y

R<sup>3</sup> es H o R<sup>4</sup>; donde R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>-alquilo, alquilo C<sub>1-6</sub>-alcoxi, amino, alquilo C<sub>1-6</sub>-alquilamino, alquilo C<sub>1-6</sub>-dialquilamino, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquilo heteroarilo, heteroarilo alquilo, 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 C<sub>1-6</sub>-alquilo, alquilo C<sub>1-6</sub>-alquilamino, alquilo C<sub>1-6</sub>-dialquilamino, hidroxi, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>-alquilo, alquilo C<sub>1-6</sub>-alcoxi, halo, nitro, amino, amido, acilo, ciano, oxo, guanidino, hidroxilamino, carboxi, carbamoilo, carbamato, haloalquilo C<sub>1-6</sub>-alcoxi, o haloalquilo C<sub>1-6</sub>-alquilo, en los que dos grupos alquilo C<sub>1-6</sub>-alquilo pueden formar juntos un anillo;

X es CH o N;

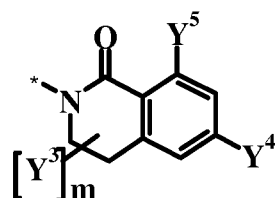
X' es CH o N, con la condición de que cuando X es N, X' es CH;

Y<sup>1</sup> es H, alquil C<sub>1-6</sub>-alquilo o alquil C<sub>1-6</sub>-haloalquilo;

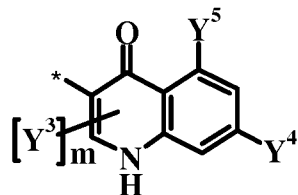
5 Y<sup>2'</sup> y cada Y<sup>2</sup> es independientemente halógeno, oxima o alquil C<sub>1-6</sub>-alquilo, en el que alquil C<sub>1-6</sub>-alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquil C<sub>1-6</sub>-alcoxi, alquil C<sub>1-6</sub>-haloalcoxi, alquil C<sub>1-6</sub>-haloalquilo, carboxi, amino y halógeno;

n es 0, 1 o 2; y

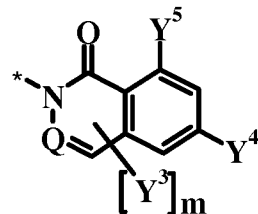
Z\* se selecciona entre el grupo que consiste en:



Ia



IIa



IIIa

en las que:

Q es C(Y<sup>3</sup>) o N;

15 cada Y<sup>3</sup> es independientemente H, halógeno, o alquil C<sub>1-6</sub>-alquilo, en el que el alquilo C<sub>1-6</sub> alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquil C<sub>1-6</sub>-alcoxi, amino y halógeno;

m es 0 o 1;

Y<sup>4</sup> es Y<sup>4a</sup>, Y<sup>4b</sup>, Y<sup>4c</sup> o Y<sup>4d</sup>, en el que

20 Y<sup>4a</sup> es H o halógeno;

Y<sup>4b</sup> es alquil C<sub>1-6</sub>-alquilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en haloalquilo, halógeno, hidroxilo, amino, ciano y alquil C<sub>1-6</sub>-alcoxi;

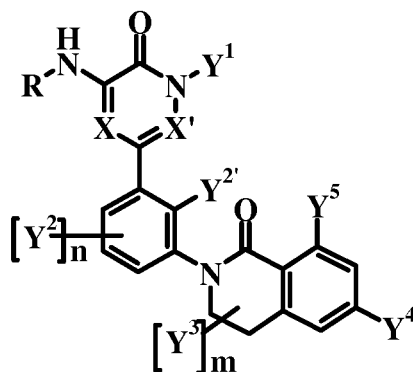
25 Y<sup>4c</sup> es alquil C<sub>3-7</sub>-cicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquil C<sub>1-6</sub>-alquilo, alquil C<sub>1-6</sub>-haloalquilo, halógeno, hidroxilo, hidroxialquil C<sub>1-6</sub>-alquilo, amino, ciano y alquil C<sub>1-6</sub>-alcoxi;

Y<sup>4d</sup> es amino, opcionalmente sustituido con uno o más alquil C<sub>1-6</sub>-alquilo, alcoxialquil C<sub>1-6</sub>-alquilo o hidroxialquil C<sub>1-6</sub>-alquilo; e

30 Y<sup>5</sup> es halógeno, hidroxilo, alquil C<sub>1-6</sub>-alquilo, alquil C<sub>1-6</sub>-alcoxi, alquil C<sub>1-6</sub>-hidroxialquilo, ciano o alquil C<sub>1-6</sub>-haloalquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La solicitud proporciona un compuesto de referencia de Fórmula I,



I

en la que:

40 R es H, -R<sup>1</sup>, -R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup>-R<sup>3</sup>, -R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup> o -R<sup>2</sup>-R<sup>3</sup>; en el que

R<sup>1</sup> es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, halo, nitro, amino, amido, ciano, oxo, o haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

$R^2$  es  $-C(=O)$ ,  $-C(=O)O$ ,  $-C(=O)NR^{2'}$ ,  $-NHC(=O)O$ ,  $-C(R^{2'})_2$ ,  $-C(=NH)NR^{2'}$  o  $-S(=O)_2$ ; donde cada  $R^{2'}$  es independientemente H o alquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^3$  es H o  $R^4$ ; donde  $R^4$  es alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , amino, alquil  $C_{1-6}$ -amino, dialquil  $C_{1-6}$ -amino, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquilo heteroarilo, heteroarilo alquilo, 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  $C_{1-6}$ , alquil  $C_{1-6}$ -amino, dialquil  $C_{1-6}$ -amino, hidroxilo, hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , halo, nitro, amino, amido, acilo, ciano, oxo, guanidino, hidroxilamino, carboxi, carbamoilo, carbamato, halo  $C_{1-6}$ -alcoxi o haloalquilo  $C_{1-6}$ , en el que dos grupos alquilo  $C_{1-6}$  alquilo pueden formar juntos un anillo;

X es CH o N;

X' es CH o N, con la condición de que cuando X es N, X' es CH;

$Y^1$  es H, alquilo  $C_{1-6}$  o haloalquilo  $C_{1-6}$ ;

$Y^2$  y cada  $Y^2$  es independientemente halógeno, oxima o alquilo  $C_{1-6}$ , en el que el alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , carboxi, amino y halógeno;

n es 0, 1 o 2;

cada  $Y^3$  es independientemente halógeno o alquilo  $C_{1-6}$ , en el que el alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi  $C_{1-6}$ , amino y halógeno;

m es 0 o 1;

$Y^4$  es  $Y^{4a}$ ,  $Y^{4b}$ ,  $Y^{4c}$  o  $Y^{4d}$ ; en el que

$Y^{4a}$  es H o halógeno;

$Y^{4b}$  es alquilo  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en haloalquilo  $C_{1-6}$ , halógeno, hidroxilo, amino, ciano y alcoxi  $C_{1-6}$ ;

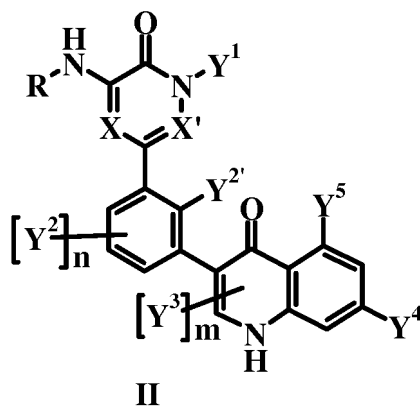
$Y^{4c}$  es cicloalquilo  $C_{3-7}$ , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , halógeno, hidroxilo, amino, ciano y alcoxi  $C_{1-6}$ ;

$Y^{4d}$  es amino, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxialquilo  $C_{1-6}$  o hidroxialquilo  $C_{1-6}$ ; e

$Y^5$  es halógeno, hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , ciano o haloalquilo  $C_{1-6}$ ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La solicitud proporciona un compuesto de referencia de Fórmula II,



en la que:

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

$R^1$  es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo  $C_{1-6}$ , hidroxilo, hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , halo, nitro, amino, amido, ciano, oxo o haloalquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^2$  es  $-C(=O)$ ,  $-C(=O)O$ ,  $-C(=O)NR^{2'}$ ,  $-C(R^{2'})_2$  o  $-S(=O)_2$ ; donde cada  $R^{2'}$  es independientemente H o alquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^3$  es H o  $R^4$ ; donde  $R^4$  es alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , amino, alquil  $C_{1-6}$ -amino, dialquil  $C_{1-6}$ -amino, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquilo heteroarilo, heteroarilo alquilo, 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  $C_{1-6}$ , alquil  $C_{1-6}$ -amino, dialquil  $C_{1-6}$ -amino, hidroxilo, hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , halo, nitro, amino, amido, acilo, ciano, oxo, guanidino, hidroxilamino, carboxi, carbamoilo, carbamato, halo  $C_{1-6}$  alcoxi o halo alquilo  $C_{1-6}$ , en el que dos grupos alquilo  $C_{1-6}$  pueden formar juntos un anillo;

- X es CH o N;  
 X' es CH o N, con la condición de que cuando X es N, X' es CH;  
 Y<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>;  
 Y<sup>2</sup> y cada Y<sup>2</sup> es independientemente halógeno, oxima o alquilo C<sub>1-6</sub>, en el que el alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxil, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, carboxi, amino y halógeno;  
 n es 0, 1 o 2;  
 cada Y<sup>3</sup> es independientemente H, halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>, en el que el alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxil, alcoxi C<sub>1-6</sub>, amino y halógeno;  
 m es 0 o 1;  
 Y<sup>4</sup> es Y<sup>4a</sup>, Y<sup>4b</sup>, Y<sup>4c</sup> o Y<sup>4d</sup>; en el que
- Y<sup>4a</sup> es H o halógeno;  
 Y<sup>4b</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en C<sub>1-6</sub> haloalquilo, halógeno, hidroxil, amino, ciano y alcoxi C<sub>1-6</sub>;  
 Y<sup>4c</sup> es cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, hidroxil, amino, ciano y alcoxi C<sub>1-6</sub>;  
 Y<sup>4d</sup> es amino, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxialquilo C<sub>1-6</sub> o hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>; e
- Y<sup>5</sup> es halógeno, hidroxil, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, ciano o haloalquilo C<sub>1-6</sub>;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- En una variación de la Fórmula II, Y<sup>1</sup> es metilo e Y<sup>5</sup> es halógeno.
- En una variación de la Fórmula II, X es CH.
- En una variación de la Fórmula II, Y<sup>1</sup> es metilo, Y<sup>5</sup> es halógeno y X es CH.
- En una variación de la Fórmula II, Y<sup>1</sup> es metilo, Y<sup>5</sup> es F, n es 0, m es 0 y X es CH.
- En una variación de la Fórmula II, Y<sup>1</sup> es metilo, Y<sup>5</sup> es F, n es 0, m es 0, X es CH e Y<sup>2i</sup> es hidroximetilo.
- En una variación de la Fórmula II, Y<sup>1</sup> es metilo, Y<sup>5</sup> es F, n es 0, m es 0, X es CH, Y<sup>2i</sup> es hidroximetilo e Y<sup>4</sup> es *terc*-butilo o *iso*-propilo.
- En una variación de la Fórmula II, Y<sup>1</sup> es metilo, Y<sup>5</sup> es F, n es 0, m es 0, X es CH, Y<sup>2i</sup> es hidroximetilo, Y<sup>4</sup> es *terc*-butilo o *iso*-propilo y R es -R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup>, R<sup>1</sup> es piridilo, R<sup>3</sup> es R<sup>4</sup>, y R<sup>4</sup> es heterociclilo, opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>.
- En una variación de la Fórmula II, X' es CH.
- En una variación de la Fórmula II, X es N.
- En una variación de la Fórmula II, X' es N.
- En una variación de la Fórmula II, X es CH, Y<sup>1</sup> es metilo e Y<sup>5</sup> es halógeno.
- En una variación de la Fórmula II, X es CH, X' es CH, Y<sup>1</sup> es metilo e Y<sup>5</sup> es halógeno.
- En una variación de la Fórmula II, X es CH, X' es CH, Y<sup>1</sup> es metilo e Y<sup>5</sup> es F.
- En una variación de la Fórmula II, Y<sup>5</sup> es F, n es 0 y m es 0.
- En una variación de la Fórmula II, X es CH, X' es CH, Y<sup>5</sup> es F, n es 0 y m es 0.
- En una variación de la Fórmula II, Y<sup>1</sup> es metilo, Y<sup>5</sup> es F, n es 0 y m es 0.
- En una variación de la Fórmula II, X es CH, X' es CH, Y<sup>1</sup> es metilo, Y<sup>5</sup> es F, n es 0 y m es 0.
- En una variación de la Fórmula II, X es N, X' es CH, Y<sup>1</sup> es metilo, Y<sup>5</sup> es F, n es 0 y m es 0.
- En una variación de la Fórmula II, Y<sup>2i</sup> es hidroximetilo.
- En una variación de la Fórmula II, Y<sup>2i</sup> es hidroximetilo, n es 0 y m es 0.

- En una variación de la Fórmula II,  $Y^{2'}$  es hidroximetilo e  $Y^5$  es halógeno.
- En una variación de la Fórmula II,  $Y^{2'}$  es hidroximetilo e  $Y^5$  es F.
- 5 En una variación de la Fórmula II,  $Y^{2'}$  es hidroximetilo, n es 0 y m es 0.
- En una variación de la Fórmula II,  $Y^{2'}$  es hidroximetilo,  $Y^5$  es F, n es 0 y m es 0.
- 10 En una variación de la Fórmula II,  $Y^{2'}$  es hidroximetilo,  $Y^1$  es metilo,  $Y^5$  es F, n es 0 y m es 0.
- En una variación de la Fórmula II,  $Y^{2'}$  es hidroximetilo,  $Y^1$  es metilo, X es CH, X' es CH,  $Y^5$  es F, n es 0 y m es 0.
- En una variación de la Fórmula II,  $Y^4$  es *terc*-butilo.
- 15 En una variación de la Fórmula II,  $Y^4$  es *terc*-butilo o *iso*-propilo.
- En una variación de la Fórmula II,  $Y^4$  es *terc*-butilo, n es 0 y m es 0.
- En una variación de la Fórmula II,  $Y^1$  es metilo,  $Y^4$  es *terc*-butilo, n es 0 y m es 0.
- 20 En una variación de la Fórmula II,  $Y^5$  es halógeno,  $Y^1$  es metilo,  $Y^4$  es *terc*-butilo, n es 0 y m es 0.
- En una variación de la Fórmula II,  $Y^5$  es F,  $Y^1$  es metilo,  $Y^4$  es *terc*-butilo, n es 0 y m es 0.
- 25 En una variación de la Fórmula II,  $Y^{2'}$  es hidroximetilo,  $Y^5$  es F,  $Y^1$  es metilo,  $Y^4$  es *terc*-butilo, n es 0 y m es 0.
- En una variación de la Fórmula II, X es CH, X' es CH,  $Y^{2'}$  es hidroximetilo,  $Y^5$  es F,  $Y^1$  es metilo,  $Y^4$  es *terc*-butilo, n es 0 y m es 0.
- 30 En una variación de la Fórmula II,  $Y^4$  es *iso*-propilo.
- En una variación de la Fórmula II,  $Y^4$  es *iso*-propilo, n es 0 y m es 0.
- En una variación de la Fórmula II,  $Y^1$  es metilo,  $Y^4$  es *iso*-propilo, n es 0 y m es 0.
- 35 En una variación de la Fórmula II,  $Y^5$  es halógeno,  $Y^1$  es metilo,  $Y^4$  es *iso*-propilo, n es 0 y m es 0.
- En una variación de la Fórmula II,  $Y^5$  es F,  $Y^1$  es metilo,  $Y^4$  es *iso*-propilo, n es 0 y m es 0.
- 40 En una variación de la Fórmula II,  $Y^{2'}$  es hidroximetilo,  $Y^5$  es F,  $Y^1$  es metilo,  $Y^4$  es *iso*-propilo, n es 0 y m es 0.
- En una variación de la Fórmula II, X es CH, X' es CH,  $Y^{2'}$  es hidroximetilo,  $Y^5$  es F,  $Y^1$  es metilo,  $Y^4$  es *iso*-propilo, n es 0 y m es 0.
- 45 En una variación de la Fórmula II, R es  $-R^1-R^3$ ,  $R^1$  es piridilo,  $R^3$  es  $R^4$ , y  $R^4$  es heterocicloalquilo.
- En una variación de la Fórmula II,  $Y^{2'}$  es hidroximetilo, n es 0, m es 0, R es  $-R^1-R^3$ ,  $R^1$  es piridilo,  $R^3$  es  $R^4$ , y  $R^4$  es heterocicloalquilo.
- 50 En una variación de la Fórmula II,  $Y^5$  es halógeno,  $Y^{2'}$  es hidroximetilo, n es 0, m es 0, R es  $-R^1-R^3$ ,  $R^1$  es piridilo,  $R^3$  es  $R^4$ , y  $R^4$  es heterocicloalquilo.
- En una variación de la Fórmula II,  $Y^5$  es F,  $Y^{2'}$  es hidroximetilo, n es 0, m es 0, R es  $-R^1-R^3$ ,  $R^1$  es piridilo,  $R^3$  es  $R^4$ , y  $R^4$  es heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido con alquilo  $C_{1-6}$ .
- 55 En una variación de la Fórmula II,  $Y^1$  es metilo, X es CH,  $Y^5$  es F,  $Y^{2'}$  es hidroximetilo, n es 0, m es 0,  $Y^4$  es *terc*-butilo o *iso*-propilo, R es  $-R^1-R^3$ ,  $R^1$  es piridilo,  $R^3$  es  $R^4$ , y  $R^4$  es heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido con alquilo  $C_{1-6}$ .
- 60 En una variación de la Fórmula II, X es CH, X' es CH,  $Y^5$  es F,  $Y^{2'}$  es hidroximetilo, n es 0, m es 0, R es  $-R^1-R^3$ ,  $R^1$  es piridilo,  $R^3$  es  $R^4$  y  $R^4$  es heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido con alquilo  $C_{1-6}$ .
- En una variación de la Fórmula II, X es CH, X' es CH,  $Y^5$  es F,  $Y^{2'}$  es hidroximetilo, n es 0, m es 0,  $Y^4$  es *terc*-butilo, R es  $-R^1-R^3$ ,  $R^1$  es piridilo,  $R^3$  es  $R^4$ , y  $R^4$  es heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido con alquilo  $C_{1-6}$ .
- 65 En una variación de la Fórmula II, X es CH, X' es CH,  $Y^5$  es F,  $Y^{2'}$  es hidroximetilo, n es 0, m es 0,  $Y^4$  es *iso*-propilo, R es  $-R^1-R^3$ ,  $R^1$  es piridilo,  $R^3$  es  $R^4$ , y  $R^4$  es heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido con alquilo  $C_{1-6}$ .

En una variación de la Fórmula II, R es  $-R^1-R^3$ ,  $R^1$  es piridilo,  $R^3$  es  $R^4$ , y  $R^4$  es piperazinilo sustituido con alquilo  $C_{1-6}$ .

En una variación de la Fórmula II, X es CH, X' es CH,  $Y^5$  es F,  $Y^{2i}$  es hidroximetilo, n es 0, m es 0, R es  $-R^1-R^3$ ,  $R^1$  es piridilo,  $R^3$  es  $R^4$ , y  $R^4$  es piperazinilo sustituido con alquilo  $C_{1-6}$ .

En una variación de la Fórmula II, R es  $-R^1R^3$ ,  $R^1$  es piridilo,  $R^3$  es  $R^4$ , y  $R^4$  es metil piperazinilo.

En una variación de la Fórmula II, X es CH, X' es CH,  $Y^5$  es F,  $Y^{2i}$  es hidroximetilo, n es 0, m es 0, R es  $-R^1-R^3$ ,  $R^1$  es piridilo,  $R^3$  es  $R^4$ , y  $R^4$  es metil piperazinilo.

En una variación de la Fórmula II, R es  $-R^1-R^3$ ;  $R^1$  es piridilo,  $R^3$  es  $R^4$ , y  $R^4$  es 4-metil-piperazin-1-ilo.

En una variación de la Fórmula II, X es CH, X' es CH,  $Y^5$  es F,  $Y^{2i}$  es hidroximetilo, n es 0, m es 0, R es  $-R^1-R^3$ ,  $R^1$  es piridilo,  $R^3$  es  $R^4$ , y  $R^4$  es 4-metil-piperazin-1-ilo.

En una variación de la Fórmula II, R es  $-R^1R^3$ ,  $R^1$  es piridilo,  $R^3$  es  $R^4$ , y  $R^4$  es etil piperazinilo.

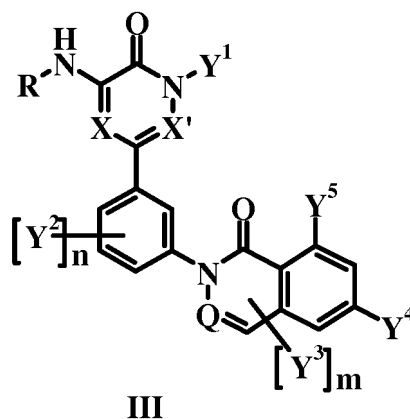
En una variación de la Fórmula II, X es CH, X' es CH,  $Y^5$  es F,  $Y^{2i}$  es hidroximetilo, n es 0, m es 0, R es  $-R^1-R^3$ ,  $R^1$  es piridilo,  $R^3$  es  $R^4$ , y  $R^4$  es etil piperazinilo.

En una variación de la Fórmula II, R es  $-R^1R^3$ ,  $R^1$  es piridilo,  $R^3$  es  $R^4$ , y  $R^4$  es morfolinilo.

En una variación de la Fórmula II, X es CH, X' es CH,  $Y^5$  es F,  $Y^2$  es hidroximetilo, n es 0, m es 0, R es  $-R^1-R^3$ ,  $R^1$  es piridilo,  $R^3$  es  $R^4$  y  $R^4$  es morfolinilo.

En una variación de la Fórmula II, X es CH, X' es CH,  $Y^5$  es F,  $Y^{2i}$  es hidroximetilo, n es 0, m es 0, R es  $-R^1-R^2-R^3$ ,  $R^1$  es piridilo,  $R^2$  es  $-C(CH_3)_2$ ,  $R^3$  es  $R^4$ , y  $R^4$  es alquil  $C_{1-6}$ -amino, dialquil  $C_{1-6}$ -amino o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más alquilo  $C_{1-6}$ .

La solicitud proporciona un compuesto de referencia de Fórmula III,



en la que:

Q es  $C(Y^3)$  o N;  
R es H,  $-R^1$ ,  $-R^1-R^2-R^3$ ,  $-R^1-R^3$  o  $-R^2-R^3$ ; en los que

$R^1$  es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo  $C_{1-6}$ , hidroxil, hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , halo, nitro, amino, amido, ciano, oxo, o haloalquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^2$  es  $-C(=O)$ ,  $-O$ ,  $-C(=O)O$ ,  $-C(=O)NR^{2i}$ ,  $-C(R^{2i})_2$ ,  $-C(R^{2i})_2C(=O)$ ,  $-C(R^{2i})_2C(=O)NR^{2i}$ ,  $C(R^{2i})_2N(R^{2i})C(=O)$ ,  $-O$ ,  $-C(=NH)$  o  $-S(=O)_2$ ; donde cada  $R^{2i}$  es independientemente H o alquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^3$  es H o  $R^4$ ; donde  $R^4$  es alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , amino, alquil  $C_{1-6}$ -amino, dialquil  $C_{1-6}$ -amino, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquilo heteroarilo, heteroarilo alquilo, 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  $C_{1-6}$ , alquil  $C_{1-6}$ -amino, dialquil  $C_{1-6}$ -amino, hidroxil, hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , halo, nitro, amino, amido, acilo, ciano, oxo, guanidino, hidroxilamino, carboxil, carbamoilo, carbamato, halo  $C_{1-6}$  alcoxi o haloalquilo  $C_{1-6}$ , en el que dos grupos alquilo  $C_{1-6}$  pueden formar juntos un anillo;

X es CH o N;



X' es CH o N, con la condición de que cuando X es N, X' es CH;

Y<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

Y<sup>2</sup> y cada Y<sup>2</sup> es independientemente halógeno, oxima o alquilo C<sub>1-6</sub>, en el que el alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, carboxi, amino y halógeno;

n es 0, 1 o 2;

cada Y<sup>3</sup> es independientemente H, halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>, en el que el alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, amino y halógeno;

m es 0 o 1;

Y<sup>4</sup> es Y<sup>4a</sup>, Y<sup>4b</sup>, Y<sup>4c</sup> o Y<sup>4d</sup>;

Y<sup>4a</sup> es H o halógeno;

Y<sup>4b</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en haloalquilo, halógeno, hidroxilo, amino, ciano y alcoxi C<sub>1-6</sub>;

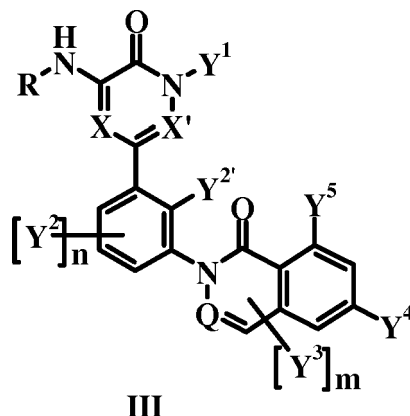
Y<sup>4c</sup> es cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, amino, ciano y alcoxi C<sub>1-6</sub>;

Y<sup>4d</sup> es amino, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxialquilo C<sub>1-6</sub> o hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>; y

Y<sup>5</sup> es halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, ciano o haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

o una sal farmacéuticamente aceptable los mismos.

La solicitud proporciona un compuesto de referencia de Fórmula III,



en la que:

Q es C(Y<sup>3</sup>) o N;

R es H, -R<sup>1</sup>, -R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup>-R<sup>3</sup>, -R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup> o -R<sup>2</sup>-R<sup>3</sup>;

R<sup>1</sup> es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, halo, nitro, amino, amido, ciano, oxo, o haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>2</sup> es -C(=O), -O, -C(=O)O, -C(=O)NR<sup>2'</sup>, -C(R<sup>2''</sup>)<sub>2</sub>, -C(R<sup>2''</sup>)<sub>2</sub>C(=O), -C(R<sup>2''</sup>)<sub>2</sub>C(=O)NR<sup>2'</sup>, C(R<sup>2''</sup>)<sub>2</sub>N(R<sup>2''</sup>)C(=O), -OC(R<sup>2''</sup>)<sub>2</sub>, -C(=NH), -C(R<sup>2''</sup>)<sub>2</sub>NR<sup>2'</sup> o -S(=O)<sub>2</sub>;

cada R<sup>2'</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sup>3</sup> es H o R<sup>4</sup>;

R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, amino, alquil C<sub>1-6</sub>-amino, dialquil C<sub>1-6</sub>-amino, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquilo heteroarilo, heteroarilo alquilo, 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 C<sub>1-6</sub>, alquil C<sub>1-6</sub>-amino, dialquil C<sub>1-6</sub>-amino, hidroxilo, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, halo, nitro, amino, amido, acilo, ciano, oxo, guanidino, hidroxilamino, carboxi, carbamoilo, carbamato, halo C<sub>1-6</sub> alcoxi o halo alquilo C<sub>1-6</sub>, en el que dos grupos alquilo C<sub>1-6</sub> alquilo pueden formar juntos un anillo;

X es CH o N;

X' es CH o N, con la condición de que cuando X es N, X' es CH;

Y<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

Y<sup>2</sup> y cada Y<sup>2</sup> es independientemente halógeno, oxima o alquilo C<sub>1-6</sub>, en el que el alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, carboxi, amino y halógeno;

n es 0, 1 o 2;

cada  $Y^3$  es independientemente H, halógeno o alquilo  $C_{1-6}$ , en el que el alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi  $C_{1-6}$ , amino y halógeno;

m es 0 o 1;

$Y^4$  es  $Y^{4a}$ ,  $Y^{4b}$ ,  $Y^{4c}$  o  $Y^{4d}$ ;

$Y^{4a}$  es H o halógeno;

$Y^{4b}$  es alquilo  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en haloalquilo, halógeno, hidroxilo, amino, ciano y alcoxi  $C_{1-6}$ ;

$Y^{4c}$  es cicloalquilo  $C_{3-7}$ , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , halógeno, hidroxilo, hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , amino, ciano y alcoxi  $C_{1-6}$ ;

$Y^{4d}$  es amino, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxialquilo  $C_{1-6}$  o hidroxialquilo  $C_{1-6}$ ; y

$Y^5$  es halógeno, hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , ciano o haloalquilo  $C_{1-6}$ ;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una variación de la Fórmula III,  $Y^1$  es metilo e  $Y^5$  es halógeno.

En una variación de la Fórmula III, X es CH.

En una variación de la Fórmula III, X' es CH.

En una variación de la Fórmula III, X es CH y X' es CH.

En una variación de la Fórmula III, X es N.

En una variación de la Fórmula III, X' es N.

En una variación de la Fórmula III, Q es CH.

En una variación de la Fórmula III, Q es N.

En una variación de la Fórmula III, X es CH,  $Y^1$  es metilo e  $Y^5$  es halógeno.

En una variación de la Fórmula III, X es CH,  $Y^1$  es metilo,  $Y^5$  es halógeno, X es CH y X' es CH.

En una variación de la Fórmula III, X es CH, X' es CH,  $Y^1$  es metilo e  $Y^5$  es halógeno.

En una variación de la Fórmula III, X es CH, X' es CH,  $Y^1$  es metilo e  $Y^5$  es F.

En una variación de la Fórmula III, X es CH, X' es CH, Q es CH,  $Y^1$  es metilo e  $Y^5$  es F.

En una variación de la Fórmula III, X es CH, X' es CH, Q es N,  $Y^1$  es metilo e  $Y^5$  es F.

En una variación de la Fórmula III,  $Y^5$  es F, n es 0 y m es 0.

En una variación de la Fórmula III, X es CH, X' es CH,  $Y^5$  es F, n es 0 y m es 0.

En una variación de la Fórmula III,  $Y^1$  es metilo,  $Y^5$  es F, n es 0 y m es 0.

En una variación de la Fórmula III, X es CH, X' es CH,  $Y^1$  es metilo,  $Y^5$  es F, n es 0 y m es 0.

En una variación de la Fórmula III, X es CH, X' es CH,  $Y^1$  es metilo,  $Y^5$  es F, n es 0, m es 0 e  $Y^{2i}$  es hidroximetilo.

En una variación de la Fórmula III, X es CH, X' es N,  $Y^1$  es metilo,  $Y^5$  es F, n es 0 y m es 0.

En una variación de la Fórmula III, X es N, X' es CH,  $Y^1$  es metilo,  $Y^5$  es F, n es 0 y m es 0.

En una variación de la Fórmula III, Q es CH, X es CH, X' es CH,  $Y^1$  es metilo,  $Y^5$  es F, n es 0 y m es 0.

En una variación de la Fórmula III, Q es CH, X es CH, X' es N,  $Y^1$  es metilo,  $Y^5$  es F, n es 0 y m es 0.

En una variación de la Fórmula III, Q es CH, X es N, X' es CH,  $Y^1$  es metilo,  $Y^5$  es F, n es 0 y m es 0.

En una variación de la Fórmula III, Q es N, X es CH, X' es CH,  $Y^1$  es metilo,  $Y^5$  es F, n es 0 y m es 0.

- En una variación de la Fórmula III, Q es N, X es CH, X' es N, Y<sup>1</sup> es metilo, Y<sup>5</sup> es F, n es 0 y m es 0.
- En una variación de la Fórmula III, Q es N, X es N, X' es CH, Y<sup>1</sup> es metilo, Y<sup>5</sup> es F, n es 0 y m es 0
- 5 En una variación de la Fórmula III, Y<sup>2'</sup> es hidroximetilo.
- En una variación de la Fórmula III, Y<sup>2'</sup> es hidroximetilo, n es 0 y m es 0.
- En una variación de la Fórmula III, Y<sup>2'</sup> es hidroximetilo e Y<sup>5</sup> es halógeno.
- 10 En una variación de la Fórmula III, Y<sup>2'</sup> es hidroximetilo e Y<sup>5</sup> es F.
- En una variación de la Fórmula III, Y<sup>2'</sup> es hidroximetilo, n es 0 y m es 0.
- 15 En una variación de la Fórmula III, Y<sup>2'</sup> es hidroximetilo, Y<sup>5</sup> es F, n es 0 y m es 0.
- En una variación de la Fórmula III, Y<sup>2'</sup> es hidroximetilo, Y<sup>1</sup> es metilo, Y<sup>5</sup> es F, n es 0 y m es 0.
- En una variación de la Fórmula III, Y<sup>2'</sup> es hidroximetilo, Y<sup>1</sup> es metilo, X es CH, X' es CH, Y<sup>5</sup> es F, n es 0 y m es 0.
- 20 En una variación de la Fórmula III, Q es CH, Y<sup>2'</sup> es hidroximetilo, Y<sup>1</sup> es metilo, X es CH, X' es CH, Y<sup>5</sup> es F, n es 0 y m es 0.
- En una variación de la Fórmula III, Q es CH, Y<sup>2'</sup> es hidroximetilo, Y<sup>1</sup> es metilo, X es CH, X' es CH, Y<sup>5</sup> es F, n es 0, m es 0 e Y<sup>4</sup> es *terc*-butilo.
- 25 En una variación de la Fórmula III, Q es CH, Y<sup>2'</sup> es hidroximetilo, Y<sup>1</sup> es metilo, X es CH, X' es CH, Y<sup>5</sup> es F, n es 0, m es 0 e Y<sup>4</sup> es *iso*-butilo.
- 30 En una variación de la Fórmula III, Q es CH, Y<sup>2'</sup> es hidroximetilo, Y<sup>1</sup> es metilo, X es CH, X' es N, Y<sup>5</sup> es F, n es 0 y m es 0.
- En una variación de la Fórmula III, Q es CH, Y<sup>2'</sup> es hidroximetilo, Y<sup>1</sup> es metilo, X es N, X' es CH, Y<sup>5</sup> es F, n es 0 y m es 0.
- 35 En una variación de la Fórmula III, Q es N, Y<sup>2'</sup> es hidroximetilo, Y<sup>1</sup> es metilo, X es CH, X' es CH, Y<sup>5</sup> es F, n es 0 y m es 0.
- En una variación de la Fórmula III, Q es N, Y<sup>2'</sup> es hidroximetilo, Y<sup>1</sup> es metilo, X es CH, X' es CH, Y<sup>5</sup> es F, n es 0, m es 0 e Y<sup>4</sup> es *terc*-butilo.
- 40 En una variación de la Fórmula III, Q es N, Y<sup>2'</sup> es hidroximetilo, Y<sup>1</sup> es metilo, X es CH, X' es CH, Y<sup>5</sup> es F, n es 0, m es 0 e Y<sup>4</sup> es *iso*-butilo.
- 45 En una variación de la Fórmula III, Q es N, Y<sup>2'</sup> es hidroximetilo, Y<sup>1</sup> es metilo, X es CH, X' es N, Y<sup>5</sup> es F, n es 0 y m es 0.
- En una variación de la Fórmula III, Q es N, Y<sup>2'</sup> es hidroximetilo, Y<sup>1</sup> es metilo, X es N, X' es CH, Y<sup>5</sup> es F, n es 0 y m es 0.
- 50 En una variación de la Fórmula III, Y<sup>4</sup> es *terc*-butilo.
- En una variación de la Fórmula III, Y<sup>4</sup> es *terc*-butilo, n es 0 y m es 0.
- En una variación de la Fórmula III, Y<sup>1</sup> es metilo, Y<sup>4</sup> es *terc*-butilo, n es 0 y m es 0.
- 55 En una variación de la Fórmula III, Y<sup>5</sup> es halógeno, Y<sup>1</sup> es metilo, Y<sup>4</sup> es *terc*-butilo, n es 0 y m es 0.
- En una variación de la Fórmula III, Y<sup>5</sup> es F, Y<sup>1</sup> es metilo, Y<sup>4</sup> es *terc*-butilo, n es 0 y m es 0.
- 60 En una variación de la Fórmula III, Y<sup>2'</sup> es hidroximetilo, Y<sup>5</sup> es F, Y<sup>1</sup> es metilo, Y<sup>4</sup> es *terc*-butilo, n es 0 y m es 0.
- En una variación de la Fórmula III, X es CH, X' es CH, Y<sup>2'</sup> es hidroximetilo, Y<sup>5</sup> es F, Y<sup>1</sup> es metilo, Y<sup>4</sup> es *terc*-butilo, n es 0 y m es 0.
- 65 En una variación de la Fórmula III, Q es CH, X es CH, X' es CH, Y<sup>2'</sup> es hidroximetilo, Y<sup>5</sup> es F, Y<sup>1</sup> es metilo, Y<sup>4</sup> es *terc*-butilo, n es 0 y m es 0.

## ES 2 607 644 T3

- En una variación de la Fórmula III, Q es CH, X es CH, X' es N, Y<sup>2'</sup> es hidroximetilo, Y<sup>5</sup> es F, Y<sup>1</sup> es metilo, Y<sup>4</sup> es *terc*-butilo, n es 0 y m es 0.
- 5 En una variación de la Fórmula III, Q es CH, X es N, X' es CH, Y<sup>2'</sup> es hidroximetilo, Y<sup>5</sup> es F, Y<sup>1</sup> es metilo, Y<sup>4</sup> es *terc*-butilo, n es 0 y m es 0.
- En una variación de la Fórmula III, Q es N, X es CH, X' es CH, Y<sup>2'</sup> es hidroximetilo, Y<sup>5</sup> es F, Y<sup>1</sup> es metilo, Y<sup>4</sup> es *terc*-butilo, n es 0 y m es 0.
- 10 En una variación de la Fórmula III, Q es N, X es CH, X' es N, Y<sup>2'</sup> es hidroximetilo, Y<sup>5</sup> es F, Y<sup>1</sup> es metilo, Y<sup>4</sup> es *terc*-butilo, n es 0 y m es 0.
- En una variación de la Fórmula III, Q es N, X es N, X' es CH, Y<sup>2'</sup> es hidroximetilo, Y<sup>5</sup> es F, Y<sup>1</sup> es metilo, Y<sup>4</sup> es *terc*-butilo, n es 0 y m es 0.
- 15 En una variación de la Fórmula III, Y<sup>4</sup> es *iso*-propilo.
- En una variación de la Fórmula III, Y<sup>4</sup> es *iso*-propilo, n es 0 y m es 0.
- 20 En una variación de la Fórmula III, Y<sup>1</sup> es metilo, Y<sup>4</sup> es *iso*-propilo, n es 0 y m es 0.
- En una variación de la Fórmula III, Y<sup>5</sup> es halógeno, Y<sup>1</sup> es metilo, Y<sup>4</sup> es *iso*-propilo, n es 0 y m es 0.
- En una variación de la Fórmula III, Y<sup>5</sup> es F, Y<sup>1</sup> es metilo, Y<sup>4</sup> es *iso*-propilo, n es 0 y m es 0.
- 25 En una variación de la Fórmula III, Y<sup>2'</sup> es hidroximetilo, Y<sup>5</sup> es F, Y<sup>1</sup> es metilo, Y<sup>4</sup> es *iso*-propilo, n es 0 y m es 0.
- En una variación de la Fórmula III, X es CH, X' es CH, Y<sup>2'</sup> es hidroximetilo, Y<sup>5</sup> es F, Y<sup>1</sup> es metilo, Y<sup>4</sup> es *iso*-propilo, n es 0 y m es 0.
- 30 En una variación de la Fórmula III, Q es CH, X es CH, X' es CH, Y<sup>2'</sup> es hidroximetilo, Y<sup>5</sup> es F, Y<sup>1</sup> es metilo, Y<sup>4</sup> es *iso*-propilo, n es 0 y m es 0.
- 35 En una variación de la Fórmula III, Q es CH, X es CH, X' es N, Y<sup>2'</sup> es hidroximetilo, Y<sup>5</sup> es F, Y<sup>1</sup> es metilo, Y<sup>4</sup> es *iso*-propilo, n es 0 y m es 0.
- En una variación de la Fórmula III, Q es CH, X es N, X' es CH, Y<sup>2'</sup> es hidroximetilo, Y<sup>5</sup> es F, Y<sup>1</sup> es metilo, Y<sup>4</sup> es *iso*-propilo, n es 0 y m es 0.
- 40 En una variación de la Fórmula III, Q es N, X es CH, X' es CH, Y<sup>2'</sup> es hidroximetilo, Y<sup>5</sup> es F, Y<sup>1</sup> es metilo, Y<sup>4</sup> es *iso*-propilo, n es 0 y m es 0.
- En una variación de la Fórmula III, Q es N, X es CH, X' es N, Y<sup>2'</sup> es hidroximetilo, Y<sup>5</sup> es F, Y<sup>1</sup> es metilo, Y<sup>4</sup> es *iso*-propilo, n es 0 y m es 0.
- 45 En una variación de la Fórmula III, Q es N, X es N, X' es CH, Y<sup>2'</sup> es hidroximetilo, Y<sup>5</sup> es F, Y<sup>1</sup> es metilo, Y<sup>4</sup> es *iso*-propilo, n es 0 y m es 0.
- 50 En una variación de la Fórmula III, R es -R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup>, R<sup>1</sup> es piridilo, R<sup>3</sup> es R<sup>4</sup>, y R<sup>4</sup> es heterocicloalquilo.
- En una variación de la Fórmula III, Y<sup>2'</sup> es hidroximetilo, n es 0, m es 0, R es -R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup>, R<sup>1</sup> es piridilo, R<sup>3</sup> es R<sup>4</sup>, y R<sup>4</sup> es heterocicloalquilo.
- 55 En una variación de la Fórmula III, Y<sup>5</sup> es halógeno, Y<sup>2'</sup> es hidroximetilo, n es 0, m es 0, R es -R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup>, R<sup>1</sup> es piridilo, R<sup>3</sup> es R<sup>4</sup>, y R<sup>4</sup> es heterocicloalquilo.
- En una variación de la Fórmula III, Y<sup>5</sup> es F, Y<sup>2'</sup> es hidroximetilo, n es 0, m es 0, R es -R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup>, R<sup>1</sup> es piridilo, R<sup>3</sup> es R<sup>4</sup>, y R<sup>4</sup> es heterocicloalquilo.
- 60 En una variación de la Fórmula III, X es CH, X' es CH, Y<sup>5</sup> es F, Y<sup>2'</sup> es hidroximetilo, n es 0, m es 0, R es -R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup>, R<sup>1</sup> es piridilo, R<sup>3</sup> es R<sup>4</sup>, y R<sup>4</sup> es heterocicloalquilo.
- En una variación de la Fórmula III, Q es CH, X es CH, X' es CH, Y<sup>5</sup> es F, Y<sup>2'</sup> es hidroximetilo, n es 0, m es 0, R es -R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup>, R<sup>1</sup> es piridilo, R<sup>3</sup> es R<sup>4</sup>, y R<sup>4</sup> es heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>.
- 65 En una variación de la Fórmula III, Q es CH, X es CH, X' es N, Y<sup>5</sup> es F, Y<sup>2'</sup> es hidroximetilo, n es 0, m es 0, R es -R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup>,







En una variación de la Fórmula III, Q es CH, X es CH, X' es CH, Y<sup>5</sup> es F, Y<sup>2</sup> es hidroximetilo, n es 0, m es 0, R es -R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup>, R<sup>1</sup> es piridilo, R<sup>3</sup> es R<sup>4</sup>, y R<sup>4</sup> es morfolinilo.

5 En una variación de la Fórmula III, Q es CH, X es CH, X' es N, Y<sup>5</sup> es F, Y<sup>2</sup> es hidroximetilo, n es 0, m es 0, R es -R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup>, R<sup>1</sup> es piridilo, R<sup>3</sup> es R<sup>4</sup>, y R<sup>4</sup> es morfolinilo.

En una variación de la Fórmula III, Q es CH, X es N, X' es CH, Y<sup>5</sup> es F, Y<sup>2</sup> es hidroximetilo, n es 0, m es 0, R es -R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup>, R<sup>1</sup> es piridilo, R<sup>3</sup> es R<sup>4</sup>, y R<sup>4</sup> es morfolinilo.

10 En una variación de la Fórmula III, Q es N, X es CH, X' es CH, Y<sup>5</sup> es F, Y<sup>2</sup> es hidroximetilo, n es 0, m es 0, R es -R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup>, R<sup>1</sup> es piridilo, R<sup>3</sup> es R<sup>4</sup>, y R<sup>4</sup> es morfolinilo.

15 En una variación de la Fórmula III, Q es N, X es CH, X' es N, Y<sup>5</sup> es F, Y<sup>2</sup> es hidroximetilo, n es 0, m es 0, R es -R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup>, R<sup>1</sup> es piridilo, R<sup>3</sup> es R<sup>4</sup>, y R<sup>4</sup> es morfolinilo.

En una variación de la Fórmula III, Q es N, X es N, X' es CH, Y<sup>5</sup> es F, Y<sup>2</sup> es hidroximetilo, n es 0, m es 0, R es -R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup>, R<sup>1</sup> es piridilo, R<sup>3</sup> es R<sup>4</sup>, y R<sup>4</sup> es morfolinilo.

20 La presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en:

6-*terc*-Butil-8-fluoro-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona,

6-*terc*-Butil-2-(3-{5-[5-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroximetil-fenil)-8-fluoro-2H-ftalazin-1-ona,

25 6-*terc*-Butil-8-fluoro-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona,

éster *terc*-butílico del ácido 4-(6-15-[3-(6-*terc*-Butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxílico,

30 6-*terc*-Butil-8-fluoro-2-[2-hidroximetil-3-(5-{5-[(2-metoxi-etil-amino)-metil]-piridin-2-ilamino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-2H-ftalazin-1-ona,

6-*terc*-Butil-2-{3-[5-(5-etilaminometil-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroximetil-fenil)-8-fluoro-2H-ftalazin-1-ona, y

6-*terc*-Butil-2-(3-{5-[5-(1-etilamino-1-metil-etil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroximetil-fenil)-8-fluoro-2H-ftalazin-1-ona,

35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención proporciona el uso de los compuestos anteriormente mencionados para la preparación de un medicamento para tratar una dolencia inflamatoria y/o autoinmunitaria.

40 La presente invención proporciona el uso de los compuestos anteriormente mencionados para la preparación de un medicamento para tratar la artritis.

45 La presente invención proporciona el uso de los compuestos anteriormente mencionados para la preparación de un medicamento para tratar la artritis reumatoide.

La presente invención proporciona el uso de los compuestos anteriormente mencionados para la preparación de un medicamento para tratar el asma.

50 La presente invención proporciona el uso de los compuestos anteriormente mencionados para la preparación de un medicamento para inhibir la proliferación de linfocitos B.

55 La presente invención proporciona el uso de los compuestos anteriormente mencionados para la preparación de un medicamento para inhibir la actividad de la Btk, en el que el compuesto inhibidor de Btk presenta una CI<sub>50</sub> de 50 micromolar o menos en un ensayo bioquímico *in vitro* de actividad de Btk.

En una variación del uso anterior, el compuesto inhibidor de Btk presenta una CI<sub>50</sub> de 100 nanomolar o menos en un ensayo bioquímico *in vitro* de actividad de Btk.

60 En otra variación del uso anterior, el compuesto presenta una CI<sub>50</sub> de 10 nanomolar o menos en un ensayo bioquímico *in vitro* de actividad de Btk.

La presente invención proporciona el uso de los compuestos anteriormente mencionados para la preparación de un medicamento para tratar una dolencia inflamatoria.

65



La presente invención proporciona el uso de un compuesto antiinflamatorio junto con los compuestos anteriormente mencionados para la preparación de un medicamento para tratar la artritis.

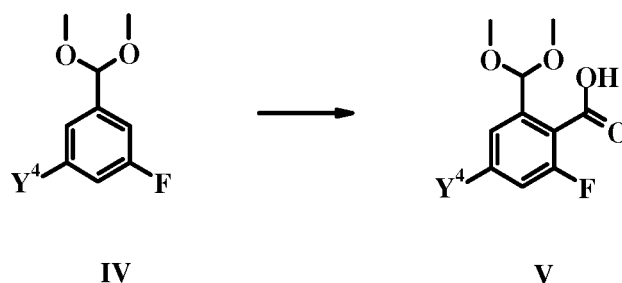
La presente invención proporciona el uso de los compuestos anteriormente mencionados para la preparación de un medicamento para tratar un linfoma o células BCR-ABL1+ de leucemia.

5 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende los compuestos inhibidores de Btk anteriormente mencionados, premezclados con al menos un transportador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable

10 La solicitud proporciona un proceso de preparación del compuesto de referencia de Fórmula III, que comprende las etapas de:

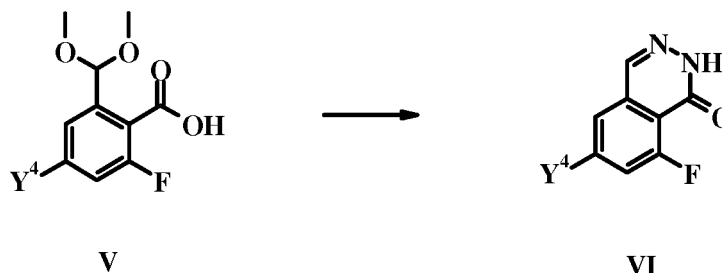
- a) ciclar un derivado de ácido 2-dimetoximetil-6-fluoro-benzoico con hidrato hidrazina; y
- b) tratar el producto de la etapa a) con 2-cloro-6-fluorobenzaldehído y carbonato de cesio.

15 La solicitud proporciona un proceso de preparación del compuesto de referencia de Fórmula III, que comprende las etapas de:



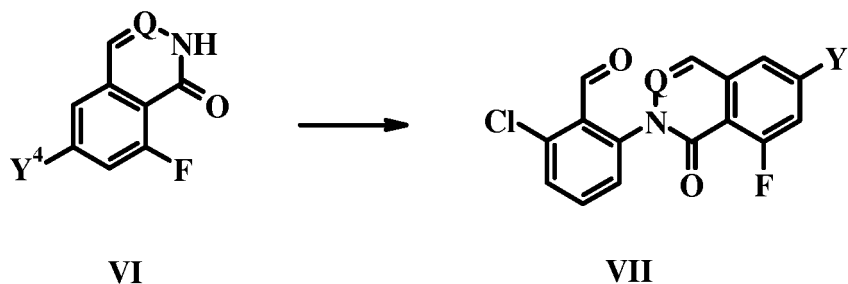
- a) formilación de un bromuro de arilo usando una combinación de un reactivo de Grignard y un alquilión a una temperatura no criogénica para producir el compuesto de fórmula IV;
- b) ortolitiación el compuesto de fórmula IV, en el que Y<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo; y
- c) carboxilación del producto de la etapa b) para formar un compuesto de fórmula V.

25 La solicitud proporciona los procesos anteriores, que comprenden además la etapa de:



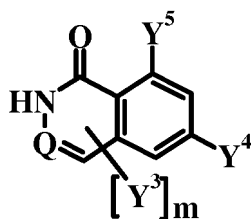
- d) ciclar el compuesto de fórmula V con hidrazina para formar un compuesto de fórmula VI, en el que Y<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo.

La solicitud proporciona un proceso de preparación del compuesto de referencia de Fórmula III, que comprende la etapa de:



35 tratar un compuesto de fórmula VI con 2-cloro-6-fluorobenzaldehído y un carbonato de metal para formar un compuesto de fórmula VII.

La solicitud proporciona a referencia compuesto de fórmula VI



VI

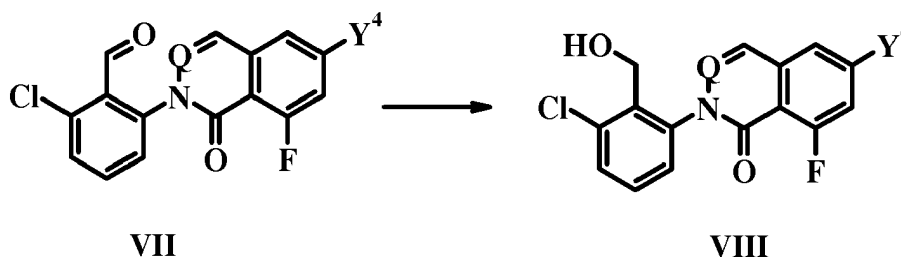
en la que:

- 5 Q es CH o N;  
 cada Y<sup>3</sup> es independientemente H, halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>, en el que el alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, amino y halógeno;  
 m es 0 o 1;  
 10 Y<sup>4</sup> es Y<sup>4a</sup> o Y<sup>4b</sup>; en el que Y<sup>4a</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo, opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, o halógeno; e Y<sup>4b</sup> es amino, alquil C<sub>1-6</sub>-amino o dialquilo C<sub>1-6</sub>-amino; e  
 Y<sup>5</sup> es halógeno.

La solicitud proporciona el compuesto de referencia anterior de fórmula IV, en el que Y<sup>5</sup> es F, Y<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub> o cicloalquilo y m es 0.

15

La solicitud proporciona los procesos anteriores, que comprenden además la etapa de:



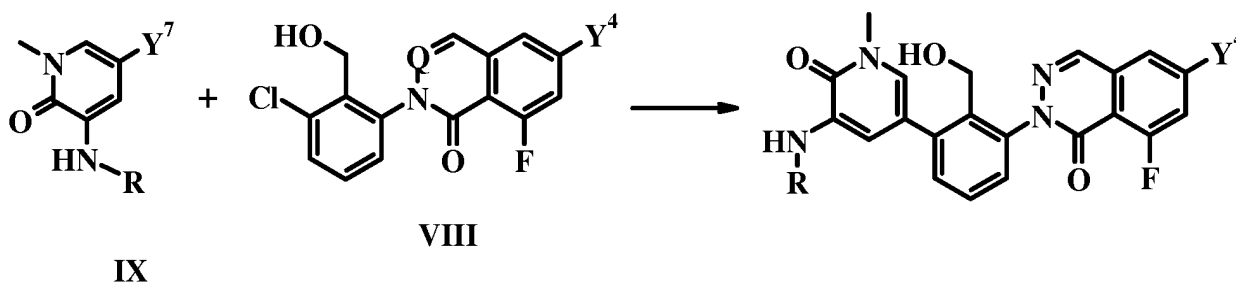
VII

VIII

20

reducir el compuesto de fórmula VII para formar un compuesto de fórmula VIII.

La solicitud proporciona un proceso de preparación el compuesto de referencia de Fórmula III, que comprende las etapas de:



IX

VIII

X

25

- a) calentar un compuesto de fórmula IX, en el que Y<sup>7</sup> es ácido borónico o boronato de pinacol, a aproximadamente de 40 °C a 150 °C, en presencia de un catalizador de paladio, una base y una fosfina; y  
 b) tratar el producto de la etapa a) con 1,4-dioxano acuoso aproximadamente al 20 % para formar un compuesto de fórmula X.

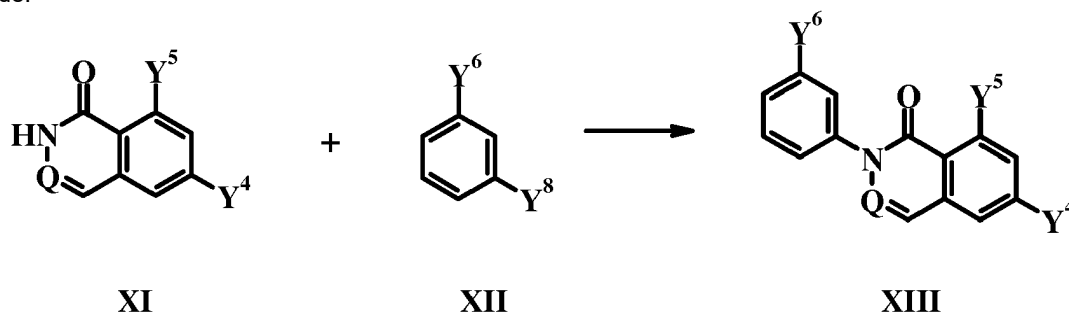
30

La solicitud proporciona los procesos anteriores, en el que la fosfina es PCy<sub>3</sub>, un compuesto de mono alquil-fosfina, un compuesto de mono aril-fosfina, un compuesto de alquil di-fosfina o un compuesto de aril di-fosfina.

35

La solicitud proporciona los procesos anteriores, en los que la base es una base inorgánica que es carbonato potásico, carbonato de cesio, fosfato potásico y acetato potásico, o una base de amina, incluyendo diciclohexilamina y trietilamina.

La solicitud proporciona un proceso para preparar el compuesto de referencia de Fórmula XIII, que comprende las etapas de:

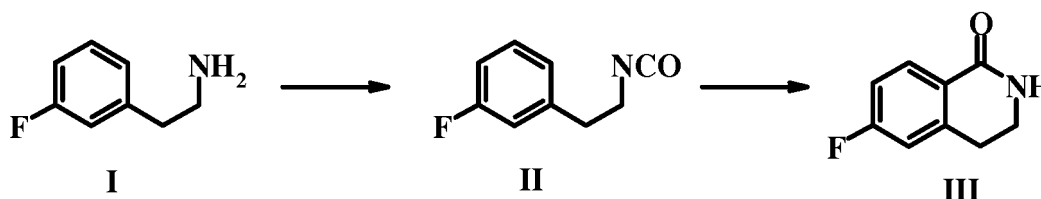


- 5 a) tratar un compuesto de fórmula XI con un compuesto de XII, en el que Y<sup>6</sup> e Y<sup>8</sup> son halógeno;  
 b) calentar el producto de la etapa a) a aproximadamente de 25 °C a 150 °C en presencia de un catalizador de cobre y una base para formar un compuesto de fórmula XIII.

La solicitud proporciona los procesos anteriores, en los que el catalizador de cobre es yoduro de cobre.

- 10 La solicitud proporciona los procesos anteriores, en el que la base es carbonato potásico, carbonato de cesio, fosfato potásico o acetato potásico.

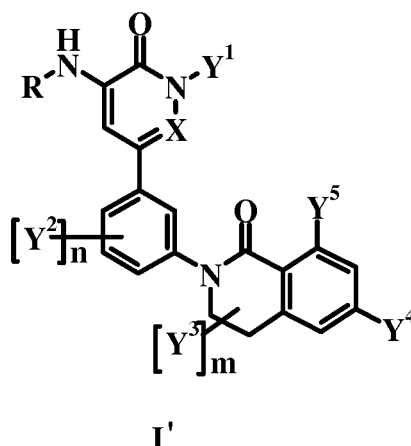
- 15 La solicitud proporciona un proceso de preparación del compuesto de referencia de fórmula III, que comprende las etapas de:



- 20 a) tratar un compuesto de fórmula I con trifosgeno para formar un compuesto de fórmula II; y  
 b) ciclación del producto de la etapa a) con un ácido de Lewis para formar un compuesto de fórmula III.

La solicitud proporciona los procesos anteriores, en los que el ácido de Lewis es cloruro de aluminio o isopropóxido de calcio.

- 25 La solicitud proporciona un compuesto de referencia de Fórmula I',



en la que:

- 30 R es H, -R<sup>1</sup>, -R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup>-R<sup>3</sup>, -R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup> o -R<sup>2</sup>-R<sup>3</sup>;  
 R<sup>1</sup> es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxil, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, halo, nitro, amino, amido, ciano, oxo o haloalquilo C<sub>1-6</sub>;  
 35 R<sup>2</sup> es -C(=O), -C(=O)O, -C(=O)NR<sup>2</sup>, -NHC(=O)O, -C(=NH)NR<sup>2</sup> o -S(=O)<sub>2</sub>; cada R<sup>2</sup> es independientemente H o

alquilo C<sub>1-6</sub>; R<sup>3</sup> es H o R<sup>4</sup>;

R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, amino, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquilo heteroarilo, heteroarilo alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, alquilheterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxialcoxi, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonilo, alquil C<sub>1-6</sub>-sulfonamido, carbamato, carboxilo, éster, amido, acilo, halo, nitro, amino, ciano, oxo o haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

X es CH o N;

Y<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

cada Y<sup>2</sup> es independientemente halógeno, oxima o alquilo C<sub>1-6</sub>, en el que el alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, carboxilo, amino y halógeno;

n es 0, 1, 2 o 3.

cada Y<sup>3</sup> es independientemente H, halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>, en el que el alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C<sub>1-6</sub>, amino y halógeno;

m es 0 o 1;

Y<sup>4</sup> es Y<sup>4a</sup>, Y<sup>4b</sup>, Y<sup>4c</sup>, Y<sup>4d</sup>;

Y<sup>4a</sup> es H o halógeno;

Y<sup>4b</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en C<sub>1-6</sub> haloalquilo, halógeno, hidroxilo, amino, ciano y alcoxi C<sub>1-6</sub>;

Y<sup>4c</sup> es cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, hidroxilo, amino, ciano y alcoxi C<sub>1-6</sub>; y

Y<sup>4d</sup> es amino, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxialquilo C<sub>1-6</sub> o hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>; e

Y<sup>5</sup> es halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una variación de la Fórmula I', Y<sup>1</sup> es metilo.

En una variación de la Fórmula I', Y<sup>5</sup> es halógeno.

En una variación de la Fórmula I', X es CH.

En una variación de la Fórmula I', Y<sup>5</sup> es F.

En una variación de la Fórmula I', n es 1 y m es 0.

En una variación de la Fórmula I', Y<sup>5</sup> es F, n es 1 y m es 0.

En una variación de la Fórmula I', Y<sup>3</sup> es H.

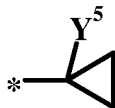
En una variación de la Fórmula I', Y<sup>2</sup> es metilo.

En una variación de la Fórmula I', Y<sup>2</sup> es hidroximetilo.

En una variación de la Fórmula I', Y<sup>2</sup> es hidroxietilo.

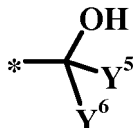
En una variación de la Fórmula I', Y<sup>2</sup> es halógeno.

En una variación de la Fórmula I', Y<sup>4</sup> es



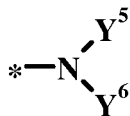
en la que, Y<sup>5</sup> es halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>.

En una variación de la Fórmula I', en el que Y<sup>4</sup> es



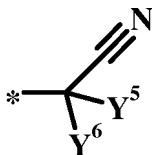
en la que, Y<sup>5</sup> e Y<sup>6</sup> son independientemente H, alquilo C<sub>1-6</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>.

En una variación de la Fórmula I', en el que Y<sup>4</sup> es



en la que, Y<sup>5</sup> e Y<sup>6</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1-6</sub>.

5 En una variación del compuesto anterior, en el que Y<sup>4</sup> es



en la que, Y<sup>5</sup> e Y<sup>6</sup> son independientemente H, alquilo C<sub>1-6</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>.

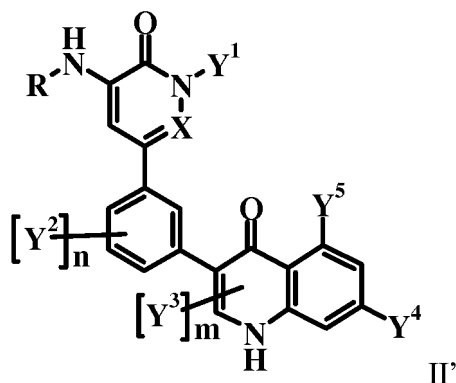
10 En una variación de la Fórmula I',  
 R es -R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup>-R<sup>3</sup>;  
 R<sup>1</sup> es fenilo o piridilo;  
 R<sup>2</sup> es -C(=O);  
 R<sup>3</sup> es R<sup>4</sup>; y  
 R<sup>4</sup> es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituida con uno o más alquilo C<sub>1-6</sub>.

15 En una variación de la Fórmula I', R es -R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup>-R<sup>3</sup>;  
 R<sup>1</sup> es fenilo o piridilo;  
 R<sup>2</sup> es -C(=O);  
 R<sup>3</sup> es R<sup>4</sup>; y  
 R<sup>4</sup> es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituida con uno o más alquilo C<sub>1-6</sub>.

20 En una variación de la Fórmula I', R es -R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup>-R<sup>3</sup>;  
 R<sup>1</sup> es fenilo o piridilo;  
 R<sup>2</sup> es -C(=O);  
 R<sup>3</sup> es R<sup>4</sup>; y  
 R<sup>4</sup> es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituida con uno o más alquilo C<sub>1-6</sub>.

25 En una variación de la Fórmula I', R es -R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup>-R<sup>3</sup>;  
 R<sup>1</sup> es fenilo o piridilo;  
 R<sup>2</sup> es -C(=O);  
 R<sup>3</sup> es R<sup>4</sup>; y  
 R<sup>4</sup> es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituida con uno o más alquilo C<sub>1-6</sub>.

30 La solicitud proporciona un compuesto de referencia de Fórmula II',  
 35



en la que:

40 R es H, -R<sup>1</sup>, -R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup>-R<sup>3</sup>, -R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup> o -R<sup>2</sup>-R<sup>3</sup>;  
 R<sup>1</sup> es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxilo, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, halo, nitro, amino, amido, ciano, oxo, o haloalquilo C<sub>1-6</sub>;  
 R<sup>2</sup> es -C(=O), -C(=O)O, -C(=O)NR<sup>2</sup> o -S(=O)<sub>2</sub>;

cada  $R^2$  es independientemente H o alquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^3$  es H o  $R^4$ ;

5  $R^4$  es alquilo  $C_{1-6}$ , amino, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquilo heteroarilo, heteroarilo alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, alquilheterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo  $C_{1-6}$ , hidroxil, hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , halo, nitro, amino, ciano o haloalquilo  $C_{1-6}$ ;

X es CH o N;

$Y^1$  es H, alquilo  $C_{1-6}$  o haloalquilo  $C_{1-6}$ ;

10 cada  $Y^2$  es independientemente halógeno o alquilo  $C_{1-6}$ , en el que el alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxil, alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , carboxil, amino y halógeno;

n es 0, 1, 2 o 3.

15 cada  $Y^3$  es independientemente H, halógeno, o alquilo  $C_{1-6}$ , en el que el alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxil, alcoxi  $C_{1-6}$ , amino y halógeno;

m es 0 o 1;

$Y^4$  es  $Y^{4a}$ ,  $Y^{4b}$ ,  $Y^{4c}$ ,  $Y^{4d}$ ;

$Y^{4a}$  es H o halógeno;

20  $Y^{4b}$  es alquilo  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en  $C_{1-6}$  haloalquilo, halógeno, hidroxil, amino, ciano y alcoxi  $C_{1-6}$ ;

$Y^{4c}$  es cicloalquilo  $C_{3-7}$ , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , halógeno, hidroxil, amino, ciano y alcoxi  $C_{1-6}$ ; y

$Y^{4d}$  es amino, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxialquilo  $C_{1-6}$  o hidroxialquilo  $C_{1-6}$ ; e

25

$Y^5$  es halógeno, hidroxil, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , hidroxialquilo  $C_{1-6}$  o haloalquilo  $C_{1-6}$ ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 En una variación de la Fórmula II',  $Y^1$  es metilo.

En una variación de la Fórmula II',  $Y^5$  es halógeno.

En una variación de la Fórmula II', X es CH.

35

En una variación del compuesto anterior,  $Y^5$  es F.

En una variación del compuesto anterior, n es 1 y m es 0.

40 En una variación del compuesto anterior,  $Y^5$  es F, n es 1 y m es 0.

En una variación de la Fórmula II',  $Y^3$  es H.

En una variación de la Fórmula II',  $Y^2$  es metilo.

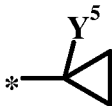
45

En una variación de la Fórmula II',  $Y^2$  es hidroximetilo.

En una variación de la Fórmula II',  $Y^2$  es hidroxietilo.

50 En una variación de la Fórmula II,  $Y^2$  es halógeno.

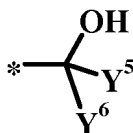
En una variación de la Fórmula II',  $Y^4$  es



en la que,  $Y^5$  es halógeno, alquilo  $C_{1-6}$  o haloalquilo  $C_{1-6}$ .

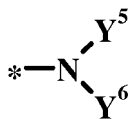
55

En una variación de la Fórmula II',  $Y^4$  es



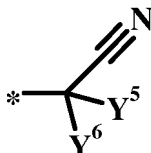
en la que, Y<sup>5</sup> e Y<sup>6</sup> son independientemente H, alquilo C<sub>1-6</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>.

En una variación de la Fórmula II', Y<sup>4</sup> es



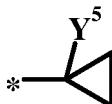
5 en la que, Y<sup>5</sup> e Y<sup>6</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1-6</sub>.

En una variación de la Fórmula II', Y<sup>4</sup> es



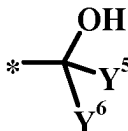
10 en la que, Y<sup>5</sup> e Y<sup>6</sup> son independientemente H, alquilo C<sub>1-6</sub>, o haloalquilo C<sub>1-6</sub>.

En una variación de la Fórmula II', Y<sup>4</sup> es



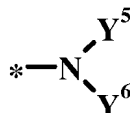
15 en la que, Y<sup>5</sup> es halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>;  
 R es -R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup>-R<sup>3</sup>;  
 R<sup>1</sup> es fenilo o piridilo;  
 R<sup>2</sup> es -C(=O);  
 R<sup>3</sup> es R<sup>4</sup>; y  
 R<sup>4</sup> es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituida con uno o más alquilo C<sub>1-6</sub>.

20 En una variación de la Fórmula II', Y<sup>4</sup> es



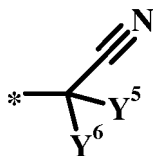
25 en la que, Y<sup>5</sup> e Y<sup>6</sup> son independientemente H, alquilo C<sub>1-6</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>;  
 R es -R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup>-R<sup>3</sup>;  
 R<sup>1</sup> es fenilo o piridilo;  
 R<sup>2</sup> es -C(=O);  
 R<sup>3</sup> es R<sup>4</sup>; y  
 R<sup>4</sup> es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituida con uno o más alquilo C<sub>1-6</sub>.

30 En una variación de la Fórmula II', Y<sup>4</sup> es



35 en la que, Y<sup>5</sup> e Y<sup>6</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 R es -R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup>-R<sup>3</sup>;  
 R<sup>1</sup> es fenilo o piridilo;  
 R<sup>2</sup> es -C(=O);  
 R<sup>3</sup> es R<sup>4</sup>; y  
 R<sup>4</sup> es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituida con uno o más alquilo C<sub>1-6</sub>.

40 En una variación de la Fórmula II', Y<sup>4</sup> es



en la que,  $Y^5$  e  $Y^6$  son independientemente H, alquilo  $C_{1-6}$  o haloalquilo  $C_{1-6}$ ;

R es  $-R^1-R^2-R^3$ ;

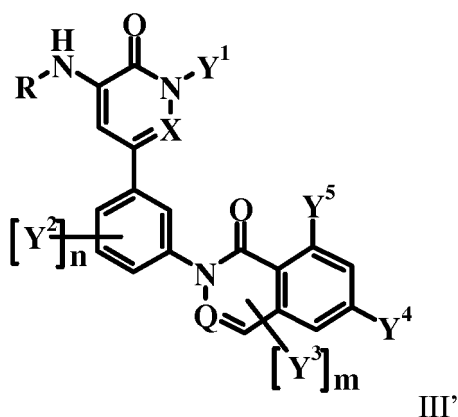
5  $R^1$  es fenilo o piridilo;

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

$R^3$  es  $R^4$ ; y

$R^4$  es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituida con uno o más alquilo  $C_{1-6}$ .

10 La solicitud proporciona un compuesto de referencia de Fórmula III',



en la que:

15 Q es  $C(Y^3)$  o N;

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

$R^1$  es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo  $C_{1-6}$ , hidroxil, hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , halo, nitro, amino, amido, ciano, oxo o haloalquilo  $C_{1-6}$ ;

20  $R^2$  es  $-C(=O)$ ,  $-O$ ,  $-C(=O)O$ ,  $-C(=O)NR^2$  o  $-S(=O)_2$ ;

cada  $R^2$  es independientemente H o alquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^3$  es H o  $R^4$ ;

25  $R^4$  es alquilo  $C_{1-6}$ , amino, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquilo heteroarilo, heteroarilo alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, alquilheterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo  $C_{1-6}$ , hidroxil, hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , halo, nitro, amino, amido, acilo, ciano o haloalquilo  $C_{1-6}$ ;

X es CH o N;

30  $Y^1$  es H, alquilo  $C_{1-6}$ , o haloalquilo  $C_{1-6}$ ;

cada  $Y^2$  es independientemente halógeno o alquilo  $C_{1-6}$ , en el que el alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxil, alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , carboxil, amino y halógeno;

n es 0, 1, 2 o 3.

35 cada  $Y^3$  es independientemente H, halógeno o alquilo  $C_{1-6}$ , en el que el alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxil, alcoxi  $C_{1-6}$ , amino y halógeno;

m es 0 o 1;

$Y^4$  es  $Y^{4a}$ ,  $Y^{4b}$ ,  $Y^{4c}$ ,  $Y^{4d}$ ;

40  $Y^{4a}$  es H o halógeno;

$Y^{4b}$  es alquilo  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en haloalquilo, halógeno, hidroxil, amino, ciano y alcoxi  $C_{1-6}$ ;

$Y^{4c}$  es cicloalquilo  $C_{3-7}$ , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , halógeno, hidroxil, hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , amino, ciano y alcoxi  $C_{1-6}$ ; y

45  $Y^{4d}$  es amino, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxialquilo  $C_{1-6}$  o hidroxialquilo  $C_{1-6}$ ; e



$Y^5$  es halógeno, hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , o haloalquilo  $C_{1-6}$ ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En una variación de la Fórmula III',  $Y^1$  es metilo.

En una variación de la Fórmula III', X es CH.

En una variación de la Fórmula III',  $Y^5$  es F.

10 En una variación de la Fórmula III',  $Y^5$  es Cl.

En una variación de la Fórmula III',  $Y^5$  es Br.

15 En una variación de la Fórmula III',  $Y^5$  es metilo.

En una variación de la Fórmula III',  $Y^5$  es hidroximetilo.

En una variación de la Fórmula III', n es 1 y m es 0.

20 En una variación de la Fórmula III',  $Y^5$  es F, n es 1 y m es 0.

En una variación de la Fórmula III',  $Y^3$  es H.

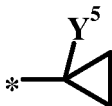
25 En una variación de la Fórmula III',  $Y^2$  es metilo.

En una variación de la Fórmula III',  $Y^2$  es hidroximetilo.

En una variación de la Fórmula III',  $Y^2$  es hidroxietilo.

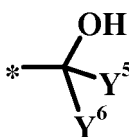
30 En una variación de la Fórmula III',  $Y^2$  es halógeno.

En una variación de la Fórmula III',  $Y^4$  es



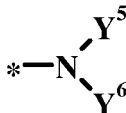
en la que,  $Y^5$  es halógeno, alquilo  $C_{1-6}$  o haloalquilo  $C_{1-6}$ .

35 En una variación de la Fórmula III',  $Y^4$  es



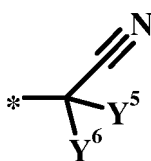
en la que,  $Y^5$  e  $Y^6$  son independientemente H, alquilo  $C_{1-6}$  o haloalquilo  $C_{1-6}$ .

40 En una variación de la Fórmula III',  $Y^4$  es



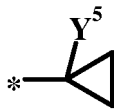
en la que,  $Y^5$  e  $Y^6$  son independientemente H o alquilo  $C_{1-6}$ .

En una variación de la Fórmula III',  $Y^4$  es



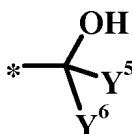
45 en la que,  $Y^5$  e  $Y^6$  son independientemente H, alquilo  $C_{1-6}$  o haloalquilo  $C_{1-6}$ .

En una variación de la Fórmula III',



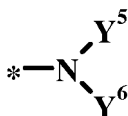
- 5 en la que, Y<sup>5</sup> es halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>;  
 R es -R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup>-R<sup>3</sup>;  
 R<sup>1</sup> es fenilo o piridilo;  
 R<sup>2</sup> es -C(=O);  
 R<sup>3</sup> es R<sup>4</sup>; y  
 R<sup>4</sup> es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituida con uno o más alquilo C<sub>1-6</sub>.

- 10 En una variación de la Fórmula IN', Y<sup>4</sup> es



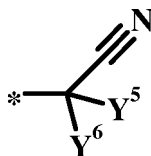
- 15 en la que, Y<sup>5</sup> e Y<sup>6</sup> son independientemente H, alquilo C<sub>1-6</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>;  
 R es -R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup>-R<sup>3</sup>;  
 R<sup>1</sup> es fenilo o piridilo;  
 R<sup>2</sup> es -C(=O);  
 R<sup>3</sup> es R<sup>4</sup>; y  
 R<sup>4</sup> es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituida con uno o más alquilo C<sub>1-6</sub>.

- 20 En una variación de la Fórmula III', Y<sup>4</sup> es



- 25 en la que, Y<sup>5</sup> e Y<sup>6</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1-6</sub>;  
 R es -R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup>-R<sup>3</sup>;  
 R<sup>1</sup> es fenilo o piridilo;  
 R<sup>2</sup> es -C(=O);  
 R<sup>3</sup> es R<sup>4</sup>; y  
 R<sup>4</sup> es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituida con uno o más alquilo C<sub>1-6</sub>.

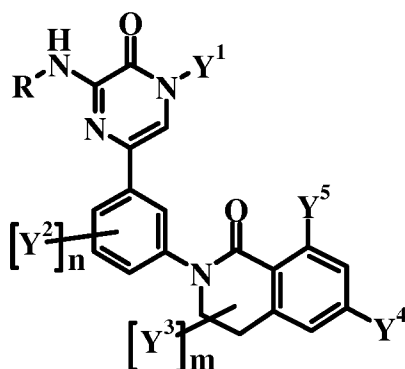
En una variación de la Fórmula III', Y<sup>4</sup> es



- 30 en la que, Y<sup>5</sup> e Y<sup>6</sup> son independientemente H, alquilo C<sub>1-6</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>;  
 R es -R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup>-R<sup>3</sup>;  
 R<sup>1</sup> es fenilo o piridilo;  
 R<sup>2</sup> es -C(=O);  
 R<sup>3</sup> es R<sup>4</sup>; y  
 R<sup>4</sup> es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituida con uno o más alquilo C<sub>1-6</sub>.

- 35

La solicitud proporciona un compuesto de referencia de Fórmula IV',



IV'

en la que:

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

5  $R^1$  es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo  $C_{1-6}$ , hidroxilo, hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , halo, nitro, amino, amido, ciano, oxo o haloalquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^2$  es  $-C(=O)$ ,  $-C(=O)O$ ,  $-C(=O)NR^2$ ,  $-NHC(=O)O$ ,  $-C(=NH)NR^2$  o  $-S(=O)_2$ ;

10 cada  $R^2$  es independientemente H o alquilo  $C_{1-6}$ ;

$R^3$  es H o  $R^4$ ;

15  $R^4$  es alquilo  $C_{1-6}$ , amino, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquilo heteroarilo, heteroarilo alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, alquilheterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo  $C_{1-6}$ , hidroxilo, alcoxi  $C_{1-6}$ , hidroxialquilo  $C_{1-6}$ , hidroxilo  $C_{1-6}$  alcoxi, alquil  $C_{1-6}$ -sulfonilo, alquil  $C_{1-6}$ -sulfonamido, carbamato, carboxilo, éster, amido, acilo, halo, nitro, amino, ciano, oxo o haloalquilo  $C_{1-6}$ ;

$Y^1$  es H, alquilo  $C_{1-6}$  o haloalquilo  $C_{1-6}$ ;

20 cada  $Y^2$  es independientemente halógeno, oxima o alquilo  $C_{1-6}$ , en el que el alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi  $C_{1-6}$ , haloalcoxi  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , carboxilo, amino y halógeno;

n es 0, 1, 2 o 3.

25 cada  $Y^3$  es independientemente H, halógeno, o alquilo  $C_{1-6}$ , en el que el alquilo  $C_{1-6}$  está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi  $C_{1-6}$ , amino y halógeno;

m es 0 o 1;

$Y^4$  es  $Y^{4a}$   $Y^{4b}$   $Y^{4c}$  o  $Y^{4d}$ ;

$Y^{4a}$  es H o halógeno;

30  $Y^{4b}$  es alquilo  $C_{1-6}$ , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en  $C_{1-6}$  haloalquilo, halógeno, hidroxilo, amino, ciano y alcoxi  $C_{1-6}$ ;

$Y^{4c}$  es cicloalquilo  $C_{3-7}$ , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-6}$ , halógeno, hidroxilo, amino, ciano y alcoxi  $C_{1-6}$ ; y

$Y^{4d}$  es amino, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxialquilo  $C_{1-6}$  o hidroxialquilo  $C_{1-6}$ ; e

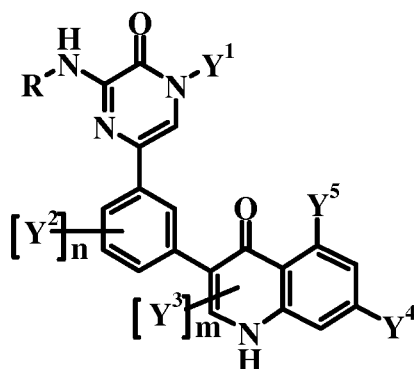
35  $Y^5$  es halógeno, hidroxilo, alquilo  $C_{1-6}$ , alcoxi  $C_{1-6}$ , hidroxialquilo  $C_{1-6}$  o haloalquilo  $C_{1-6}$ ;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una variación de la Fórmula IV',  $Y^5$  es F.

40

La solicitud proporciona un compuesto de referencia de Fórmula V',



V'

en la que:

- 5 R es H, -R<sup>1</sup>, -R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup>-R<sup>3</sup>, -R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup> o -R<sup>2</sup>-R<sup>3</sup>;  
 R<sup>1</sup> es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxil, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, halo, nitro, amino, amido, ciano, oxo o haloalquilo C<sub>1-6</sub>;  
 R<sup>2</sup> es -C(=O), -C(=O)O, -C(=O)NR<sup>2</sup> o -S(=O)<sub>2</sub>;
- 10 cada R<sup>2</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1-6</sub>;

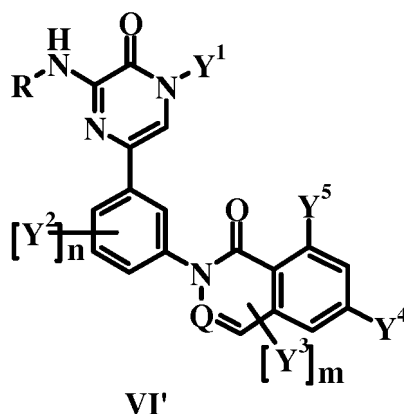
- R<sup>3</sup> es H o R<sup>4</sup>;  
 R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, amino, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquilo heteroarilo, heteroarilo alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, alquilheterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxil, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, halo, nitro, amino, ciano o haloalquilo C<sub>1-6</sub>;  
 Y<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>;  
 cada Y<sup>2</sup> es independientemente halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>, en el que el alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxil, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, carboxil, amino y halógeno;  
 n es 0, 1, 2 o 3.  
 cada Y<sup>3</sup> es independientemente H, halógeno, o alquilo C<sub>1-6</sub>, en el que el alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxil, alcoxi C<sub>1-6</sub>, amino y halógeno;
- 25 m es 0 o 1;  
 Y<sup>4</sup> es Y<sup>4a</sup> Y<sup>4b</sup> Y<sup>4c</sup> Y<sup>4d</sup>;

- Y<sup>4a</sup> es H o halógeno;  
 Y<sup>4b</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en C<sub>1-6</sub> haloalquilo, halógeno, hidroxil, amino, ciano y alcoxi C<sub>1-6</sub>;  
 Y<sup>4c</sup> es cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, hidroxil, amino, ciano y alcoxi C<sub>1-6</sub>; y  
 Y<sup>4d</sup> es amino, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxialquilo inferior, o hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>; e
- 35 Y<sup>5</sup> es halógeno, hidroxil, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, o haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una variación de la Fórmula V', Y<sup>5</sup> es F.

- 40 La solicitud proporciona un compuesto de referencia de Fórmula VI',



en la que:

- 5 Q es C(Y<sup>3</sup>) o N;  
 R es H, -R<sup>1</sup>, -R<sup>1</sup>-R<sup>2</sup>-R<sup>3</sup>, -R<sup>1</sup>-R<sup>3</sup> o -R<sup>2</sup>-R<sup>3</sup>;  
 R<sup>1</sup> es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxil, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, halo, nitro, amino, amido, ciano, oxo o haloalquilo C<sub>1-6</sub>;  
 10 R<sup>2</sup> es -C(=O), -O, -C(=O)O, -C(=O)NR<sup>2</sup> o -S(=O)<sub>2</sub>;  
 cada R<sup>2</sup> es independientemente H o alquilo C<sub>1-6</sub>;

- 15 R<sup>3</sup> es H o R<sup>4</sup>;  
 R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, amino, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquilo heteroarilo, heteroarilo alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, alquilheterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C<sub>1-6</sub>, hidroxil, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, halo, nitro, amino, amido, acilo, ciano, o haloalquilo C<sub>1-6</sub>;  
 Y<sup>1</sup> es H, alquilo C<sub>1-6</sub>, o haloalquilo C<sub>1-6</sub>;  
 20 cada Y<sup>2</sup> es independientemente halógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>, en el que el alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxil, alcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalcoxi C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, carboxil, amino y halógeno;  
 n es 0, 1, 2 o 3.  
 cada Y<sup>3</sup> es independientemente H, halógeno, o alquilo C<sub>1-6</sub>, en el que el alquilo C<sub>1-6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxil, alcoxi C<sub>1-6</sub>, amino y halógeno;  
 25 m es 0 o 1;  
 Y<sup>4</sup> es Y<sup>4a</sup> Y<sup>4b</sup> Y<sup>4c</sup> o Y<sup>4d</sup>;  
 Y<sup>4a</sup> es H o halógeno;  
 30 Y<sup>4b</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en haloalquilo, halógeno, hidroxil, amino, ciano y alcoxi C<sub>1-6</sub>;  
 Y<sup>4c</sup> es cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-6</sub>, halógeno, hidroxil, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>, amino, ciano y alcoxi C<sub>1-6</sub>; y  
 Y<sup>4d</sup> es amino, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxialquilo C<sub>1-6</sub>, o hidroxialquilo C<sub>1-6</sub>; e  
 35 Y<sup>5</sup> es halógeno, hidroxil, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1-6</sub> o haloalquilo C<sub>1-6</sub>;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 40 En una variación de la Fórmula VI', Y<sup>5</sup> es F.

La solicitud proporciona un método para tratar una dolencia inflamatoria y/o autoinmunitaria que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto inhibidor de Btk de una cualquiera de las anteriores Fórmulas o sus variaciones.

- 45 La solicitud proporciona un método para tratar una artritis que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto inhibidor de Btk de una cualquiera de las anteriores Fórmulas o sus variaciones.

- 50 La solicitud proporciona un método para tratar la artritis reumatoide que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto inhibidor de Btk de una cualquiera de las Fórmulas anteriores o sus variaciones.

La solicitud proporciona un método para tratar el asma que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto inhibidor de Btk de una cualquiera de las anteriores Fórmulas o sus variaciones.

5 La solicitud proporciona un método para inhibir la proliferación de linfocitos B que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto inhibidor de Btk de una cualquiera de las anteriores Fórmulas o sus variaciones.

10 La solicitud proporciona un método para inhibir la actividad de Btk que comprende administrar el compuesto inhibidor de Btk de una cualquiera de las anteriores Fórmulas o sus variaciones, en el que el compuesto inhibidor de Btk presenta una  $CI_{50}$  de 50 micromolar o menos en un ensayo bioquímico *in vitro* de actividad de Btk.

15 En una variación del anterior método, el compuesto inhibidor de Btk presenta una  $CI_{50}$  of 100 nanomolar o menos en un ensayo bioquímico *in vitro* de actividad de Btk.

En una variación del anterior método, el compuesto presenta una  $CI_{50}$  de 10 nanomolar o menos en un ensayo bioquímico *in vitro* de actividad de Btk.

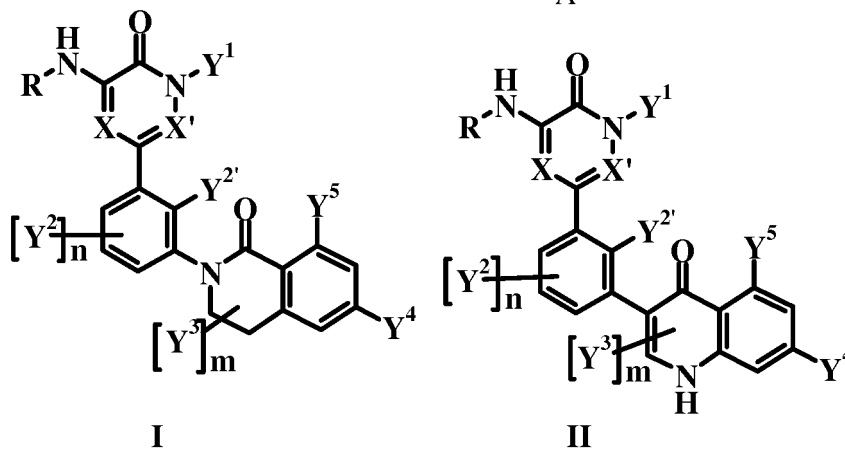
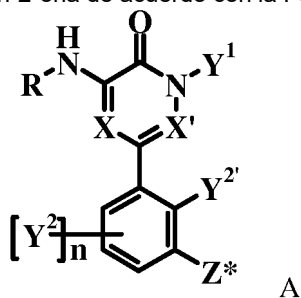
20 La solicitud proporciona un método para tratar una dolencia inflamatoria que comprende administrar simultáneamente a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto antiinflamatorio junto con el compuesto inhibidor de Btk de una cualquiera de las anteriores Fórmulas o sus variaciones.

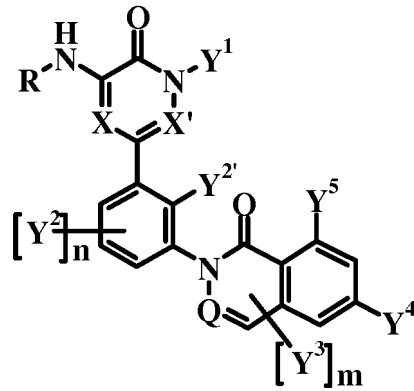
25 La solicitud proporciona un método para tratar la artritis que comprende administrar simultáneamente a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto antiinflamatorio junto con el compuesto inhibidor de Btk de una cualquiera de las anteriores Fórmulas o sus variaciones.

30 La solicitud proporciona un método para tratar un linfoma o células BCR-ABL1+ de leucemia administrando a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto inhibidor de Btk de una cualquiera de las anteriores Fórmulas o sus variaciones.

La solicitud proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto inhibidor de Btk de una cualquiera de las anteriores Fórmulas o sus variaciones, premezclados con al menos un transportador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

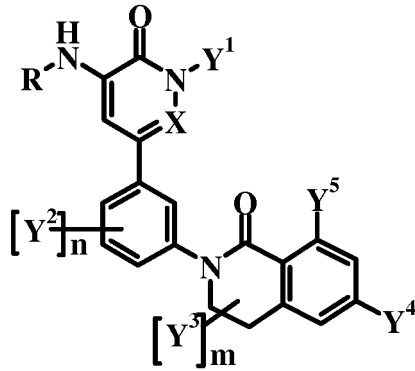
35 La presente solicitud desvela compuestos de referencia derivados de 5-fenil-1H-piridin-2-ona, 6-fenil-2H-piridazin-3-ona y 5-fenil-1H-pirazin-2-ona de acuerdo con la Fórmula A o Fórmulas I-III genéricas:



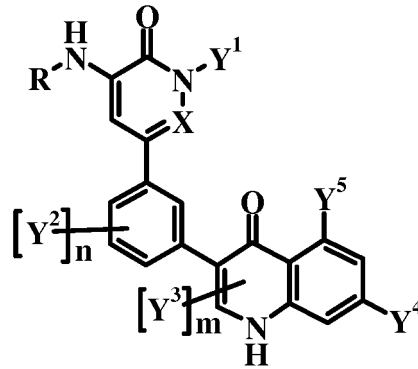


III

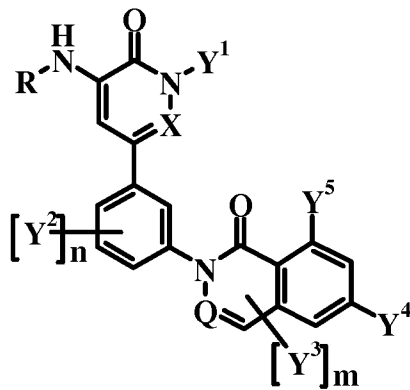
5 La presente solicitud proporciona compuestos de referencia de Fórmulas genéricas I'-VI', que comprenden compuestos inhibidores de Btk, en las que las variables Q, R, X, X', Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, m y n son como se definen en el presente documento.



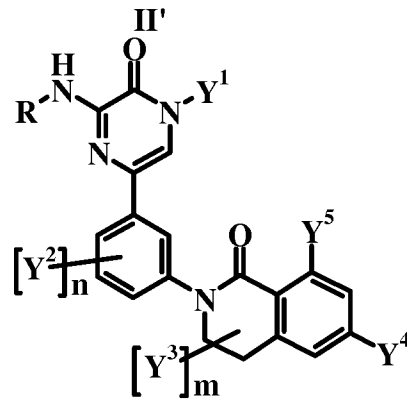
I'



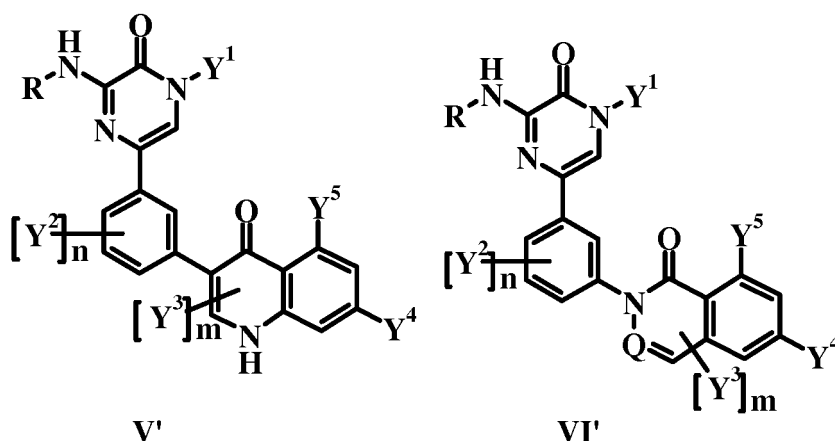
II'



III'



IV'



En una realización de la presente solicitud, se proporciona un compuesto de referencia de acuerdo con la Fórmula genérica I. En una realización de la presente solicitud, se proporciona un compuesto de referencia de acuerdo con la Fórmula genérica II. En una realización de la presente solicitud, se proporciona un compuesto de referencia de acuerdo con la Fórmula genérica III. En una realización de la presente solicitud, se proporciona un compuesto de referencia de acuerdo con la Fórmula genérica I'. En una realización de la presente solicitud, se proporciona un compuesto de referencia de acuerdo con la Fórmula genérica II'. En una realización de la presente solicitud, se proporciona un compuesto de referencia de acuerdo con la Fórmula genérica III'. En una realización de la presente solicitud, se proporciona un compuesto de referencia de acuerdo con la Fórmula genérica IV'. En una realización de la presente solicitud, se proporciona un compuesto de referencia de acuerdo con la Fórmula genérica V'. En una realización de la presente solicitud, se proporciona un compuesto de referencia de acuerdo con la Fórmula genérica VI'.

La expresión "como se ha definido anteriormente" se refiere a la definición más amplia para cada grupo como se proporciona en la descripción de la reivindicación más amplia. En todos los otros aspectos, variaciones y realizaciones proporcionadas, los sustituyentes que puede estar presentes en cada realización y que no se definen explícitamente conservan la definición más amplia proporcionada en la descripción.

Los compuestos anteriormente mencionados inhiben la tirosina quinasa de Bruton (Btk). La activación de Btk por las quinazas anteriores da como resultado la inactivación de la fosfolipasa-C $\gamma$  que, a su vez, estimula la liberación de mediadores proinflamatorios. Los compuestos anteriormente mencionados presentan inesperadamente actividad inhibitoria aumentada en comparación con análogos con otras cadenas secundarias. De forma notable, la sustitución del halógeno en Y<sup>5</sup> de las cadenas secundarias insaturadas produce un inesperado aumento de 10 veces en la potencia en sangre completa humana. Los compuestos anteriormente mencionados son útiles en el tratamiento de la artritis y otras enfermedades antiinflamatorias y autoinmunitarias. Los compuestos anteriormente mencionados son, de acuerdo con ello, útiles para el tratamiento de la artritis. Los compuestos anteriormente mencionados son útiles para inhibir Btk en células y para modular el desarrollo de linfocitos B. La presente invención comprende además composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos anteriormente mencionados premezclados con un transportador, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

La frase "un" o "una" entidad, como se usa en el presente documento, se refiere uno o más de dicha entidad; por ejemplo, un compuesto se refiere a uno o más compuestos o al menos un compuesto. Como tal, los términos "un" (o "una"), "uno o más" y "al menos uno" pueden usarse de forma intercambiable en el presente documento.

La expresión "como se ha definido anteriormente" se refiere a la definición más amplia para cada grupo según se proporciona en la descripción de la reivindicación más amplia. En todas las otras realizaciones proporcionadas más adelante, los sustituyentes que pueden estar presentes en cada definición y que no se definen explícitamente conservan la definición más amplia proporcionada en la descripción.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, tanto en una frase transicional como en el cuerpo de la reivindicación, las expresiones "comprende(n)" y "que comprende" deben interpretarse como poseedoras de un significado de final abierto. Es decir, los términos deben interpretarse sinónimamente con la frase "que tiene al menos" o "incluyendo al menos". Cuando se usa en el contexto de un proceso, el término "que comprende" significa que el proceso incluye al menos las etapas enumeradas, pero pueden incluir etapas adicionales. Cuando se usa en el contexto de un compuesto o composición, la expresión "que comprende" significa que el compuesto o composición incluye al menos las características o componentes enumerados, pero también puede incluir características o componentes adicionales.

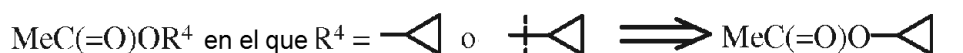
Como se usa en el presente documento, a menos que se indique específicamente lo contrario, la palabra "o" se usa en el sentido "inclusivo" de "y/o" y no el sentido "exclusivo" de "ambos/o".



El término "independientemente" se usa en el presente documento para indicar que una variable se aplica en un caso cualquiera sin ninguna consideración hacia la presencia o ausencia de una variable que tiene una definición igual o diferente dentro del mismo compuesto. Por lo tanto, en un compuesto en que R" aparece dos veces y se define como "independientemente carbono o nitrógeno", ambos R" pueden ser carbono, ambos R" pueden ser nitrógeno, o un R" puede ser carbono y el otro nitrógeno.

Cuando cualquier variable aparece más de una vez en un resto o fórmula que representa y que describe compuestos empleados o reivindicados en la presente invención, su definición cada vez que aparece es independiente de su definición en cualquier otra aparición. También, se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables solo si tales compuestos dan como resultado compuestos estables.

Los símbolos "\*" al final de un enlace o "-----" representados a través de un enlace se refieren cada uno al puente de unión de un grupo funcional u otro resto químico al resto de la molécula de la que es parte. Por lo tanto, por ejemplo:



Un enlace representado en un sistema de anillo (en oposición a conectado a un vértice distinto) indica que el enlace puede estar unido a cualquiera de los átomos sustituibles en el anillo.

El término "opcional" u "opcionalmente" como se usa en el presente documento significa que un evento o circunstancia descrito a continuación puede suceder, pero no necesariamente, y que la descripción incluye casos en los que el evento o circunstancia sucede 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 expresión "enlace opcional" significa que el enlace puede estar presente o no, y que la descripción incluye enlaces simples, dobles o triples. Si se designa que un sustituyente es un "enlace" o está "ausente", entonces los átomos unidos a los sustituyentes están conectados directamente.

El término "aproximadamente" se usa en el presente documento para significar aproximadamente, en la región de, próximo a o alrededor de. Cuando se usa el término "aproximadamente" junto con un intervalo numérico, este modifica dicho intervalo extendiendo los límites por encima y por debajo 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 indicado con una variación del 20 %.

Ciertos compuestos de Fórmula A o Fórmulas I-III y I'-VI' pueden mostrar tautomerismo. Pueden existir compuestos tautoméricos como dos o más especies interconvertibles. Los tautómeros prototrópicos resultan de la migración de un átomo de nitrógeno enlazado covalentemente entre dos átomos. Generalmente, los tautómeros existen en equilibrio e intentar un tautómero individual produce habitualmente una mezcla cuyas propiedades químicas y físicas son coherentes con una mezcla de compuestos. La posición de equilibrio depende de las características químicas dentro de la molécula. Por ejemplo, en muchos aldehídos alifáticos y cetonas, tales como acetaldehído, predomina la forma ceto mientras que; en fenoles, predomina la forma enol. Los tautómeros prototrópicos comunes incluyen tautómeros ceto/enol (-C(=O)-CH-  $\rightleftharpoons$  -C(-OH)=CH-), amida/ácido imídico (-C(=O)-NH-  $\rightleftharpoons$  -C(-OH)=N-) y amidina (-C(=NR)-NH-  $\rightleftharpoons$  -C(-NHR)=N-). Los últimos dos son particularmente comunes en heteroarilo y anillos heterocíclicos y la presente invención abarca todas las formas tautoméricas de los compuestos.

Los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el significado entendido comúnmente por un experto en la materia a la que pertenece la presente invención, a menos que se indique otra cosa. En el presente documento se hace referencia a diversas metodologías y materiales conocidos para los expertos en la materia. Los trabajos de referencia convencionales que establecen los principios generales de farmacología incluyen Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10ª Ed., McGraw Hill Companies Inc., Nueva York (2001). Cualquiera de los materiales y/o métodos adecuados, conocidos para los expertos en la materia pueden utilizarse en la realización de la presente invención. Sin embargo, se describen materiales y métodos preferidos. Pueden obtenerse materiales, reactivos y similares a los que se hace referencia en la siguiente descripción y ejemplos a partir de fuentes comerciales, a menos que se indique otra cosa.

Las definiciones descritas en el presente documento pueden adjuntarse para formar combinaciones químicamente pertinentes, tales como "heteroalquilarilo", "haloalquilheteroarilo", "arilalquilheterociclilo", "alquilcarbonilo" y "alcoxialquilo". Cuando el término "alquilo" se usa como un sufijo que sigue a otro término, como en "fenilalquilo" o "hidroxialquilo" este está destinado a referirse a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados entre otro grupo nombrado específicamente. Por lo tanto, por ejemplo, "fenilalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene de uno a dos sustituyentes fenilo, y por tanto incluye bencilo, feniletilo y bifenilo. Un "alquilaminoalquilo" es un grupo alquilo que tiene de uno a dos sustituyentes alquilamino. "Hidroxialquilo" incluye 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo,

2,3-dihidroxibutilo, 2-(hidroximetilo), 3-hidroxipropilo, etc. Por consiguiente, como se usa en el presente documento, el término "hidroxialquilo" se usa para definir un subconjunto de grupos heteroalquilo definidos más adelante. El término -(ar)alquilo se refiere tanto a un grupo alquilo si sustituir como a un grupo aralquilo. El término (hetero)arilo o (het)arilo se refiere tanto a un grupo arilo como a un grupo heteroarilo.

5 El término "espirocicloalquilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo cicloalquilo espirocíclico, tal como, por ejemplo, espiro[3,3]heptano. El término espiroheterocicloalquilo, como se usa en el presente documento, significa un heterocicloalquilo espirocíclico, tal como, por ejemplo, 2,6-diazaespiro[3,3]heptano.

10 El término "acilo" como se usa en el presente documento representa un grupo de fórmula  $-C(=O)R$  donde R es hidrógeno o alquilo inferior como se define en el presente documento. El término "alquilcarbonilo" como se usa en el presente documento representa un grupo de fórmula  $C(=O)R$  donde 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  $C(=O)R$  donde R es un grupo arilo; el término "benzoilo" como se usa en el presente documento un grupo "arilcarbonilo" donde R es fenilo.

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

20 El término "alquilo" como se usa en el presente documento representa un resto de hidrocarburo monovalente saturado, de cadena no ramificada o ramificada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. La expresión "alquilo inferior" representa 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 alquilo compuesto de 1 a 10 carbonos. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen grupos alquilo inferiores que incluyen metilo, etilo, propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *t*-butilo o pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo y octilo.

25 Cuando el término "alquilo" se usa como un sufijo que sigue a otro término, como en "fenilalquilo" o "hidroxialquilo" este está destinado a referirse a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados entre otro grupo nombrado específicamente. Por lo tanto, por ejemplo, "fenilalquilo" representa el radical  $R'R''-$ , donde  $R'$  es un radical fenilo y  $R''$  es un radical alquilenilo como se define en el presente documento entendiéndose que el punto de unión del resto alquilo estará en el radical de alquilenilo. Los ejemplos de radicales arilalquilo incluyen bencilo, feniletilo, 3-fenilpropilo. Los términos "arilalquilo" o "aralquilo" se interpretan de un modo similar excepto porque  $R'$  es un radical arilo. Los términos "(het)arilalquilo" o "(het)aralquilo" se interpretan de un modo similar excepto porque  $R'$  es opcionalmente un radical arilo o heteroarilo.

30 Los términos "haloalquilo" o "halo-alquilo inferior" o "haloalquilo inferior" se refieren a un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono en el que uno o más átomos de carbono están sustituidos con uno o más átomos de halógeno.

35 El término "alquilenilo" o "alquilenilo" como se usa en el presente documento representa un radical hidrocarburo divalente, lineal, saturado de 1 a 10 átomos de carbono (por ejemplo,  $(CH_2)_n$ ) o un radical hidrocarburo divalente, saturado, 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 de metileno, las valencias abiertas de un grupo alquilenilo no están unidas al mismo átomo. Los ejemplos de radicales alquilenilo incluyen metileno, etileno, propileno, 2-metil-propileno, 1,1-dimetil-etileno, butileno, 2-etilbutileno.

40 El término "alcoxi" como se usa en el presente documento significa un grupo -O-alquilo, en el que el alquilo es como se ha definido 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 representa un grupo alcoxi con un grupo "alquilo inferior" como se ha definido previamente. "Alcoxi  $C_{1-10}$ ", como se usa en el presente documento, se refiere a un -O-alquilo en el que el alquilo es  $C_{1-10}$ .

45 El término "PCy<sub>3</sub>" se refiere a una fosfina trisustituída con tres restos cíclicos.

50 Los términos "haloalcoxi" o "halo-alcoxi inferior" o "haloalcoxi inferior" se refieren a un grupo alcoxi inferior, en el que uno o más átomos de carbono están sustituidos con uno o más átomos de halógeno.

55 El término "hidroxialquilo" o "hidroxialquilo inferior" como se usa en el presente documento representan un radical alquilo o radical alquilo como se define en el presente documento, en el que de uno a tres átomos de hidrógeno en átomos de carbono diferentes está o están reemplazados por grupos hidroxilo.

60 Los términos "alquilosulfonilo" y "arilsulfonilo", como se usan en el presente documento, se refieren a un grupo de fórmula  $-S(=O)_2R$  donde R es alquilo o arilo respectivamente, y alquilo y arilo son como se definen en el presente documento. El término "heteroalquilosulfonilo" como se usa y se hace referencia en el presente documento representa un grupo de fórmula  $-S(=O)_2R$  donde R es "heteroalquilo" como se define en el presente documento.

65

Los términos "alquilosulfonilamino" y "arilsulfonilamino" como se usa en el presente documento se refiere a un grupo de fórmula  $-NR'S(=O)_2R$  donde R es alquilo o arilo respectivamente, R' es hidrógeno o alquilo  $C_{1-3}$  y alquilo y arilo son como se definen en el presente documento.

5 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  $C_{3-7}$ ", como se usa en el presente documento, se refiere a un cicloalquilo compuesto de 3 a 7 carbonos en el anillo carbocíclico.

10 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 entendiendo 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  $-CO_2H$ .

15 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, incorporando uno o más heteroátomos de N, O o S, siendo el resto de los átomos en el anillo carbono, entendiendo que el punto de unión del radical heteroarilo estará en un anillo aromático o parcialmente insaturado. Como es bien sabido para los expertos en la materia, los anillos heteroarilo tienen un carácter menos aromático que sus contrapartidas totalmente de carbono. Por lo tanto, para los propósitos de la invención, un grupo heteroarilo únicamente necesita tener cierto grado de carácter aromático. Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen heterociclos monocíclicos aromáticos que tienen de 5 a 6 átomos en el anillo y de 1 a 3 heteroátomos incluyen piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, oxazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, 4,5-dihidro-oxazolilo, 5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazolilo, isoxazol, tiazol, isotiazol, triazolina, tiadiazol y oxadiazolina que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más, preferiblemente uno o dos sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, tio, haloalcoxi inferior, alquiltio, halo, haloalquilo inferior, alquilosulfonilo, alquilosulfonilo, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo y dialquilaminoalquilo, nitro, alcoxicarbonilo y carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, alquilcarbonilamino y arilcarbonilamino. Los ejemplos de restos bicíclicos incluyen quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzoxazol, benzoisoxazol, benzotiazol, naftiridinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,6]naftiridinilo y benzoisotiazol. Los restos bicíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos en ambos anillos, sin embargo, el punto de unión está en un anillo que contiene un heteroátomo.

35 El término "heterociclilo", "heterocicloalquilo" o "heterociclo" como se usa en el presente documento representa un radical cíclico monovalente saturado, que consiste en uno o más anillos, preferiblemente de uno a dos anillos, incluyendo sistemas de anillo espirocíclicos, e tres a ocho átomos por anillo, que incorpora uno o más heteroátomos en el anillo (elegidos entre N, O o S( $O_{0-2}$ ), y que puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más, preferiblemente uno o dos sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, oxo, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, alquiltio, halo, haloalquilo inferior, hidroxialquilo, nitro, alcoxicarbonilo, amino, alquilamino, alquilosulfonilo, arilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, alquilosulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, a menos que se indique otra cosa. Los ejemplos de radicales heterocíclicos incluyen morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, azetidino, pirrolidinilo, hexahidroazepinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, isoxazolidinilo, tetrahidropirranilo, tiomorfolinilo, quinclidinilo e imidazolinilo. Los ejemplos también pueden ser 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. Los heterocicloalquilos (y derivados) de los mismos incluyen formas iónicas de los mismos.

Las abreviaturas usadas comúnmente incluyen: acetilo (Ac), azo-*bis*-isobutirilnitrilo (AIBN), atmósferas (Atm), 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN o BBN), *tert*-butoxicarbonilo (Boc), pirocarbonato de *di-tert*-butilo o anhídrido de boc (BOC<sub>2</sub>O), bencilo (Bn), butilo (Bu), Número de registro de abstractos químicos (CASRN), benciloxicarbonilo (CBZ o Z), carbonil diimidazol (CDI), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST), dibencilidenoacetona (dba), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,2-dicloroetano (DCE), diclorometano (DCM), azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de *di-iso*-propilo (DIAD), hidruro de *di-iso*-butil-aluminio (DIBAL o DIBAL-H), *di-iso*-propiletilamina (DIPEA), N,N-dimetilacetamida (DMA), 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), 1,1'-*bis*-(difenilfosfino)etano (dppe), 1,1'-*bis*-(difenil-fosfino)ferroceno (dppf), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), etilo (Et), acetato de etilo (AE, EtOAc), etanol (EtOH), éster etílico del ácido 2-etoxi-2H-quinolin-1-carboxílico (EEDQ), éter dietílico (Et<sub>2</sub>O), ácido acético de hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio (HATU), ácido acético (HOAc), 1-N-hidroxibenzotriazol (HOBt), cromatografía líquida de alta presión (HPLC), *iso*-propanol (IPA), litio hexametil disilazano (LiHMDS), metanol (MeOH), punto de fusión (pf), MeSO<sub>2</sub>- (mesilo o Ms), metilo (Me), acetonitrilo (MeCN), ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA), espectro de masas (em), metil *t*-butil éter (MTBE), N-bromosuccinimida (NBS), N-carboxian-hidruro (NCA), N-clorosuccinimida (NCS), N-metilmorfolina (NMM), N-metilpirrolidona (NMP), clorocromato de piridinio (PCC), dicromato de piridinio (PDC), fenilo (Ph), propilo (Pr), *iso*-propilo (*i*-Pr), mega pascales (MPa) (libras por pulgada cuadrada (psi)), piridina (pyr), temperatura ambiente (ra o TA), *tert*-butildimetilsililo o *t*-BuMe<sub>2</sub>Si (TBDMS), trietilamina (TEA o Et<sub>3</sub>N), 2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxil (TEMPO), triflato o CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>- (Tf), ácido trifluoroacético (TFA), 1,1'-*bis*-2,2,6,6-tetrametilheptano-2,6-diona (TMHD),

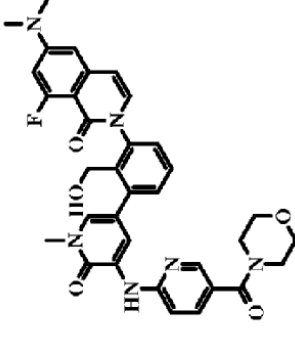
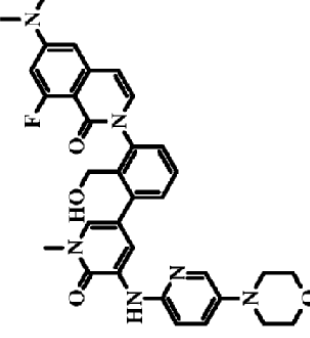
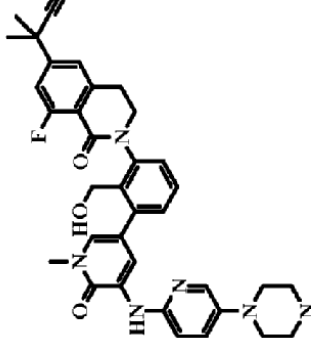
5 tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), cromatografía de capa fina (TLC), tetrahidrofurano (THF), trimetilsililo o Me<sub>3</sub>Si (TMS), monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (TsOH o pTsOH), 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>- o tosilo (Ts) y N-uretano-N-carboxianhídrido (UNCA). La nomenclatura convencional incluyendo los prefijos normal (n), *iso* (*i*), *secundario* (*sec*-), *terciario* (*terc*-) y *neo* tienen su significado habitual cuando se usan con un resto alquilo. (J. Rigaudy y D. P. Klesney, Nomenclature in Organic Chemistry, IUPAC 1979 Pergamon Press, Oxford.)

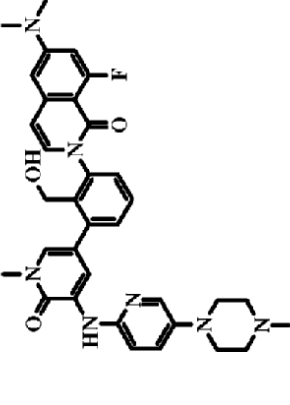
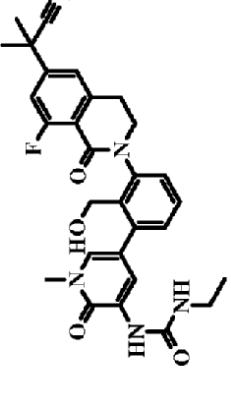
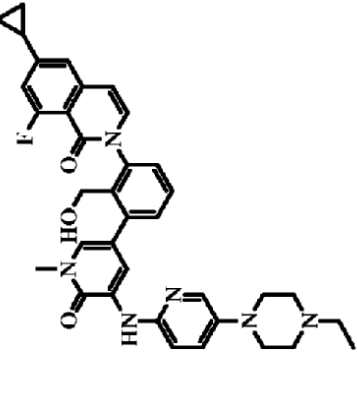
10 En la siguiente tabla se proporcionan ejemplos de compuestos representativos abarcados por la presente invención y dentro del alcance de la invención. Estos ejemplos y preparaciones que siguen se proporcionan para posibilitar que los expertos en la materia comprendan más claramente y practiquen la presente invención.

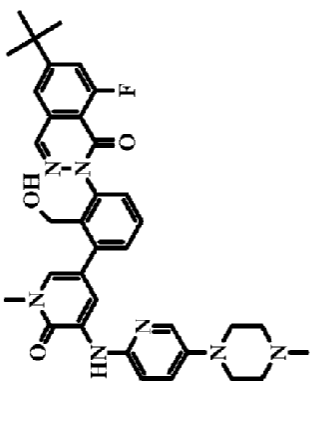
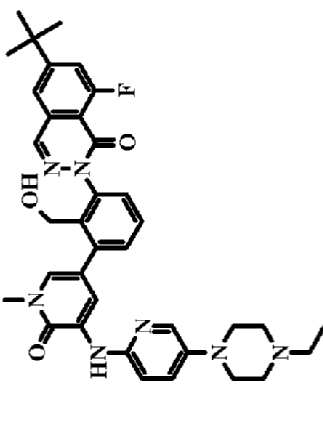
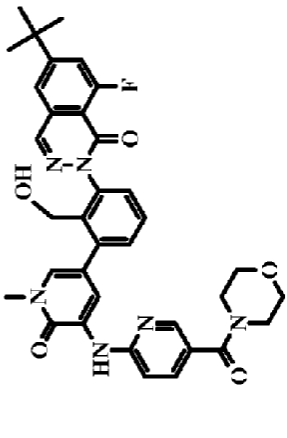
15 En general, la nomenclatura usada en la presente Solicitud está basada en AUTONOM™ v.4.0, un sistema informatizado de Beilstein Institute para la generación de nomenclatura sistemática de la IUPAC. Si existe una discrepancia entre una estructura representada y un nombre dado a esa estructura, la estructura representada se considera de más peso. Además, si la estereoquímica de una estructura o una porción de una estructura no se indica con, por ejemplo, líneas en negrita o discontinuas, la estructura o porción de la estructura debe interpretarse como que abarca todos los estereoisómeros de la misma.

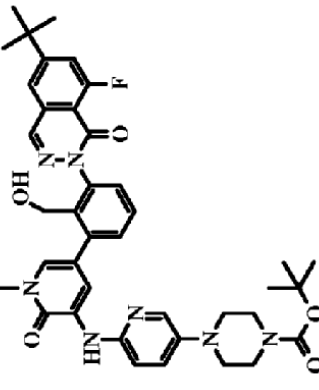
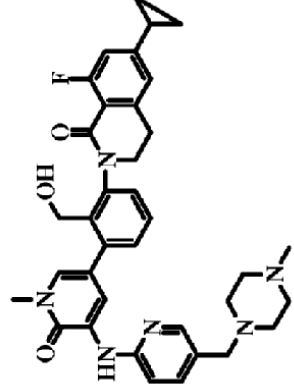
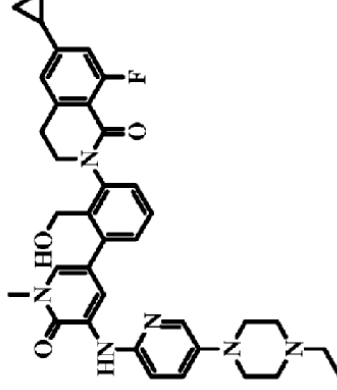
20 La TABLA I representa ejemplos de compuestos de piridinona de acuerdo con la Fórmula genérica A o Fórmulas I-III.

TABLA I.

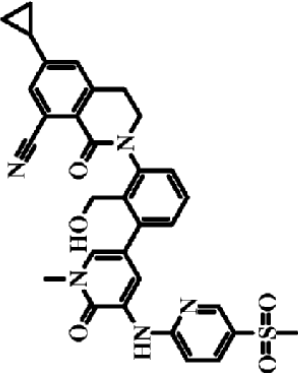
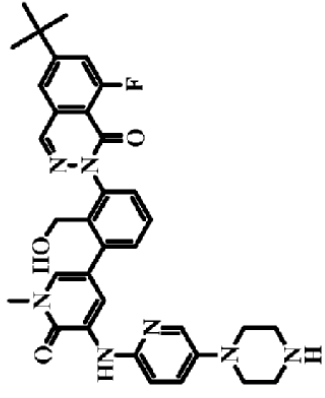
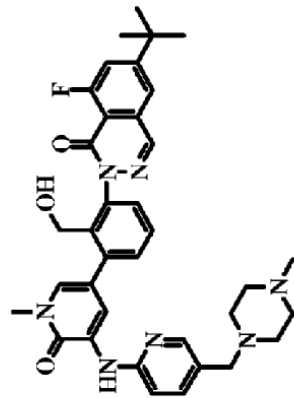
N.º	Nomenclatura	Estructura	C <sub>50</sub> (µM) HWB CD69
I-1 referencia	6-dimetilamino-8-fluoro-2-(2-hidroxiacetil-3-(1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonyl)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona		0,043
I-2 referencia	6-dimetilamino-8-fluoro-2-[2-hidroxiacetil-3-(1-metil-5-[5-(morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona		0,58
I-3 Referencia	2-[8-fluoro-2-(2-hidroxiacetil-3-(1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-fenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-il]-2-metil-propionitrilo		0,054

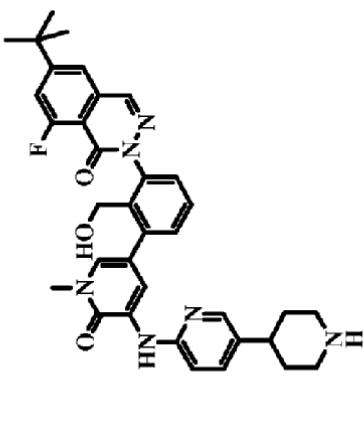
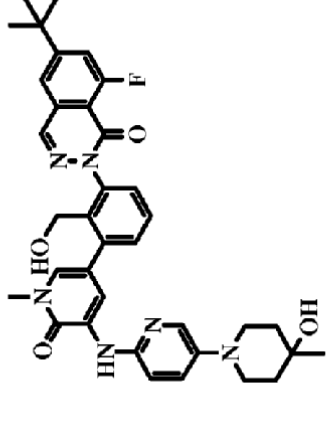
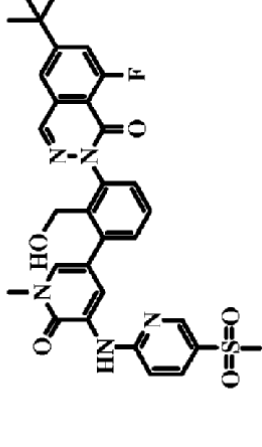
N.º	Nomenclatura	Estructura	Cl <sub>50</sub> (µM) HWB CD69
I-4 Referencia	6-dimetilamino-8-fluoro-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona		0,011
I-5 Referencia	1-(5-{3-[6-(Ciano-dimetil-metil)-8-fluoro-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-2-hidroximetilfenil}-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-3-etil-urea		1,076
I-6 Referencia	6-Ciclopropil-2-(3-{5-[5-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroximetil-fenil)-8-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona		0,004

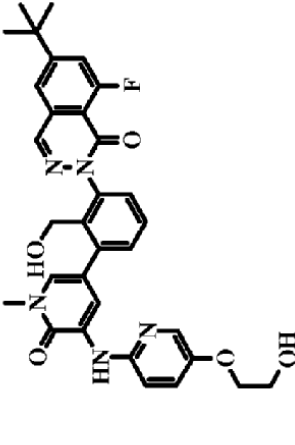
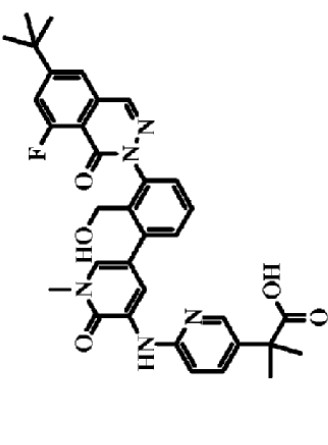
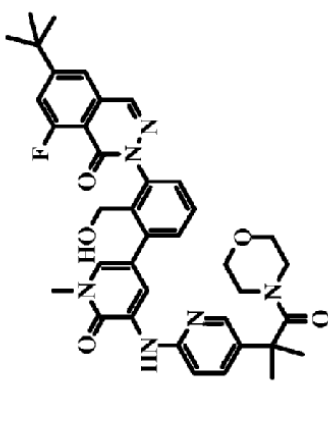
N.º	Nomenclatura	Estructura	Cl <sub>50</sub> (µM) HWB CD69
I-7	6- <i>terc</i> -Butil-8-fluoro-2-(2-hidroxi-metil-3-[1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-il-amino] -6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil)-2H-ftalazin-1-ona		0,003
I-8	6- <i>terc</i> -Butil-2-(3-[5-[5-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-2-il-amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroxi-metil-fenil)-8-fluoro-2H-ftalazin-1-ona		0,008
I-9	6- <i>terc</i> -Butil-8-fluoro-2-(2-hidroxi-metil-3-[1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-il-amino] -6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil)-2H-ftalazin-1-ona		0,001

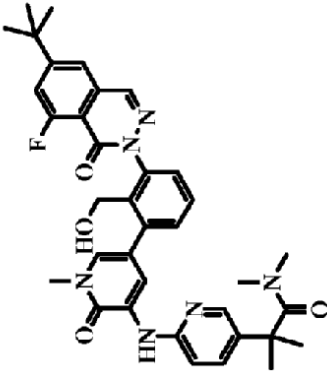
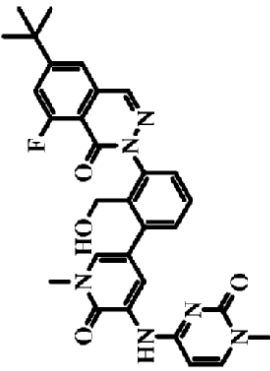
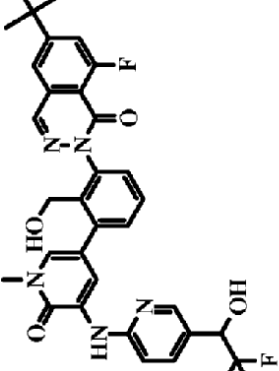
N.º	Nomenclatura	Estructura	Cl <sub>50</sub> (µM) HWB CD69
I-10	<p>éster <i>tert</i>-butilico del ácido 4-(6-[5-[3-(6-<i>tert</i>-Butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxiimeti-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino]-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxílico</p>		
I-11 Referencia	<p>6-Ciclopropil-8-fluoro-2-(2-hidroxiimeti-3-(1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-imetil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>		0,058
I-12 referencia	<p>6-Ciclopropil-2-(3-[5-[5-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-hidroxiimeti-fenil]-8-fluoro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona</p>		0,043

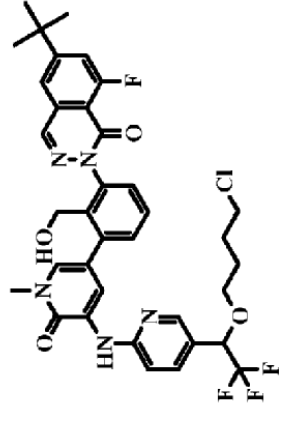
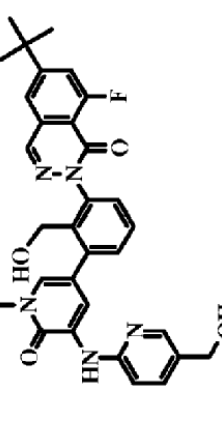
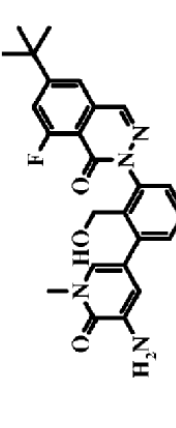
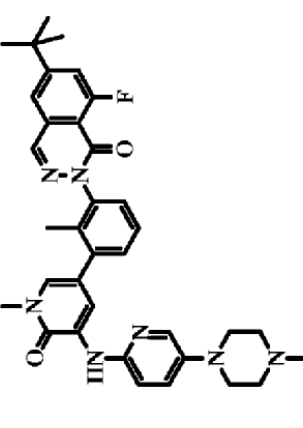


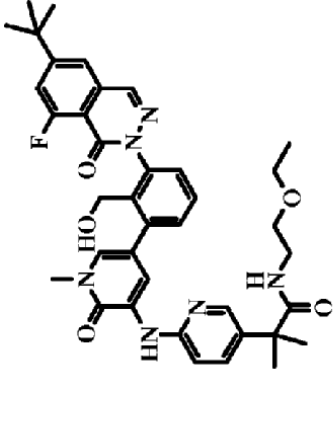
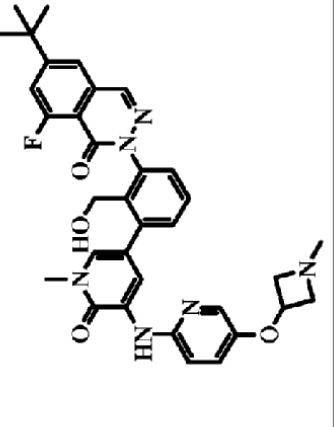
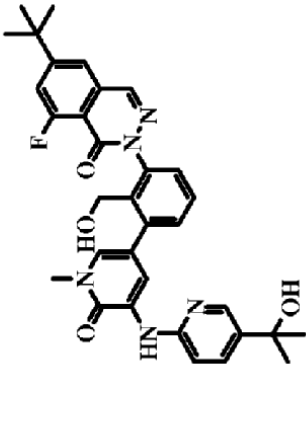
N.º	Nomenclatura	Estructura	C <sub>50</sub> (µM) HWB CD69
I-13 referencia	6-Ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-[5-(5-metanosulfonil-piridin-2-il-amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-8-carbonitrilo		4,035
I-14 referencia	6- <i>tert</i> -Butil-8-fluoro-2-(2-hidroximetil-3-[1-metil-6-oxo-5-(5-piperazin-1-il-piridin-2-il-amino)-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil]-2H-ftalazin-1-ona		0,03
I-15 referencia	6- <i>tert</i> -Butil-8-fluoro-2-(2-hidroximetil-3-[1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il-amino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil]-2H-ftalazin-1-ona		0,007

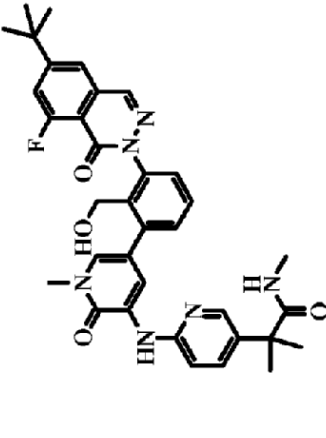
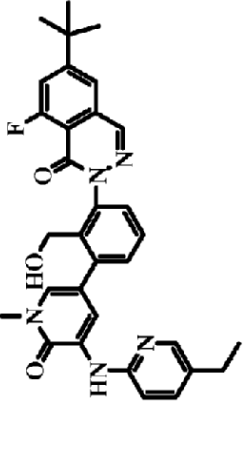
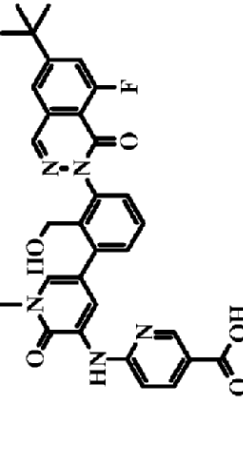
N. <sup>2</sup>	Nomenclatura	Estructura	Cl <sub>50</sub> (µM) HWB CD69
I-16 referencia	6- <i>tert</i> -Butil-8-fluoro-2-(3-[5-(1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroximetil-fenil)-2H-ftalazin-1-ona		0,048
I-17 referencia	6- <i>tert</i> -Butil-8-fluoro-2-(2-hidroxi-metil-3-[5-(4-hidroxi-4-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3]bipiridinil-6-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil)-2H-ftalazin-1-ona		0,01
I-18 Referencia	6- <i>tert</i> -Butil-8-fluoro-2-(2-hidroximetil-3-[5-(5-metanosulfonil-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil)-2H-ftalazin-1-ona		0,011

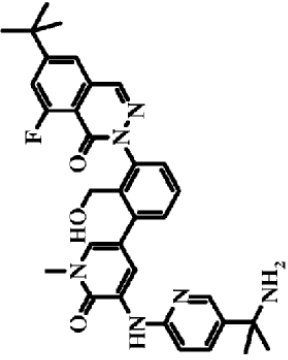
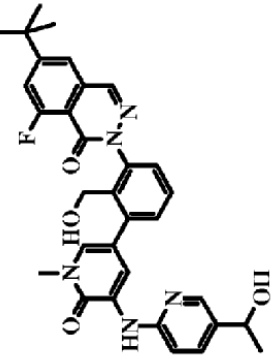
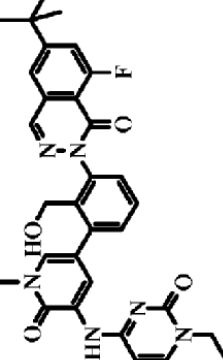
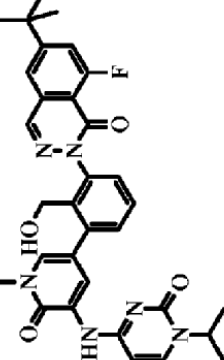
N.º	Nomenclatura	Estructura	Cl <sub>50</sub> (µM) HWB CD69
I-19 Referencia	6- <i>terc</i> -Butil-8-fluoro-2-(3-[5-[5-(2-hidroxi-etoxi)-piridin-2-il-amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroxi-metil-fenil)-2 <i>H</i> -ftalazin-1-ona		0,014
I-20 referencia	Ácido 2-(6-[5-[3-(6- <i>terc</i> -butil-8-fluoro-1-oxo-1 <i>H</i> -ftalazin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino]-piridin-3-il)-2-metil-propiónico		0,041
I-21 referencia	6- <i>terc</i> -Butil-2-(3-[5-[5-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-piridin-2-il-amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroxi-metil-fenil)-8-fluoro-2 <i>H</i> -ftalazin-1-ona		0,011

N.º	Nomenclatura	Estructura	Cl <sub>50</sub> (µM) HWB CD69
I-22 referencia	2-(6-[5-[3-(6- <i>tert</i> -Butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino]-piridin-3-il)- <i>N,N</i> -dimetil-isobutiramida		0,014
I-23 referencia	6- <i>tert</i> -Butil-8-fluoro-2-(2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-pirimidin-4-il-amino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil]-2H-ftalazin-1-ona		0,392
I-24 referencia	6- <i>tert</i> -Butil-8-fluoro-2-(2-hidroximetil-3-[1-metil-6-oxo-5-[5-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)-piridin-2-ilamino]-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil]-2H-ftalazin-1-ona		

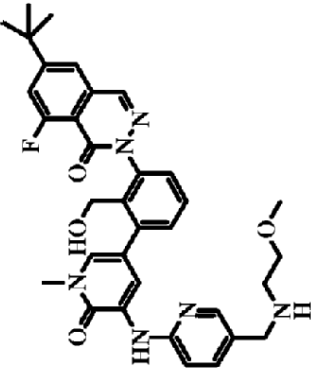
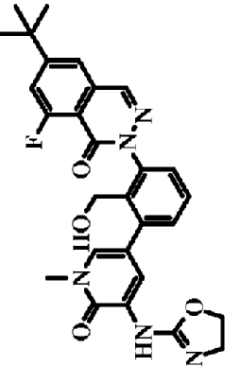
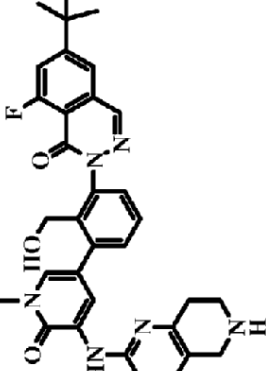
N.º	Nomenclatura	Estructura	C <sub>50</sub> (µM) HWB CD69
I-25 referencia	6- <i>terc</i> -Butil-2-[3-(5-[5-(1-(4-cloro-piridin-3-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-8-fluoro-2 <i>H</i> -ftalazin-1-ona metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-hidroxi-metil-piridin-2-ilamino)-1-		
I-26 referencia	6- <i>terc</i> -Butil-8-fluoro-2-[2-hidroxi-metil-3-[5-(5-hidroxi-metil-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil]-2 <i>H</i> -ftalazin-1-ona		0,091
I-27 referencia	2-[3-(5-Amino-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-6- <i>terc</i> -butil-8-fluoro-2 <i>H</i> -ftalazin-1-ona		
I-28 referencia	6- <i>terc</i> -Butil-8-fluoro-2-(2-metil-3-[1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil)-2 <i>H</i> -ftalazin-1-ona		0,181

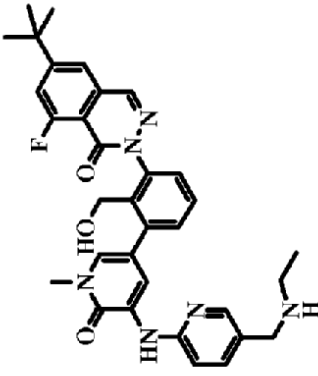
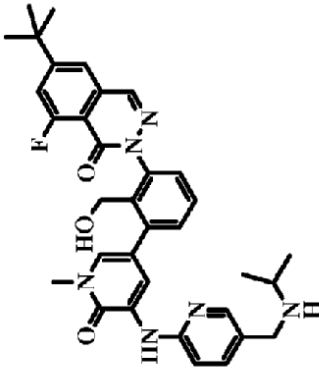
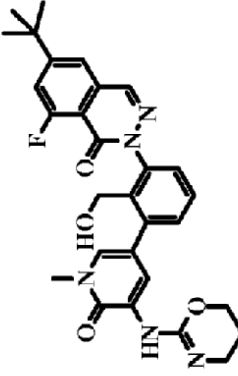
N.º	Nomenclatura	Estructura	Cl <sub>50</sub> (µM) HWB CD69
I-29 referencia	2-(6-[5-[3-(6- <i>terc</i> -Butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino]-piridin-3-il)-N-(2-etoxietil)-isobutiramida		0,03
I-30 referencia	6- <i>terc</i> -Butil-8-fluoro-2-(2-hidroxi-metil-3-(1-metil-5-[5-(1-metil-azetidín-3-iloxi)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-fenil)-2H-ftalazin-1-ona		0,01
I-31 referencia	6- <i>terc</i> -Butil-8-fluoro-2-(2-hidroxi-metil-3-[5-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-2H-ftalazin-1-ona		

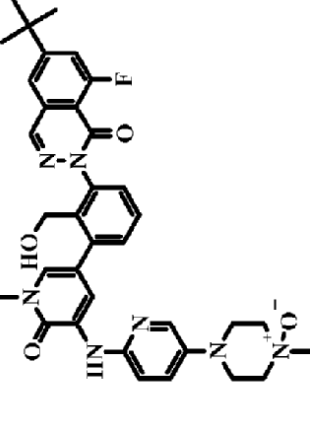
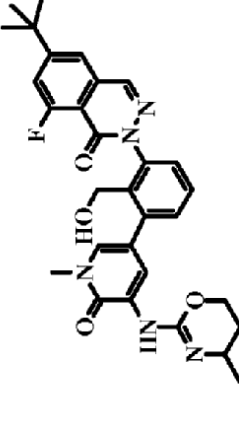
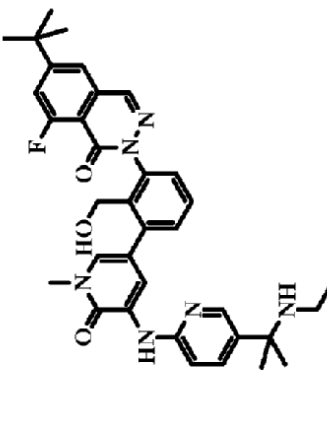
N.º	Nomenclatura	Estructura	C <sub>50</sub> (µM) HWB CD69
I-32 referencia	2-(6-[5-[3-(6- <i>tert</i> -Butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxiometil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino]-piridin-3-il)-N-metil-isobutiramida		0,034
I-33 referencia	6- <i>tert</i> -Butil-2-[3-[5-(5- <i>etil</i> -piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroxiometil-fenil]-8-fluoro-2H-ftalazin-1-ona		0,218
I-34 referencia	Ácido 6-[5-[3-(6- <i>tert</i> -butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxiometil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino]-nicotínico		0,258

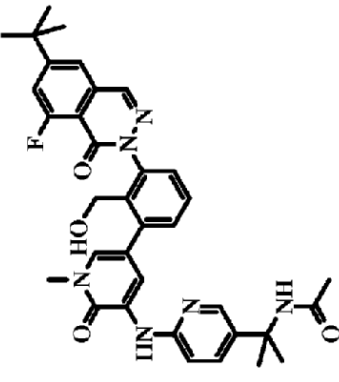
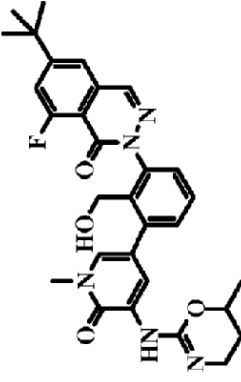
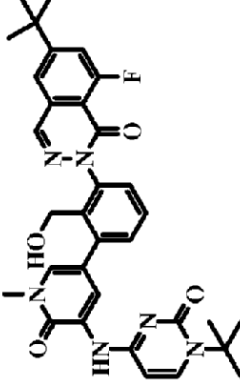
N.º	Nomenclatura	Estructura	C <sub>150</sub> (µM) HWB CD69
I-35 referencia	2-(3-[5-[5-(1-Amino-1-metiletil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-hidroximetil-fenil)-6- <i>terc</i> -butil-8-fluoro-2 <i>H</i> -ftalazin-1-ona		0,028
I-36 referencia	6- <i>terc</i> -Butil-8-fluoro-2-(3-[5-[5-(1-hidroxi-etil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroximetil-fenil)-2 <i>H</i> -ftalazin-1-ona		0,059
I-37 referencia	6- <i>terc</i> -Butil-2-(3-[5-[5-(1-etil-2-oxo-1,2-dihidro-pirimidin-4-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroximetil-fenil]-8-fluoro-2 <i>H</i> -ftalazin-1-ona		0,219
I-38 referencia	6- <i>terc</i> -Butil-8-fluoro-2-(2-hidroxi-metil-3-[5-(1-isopropil-2-oxo-1,2-dihidro-pirimidin-4-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil)-2 <i>H</i> -ftalazin-1-ona		0,067

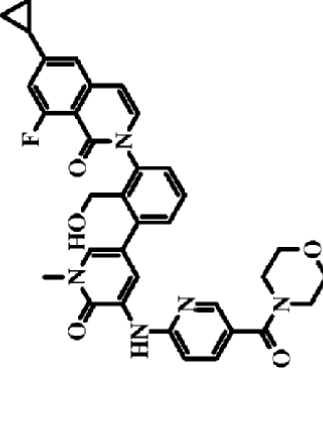
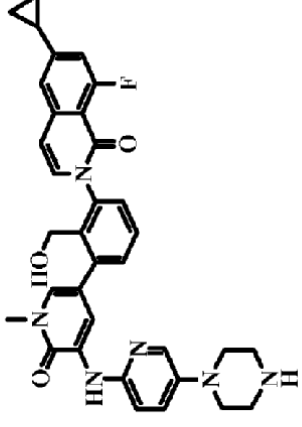
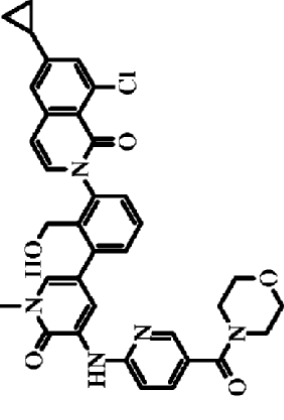


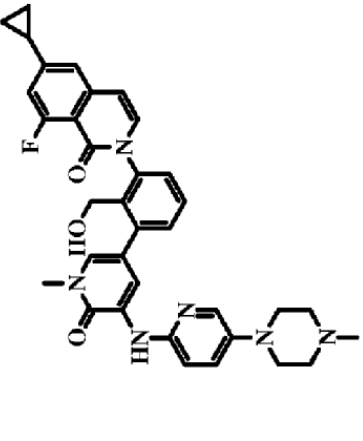
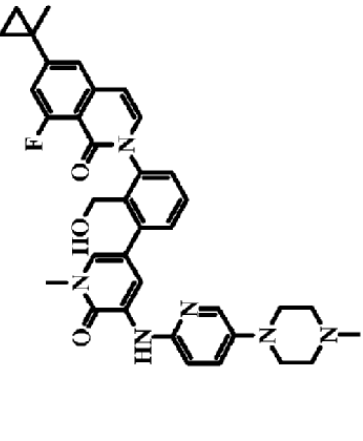
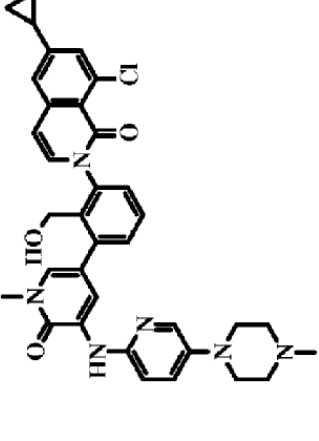
N.º	Nomenclatura	Estructura	Cl <sub>50</sub> (µM) HWB CD69
I-39	6- <i>tert</i> -Butil-8-fluoro-2-[2-hidroximetil-3-(5-{5-[(2-metoxi-etil-amino)-metil]-piridin-2-il-amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil]-2H-ftalazin-1-ona		0,008
I-40 referencia	6- <i>tert</i> -Butil-2-[3-[5-(4,5-dihidro-oxazol-2-il-amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroximetil-fenil]-8-fluoro-2H-ftalazin-1-ona		0,824
I-41 referencia	6- <i>tert</i> -Butil-8-fluoro-2-[2-hidroximetil-3-[1-metil-6-oxo-5-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,6]naffiridin-2-il-amino)-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil]-2H-ftalazin-1-ona		0,033

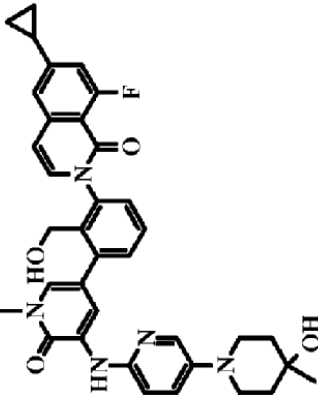
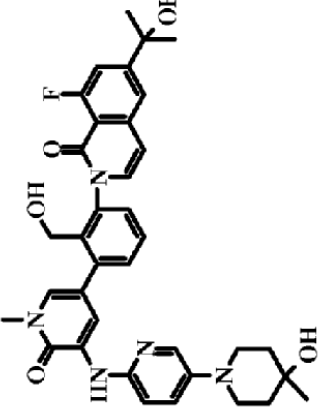
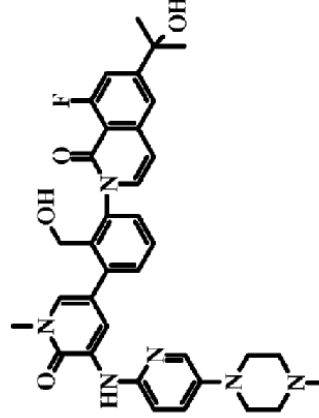
N.º	Nomenclatura	Estructura	C <sub>50</sub> (µM) HWB CD69
I-42	6- <i>terc</i> -Butil-2-[3-[5-(5-etilaminometil-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-hidroximetil-fenil]-8-fluoro-2 <i>H</i> -ftalazin-1-ona		0,006
I-43 referencia	6- <i>terc</i> -Butil-8-fluoro-2-(2-hidroxi-metil-3-[5-[5-(isopropilamino-metil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil)-2 <i>H</i> -ftalazin-1-ona		0,015
I-44 referencia	6- <i>terc</i> -Butil-2-[3-[5-(5,6-dihidro-4 <i>H</i> -[1,3]oxazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-hidroximetil-fenil]-8-fluoro-2 <i>H</i> -ftalazin-1-ona		1,726

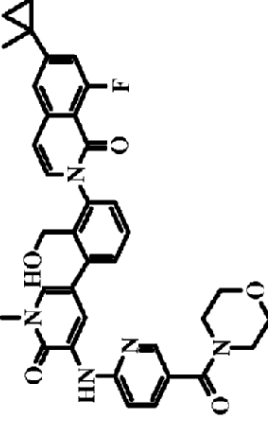
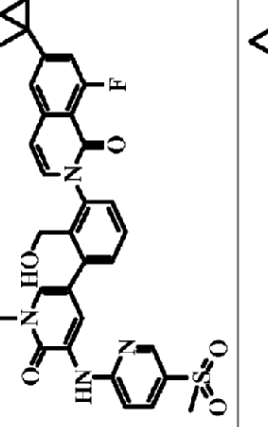
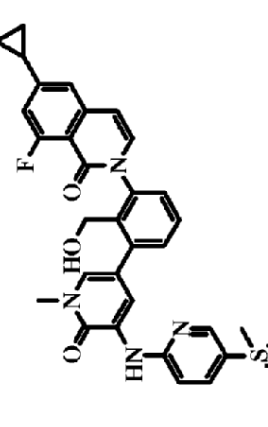
N.º	Nomenclatura	Estructura	C <sub>50</sub> (µM) HWB CD69
I-45 referencia	6- <i>terc</i> -Butil-8-fluoro-2-(2-hidroximetil-3-[1-metil-5-[5-(4-metil-4-oxi-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil)-2H-ftalazin-1-ona		2,261
I-46 referencia	6- <i>terc</i> -Butil-8-fluoro-2-[2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(4-metil-5,6-dihidro-4H[1,3]oxazin-2-il-amino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil]-2H-ftalazin-1-ona		4,218
I-47	6- <i>terc</i> -Butil-2-(3-[5-[5-(1-etil-amino-1-metil-etil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroxi-metil-fenil)-8-fluoro-2H-ftalazin-1-ona		0,006

N.º	Nomenclatura	Estructura	Cl <sub>50</sub> (µM) HWB CD69
I-48 referencia	N-[1-(6-[5-[3-(6- <i>tert</i> -butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxiacetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-1-metiletil]-acetamida		0,047
I-49 referencia	6- <i>tert</i> -Butil-8-fluoro-2-[2-hidroxiacetil-3-[1-metil-5-(6-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-il-amino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil]-2H-ftalazin-1-ona		3,127
I-50 referencia	6- <i>tert</i> -Butil-2-[3-[5-(1- <i>tert</i> -butil-2-oxo-1,2-dihidro-pirimidin-4-il-amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroxiacetil-fenil]-8-fluoro-2H-ftalazin-1-ona		0,044

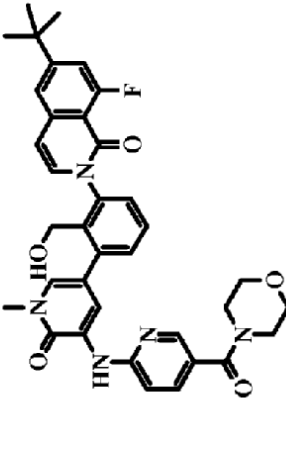
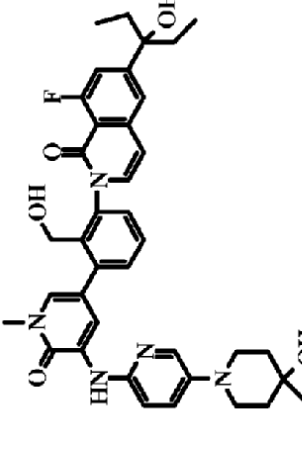
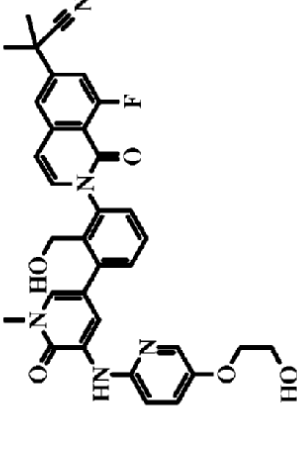
N.º	Nomenclatura	Estructura	C <sub>50</sub> (µM) HWB CD69
I-51 referencia	6-Ciclopropil-8-fluoro-2-(2-hidroximetil-3-[1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona		0,023
I-52 referencia	6-Ciclopropil-8-fluoro-2-(2-hidroximetil-3-[1-metil-6-oxo-5-(5-piperazin-1-il)piridin-2-il-amino]-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona		0,057
I-53 referencia	8-Cloro-6-ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-[1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona		0,609

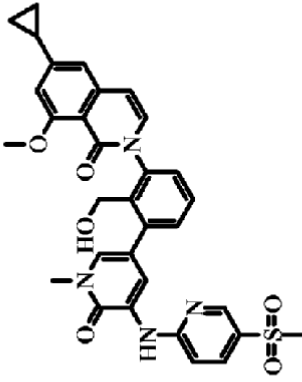
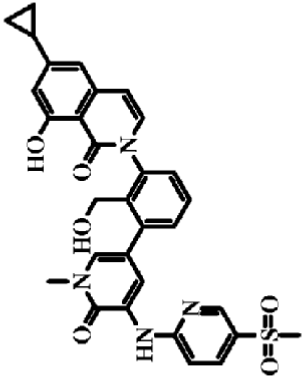
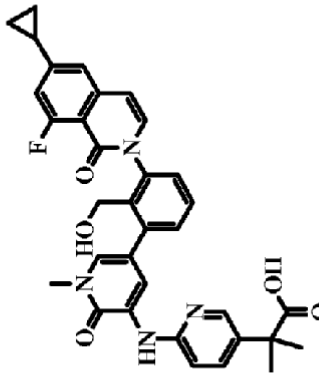
N.º	Nomenclatura	Estructura	C <sub>50</sub> (µM) HWB CD69
I-54 referencia	6-Ciclopropil-8-fluoro-2-(2-hidroxiacetil-3-(1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-fenil)-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona		0,014
I-55 referencia	8-fluoro-2-(2-hidroxiacetil-3-(1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-fenil)-6-(1-metil-ciclopropil)-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona		0,016
I-56 referencia	8-Cloro-6-ciclopropil-2-(2-hidroxiacetil-3-(1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-fenil)-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona		0,392

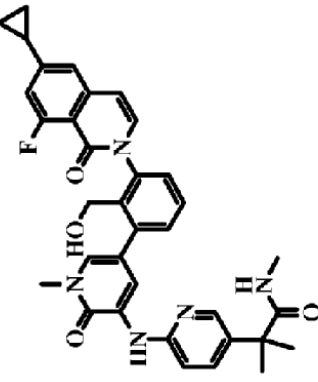
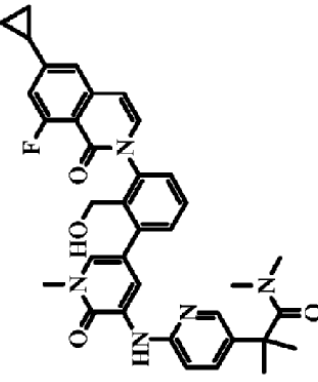
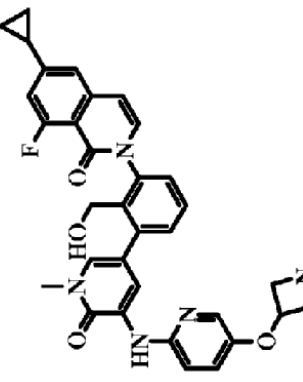
N.º	Nomenclatura	Estructura	Cl <sub>50</sub> (µM) HWB CD69
I-57 referencia	6-Ciclopropil-8-fluoro-2-(2-hidroximetil-3-[5-(4-hidroxi-4-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3]bipiridinil-6-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona		0,018
I-58 referencia	8-fluoro-6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-[2-hidroximetil-3-[5-(4-hidroxi-4-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3]bipiridinil-6-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil]-2H-isoquinolin-1-ona		0,006
I-59 referencia	8-fluoro-6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-(2-hidroximetil-3-(1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona		0,003

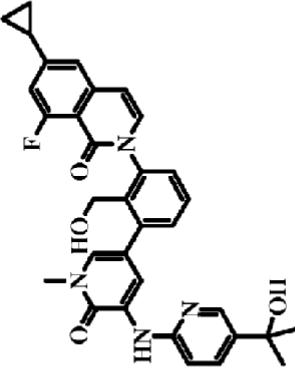
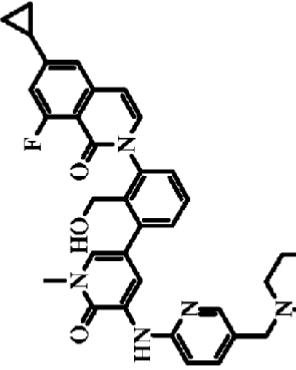
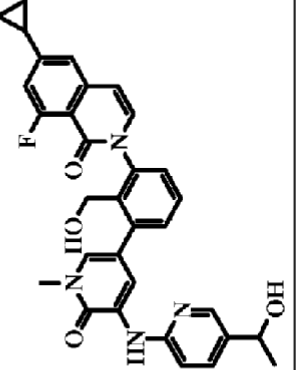
N.º	Nomenclatura	Estructura	Cl <sub>50</sub> (µM) HWB CD69
I-60 referencia	8-fluoro-2-(2-hidroxiacetil-3-(1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonyl)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-fenil)-6-(1-metil-ciclopropil)-2H-isoquinolin-1-on a		0,016
I-61 referencia	8-fluoro-2-(2-hidroxiacetil-3-[5-(5-metanosulfonil-piridin-2-il-amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil)-6-(1-metil-ciclopropil)-2H-isoquinolin-1-on		0,051
I-62 referencia	6-Ciclopropil-8-fluoro-2-(2-hidroxiacetil-3-[5-(5-metanosulfonil-piridin-2-il-amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil)-2H-isoquinolin-1-on		0,092



N.º	Nomenclatura	Estructura	Cl <sub>50</sub> (µM) HWB CD69
I-63 referencia	6-ferc-Butil-8-fluoro-2-(2-hidroximetil-3-[1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona		0,016
I-64 referencia	6-(1-Etil-1-hidroxi-propil)-8-fluoro-2-(2-hidroximetil-3-[5-(4-hidroxi-4-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3]bipiridinil-6-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona		0,027
I-65 referencia	2-[8-fluoro-2-(3-[5-[5-(2-hidroxi-etoxi)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroximetil-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il]-2-metil-propionitrilo		0,019

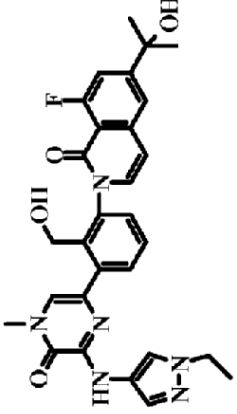
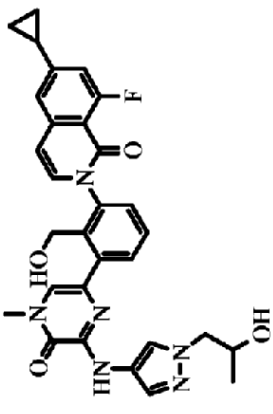
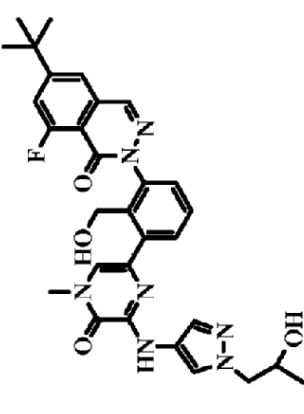
N.º	Nomenclatura	Estructura	C <sub>50</sub> (µM) HWB CD69
I-66 referencia	6-Ciclopropil-2-{2-hidroximetil-3-[5-(5-metanosulfonil-piridin-2-il-amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-8-metoxi-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona		
I-67 referencia	6-Ciclopropil-8-hidroxi-2-{2-hidroximetil-3-[5-(5-metano-sulfonil-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona		
I-68 referencia	Ácido 2-(6-[5-[3-(6-ciclopropil-8-fluoro-1-oxo-1 <i>H</i> -isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino]-piridin-3-il)-2-metil-propiónico		0,213

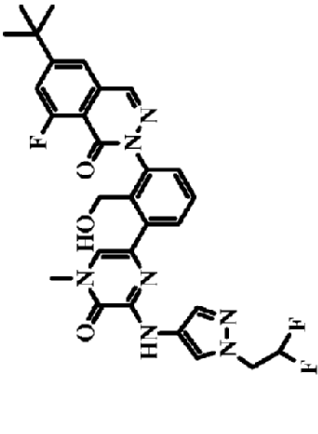
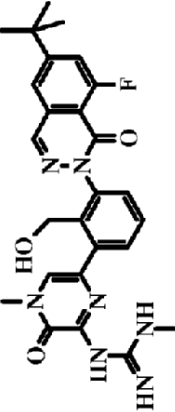
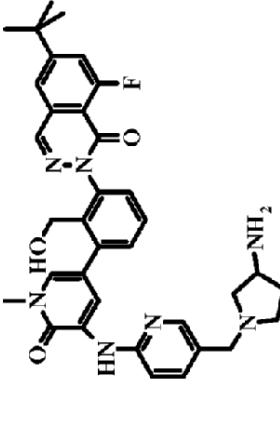
N.º	Nomenclatura	Estructura	Cl <sub>50</sub> (µM) HWB CD69
I-69 referencia	2-(6-[5-[3-(6-Ciclopropil-8-fluoro-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroxiacetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino]-piridin-3-il)-N-metil-isobutiramida		0,033
I-70 referencia	2-(6-[5-[3-(6-Ciclopropil-8-fluoro-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroxiacetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino]-piridin-3-il)-N,N-dimetil-isobutiramida		0,022
I-71 referencia	6-Ciclopropil-8-fluoro-2-(2-hidroxiacetil-3-(1-metil-5-[5-(1-metil-azetidil-3-iloxi)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona		0,039

N.º	Nomenclatura	Estructura	C <sub>50</sub> (µM) HWB CD69
I-72 referencia	6-Ciclopropil-8-fluoro-2-(2-hidroximetil-3-[5-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona		0,02
I-73 referencia	6-Ciclopropil-8-fluoro-2-(2-hidroximetil-3-(1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona		0,024
I-74 referencia	6-Ciclopropil-8-fluoro-2-(3-[5-[5-(1-hidroxi-etil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroximetil-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona		0,029

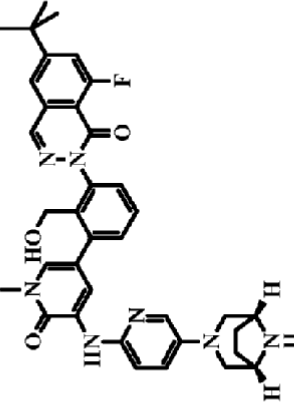
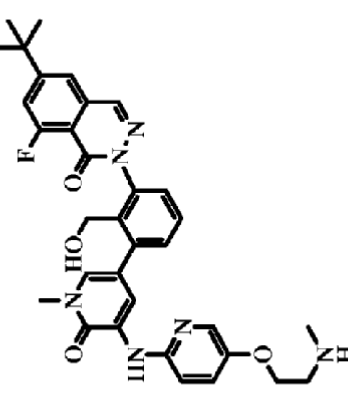
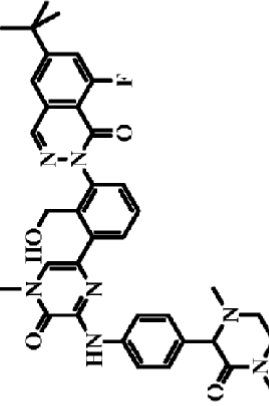
N.º	Nomenclatura	Estructura	C <sub>50</sub> (µM) HWB CD69
I-75 referencia	6-Ciclopropil-8-fluoro-2-[2-hidroximetil-3-(5-{5-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona		0,037
I-76 referencia	2-(3-{5-[5-(1-Amino-1-metil-etil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-6-ciclopropil-8-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona		0,04
I-77 referencia	6-Ciclopropil-2-(3-[5-(5-etilaminometil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-hidroximetil-fenil)-8-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona		0,02

N.º	Nomenclatura	Estructura	C <sub>50</sub> (µM) HWB CD69
I-78 referencia	6-Ciclopropil-8-fluoro-2-(2-hidroximetil-3-{5-[5-(isopropilamino-metil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona		0,02
I-79 referencia	6-Ciclopropil-8-fluoro-2-(3-{5-[5-(2-hidroxi-etoxi)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona		0,093
I-80 referencia	2-(3-{6-[1-(2,2-Difluoro-etil)-1H-pirazol-4-ilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-hidroximetil-fenil)-8-fluoro-6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2H-isoquinolin-1-ona		0,031

N.º	Nomenclatura	Estructura	Cl <sub>50</sub> (µM) HWB CD69
I-81 referencia	2-[3-[6-(1-Etil-1H-pirazol-4-il-amino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-hidroximetil-fenil]-8-fluoro-6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2H-isoquinolin-1-ona		0,013
I-82 referencia	6-Ciclopropil-8-fluoro-2-(2-hidroximetil-3-[6-[1-(2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il-amino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona		0,057
I-83 referencia	6-terc-Butil-8-fluoro-2-(2-hidroximetil-3-[6-[1-(2-hidroxipropil)-1H-pirazol-4-il-amino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-2H-italazin-1-ona		0,01

N.º	Nomenclatura	Estructura	C <sub>50</sub> (µM) HWB CD69
I-84 referencia	6- <i>tert</i> -Butil-2-(3-{6-[1-(2,2-difluoro-etil)-1 <i>H</i> -pirazol-4-ilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-hidroximetil-fenil}-8-fluoro-2 <i>H</i> -ftalazin-1-ona		0,02
I-85 referencia	<i>N</i> -(6-[3-(6- <i>tert</i> -Butil-8-fluoro-1-oxo-1 <i>H</i> -ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-il)- <i>N'</i> -metil-guanidina		
I-86 referencia	2-(3-[5-[3-Amino-pirrolidin-1-ilmetil]-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-hidroximetil-fenil)-6- <i>tert</i> -butil-8-fluoro-2 <i>H</i> -ftalazin-1-ona		0,101



N.º	Nomenclatura	Estructura	C <sub>50</sub> (µM) HWB CD69
I-87 referencia	6- <i>tert</i> -Butil-2-(3-{5-[(1 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-il)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-8-fluoro-2 <i>H</i> -ftalazin-1-ona		0,024
I-88 referencia	6- <i>tert</i> -Butil-8-fluoro-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(2-metilamino-etoxi)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2 <i>H</i> -ftalazin-1-ona		
I-89 referencia	6- <i>tert</i> -Butil-2-(3-[6-(1,4-dimetil-3-oxo-piperazin-2-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil)-8-fluoro-2 <i>H</i> -ftalazin-1-ona		

Los derivados reivindicados en el presente documento son inhibidores de quinasa, en particular, inhibidores de Btk. Estos inhibidores pueden ser útiles para tratar una o más enfermedades sensibles a la inhibición de quinasa, incluyendo enfermedades sensibles a la inhibición de Btk y/o a la inhibición de la proliferación de linfocitos B, en mamíferos. Aunque sin desear quedar ligado por teoría particular alguna, se cree que la interacción de los compuestos de la invención con Btk da como resultado la inhibición de la actividad de Btk y de esta manera, la utilidad farmacéutica de estos compuestos. De acuerdo con ello, la solicitud incluye el uso de al menos una entidad química proporcionada en el presente documento para tratar un mamífero, por ejemplo, un ser humano, que tiene una enfermedad sensible a la inhibición o actividad de Btk, y/o inhibir la proliferación de linfocitos B. Una concentración eficaz puede discernirse experimentalmente, por ejemplo, evaluando la concentración del compuesto en sangre, o, teóricamente, calculando la biodisponibilidad. Otras quinasas que pueden verse afectadas además de Btk incluyen otras tirosina quinasas y serina/treonina quinasas.

Las quinasas tienen papeles notables en las rutas de señalización que controlan procesos celulares fundamentales tales como la proliferación, diferenciación, y muerte (apoptosis). Se ha implicado la actividad quinasa anómala en una amplia gama de enfermedades, incluyendo cánceres múltiples, enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias, y reacciones inflamatorias agudas. El papel multifacético en las rutas de señalización celular proporciona una oportunidad significativa para identificar fármacos novedosos que se dirigen a las quinasas y a las rutas de señalización.

Una realización de la solicitud incluye un método para tratar a un paciente que tiene una enfermedad autoinmunitaria y/o inflamatoria, o una reacción inflamatoria aguda sensible a la inhibición de la actividad de Btk y/o la proliferación de linfocitos B.

Las enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias que pueden verse afectadas por el uso de compuestos y composiciones de acuerdo con la invención incluyen: psoriasis, alergia, enfermedad de Crohn, síndrome de intestino irritable, enfermedad de Sjogren, rechazo del injerto de tejido, y rechazo hiperagudo de órganos trasplantados, asma, lupus sistémico eritematoso (y glomerulonefritis asociada), dermatomiositis, esclerosis múltiple, escleroderma, vasculitis (vasculitis asociada a ANCA y otras vasculitis), estados hemolíticos y trombocitopénicos autoinmunitarios, síndrome de Goodpasture (y glomerulonefritis y hemorragia pulmonar asociadas), aterosclerosis, artritis reumatoide, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), enfermedad de Addison, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, diabetes, choque séptico, y miastenia grave.

Incluidos en esta solicitud están métodos de tratamiento en los que se administra al menos una entidad química proporcionada en el presente documento junto con un agente antiinflamatorio. Los agentes antiinflamatorios incluyen los AINE, inhibidores de la ciclooxigenasa no específicos e inhibidores de la ciclooxigenasa específicos de COX-2, compuestos de oro, corticoesteroides, metotrexato, antagonistas de los receptores del factor de necrosis tumoral (TNF), inmunosupresores y metotrexato.

Los ejemplos de AINE incluyen ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno y naproxeno de sodio, diclofenaco, combinaciones de diclofenaco de sodio y misoprostol, sulindaco, oxaprozina, diflunisal, piroxicam, indometacina, etodolaco, fenoprofeno de calcio, ketoprofeno, nabumetona de sodio, sulfasalazina, tolmetin de sodio, e hidroxyclorequina. Los ejemplos de AINE incluyen también inhibidores específicos de COX-2 tales como celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib y/o etoricoxib.

En algunas realizaciones de esta solicitud, el agente antiinflamatorio es un salicilato. Los salicilatos incluyen ácido acetilsalicílico o aspirina, salicilato de sodio, y colina y salicilatos de magnesio.

El agente antiinflamatorio puede ser también un corticoesteroide. Por ejemplo, el corticoesteroide puede ser cortisona, dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, prednisolona fosfato de sodio, o prednisona.

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

La solicitud incluye también realizaciones en las que el agente antiinflamatorio es un inhibidor metabólico tal como un inhibidor de la dihidrofolato reductasa, tal como metotrexato o un inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa, tal como leflunomida.

Otras realizaciones de la solicitud se refieren a combinaciones en las que al menos un compuesto antiinflamatorio es un anticuerpo monoclonal dirigido contra C5 (tal como eculizumab o pexelizumab), un antagonista de TNF, tal como entanercept, o infliximab, que es un anticuerpo monoclonal dirigido contra TNF alfa.

Otras realizaciones más de la solicitud se refieren a combinaciones en las que al menos un principio activo es un compuesto inmunosupresor tal como un compuesto inmunosupresor seleccionado entre metotrexato, leflunomida, ciclosporina, tacrolimus, azatioprina, y micofenolato de mofetilo.

Los linfocitos B y los precursores de linfocitos B que expresan BTK se han implicado en la patología de neoplasias

malignas de linfocitos B, que incluyen, pero no de forma limitativa, linfoma de linfocitos B, linfoma (incluyendo linfoma de Hodgkin y no de Hodgkin), linfoma de células pilosas, mieloma múltiple, leucemia mielógena crónica y aguda y leucemia linfocítica crónica y aguda.

5 BTK ha mostrado ser un inhibidor del complejo de señalización inductor de muerte Fas/APO-1 (CD-95) (DISC) en células linfoides de linaje B. El destino de las células de leucemia/linfoma puede encontrarse en el equilibrio entre los efectos proapoptóticos opuestos de las caspasas activadas por DISC y un mecanismo regulatorio antiapoptótico anterior que implica BTK y/o sus sustratos (Vassilev et al., J. Biol. Chem. 1998, 274, 1646-1656).

10 Se ha descrito también que los inhibidores de BTK son útiles como agentes quimiosensibilizantes, y, por lo tanto, son útiles junto con otros fármacos quimioterapéuticos, en particular, fármacos que inducen la apoptosis. Los ejemplos de otros fármacos quimioterapéuticos que se pueden usar junto con inhibidores de BTK quimiosensibilizantes incluyen los inhibidores de la topoisomerasa I (camptotecina o topotecan), los inhibidores de la topoisomerasa II (por ejemplo, daunomicina y etopósido), agentes alquilantes (por ejemplo, ciclofosfamida, melfalán y BCNU), agentes dirigidos a la tubulina (por ejemplo, taxol y vinblastina), y agentes biológicos (por ejemplo, anticuerpos tales como un anticuerpo dirigido contra CD20, IDEC 8, inmunotoxinas, y citoquinas).

15 Se ha asociado también la actividad de Btk con algunas leucemias que expresan el gen de la fusión *bcr-abl* resultante de la translocación de partes del cromosoma 9 y 22. Esta anomalía se observa comúnmente en leucemia mielógena crónica. Btk se fosforila constitutivamente por la quinasa *bcr-abl* que inicia las señales de supervivencia posteriores que eluden la apoptosis en células *bcr-abl*. (N. Feldhahn et al. J. Exp. Med. 2005 201(11):1837-1852).

20 Los compuestos de la presente invención pueden formularse en una amplia variedad de formas y transportadores farmacéuticos orales. La administración oral puede estar en la forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones, jarabes, o suspensiones. Los compuestos de la presente invención son eficaces cuando se administran mediante otras rutas de administración que incluyen la administración continua (gotero intravenoso) tópica parenteral, intramuscular, intravenosa, subcutánea, transdérmica (que puede incluir un agente potenciador de la penetración), bucal, nasal, la administración mediante inhalación y supositorio, entre otras rutas de administración. La manera de administración preferida es generalmente la oral utilizando un régimen de dosificación diaria conveniente que se puede ajustar de acuerdo con el grado de afectación y la respuesta del paciente al ingrediente activo.

25 Un compuesto o compuestos de la presente invención, así como sus sales farmacéuticamente utilizables, junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables convencionales, pueden ponerse en forma de formulaciones farmacéuticas y dosificaciones unitarias. Las composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas unitarias pueden incluir ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y dichas formas farmacéuticas unitarias pueden contener cualquier cantidad eficaz del principio activo junto por el intervalo de dosis diaria que se va a emplear. Las composiciones farmacéuticas pueden emplearse como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación continua, o líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, o cápsulas rellenas para uso oral; o en forma de supositorios para administración rectal o vaginal; o en forma de soluciones estériles inyectables para uso parenteral. Una preparación típica contendrá de aproximadamente 5% a aproximadamente 95% de principio o principios activos (p/p). Se pretende que el término "preparación" o "forma farmacéutica" que incluya formulaciones sólidas y líquidas del principio activo, y una persona experta en la materia apreciará que un principio activo puede existir en diferentes preparaciones dependiendo del órgano o tejido diana y de la dosis y parámetros farmacocinéticos deseados.

30 El término "excipiente" como se usa en el presente documento se refiere a un compuesto que es útil en la preparación de una composición farmacéutica, generalmente segura, no tóxica y que no sea indeseable ni biológicamente ni de otra manera, e incluye excipientes que son aceptables para el uso veterinario, así como para el uso farmacéutico en seres humanos. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos, pero generalmente se administrarán en premezcla con uno o más excipientes, diluyentes o transportadores farmacéuticos adecuados seleccionados con respecto a la ruta de administración y a la práctica farmacéutica.

35 "Farmacéuticamente aceptable" significa que es útil para preparar una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica, y que no sea indeseable ni biológicamente ni de otra manera lo que incluye que sea aceptable para uso veterinario, así como para uso farmacéutico humano.

40 Una forma de "sal farmacéuticamente aceptable" de un principio activo puede conferir también inicialmente una propiedad farmacocinética deseable sobre el principio activo que estaba ausente en la forma no de sal, y puede incluso influir positivamente en la farmacodinámica del principio 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 precursor. Dichas sales incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, y ácido fosfórico; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico,

ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluensulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo[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) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto progenitor se sustituye bien por un ion metálico, *por ejemplo*, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo, o un ion de aluminio; o coordinado con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, y N-metilglucamina.

Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios, y gránulos dispersables. Un transportador sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes suspensores, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes para comprimidos, o un material encapsulante. En polvos, el transportador es generalmente un sólido finamente dividido que está en una mezcla con el componente activo finamente dividido. En comprimidos, el componente activo se mezcla generalmente con el transportador que tiene las propiedades de aglutinación necesarias en las proporciones adecuadas y se compacta en la forma y el tamaño deseados. Los transportadores adecuados incluyen carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao, y similares. Las preparaciones en forma sólida pueden contener, además del principio activo, colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, y agentes solubilizantes.

Las formulaciones líquidas que son también adecuadas para administración oral incluyen formulaciones líquidas que incluyen emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas. Estas incluyen preparaciones en forma sólida previstas para convertirse en preparaciones en forma líquida poco antes del uso. Las emulsiones se pueden preparar en soluciones, por ejemplo, en soluciones acuosas de propilenglicol o pueden contener agentes emulsionantes tales como lecitina, monooleato de sorbitán, o acacia. Se pueden preparar soluciones acuosas disolviendo el principio activo en agua y añadiendo colorantes, aromas, estabilizantes, y agentes espesantes adecuados. Se pueden preparar suspensiones acuosas adecuadas dispersando el componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y otros agentes suspensores bien conocidos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección, por ejemplo, inyección en bolo o infusión continua) y puede estar presentes en una forma farmacéutica unitaria en ampollas, jeringas precargadas, infusión de pequeño volumen o recipientes multidosis con adición de conservante. Las composiciones pueden tomar la forma de suspensiones, soluciones, o emulsiones en vehículos acuosos u oleosos, por ejemplo, soluciones acuosas de polietilenglicol. Los ejemplos de transportadores, diluyentes, disolventes o vehículos oleosos o no acuosos incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (*por ejemplo*, aceite de oliva), y ésteres orgánicos (*por ejemplo*, oleato de etilo), y pueden contener agentes de formulación tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes o suspensores, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el principio activo puede estar en forma pulverulenta, obtenido mediante aislamiento aséptico de un sólido estéril o mediante liofilización a partir de una solución para constitución antes del uso con un vehículo adecuado, *por ejemplo*, agua estéril, exenta de pirógenos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para su administración tópica a la epidermis como pomadas, cremas o lociones, o como un parche transdérmico. Las pomadas y cremas pueden, por ejemplo, formularse con una base acuosa u oleosa con adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las lociones se pueden formular con una base acuosa u oleosa y por lo general contienen también uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes suspensores, agentes espesantes, o agentes colorantes. Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas para chupar que incluyen principios activos con una base aromatizada, habitualmente sacarosa y goma acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia; y colutorios que comprenden el principio activo en un transportador líquido adecuado.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para su administración como supositorios. Una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao se funde en primer lugar y a continuación se dispersa el componente activo homogéneamente, por ejemplo, mediante agitación. La mezcla homogénea molida se vierte a continuación en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar, y solidificar.

Los compuestos de la presente invención se pueden formular para la administración vaginal. Pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizaciones que contienen además del principio activo los transportadores conocidos en la técnica que sean 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 gotero,

pipeta o pulverizador. Las formulaciones se pueden proporcionar en forma monodosis o multidosis. En este último caso con un gotero o pipeta, esto se puede conseguir administrando al paciente un volumen predeterminado y adecuado de la disolución o suspensión. En el caso de un pulverizador, esto se puede conseguir, por ejemplo, mediante una bomba dosificadora de pulverización con atomización.

Los compuestos de la presente invención se pueden formular para administración en aerosol, particularmente al tracto respiratorio e incluyendo la administración intranasal. El compuesto tendrá por lo general un tamaño de partícula más pequeño, por ejemplo, de aproximadamente cinco (5) micrómetros o menos. Dicho tamaño de partícula se puede obtener por medios conocidos en la materia, por ejemplo, mediante micronización. El principio activo se proporciona en un envase presurizado con un propelente adecuado tal como un clorofluorocarbono (CFC), por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, o diclorotetrafluoroetano, o dióxido de carbono u otro gas adecuado. El aerosol también puede incluir de manera cómoda un tensioactivo tal como lecitina. La dosis de fármaco se puede controlar mediante una válvula de medida. Alternativamente, los principios activos se pueden proporcionar en forma de un polvo seco, por ejemplo, una mezcla pulverulenta del compuesto en una base de polvo adecuada como lactosa, almidón, derivados de almidón tal como hidroxipropilmetil celulosa y polivinilpirrolidona (PVP). El transportador pulverulento formará un gel en la cavidad nasal. La composición pulverulenta puede presentarse en una forma farmacéutica unitaria, por ejemplo, en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina o envases tipo blíster desde donde el polvo se puede administrar mediante un inhalador.

Cuando se desee, las formulaciones se pueden preparar con recubrimientos entéricos adaptados para la administración de liberación continua o controlada del principio activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden formular en forma de dispositivos subcutáneos de administración de fármacos. Estos sistemas de administración son ventajosos cuando es necesaria la liberación continua del compuesto y cuando es crucial el cumplimiento terapéutico del paciente. En los sistemas de administración transdérmica, los compuestos suelen estar unidos a un soporte sólido adherido a la piel. El compuesto de interés puede también combinarse con un potenciador de la penetración, por ejemplo, azona (1-dodecilaza-cicloheptan-2-ona). Los sistemas de administración de liberación continua se insertan subcutáneamente en la capa subdérmica mediante cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos encapsulan el compuesto en una membrana soluble lipídica, por ejemplo, caucho de silicona, o un polímero biodegradable, por ejemplo, ácido poliláctico.

Las formulaciones adecuadas junto con los transportadores, diluyentes y excipientes 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 versado en la técnica de la formulación puede modificar las formulaciones comprendidas en las enseñanzas de la memoria descriptiva para proporcionar numerosas formulaciones para una ruta de administración concreta sin que las composiciones de la presente invención se vuelvan inestables o comprometan su actividad terapéutica.

La modificación de los presentes compuestos para volverlos más solubles en agua u otro vehículo, por ejemplo, puede llevarse a cabo fácilmente mediante modificaciones menores (formulación salina, esterificación, etc.), y son bien conocidas de las personas normalmente expertas en la materia. Está también comprendido en el conocimiento de los expertos en la materia modificar la ruta de administración y el régimen de dosificación de un compuesto concreto para gestionar la farmacocinética de los presentes compuestos para conseguir el efecto beneficioso máximo en pacientes.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" como se usa en el presente documento significa una cantidad necesaria para reducir los síntomas de la enfermedad en un individuo. La dosis se ajustará a las necesidades del individuo en cada caso concreto. Esta dosificación puede variar en límites amplios dependiendo de numerosos factores tales como la gravedad de la enfermedad que se va a tratar, la edad y el estado de salud general del paciente, otros medicamentos con los cuales se está tratando el paciente, la ruta y la forma de administración y las preferencias y la experiencia del especialista médico a cargo del tratamiento implicado. Para la administración oral, una dosificación diaria de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal por día debería ser adecuada en monoterapia y/o en tratamiento combinado. Una dosificación diaria preferida está entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal, de forma más preferida 0,1 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal y lo más preferido 1,0 y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día. Por lo tanto, para administración a una persona de 70 kg, el intervalo de dosificación será de aproximadamente 7 mg a 0,7 g por día. La dosificación diaria puede administrarse como monodosis o en dosis divididas, normalmente entre 1 y 5 dosis por día. En general, el tratamiento se inicia con dosificaciones más pequeñas que son inferiores a la dosis óptima del compuesto. A continuación, se aumenta la dosificación en pequeños aumentos hasta que se alcanza el efecto óptimo para el paciente individual. Una persona normalmente experta en el tratamiento de las enfermedades descritas en el presente documento será capaz, sin excesiva experimentación y dependiendo del conocimiento personal, la experiencia y las divulgaciones de esta solicitud, discernir una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad y paciente dados.

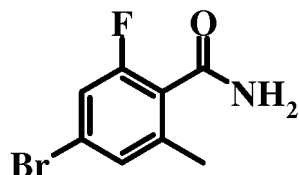
Las preparaciones farmacéuticas están preferentemente en formas farmacéuticas unitarias. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades adecuadas del componente activo. La forma farmacéutica unitaria puede ser una preparación envasada, el envase contiene cantidades discretas de preparación, tal como comprimidos envasados, cápsulas, y polvos en viales o ampollas. Asimismo, la forma farmacéutica unitaria

puede ser una cápsula, comprimido, sellos, o las propias pastillas para chupar, o puede ser el número adecuado de cualquiera de estas formas envasadas.

### Ejemplos

5

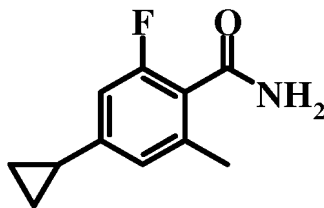
Ejemplo 1. 4-bromo-2-fluoro-6-metilbenzamida (compuesto de referencia)



10 Se disolvió ácido 4-bromo-2-fluoro-6-metilbenzoico (200 g) en 1 l de THF y se trató en porciones con carbonildiimidazol (180 g, 1,3 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 3 horas y después se inactivó mediante la adición de hidróxido de amonio acuoso (400 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida a aproximadamente 0,5 l de volumen. La suspensión resultante se diluyó añadiendo 1 l de agua. El producto precipitado se aisló por filtración, se lavó con agua (3 x 300 ml), se secó al vacío a aproximadamente 60 °C para obtener 174 g (rendimiento aislado del 87 %) de producto.

15

Ejemplo 2. 4-Ciclopropil-2-fluoro-6-metilbenzamida (compuesto de referencia)



20

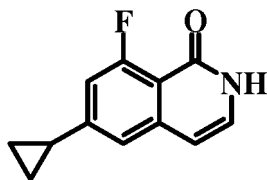
Una mezcla de 4-bromo-2-fluoro-6-metilbenzamida (10 g), ácido ciclopropilborónico (4,87 g, 1,25 equiv.), triclorohexilfosfina (725 mg, 0,06 equiv.), aducto de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) cloroformo (446 mg, 0,01 equiv.) y carbonato potásico (17,9 g, 3 equiv.) en tolueno (100 ml) y agua (10 ml) se agitó a la temperatura de reflujo en un entorno inerte (nitrógeno) durante aproximadamente 24 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 60 °C y se trató con hidróxido de amonio acuoso al 10 % (60 ml) y después con acetato de etilo (60 ml). Las capas se separaron, la fase orgánica se lavó con salmuera y se filtró para retirar material particulado. El extracto se concentró a presión reducida a aproximadamente 30 ml para obtener una suspensión. Esta se diluyó con heptano (80 ml) y acetato de etilo (20 ml) y después se calentó a reflujo para disolver todos los sólidos. La solución resultante se enfrió lentamente a TA para dejar que el producto cristalizara. El producto precipitado se aisló por filtración, se lavó con una mezcla de acetato de etilo-heptano (1:1) (60 ml), se secó al vacío a aproximadamente 60 °C para obtener 6,85 g (rendimiento aislado del 82,3 %) de producto.

25

30

Ejemplo 3. 6-ciclopropil-8-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona (compuesto de referencia).

35

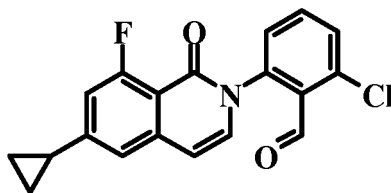


A una solución de 4-ciclopropil-2-fluoro-6-metilbenzamida (37,2 g, 0,19 mol) en 2-metiltetrahidrofurano (MeTHF; 223 ml) se le añadió 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (29,8 g, 0,25 mol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 2 horas, después aproximadamente 100 ml de MeTHF se retiraron por destilación al vacío para retirar Metanol. La mezcla de reacción se calentó de nuevo a 55 °C y se añadió gota a gota *tert*-butóxido potásico, solución 1 M en THF (289 ml, 0,29 mol). Después de 1 h de agitación a 60 °C, la mezcla de reacción se dejó enfriar a TA y se vertió en HCl, solución 1 M (289 ml, 0,29 mol) y después THF/MeTHF se retiró por destilación a 60 °C para cristalización. Durante la destilación, se añadió lentamente IPA (223 ml). Después de retirar la mayoría del THF/MeTHF, la solución se enfrió a temperatura ambiente. El producto deseado se retiró por cristalización en IPA/agua, se recogió por filtración y se lavó con agua e IPA frío. La torta de filtro se secó al vacío a 50 °C para proporcionar 30,1 g del compuesto del título (rendimiento aislado del 77 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) 204 (M + H)<sup>+</sup>.

40

45

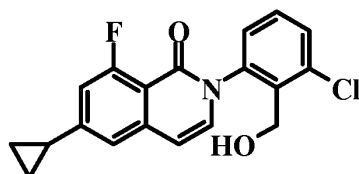
Ejemplo 4. 2-cloro-6-(6-ciclopropil-8-fluoro-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)benzaldehído (compuesto de referencia).



5 Método A: En un reactor de 1 l, se cargaron 6-ciclopropil-8-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona (65 g, 0,32 mol), 2-bromo-6-clorobenzaldehído (84,2 g, 0,38 mol), yoduro de cobre (I) (12,2 g, 64,0 mmol) y carbonato potásico (88,4 g, 0,64 mol). El reactor se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esta secuencia se repitió tres veces. Después, se  
10 añadió DMF (650 ml) y la mezcla resultante se calentó a 120 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a aproximadamente 70 °C y se añadió THF (975 ml). Después, la mezcla resultante se dejó enfriar a temperatura ambiente, seguido de filtración a través de un lecho de Celite. El filtrado se concentró al vacío con retiro por destilación de THF. La cristalización se realizó con DMF/IPA/H<sub>2</sub>O (10/5/2) a aproximadamente 60 °C, y el material se maduró durante una noche con refrigeración lenta. El producto deseado se recogió por filtración y se lavó con IPA/H<sub>2</sub>O. La torta de filtro se secó al vacío a 70 °C durante una noche para proporcionar 65,4 g del compuesto del título (rendimiento aislado del 60 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) 341,343 (M + H)<sup>+</sup>.

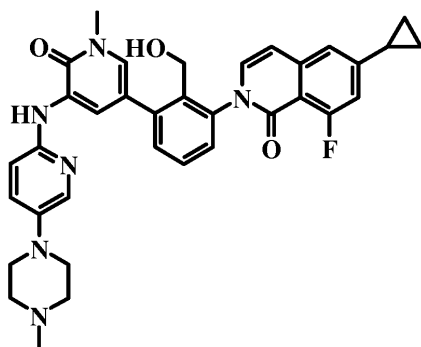
15 Método B: En un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargaron 6-ciclopropil-8-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona (2 g, 9,84 mmol) y HMDS (14,0 ml), y se añadió TFA (22,4 mg, 15,2 µl, 0,2 mmol) en la suspensión. La mezcla resultante se calentó a 122 °C durante 5 h, después el exceso de HMDS se retiró por destilación con un evaporador rotatorio. Se añadieron 2-cloro-6-fluorobenzaldehído (1,64 g, 10,3 mmol), carbonato potásico (1,36 g, 9,84 mmol), etoxitrimetilsilano (3,49 g, 29,5 mmol) y DMF (20,0 ml) al residuo resultante y la mezcla de reacción se calentó a 80 °C con agitación durante 5 h. La solución se dejó enfriar a TA y se añadieron 6 ml de IPA y 14 ml de agua a la solución para retirar el producto por cristalización. Después de agitar durante aproximadamente 4 h a temperatura ambiente, se recogió producto cristalino por filtración y se lavó con IPA/H<sub>2</sub>O. La torta de filtro se secó en un horno de vacío a 50 °C durante una noche para proporcionar 1,97 g del compuesto del título (rendimiento aislado del 59 %) en forma de un  
25 sólido de color amarillo. EM (IEN) 341,343 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 5. 2-(3-cloro-2-(hidroximetil)fenil)-6-ciclopropil-8-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona (compuesto de referencia).



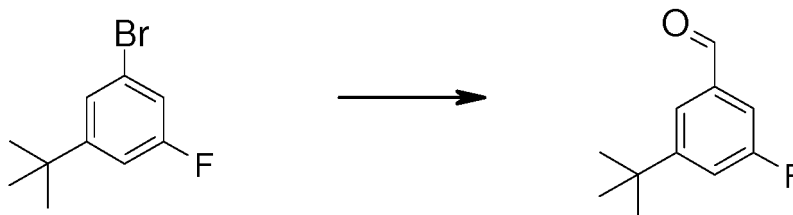
30 Se disolvió 2-cloro-6-(6-ciclopropil-8-fluoro-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)benzaldehído (64,6 g, 0,19 mol) en DCM (650 ml), después se añadió IPA (325 ml) a la solución. A 4 °C, se añadió en porciones NaBH<sub>4</sub> (7,15 g, 0,19 mol) a la mezcla de reacción, después la solución resultante se agitó durante 1 h. La reacción se interrumpió con agua (170 ml), después la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite. La capa de DCM se recogió mediante separación de fases, y se retiró DCM por destilación y se añadió IPA al mismo tiempo. El producto deseado se retiró por cristalización en IPA, se recogió por filtración y se lavó con IPA frío. La torta de filtro se secó al vacío a 70 °C para proporcionar 56,3 g del compuesto del título (rendimiento aislado del 86,6 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) 343, 345 (M + H)<sup>+</sup>.

40 Ejemplo 6. 6-Ciclopropil-8-fluoro-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto de referencia).



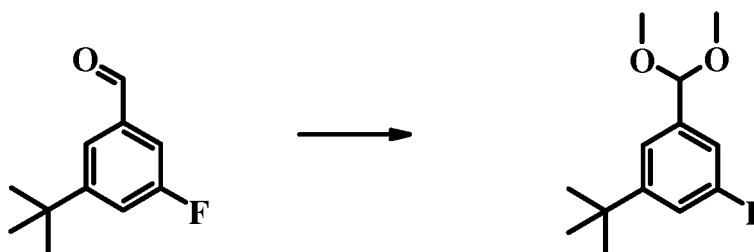
En un reactor de 2 l se añadieron en orden 2-(3-cloro-2-(hidroximetil)fenil)-6-ciclopropil-8-fluoroisoquinolin-1(2H)-ona (62,5 g, 0,18 mol), 1-metil-3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona (108 g, 0,25 mol), PCy<sub>3</sub> (3,2 g, 11,5 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (1,27 g, 5,7 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (54,6 g, 0,38 mol). El reactor se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esta secuencia se repitió tres veces. Después, se añadió 1,4-dioxano acuoso al 20 % (1 l) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se calentó a 88 °C para un reflujo cuidadoso y se agitó durante 1 h en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 7 g más de 1-metil-3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona a la solución de reacción para empujar la reacción a finalización. Después de un tiempo de reacción de 2 h, la temperatura del baño se disminuyó a 70 °C y se añadieron lentamente 600 ml de la mezcla de reacción manteniendo la temperatura por encima de 70 °C. El material comenzó a salir con la siembra y la suspensión se enfrió a 5 °C. El material sólido se recogió con filtración, y se lavó con MeOH (300 ml). El sólido en bruto se disolvió con DCM (1,3 l) y MeOH (150 ml) de nuevo. Se añadió sal trisódica del ácido tritiocianúrico (100 g) en agua (390 ml) a la solución, después la mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 h y se filtró a través de un lecho de Celite. La capa de DCM se recogió mediante separación de fases y después de añadir carbono activado (22 g), la mezcla resultante se agitó durante 2 h más a TA, después se filtró a través de un lecho corto de Celite. El filtrado se calentó para destilar DCM en una atmósfera de nitrógeno, y se añadió etanol para reemplazar el DCM. El producto deseado comenzó a cristalizarse en etanol con siembra, y el material cristalino se recogió por filtración después de refrigeración a 5 °C y se lavó con EtOH frío. La torta de filtro se secó en un horno de vacío a 70 °C para proporcionar 91,7 g del compuesto del título (rendimiento aislado del 83 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) 607 (M + H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 0,82 - 0,91 (m, 2 H) 1,04 - 1,14 (m, 2 H) 2,01 - 2,13 (m, 1 H) 2,20 (s, 3 H) 2,38 - 2,46 (m, 4 H) 2,97 - 3,09 (m, 4 H) 3,58 (s, 3 H) 4,15 - 4,36 (m, 2 H) 4,77 (t, J = 4,34 Hz, 1 H) 6,59 (dd, J = 7,55, 1,89 Hz, 1 H) 6,99 (dd, J = 13,60, 1,51 Hz, 1 H) 7,21 (d, J = 9,06 Hz, 1 H) 7,26 (d, J = 1,51 Hz, 1 H) 7,28 - 7,38 (m, 4 H) 7,39 - 7,46 (m, 1 H) 7,48 - 7,56 (m, 1 H) 7,85 (d, J = 3,02 Hz, 1 H) 8,37 (s, 1 H) 8,57 (d, J = 2,27 Hz, 1 H).

Ejemplo 7. 3-*tert*-Butil-5-fluoro-benzaldehído (compuesto de referencia)



Se disolvió bromo-3-*tert*-butil-5-fluorobenceno (323,2 g, 1,4 moles) en THF (3,3 l) y se enfrió a -10 °C. Se añadió *i*PrMgCl (solución 2 M en THF, 0,5 equiv., 350 ml) durante 20 min, seguido de *n*BuLi (solución 2,5 M en hexanos, 1,0 equiv., 560 ml) durante dos horas. Se añadió DMF (4 equiv., 450 ml) durante una hora, después se agitó durante 45 minutos y se inactivó con HCl 3 M (1000 ml). Las capas se separaron y la fracción acuosa se diluyó con agua (1 l) y se extrajo con acetato de etilo (1 l). Las fracciones orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (2 x 2 l). La fracción orgánica se concentró para proporcionar un aceite de color naranja (252 g, cuant), usado directamente en la siguiente reacción.

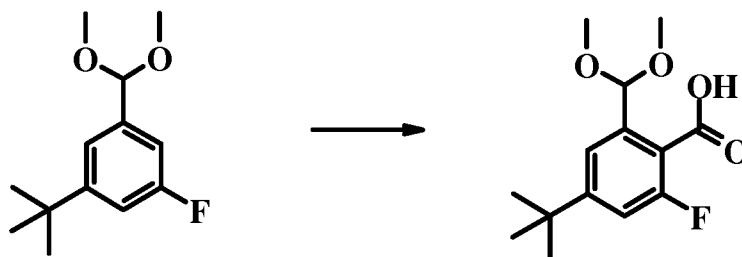
Ejemplo 8. 1-*tert*-Butil-3-dimetoximetil-5-fluoro-benceno (compuesto de referencia)



Se disolvió 3-*tert*-butil-5-fluoro-benzaldehído (252 g, 1,4 moles) en metanol (4 vol, 1000 ml) y ortoformiato de trimetilo (1 vol, 252 ml). Se añadió en una porción ácido toluenosulfónico (3,4 %p/p, 6 g) y la solución resultante se agitó a ta durante 1 hora. Se añadió trietilamina (0,12 vol, 30 ml) y la reacción se concentró hasta un aceite y después se resuspendió en acetato de etilo (3 l) y NaHCO<sub>3</sub> (ac. sat., 1 l) y agua (1 l) con mezclado vigoroso. La fase orgánica se lavó con más cantidad de agua (1 l), se filtró mediante pulido y después se concentró para proporcionar un aceite de color naranja (311,2 g, 98,5 %) que se usó directamente en la siguiente reacción.

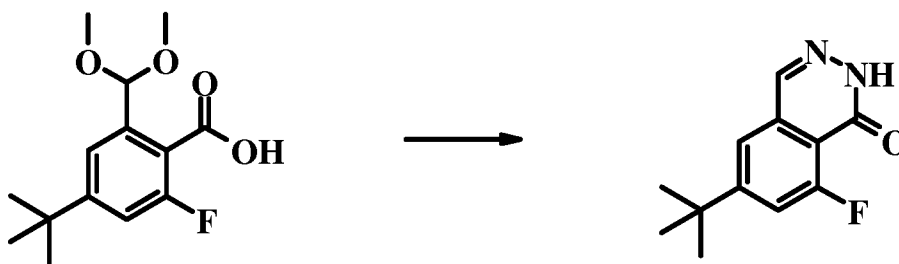


Ejemplo 9. Ácido 4-*terc*-butil-2-dimetoximetil-6-fluoro-benzoico (compuesto de referencia)



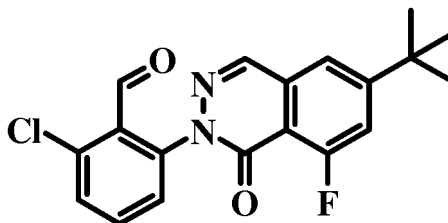
- 5 Se disolvió 1-*terc*-butil-3-dimetoximetil-5-fluoro-benceno (333 g, 1,47 moles) en THF (10 vol, 3,3 l) y se enfrió a -70 °C. Se añadió gota a gota *sec*BuLi (1,4 M en ciclohexanos, 1,0 equiv., 1000 ml) durante 1,5 horas. La solución se agitó a -70 °C durante una hora y después se añadió gas de CO<sub>2</sub> a la reacción mediante un tubo de dispersión de gas de vidrio sinterizado, mientras se mantenía la agitación vigorosa. La reacción se dejó calentar con agitación vigorosa con ventilación adecuada para liberar el exceso de CO<sub>2</sub> de la solución. Una vez la temperatura interna hubo alcanzado
- 10 +10 °C la reacción se interrumpió con agua (3 l), seguido de HCl conc. (1,15 equiv., 140 ml). La fracción acuosa se extrajo en acetato de etilo (1 l) y las fracciones orgánicas combinadas se combinaron y se lavaron con agua (2 x 1 l), y después se concentraron con reemplazo de disolvente por heptanos. Los cristales finos resultantes se filtraron, se lavaron con heptanos y después se secaron a TA al vacío con desviación de N<sub>2</sub> para proporcionar 220,3 g (55,3 %).

15 Ejemplo 10. 6-*terc*-Butil-8-fluoro-2H-ftalazin-1-ona



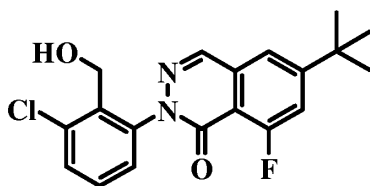
- 20 Se disolvió ácido 4-*terc*-butil-2-dimetoximetil-6-fluoro-benzoico (220,3 g, 0,815 moles) en etanol (2 vol, 440 ml) y ácido acético (0,5 vol, 110 ml). Se añadió hidrato de hidrazina (1,5 equiv., 61 ml) y la solución se agitó at 80 °C durante 6 horas. La mezcla se enfrió a ta durante una noche, después en un baño de hielo y después se filtró y se lavó con etanol frío. Los cristales finos de color blanco se secaron a 100 °C en un horno de vacío con desviación de N<sub>2</sub>, para proporcionar 154,7 g (86 %) de 6-*terc*-butil-8- fluoro-2H-ftalazin-1-ona.

25 Ejemplo 11. 2-(6-*terc*-Butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-6-cloro-benzaldehído (compuesto de referencia)



- 30 En un matraz de fondo redondo de 3 l se añadieron 6-*terc*-butil-8-fluoro-2H-ftalazin-1-ona (132,3 g, 0,6 mol), 2-cloro-6-fluorobenzaldehído (104,8 g, 0,66 mol) y carbonato de cesio (117,4 g, 0,36 mol). El matraz se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno tres veces. Después, se añadieron etoxitrimetil-silano (142 g, 1,2 mol) y DMF (1,6 l) al matraz de reacción y la mezcla resultante se calentó a 60 °C. Después de 4 h de agitación, la solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y la reacción se interrumpió mediante la adición gota a gota de 800 ml de H<sub>2</sub>O. El producto deseado comenzó a precipitarse en DMF y la mezcla de agua. El sólido se recogió por filtración después de refrigeración a 5 °C y se lavó con DMF/agua (2/1,750 ml, preenfriada a 6 °C) y H<sub>2</sub>O (400 ml). La torta de filtro se secó
- 35 en un horno de vacío a 65 °C durante una noche para proporcionar 147 g del compuesto del título (rendimiento aislado del 68,2 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) 358, 360 (M + H)<sup>+</sup>.

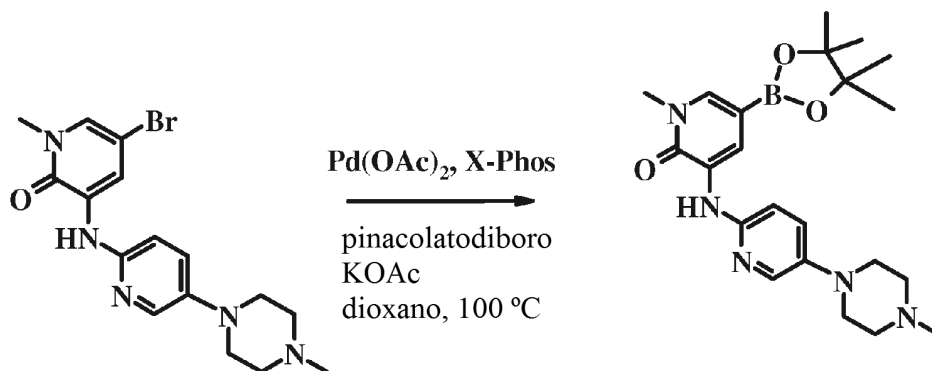
Ejemplo 12. 6-*tert*-Butil-2-(3-cloro-2-hidroximetil-fenil)-8-fluoro-2H-ftalazin-1-ona (compuesto de referencia)



5 Se disolvió 2-(6-*tert*-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-6-cloro-benzaldehído (125 g, 0,35 mol) en DCM (1 l) con agitación a TA y después se añadieron 0,5 l de IPA a la solución. La solución resultante se enfrió a 4 °C y se añadió en porciones NaBH<sub>4</sub> (5,9 g, 0,16 mol). Después de 30 min de agitación, la reacción se interrumpió añadiendo H<sub>2</sub>O (200 ml). La capa orgánica se recogió mediante separación de fases, y el DCM se retiró por destilación de la solución añadiendo más cantidad de IPA (1,6 l) al mismo tiempo a aproximadamente 80 °C. El producto deseado comenzó a cristalizarse en IPA a aproximadamente 30 °C con siembra, después se añadió gota a gota agua (750 ml) a la solución. La solución resultante se enfrió a 5 °C y se filtró para recoger el material cristalino. La torta de filtro se lavó con IPA/agua (2/1,450 ml, preenfriada a 5 °C) y se secó en un horno de vacío a 65 °C durante una noche para proporcionar 82,3 g del compuesto del título (rendimiento aislado del 65,5 %) en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) 360, 362 (M + H)<sup>+</sup>.

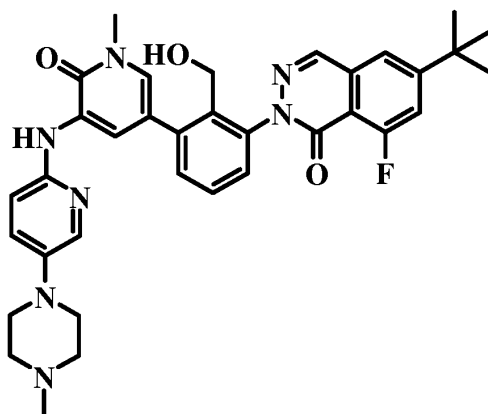
15

Ejemplo 13 (compuesto de referencia).



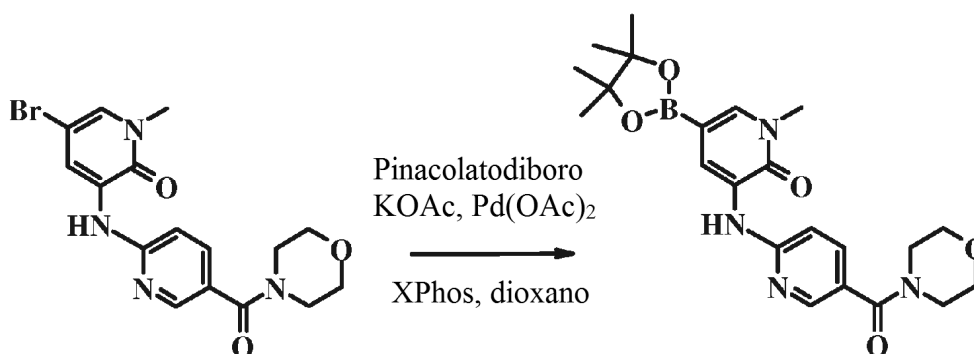
20 Una mezcla del bromuro de partida (200 g), pinacolato diboro (161 g), Pd(OAc)<sub>2</sub> (2,38 g), X-Phos (7,57 g), KOAc (242 g) y dioxano (1200 ml) se agitó y se desgasificó tres veces. La mezcla se calentó a 100 °C durante 2 horas, después se enfrió a 65 °C. La suspensión se filtró a través de una capa de Celite (100 g). La torta se lavó con 800 ml de dioxano. El filtrado se destiló al vacío a 800 ml. El residuo se calentó a 65 °C. Se añadió lentamente heptano (1200 ml) durante 1 h. La suspensión se enfrió a ta y se enfrió adicionalmente en un baño de hielo durante 4 horas. El producto se aisló por filtración y se lavó con una solución mixta de heptano (500 ml) y dioxano (250 ml) que se había preenfriado a 5 °C. La torta se secó durante una noche en un horno de vacío a 70 °C. El producto, 1-metil-3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona, se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (178 g, rendimiento del 79 %).

30 Ejemplo 14. 6-*tert*-Butil-8-fluoro-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona



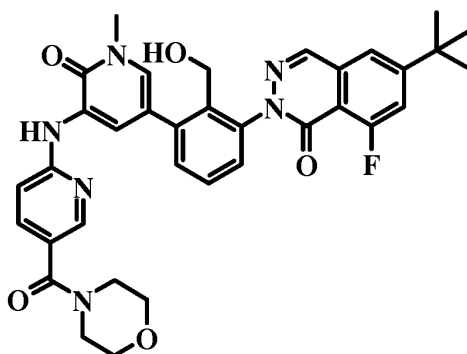
En un reactor de 2 l se añadieron 6-*terc*-butil-2-(3-cloro-2-hidroximetil-fenil)-8-fluoro-2H-ftalazin-1-ona (64 g, 0,18 mol), 1-metil-3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona (90,5 g, 0,21 mol), PCy<sub>3</sub> (3,0 g, 10,7 mmol), Pd(dba)<sub>2</sub> (3,1 g, 5,4 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (49 g, 0,36 mol) en orden. El reactor se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esta secuencia se repitió tres veces. Después, se añadió 1,4-dioxano acuoso al 20 % a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se calentó a 88 °C para un reflujo cuidadoso y se agitó durante 1,5 h en una atmósfera de nitrógeno. Después de un tiempo de reacción de 2 h, la temperatura del baño se disminuyó a 80 °C y se añadieron lentamente 1,3 l de IPA a la mezcla de reacción manteniendo la temperatura por encima de 70 °C. El material comenzó a salir, y la suspensión se dejó enfriar a TA con agitación. El material sólido se recogió con filtración y se lavó con IPA, agua y después de nuevo IPA. El sólido en bruto se disolvió con DCM (780 ml) y de nuevo con MeOH (100 ml). A la solución se le añadió sal trisódica del ácido tritiocianúrico, solución acuosa al 15 % (490 ml), después la mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 h. Después de añadir carbono activado (9,7 g) y tierra de diatomeas (9,7 g) a la solución, la mezcla resultante se agitó 2 h más a TA, después se filtró a través de un lecho corto de tierra de diatomeas. La capa de DCM se recogió mediante separación de fases y la capa acuosa se extrajo con más cantidad de DCM (490 ml). Los extractos orgánicos combinados se diluyeron con HCl, solución 1,0 M (780 ml), después se retiró DCM mediante un evaporador rotatorio al vacío. Durante la evaporación, se añadió IPA a la mezcla para retirar por completo el DCM. La solución acuosa ácida se ajustó gota a gota con NH<sub>4</sub>OH, solución al 30 %, para obtener el material a temperatura ambiente. El producto deseado comenzó a cristalizarse en IPA/agua y el material cristalino se recogió por filtración, se lavó con agua e IPA. La torta de filtro se secó en un horno de vacío a 60 °C para proporcionar 92,4 g del compuesto del título (rendimiento aislado del 83,5 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) 624 (M + H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,38 (s, 9 H) 2,20 (s, 3H) 2,39 - 2,46 (m, 4 H) 2,99 - 3,07 (m, 4 H) 3,58 (s, 3 H) 4,30 - 4,39 (m, 2 H) 4,58 (t, J = 5,31 Hz, 1 H) 7,21 (d, J = 9,09 Hz, 1 H) 7,29 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 7,35 (dd, J = 9,09, 3,03 Hz, 1 H) 7,37 - 7,43 (m, 2 H) 7,49 (d, J = 7,58 Hz, 1 H) 7,74 (dd, J = 13,14, 2,02 Hz, 1 H) 7,87 (dd, J = 4,04, 2,53 Hz, 2 H) 8,36 (s, 1 H) 8,50 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 8,53 (d, J = 3,5 Hz, 1H).

Ejemplo 15 (compuesto de referencia).



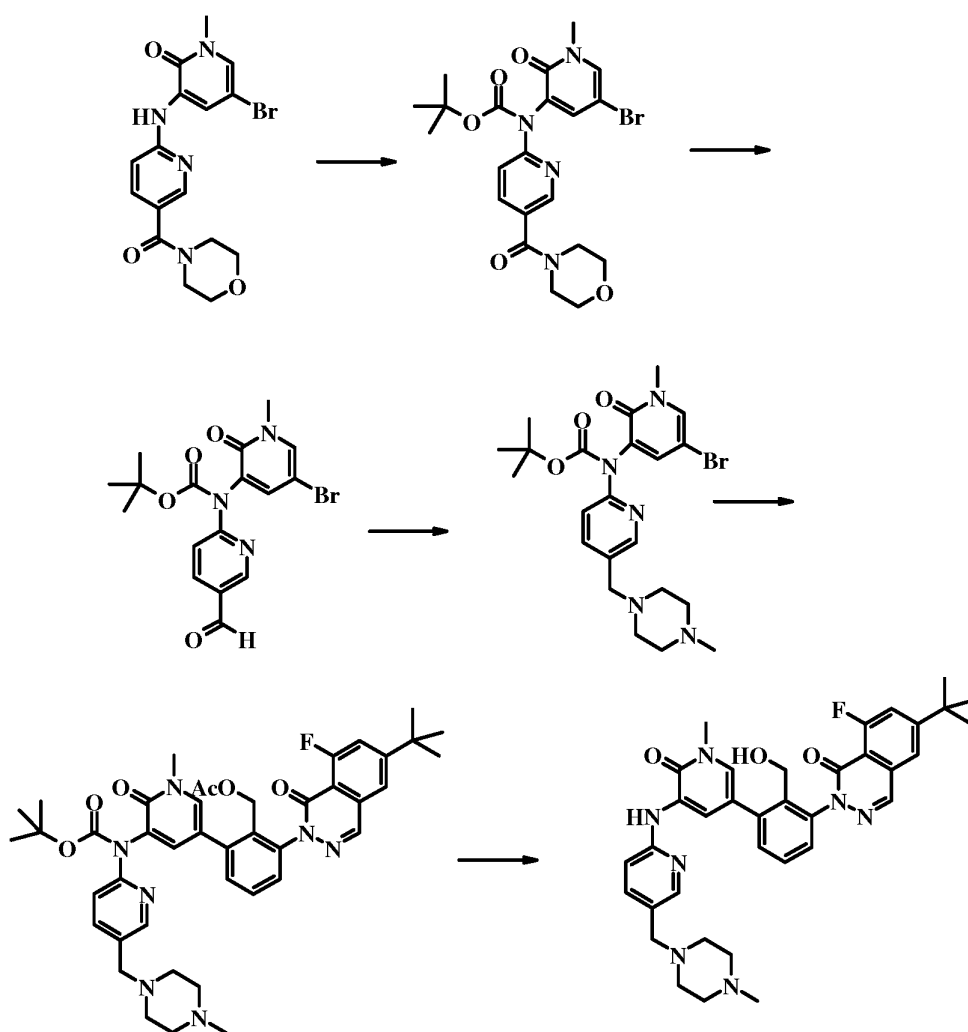
Una mezcla del bromuro de partida (39,8 g), pinacolato diboro (30,7 g), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,46 g), X-Phos (1,46 g), KOAc (46,0 g) y dioxano (240 ml) se agitó y se desgasificó tres veces. La mezcla se calentó a 100 °C durante 2 horas después se enfrió a 65 °C. La suspensión se filtró a través de una capa de Celite (27 g). La torta se lavó con 240 ml de dioxano. El filtrado se destiló al vacío a 160 ml. El residuo se calentó a 65 °C. Se añadió lentamente heptano (240 ml) durante 1 h. La suspensión se enfrió a ta y se enfrió adicionalmente en un baño de hielo durante 4 horas. El producto se aisló por filtración y se lavó con una solución mixta de heptano (100 ml) y dioxano (50 ml) que se había preenfriado a 5 °C. La torta se secó durante una noche en un horno de vacío a 70 °C. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro (37,5 g, rendimiento del 84 %).

Ejemplo 16. 6-*terc*-butil-8-fluoro-2-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(morfolin-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)ftalazin-1(2H)-ona



En un vial de 2 ml se añadieron 1-metil-3-(5-(morfolin-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona (171 mg, 0,39 mmol), 6-*terc*-Butil-2-(3-cloro-2-hidroximetil-fenil)-8-fluoro-2H-ftalazin-1-ona (100 mg, 0,28 mmol), carbonato potásico (76,6 mg, 0,55 mmol), triciclohexilfosfina (4,7 mg, 16,6  $\mu$ mol) y Pd(dba)<sub>2</sub> (4,78 mg, 8,31  $\mu$ mol). El vial se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno. Esta secuencia se repitió tres veces. Después, se añadió 1,4-dioxano acuoso al 20 % (1,5 ml) a la mezcla de reacción mediante una jeringa. La mezcla resultante se calentó a 96 °C para un reflujo cuidadoso y se agitó durante 5 h. Después de enfriar a TA, se añadieron DCM (1 ml) y sal trisódica del ácido tritiocianúrico, solución acuosa al 15 % (1 ml) a la mezcla de reacción, después la solución resultante se agitó a 40 °C durante 4 h y adicionalmente durante 4 h después de la adición de 20 mg de carbono activado, después se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con DCM. La capa de DCM se recogió mediante separación de fases y la capa acuosa se extrajo con más cantidad de DCM. Los extractos orgánicos combinados se diluyeron con IPA y se retiró por destilación DCM por completo. El producto deseado se retiró por cristalización en IPA, se recogió por filtración y se lavó con IPA. La torta de filtro se secó en un horno de vacío a 50 °C para proporcionar 120 mg del compuesto del título (rendimiento aislado del 68 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) 640 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 17 (compuesto de referencia).



#### 20 Etapa 1

A una solución de 5-bromo-1-metil-3-(5-(morfolin-4-carbonil)piridin-2-ilamino)piridin-2(1H)-ona (22 g, 55,9 mmol, Eq: 1,00) en THF (300 ml) se le añadió hidruro sódico al 60 % equivalente a 1,1 equiv. Se agitó a ta durante 10 minutos después de que se completara la adición y después se calentó a una temperatura interna de 70 °C y se agitó durante 12 horas. Al días siguiente, la reacción se había completado según TLC (95/5 de MC/MeOH). Se añadió cuidadosamente agua, después EtOAc (cada uno 300 ml) y se repartió. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un aceite de color oscuro. Se purificó instantáneamente (Cloruro de metileno:Acetato de etilo) para proporcionar 24,5 g de producto en forma de un sólido de color castaño. EM ES M+1=493,495.

30

## Etapa 2

5 A una suspensión de reactivo de Schwarz, clorhidrato de bis(ciclopentadienil)circonio (4,42 g, 17,1 mmol, Eq: 1,3), en THF (100 ml) a la que se le añadió 5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il(5-(morfolin-4-carbonil)piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (6,5 g, 13,2 mmol, Eq: 1,00) en una solución de THF (200 ml) todo de una vez. La suspensión se volvió gradualmente una solución de color amarillo. Se comprobó por TLC a 10 min (95:5 de MC:MeOH) mostrando que estaban presentes material de partida y un nuevo producto. Después de 40 minutos todavía no había finalizado. Se vertió la mezcla de reacción en ~100 g de SiOH (Merck 60) y se agitó 10 minutos antes de filtrar y de concentrar. Se sometió a cromatografía ultrarrápida (90:10 a 20:80 de MC:EtOAc) para eluir el producto deseado en forma de un sólido incoloro. 2,45 g. EM ES M+1 = 408, 410.

## Etapa 3

15 A una solución de éster *terc*-butílico del ácido (5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-(5-formil-piridin-2-il)-carbámico (1,0 g, 2,45 mmol) en DCM (49 ml) se le añadieron 1-metilpiperazina (491 mg, 4,9 mmol), triacetoxiborohidruro sódico (1,3 g, 6,12 mmol) y ácido acético (294 mg, 4,9 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C (grados centígrados) y se agitó durante una noche. La reacción se diluyó con DCM, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente del 0 % al 20 % de metanol en DCM para dar 1,08 g (89,5 %) de éster *terc*-butílico del ácido (5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-carbámico.

## Etapa 4

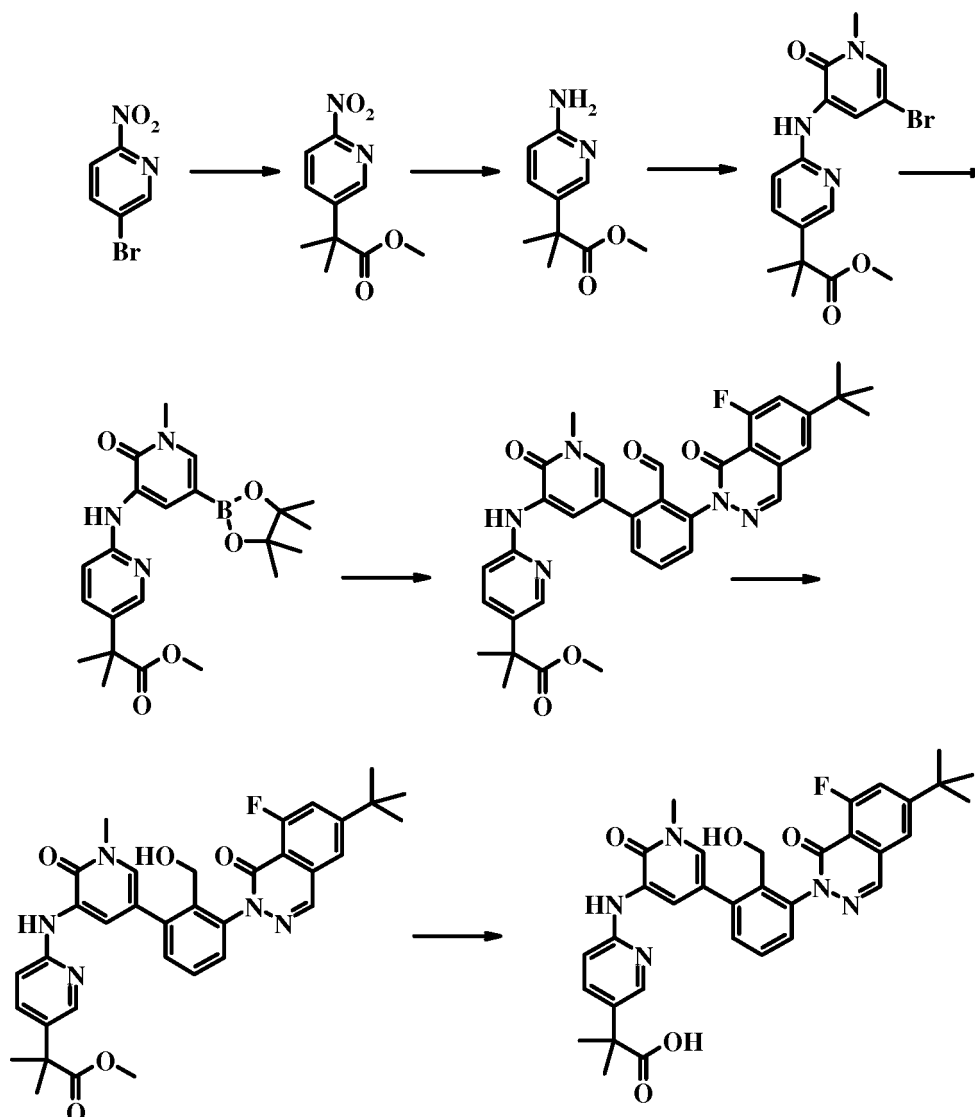
25 Se añadieron éster *terc*-butílico del ácido (5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-carbámico (1,08 g, 2,19 mmol), 2-(6-*terc*-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-benciléster del ácido acético (1,19 g, 2,41 mmol), X-Phos (105 mg, 0,2 mmol), bis(dibencilidenoacetona)paladio (63 mg, 0,1 mmol) y fosfato tripotásico (931 mg, 4,39 mmol) en un vial para microondas de 20 ml. El vial se tapó y se purgó. Se añadieron agua (3,5 ml) y *n*-butanol (14,0 ml) con una jeringa y el vial se purgó con nitrógeno. La reacción se calentó a 115 °C (grados centígrados) durante 2,5 h. El espectro de CLEM de la reacción en bruto mostró el producto totalmente protegido esperado más una evidencia de la pérdida de uno o ambos grupos protectores. La reacción se filtró a través de celite y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente del 0 % al 15 % de metanol en DCM. Las fracciones que contenían el producto deseado con y sin los grupos protectores de BOC y el acetato se combinaron. El rendimiento aproximado de 2-(5-{*terc*-butoxicarbonil-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-6-(6-*terc*-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-benciléster del ácido acético fue 87 %.

## Etapa 5

40 Se disolvió 2-(5-{*terc*-butoxicarbonil-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-6-(6-*terc*-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-benciléster del ácido acético (1,5 g, 1,92 mmol) en 19 ml de dioxano. Se disolvió monohidrato de hidróxido de litio (404 mg, 9,62 mmol) en 19 ml de agua y se añadió gota a gota. La reacción se calentó a 50 °C (grados centígrados) durante 2 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, se secó y se concentró. El residuo se disolvió en 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (20 ml) y calentó en un reactor de microondas a 140 °C (grados) durante 30 min. La reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente del 0 % al 15 % de metanol en DCM. El residuo se diluyó con DCM y se concentró de nuevo. Se añadió acetato de isopropilo y la mezcla se calentó en un baño de agua para formar una solución. La solución se enfrió a TA y se dejó reposar a TA durante una noche. El sólido que se formó se filtró y se secó para dar 185 mg de 6-*terc*-butil-8-fluoro-2-(2-hidroxi-metil-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona. Un segundo cultivo de cristales produjo 88 mg de producto para un rendimiento combinado de 273 mg (22,3 %). EM: (M + H)<sup>+</sup> = 638; PF = 235,0-238,0 °C. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,39 (s, 9 H) 2,12 (s, 3 H) 2,19 - 2,41 (m, 8 H) 3,60 (s, 3 H) 4,32 - 4,40 (m, 2 H) 4,58 - 4,63 (m, 1 H) 4,60 - 4,61 (m, 1 H) 7,25 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,34 - 7,44 (m, 3 H) 7,52 (s, 2 H) 7,52 - 7,54 (m, 1 H) 7,74 (dd, J = 13,14, 1,52 Hz, 1 H) 7,87 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 8,04 (d, J = 2,02 Hz, 1 H).

55

Ejemplo 18 (compuesto de referencia).



## 5 Etapa 1

Se añadieron 5-bromo-2-nitropiridina (7,0 g, 35 mmol), (1-metoxi-2-metil-propeniloxi)-trimetil-silano (12,0 g, 69 mmol), bis(dibencilidenoacetona)paladio (1,0 g, 1,75 mmol) y fluoruro de cinc (1,8 g, 17,5 mmol) a un matraz de fondo redondo y se purgaron con nitrógeno. Se añadieron mediante una jeringa tri-*tert*-butilfosfina (3,5 ml de una solución 1,0 M en tolueno) y 140 ml de DMF. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C (grados centígrados) durante una noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se añadió agua y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente del 0 % al 15 % de acetato de etilo en hexanos para producir 1,88 g (24 %) de éster metílico del ácido 2-metil-2-(6-nitropiridin-3-il)-propiónico.

15

## Etapa 2

Se disolvió éster metílico del ácido 2-metil-2-(6-nitropiridin-3-il)-propiónico (1,88 g, 8,4 mmol) en THF y se añadieron 200 mg de paladio al 10 % sobre carbono. La reacción se expuso a hidrógeno a una presión de 0,34 MPa (50 psi) durante 5 h. La RMN mostró que la reducción estaba incompleta. Se añadió más cantidad de paladio sobre carbono y la reacción se expuso de nuevo a hidrógeno a 0,34 MPa (50 psi) durante varias horas. La reacción se filtró a través de celite y se concentró para dar 1,5 g (92 %) de éster metílico del ácido 2-(6-amino-piridin-3-il)-2-metil-propiónico que se usó sin purificación.

25

## Etapa 3

Se añadieron éster metílico del ácido 2-(6-amino-piridin-3-il)-2-metil-propiónico (1,5 g, 7,7 mmol), 3,5-dibromo-1-metil-1H-piridin-2-ona (2,05 g, 7,7 mmol), carbonato de cesio (7,53 g, 23,1 mmol), bis(dibencilidenoacetona)paladio (353 mg, 0,385 mmol) y Xantphos (446 mg, 0,77 mmol) a un matraz de fondo redondo y el matraz se purgó con nitrógeno. Se añadió dioxano desgasificado (50 ml) a través de una jeringa. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C (grados centígrados) durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente del 0 % al 50 % de acetato de etilo en hexanos para dar 1,8 g (62 %) de éster metílico del ácido 2-[6-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-2-metil-propiónico.

## Etapa 4

Se añadieron éster metílico del ácido 2-[6-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-2-metil-propiónico (1,8 g, 4,75 mmol), bis(pinacolato)diboro (3,0 g, 11,9 mmol), bis(dibencilidenoacetona)paladio (137 mg, 0,24 mmol), X-Phos (227 mg, 0,475 mmol) y acetato potásico (1,4 g, 14,25 mmol) a un matraz de fondo redondo y el matraz se purgó con argón. Se añadió dioxano desgasificado (25 ml) y la reacción se calentó a 100 °C (grados centígrados) en una atmósfera de argón durante 2,5 h. La mezcla de reacción bruta se filtró a través de celite, se lavó con dioxano y una pequeña cantidad de DCM y se concentró. El residuo se trituró con éter etílico, se filtró y se secó para dar 1,14 g (56 %) de éster metílico del ácido 2-metil-2-{6-[1-metil-2-oxo-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino]-piridin-3-il}-propiónico que se usó sin purificación adicional.

## Etapa 5

Se añadieron éster metílico del ácido 2-metil-2-{6-[1-metil-2-oxo-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino]-piridin-3-il}-propiónico (417 mg, 0,98 mmol), 2-bromo-6-(6-*terc*-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-benzaldehído (327 mg, 0,81 mmol) y Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-DCM (34 mg, 0,041 mmol) e un vial para microondas de 20 ml. El vial se tapó se purgó con nitrógeno. Se añadieron carbonato de cesio (792 mg, 2,43 mmol) disuelto en 1 ml de agua y dioxano (8 ml) a través de una jeringa. El vial se purgó dos veces con nitrógeno. La reacción se calentó a 100 °C (grados centígrados) durante 1 h. La reacción se enfrió a TA. Se añadieron acetato de etilo y agua y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente del 0 % al 7 % de metanol en una mezcla 50/50 de acetato de etilo y hexanos para dar 450 mg (89 %) de éster metílico del ácido 2-(6-{5-[3-(6-*terc*-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-formil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino}-piridin-3-il)-2-metil-propiónico.

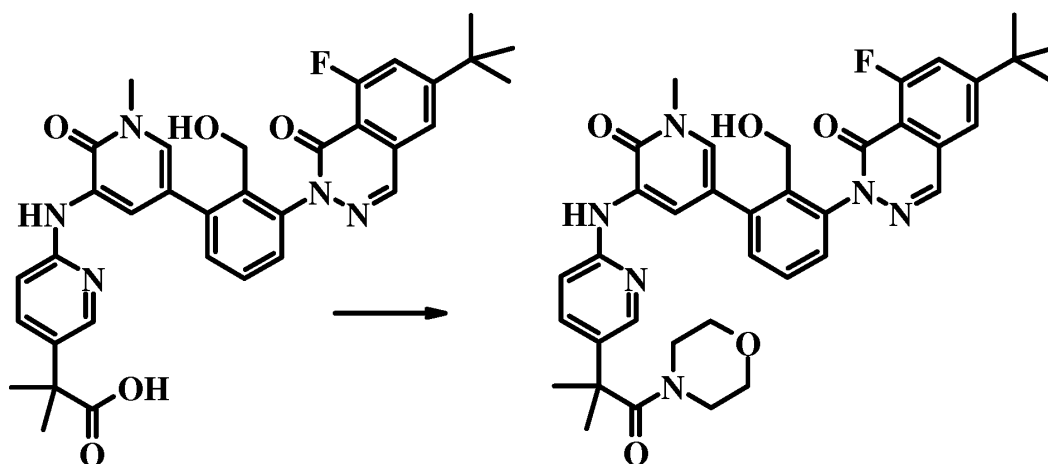
## Etapa 6

Se disolvieron éster metílico del ácido 2-(6-{5-[3-(6-*terc*-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-foimyl-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino}-piridin-3-il)-2-metil-propiónico (450 mg, 0,72 mmol) en 20 ml de una mezcla 1:1 de DCM y metanol. Se añadió borohidruro sódico (68 mg, 1,8 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 30 min. La reacción se interrumpió con cloruro de amonio acuoso saturado. Se añadió acetato de etilo y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente del 0 % al 7 % de metanol en una mezcla 50/50 de acetato de etilo y hexanos para dar 390 mg (87 %) de éster metílico del ácido 2-(6-{5-[3-(6-*terc*-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino}-piridin-3-il)-2-metil-propiónico.

## Etapa 7

Se disolvió éster metílico del ácido 2-(6-{5-[3-(6-*terc*-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino}-piridin-3-il)-2-metil-propiónico (390 mg, 0,62 mmol) en dioxano (5 ml). Se disolvió monohidruro de hidróxido de litio (78 mg, 1,86 mmol) en 5 ml de agua y se añadió gota a gota. La reacción se calentó a 50 °C (grados centígrados) durante tres horas. La mezcla de reacción se concentró, se añadió acetato de etilo y las capas se separaron. La capa acuosa se acidificó con HCl 1 M. Se añadió acetato de etilo y las capas se separaron. La capa orgánica se secó y se concentró. Se añadió acetato de isopropilo al residuo y la mezcla se calentó para formar una solución que se enfrió a TA y se dejó reposar a TA durante varias horas. El sólido amorfo se filtró y se secó para dar 325 mg (86 %) de ácido 2-(6-{5-[3-(6-*terc*-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino}-piridin-3-il)-2-metil-propiónico. Una porción de este material se recristalizó en acetonitrilo para proporcionar un sólido cristalino. EM: (M + H)<sup>+</sup> = 612; PF = 218,0-220,0 °C. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,38 (s, 9 H) 1,46 (s, 6 H) 3,17 (d, J = 4,91 Hz, 1 H) 3,60 (s, 3 H) 4,27 - 4,42 (m, 2 H) 4,57 - 4,66 (m, 1 H) 7,26 (d, J = 8,69 Hz, 1 H) 7,33 - 7,45 (m, 3 H) 7,54 (s, 2 H) 7,75 (d, J = 13,22 Hz, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 8,18 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 8,51 (d, J = 2,64 Hz, 1 H) 8,60 (s, 1 H) 8,65 (d, J = 1,89 Hz, 1 H) 12,35 (s a, 1 H).

Ejemplo 19 (compuesto de referencia).



- 5 Se disolvieron ácido 2-(6-[5-[3-(6-*tert*-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il-amino]-piridin-3-il)-2-metil-propiónico (50 mg, 0,08 mmol), morfolina (11 mg, 0,12 mmol), EDC (23 mg, 0,12 mmol) y DMAP (15 mg, 0,12 mmol) en 1 ml de DCM y se agitó a TA en atmósfera de nitrógeno durante una noche. Se añadieron acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso saturado y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con cloruro de amonio diluido, después bicarbonato sódico acuoso saturado, se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente del 0 % al 10 % de metanol en DCM para dar 40 mg (74 %) de 6-*tert*-butil-2-(3-[5-[5-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-piridin-2-il-amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-hidroximetil-fenil]-8-fluoro-2H-ftalazin-1-ona. EM: (M + H)<sup>+</sup> = 681. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,43 (s, 9 H) 1,53 (s, 6 H) 3,45 (s a, 7 H) 3,71 (s, 3 H) 3,76 (s a, 1 H) 4,41 (s a, 2 H) 6,85 (d, J = 8,69 Hz, 1 H) 7,31 - 7,43 (m, 3 H) 7,48 - 7,61 (m, 4 H) 7,96 (s, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,69 (s, 1 H).

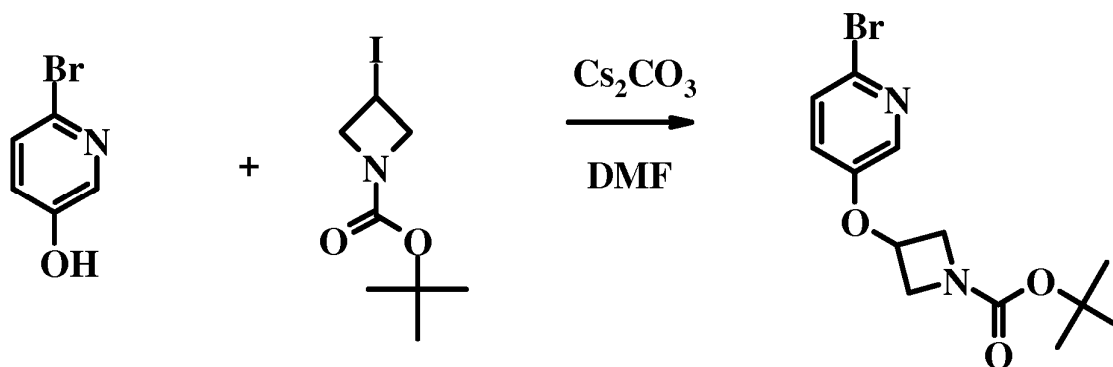
Ejemplo 20 (compuesto de referencia).

- 20 2-(6-[5-[3-(6-*tert*-Butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il-amino]-piridin-3-il)-*N,N*-dimetil-isobutiramida. Preparada como para I-21. EM: (M + H)<sup>+</sup> = 639. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,38 (s, 9 H) 1,41 (s, 6 H) 3,60 (s, 3 H) 4,30 - 4,39 (m, 2 H) 4,57 - 4,65 (m, 1 H) 7,25 - 7,45 (m, 5 H) 7,50 (d, J = 7,55 Hz, 1 H) 7,69 - 7,79 (m, 1 H) 7,87 (d, J = 1,51 Hz, 1 H) 8,06 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 8,51 (d, J = 2,64 Hz, 1 H) 8,64 (s, 1 H) 8,66 (d, J = 2,64 Hz, 1 H).

25 Ejemplo 21 (compuesto de referencia).

- 2-(6-[5-[3-(6-*tert*-Butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il-amino]-piridin-3-il)-*N*-(2-etoxi-etil)-isobutiramida. Preparada como para I-21. EM: (M + H)<sup>+</sup> = 683. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 1,01 (t, J = 6,99 Hz, 3 H) 1,38 (s, 9 H) 1,41 (s, 6 H) 3,15 (m, 2 H) 3,59 (s, 3 H) 4,31 - 4,40 (m, 2 H) 4,54 - 4,65 (m, 1 H) 7,24 (d, J = 8,69 Hz, 1 H) 7,29 - 7,56 (m, 6 H) 7,70 - 7,79 (m, 1 H) 7,84 - 7,89 (m, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,51 (d, J = 2,64 Hz, 1 H) 8,55 - 8,60 (m, 1 H) 8,65 (d, J = 2,27 Hz, 1 H).

Ejemplo 22 (compuesto de referencia).

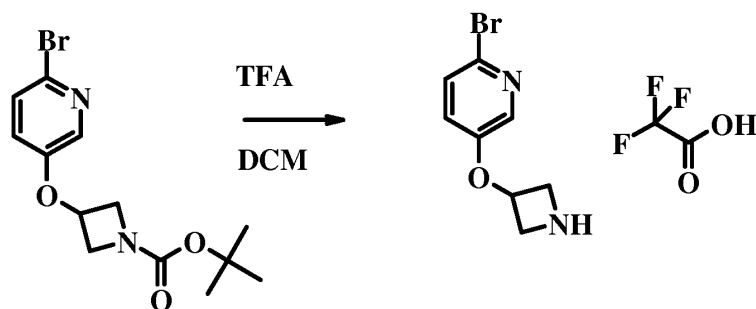


35



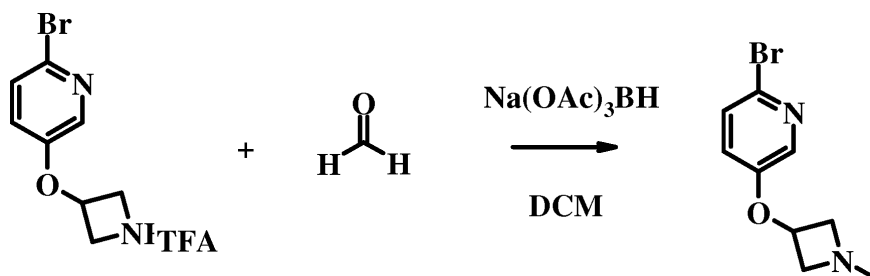
5 6-*tert*-Butil-8-fluoro-2-(2-hidroxiometil-3-{1-metil-5-[5-(1-metil-azetidín-3-iloxi)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona. En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadieron 6-bromo-piridin-3-ol (4,69 g, 26,95 mmol) y éster *tert*-butílico del ácido 3-yodo-azetidín-1-carboxílico (7,63 g, 26,95 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (12,26 g, 37,73 mmol) en DMF (10 ml) con agitación en una atmósfera de argón. La reacción se calentó a 90 °C durante una noche. Después, la reacción se vertió sobre agua (200 ml). El producto en bruto se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La extracción orgánica se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida con 10 % de EtOAc en Hexanos para proporcionar 2,62 g de producto (rendimiento 30 %) de éster *tert*-butílico del ácido 3-(6-bromo-piridin-3-iloxi)-azetidín-1-carboxílico en forma de un color pardo claro.

10 Ejemplo 23 (compuesto de referencia).



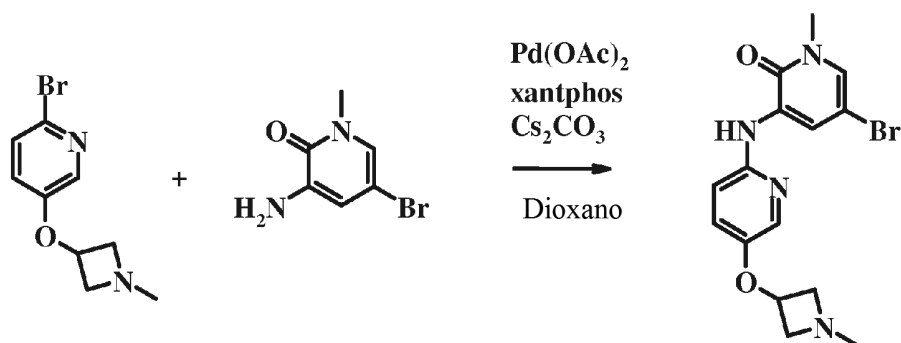
15 A una solución de éster *tert*-butílico del ácido 3-(6-bromo-piridin-3-iloxi)-azetidín-1-carboxílico (1,08 g, 3,28 mmol) en DCM (30 ml) se le añadió TFA (10 ml). La mezcla se dejó en agitación a TA durante 2 h. Los análisis de CLEM y TLC mostraron que la reacción se había completado. Por lo que se evaporó todo el disolvente y el TFA excesivo. El residuo, sal del ácido 5-(Azetidín-3-iloxi)-2-bromo-piridina trifluoroacético sólida de color pardo (1,06 g, rendimiento del 95 %), se usó directamente para la siguiente etapa.

20 Ejemplo 24 (compuesto de referencia).



25 En una solución de sal del ácido 5-(azetidín-3-iloxi)-2-bromo-piridin-trifluoroacético (0,5 g, 1,46 mmol) en diclorometano (20 ml), se añadió una solución acuosa de formaldehído (37 %, 0,58 ml, 7,29 mmol). Después se añadió cuidadosamente Na(OAc)<sub>3</sub>BH (0,774 g, 3,65 mmol). La reacción se agitó a TA en una atmósfera de argón durante 45 min. La reacción se interrumpió con agua (30 ml) y después se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó concienzudamente con salmuera y agua. La evaporación del disolvente proporcionó 2-bromo-5-(1-metil-azetidín-3-iloxi)-piridina (0,37 g, rendimiento 98 %), que fue lo suficientemente puro para la siguiente etapa.

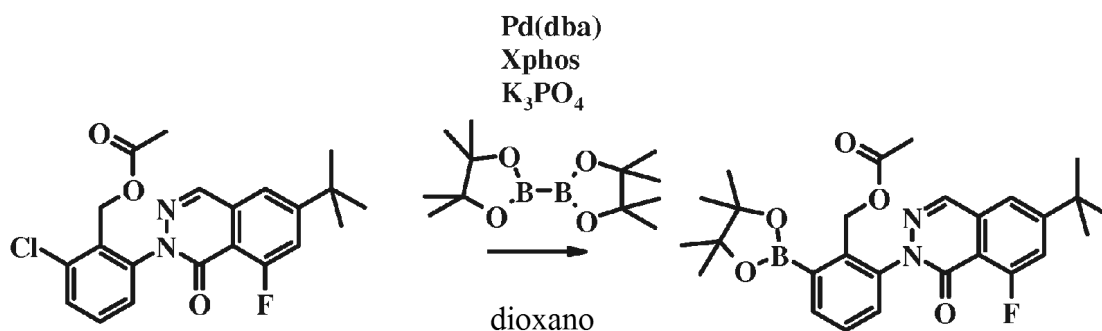
30 Ejemplo 25 (compuesto de referencia).



35

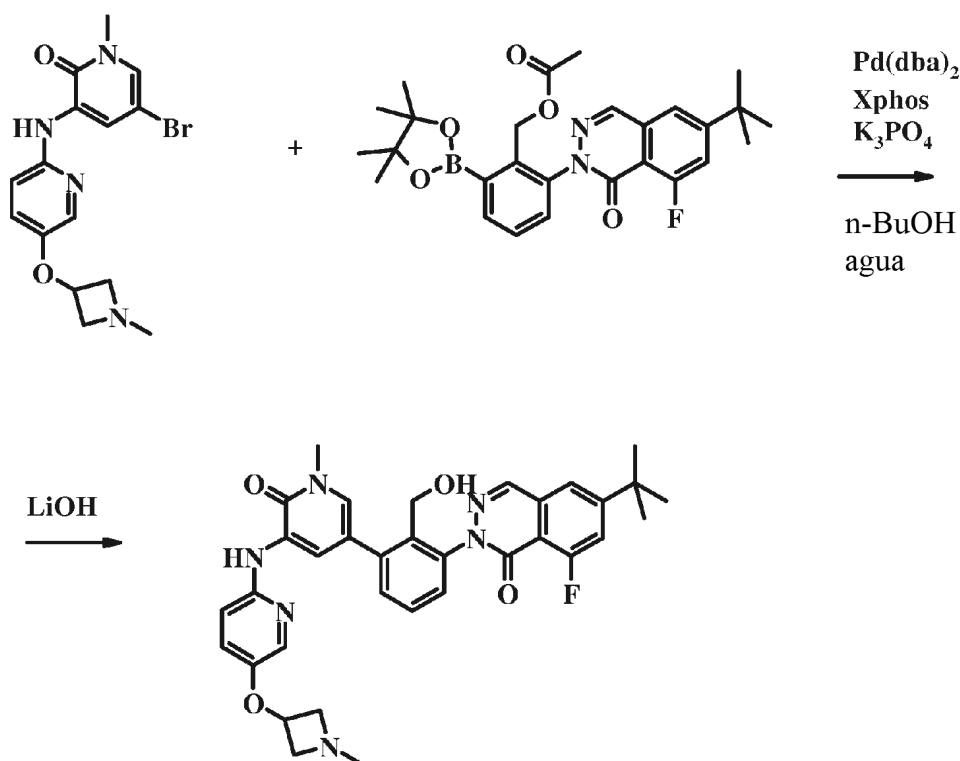
A una solución de 2-bromo-5-(1-metil-azetidín-3-iloxi)-piridina (0,327 g, 1,32 mmol) y 3-amino-5-bromo-1-metil-1H-piridin-2-ona (0,321 g, 1,58 mmol) en dioxano (5,5 ml) se le añadieron  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,645 g, 1,98 mmol), xantphos (0,153 g, 0,264 mmol) y se burbujeó argón a través de mezcla de reacción durante 15 min. Se añadió  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0,03 g, 0,132 mmol) al final. La reacción se calentó a 100 °C en una atmósfera de argón durante 3 h. El análisis de TLC mostró que la 2-bromo-5-(1-metil-azetidín-3-iloxi)-piridina se había ido. La mezcla de reacción se trató con agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). La fase orgánica se concentró y se cargó sobre una columna de separación de gel de sílice. El uso de MeOH al 3-5 % en DCM dio 5-bromo-1-metil-3-[5-(1-metil-azetidín-3-iloxi)-piridin-2-ilamino]-1H-piridin-2-ona en forma de un sólido de color verde (200 mg, rendimiento del 40 %).

Ejemplo 26 (compuesto de referencia).



En un vial de reacción para microondas, se añadieron 2-(6-*tert*-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-6-cloro-benciléster del ácido acético (329 mg, 0,818 mmol), bis-pinaco-diboro (416 mg, 1,637 mmol), KOAc (241 mg, 2,454 mmol) y Xphos (39 mg, 0,0818 mmol) y dioxano (4 ml). Se burbujeó argón a través durante 15 min y después se añadió  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (24 mg, 0,0409 mmol). El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 60 °C durante 18 h. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (5 ml) y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  (concentrado) (1 x 10 ml) y agua (10 ml). Después, la fase orgánica se concentró y se purificó sobre una columna de gel de sílice con EtOAc al 25 % en Hex para dar 2-(6-*tert*-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-benciléster del ácido acético en forma de un aceite de color amarillo (330 mg, 81 %).

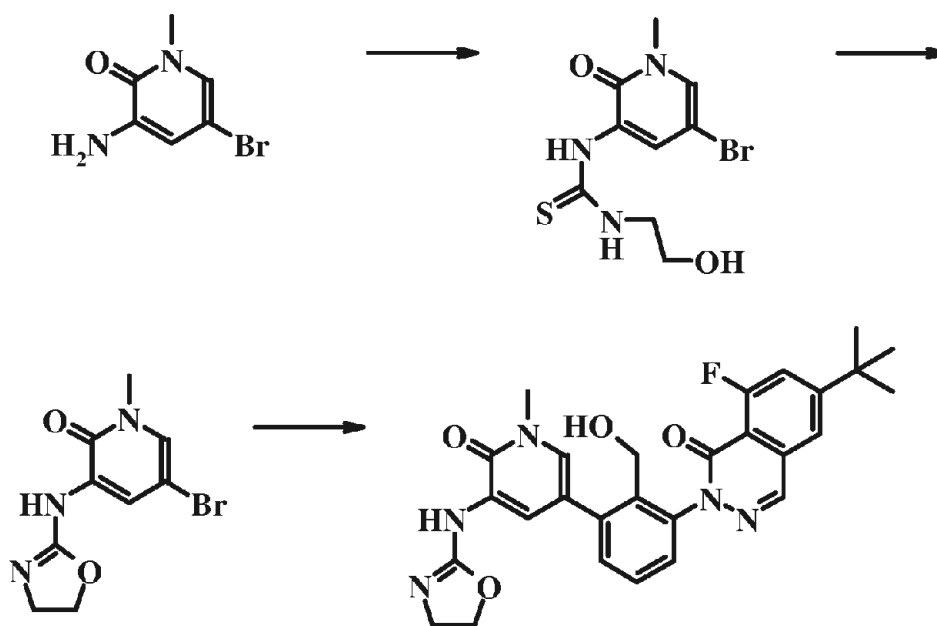
Ejemplo 27 (compuesto de referencia).



En un vial de reacción para microondas, se añadieron 5-bromo-1-metil-3-[5-(1-metil-azetidín-3-iloxi)-piridin-2-ilamino]-1H-piridin-2-ona (74 mg, 0,2024 mmol) y 2-(6-*terc*-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il)-benciléster del ácido acético (100 mg, 0,2024 mmol) junto con  $K_3PO_4$  (86 mg, 0,4048 mg), xphos (9,6 mg, 0,02024 mmol) en *n*-butanol (2,5 ml) y agua (0,5 ml). Se burbujó argón a través durante 15 min u después se añadió  $Pd(dba)_2$  (6 mg, 0,01012 mmol). El tubo se cerró herméticamente y se calentó la reacción a 100 °C. La reacción se mantuvo a esa temperatura durante 2 h. El análisis de CLEM mostró que la reacción de acoplamiento se había realizado y había realizado y había realizado la mezcla de producto final y su acetato. La mezcla de reacción de color rojo se diluyó con MeOH (5 ml). Se añadió una solución de monohidrato de LiOH (84 mg, 10 equiv.) en 1 ml de agua y la reacción se dejó en agitación a ta durante 3 h. El análisis de CLEM mostró que la hidrólisis de acetato se había realizado. Después, se retiró MeOH mediante evaporación rotatoria. El residuo después se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se concentró y se purificó sobre una columna de gel de sílice con MeOH al 5-10 % en 1/1 de EtOAc/Hexano para dar 80 mg del producto. Se realizó recristalización en EtO*i*Pr para dar 60 mg de 6-*terc*-butil-8-fluoro-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(1-metil-azetidín-3-iloxi)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona en forma de un cristal de color pardo claro. Pf: >300 °C. EM (E-nebulización): 611 (M+1); RMN H ( $CDCl_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1,4 (s, 9H, t-Bu), 2,4 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 3,1 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,8 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,7 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 4,4 (a, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,7 (t, 1H, CH), 6,8(d,1H), 7,1 (dd, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,55 (m, 4H), 7,75 (d, 1H), 7,8 (a, 1H, NH), 8,3 (d, 1H), 8,55 (d, 1H).

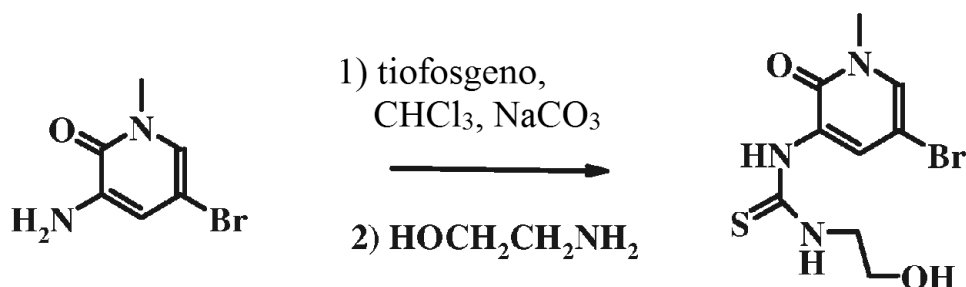
20 Ejemplo 28 (compuesto de referencia).

### Esquema I



25 Este ejemplo ilustra la síntesis de 6-*terc*-butil-2-{3-[5-(4,5-dihidro-oxazol-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroximetil-fenil}-8-fluoro-2H-ftalazin-1-ona.

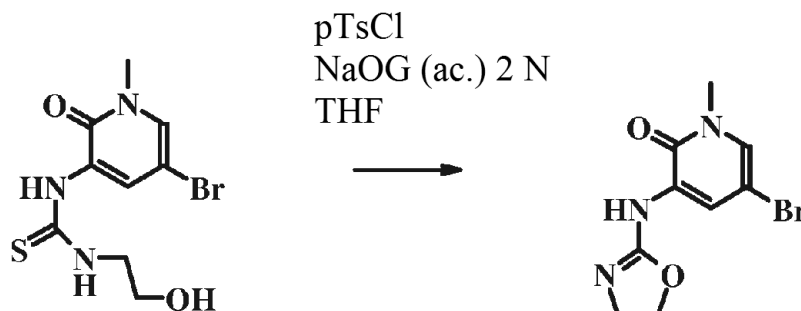
*Etap*a 1. Preparación de 1-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-3-(2-hidroxietil)-tiourea.



30

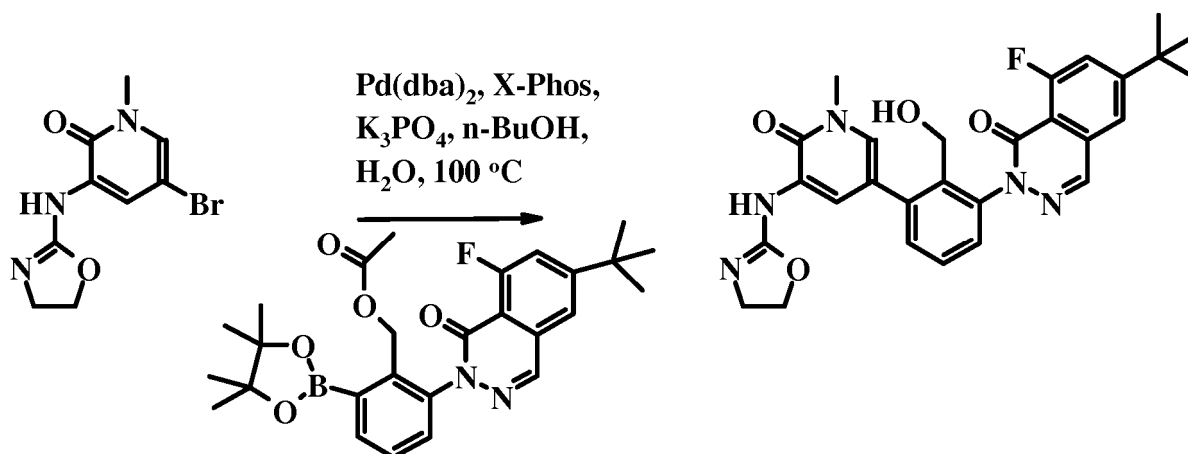
A una solución de 5-bromo-3-amino-1-metil-2-piridona (500 mg, 2,46 mmol) en cloroformo (12 ml) se le añadió una solución de bicarbonato sódico acuoso saturado (12 ml). A la mezcla en agitación vigorosa se le añadió tiosfogeno (0,2 ml, 2,7 mmol) mediante adición gota a gota. La mezcla se agitó durante 1 hora y después se transfirió a un embudo de decantación. La fase de cloroformo se recogió y la fase acuosa se extrajo de nuevo con cloruro de metileno (10 ml). Las fases orgánicas se combinaron en un matraz de fondo redondo de 100 ml. A la solución en agitación rápida se le añadió etanolamina (0,16 ml, 2,7 mmol) mediante adición lenta gota a gota. El material se agitó durante 1,5 horas y el producto precipitado se recogió por filtración. El sólido se secó en un horno de vacío, proporcionando el producto deseado en forma de un sólido de color blanco-amarillo claro (515 mg). (M-H)<sup>-</sup> = 304 / 306 m/e.

10 *Etapa 2. Preparación de 5-bromo-3-(4,5-dihidro-oxazol-2-ilamino)-1-metil-1H-piridin-2-ona.*



15 A una solución de 1-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-3-(2-hidroxi-etil)-tiourea (306 mg, 1 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml) se le añadió hidróxido sódico acuoso 2 N (1,25 ml, 2,5 mmol). Con agitación vigorosa, se añadió una solución de cloruro de para-toluenosulfonilo (210 mg, 1,1 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) mediante una adición gota a gota durante 2 minutos. El material se agitó durante 1 hora y después el disolvente y los volátiles se retiraron en el evaporador rotatorio. El resto se recogió en acetato de etilo (25 ml) y agua (15 ml) y se agitó en un embudo de decantación. La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se separaron. El material en bruto se purificó por TLC preparativa, eluyendo con metanol al 7 % en cloruro de metileno para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color verde-gris claro (243 mg). (M + H)<sup>+</sup> = 272 / 274 m/e.

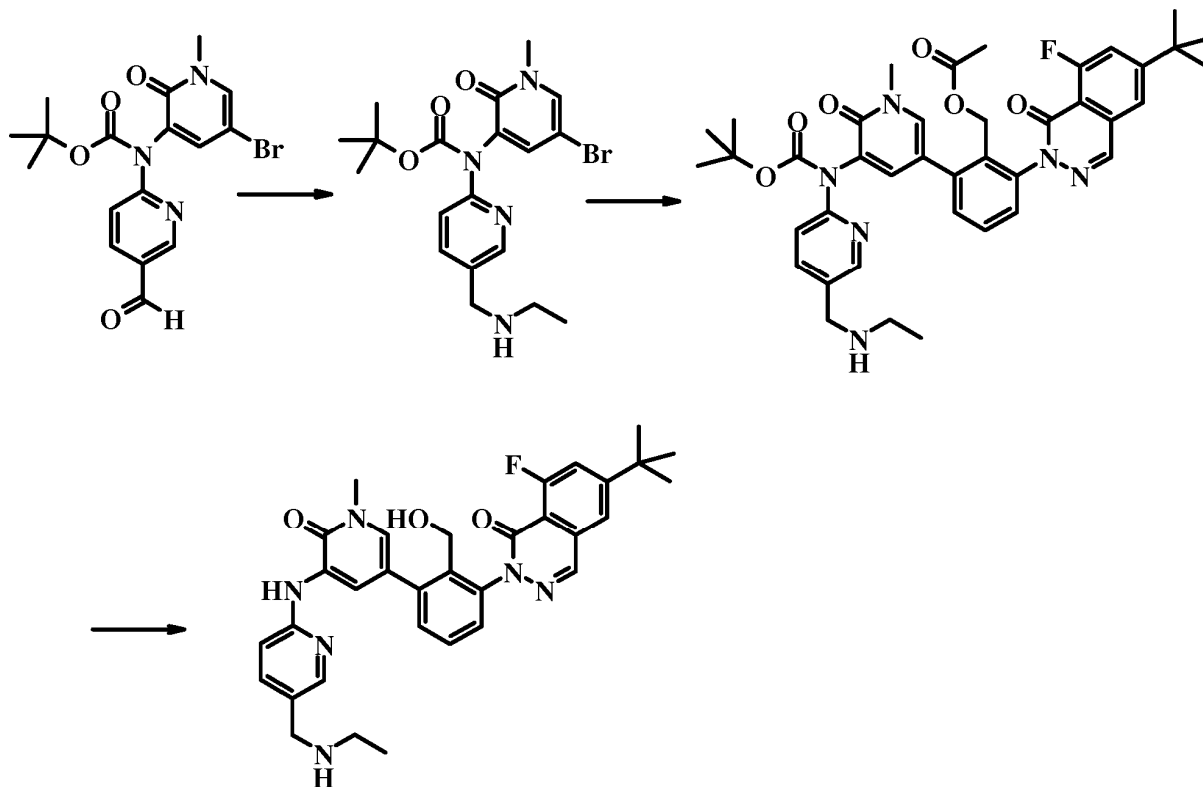
25 *Etapa 3. Preparación de 6-terc-butil-2-{3-[5-(4,5-dihidro-oxazol-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroximetil-fenil}-8-fluoro-2H-ftalazin-1-ona.*



30 Una mezcla de 5-bromo-3-(4,5-dihidro-oxazol-2-ilamino)-1-metil-1H-piridin-2-ona (111 mg, 0,41 mmol), 2-(6-terc-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-bencil éster del ácido acético (201 mg, 0,41 mmol), X-Phos (15 mg, 0,033 mmol) y fosfato potásico tribásico (174 mg, 0,82 mmol) se recogió en *n*-butanol/agua (4:1,8,1 ml) y desgasificó al vacío. Se añadió bis(dibencilidenoacetona) paladio (0) (10 mg, 0,02 mmol) y la mezcla se desgasificó al vacío y después se calentó a 100 °C en una atmósfera de argón. Después de 3 horas el material se enfrió a temperatura ambiente. El material se recogió en diclorometano (40 ml) y agua (40 ml) y se agitó en un embudo de decantación. La fase de diclorometano se recogió y se lavó con una solución de salmuera (40 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con cloruro de metileno (2 x 30 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se separaron. El *n*-butanol residual se retiró en el evaporador de

bomba/rotatorio. La cromatografía (TLC preparativa [3 placas], metanol al 11 %/diclorometano - metanol que contenía 5 % de trietilamina) proporcionó producto semi puro. El material se sometió a cromatografía una segunda vez (TLC preparativa [2 placas], usando metanol al 12 %/diclorometano - metanol que contenía 5 % de trietilamina) lo que proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanquecino (2 mg).  $(M + H)^+ = 518$  m/e; RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1,38 (s, 9 H) 3,56 (s, 3 H) 3,69 - 3,83 (m, 2 H) 4,25 (J=8,5 Hz, 2 H) 4,29 - 4,36 (m, 2 H) 4,65 (m, 1 H) 7,35 - 7,54 (m, 5 H) 7,74 (dd, J = 13,3, 1,7 Hz, 1 H) 7,87 (d, J = 1,7 Hz; 1 H) 8,49 (d, J = 2,6 Hz, 1 H).

Ejemplo 29 (compuesto de referencia).



10

Etapa 1

15 Se añadieron éster *tert*-butilico del ácido (5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-(5-formil-piridin-2-il)-carbámico (50 mg, 1,22 mmol), etanamina (6,12 ml de una solución 2,0 M en THF), triacetoxiborohidruro sódico (649 mg, 3,06 mmol) y ácido acético (147 mg, 2,45 mmol) en un vial para microondas de 20 ml. El vial se tapó y se calentó en un baño de arena a 40 °C (grados centígrados) durante una noche. Los análisis de TLC y CLEM mostraron la reacción estaba incompleta. Se añadieron 6 ml más de etanamina al vial y la reacción se calentó de nuevo a 40 °C (grados centígrados) durante una noche. La reacción se diluyó con DCM y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando metanol al 10 % en DCM para dar 340 mg (63,5 %) de éster *tert*-butilico del ácido (5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-(5-etilaminometil-piridin-2-il)-carbámico.

20

25 Etapa 2

30 Se preparó 2-{5-[*tert*-butoxicarbonil-(5-etilaminometil-piridin-2-il)-amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-6-(6-*tert*-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-bencil éster del ácido acético usando el procedimiento descrito para el compuesto I-15, excepto porque se usó éster *tert*-butilico del ácido (5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-(5-etilaminometil-piridin-2-il)-carbámico en lugar de éster *tert*-butilico del ácido (5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-carbámico. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando un gradiente del 0 % al 20 % de metanol en DCM para dar 220 mg (aproximadamente 78 %) del compuesto deseado con y sin los grupos protectores BOC y de acetato grupos.

35

Etapa 3

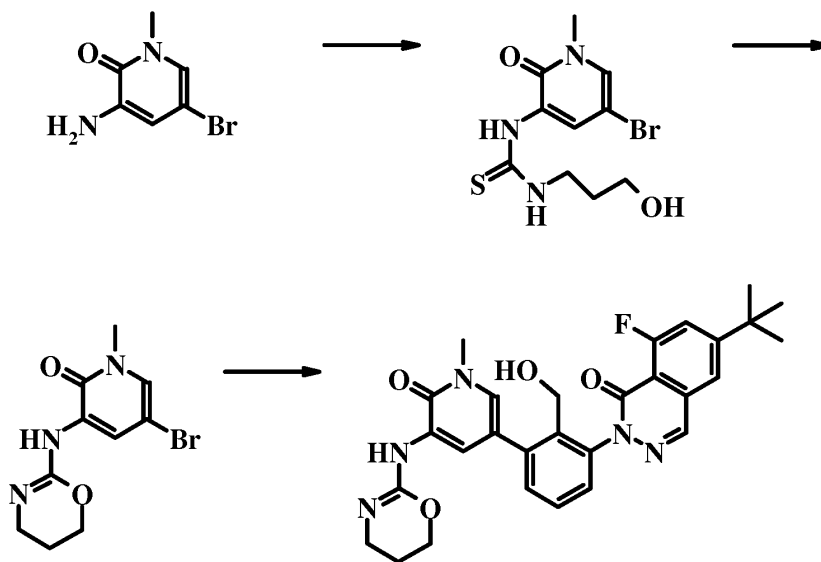
Se preparó 6-*tert*-Butil-2-{3-[5-(5-etilaminometil-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroximetil-fenil}-8-fluoro-2H-ftalazin-1-ona usando el procedimiento descrito para el compuesto I-15, excepto porque el material de partida fue 2-{5-[*tert*-butoxicarbonil-(5-etilaminometil-piridin-2-il)-amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-6-(6-*tert*-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-bencil éster del ácido acético en lugar de

2-(5-{*tert*-butoxicarbonil-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-il]-amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-6-(6-*tert*-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-bencil éster del ácido acético. Los mismos procedimientos de purificación y cristalización se usaron también para dar 27 mg (15,3 %) del compuesto final. EM: (M + H)<sup>+</sup> = 583; PF = 265,0-268,0 °C. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,01 (t, J = 7,07 Hz, 3 H) 1,35 - 1,41 (m, 9 H) 3,54 - 3,63 (m, 5 H) 4,37 (s a, 2 H) 4,55 - 4,64 (m, 1 H) 7,24 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,36 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 7,38 - 7,44 (m, 2 H) 7,50 (d, J = 7,58 Hz, 1 H) 7,52 - 7,58 (m, 1 H) 7,70 - 7,77 (m, 1 H) 7,87 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 8,10 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 8,51 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 8,54 (s, 1 H) 8,63 (d, J = 2,53 Hz, 1 H).

5

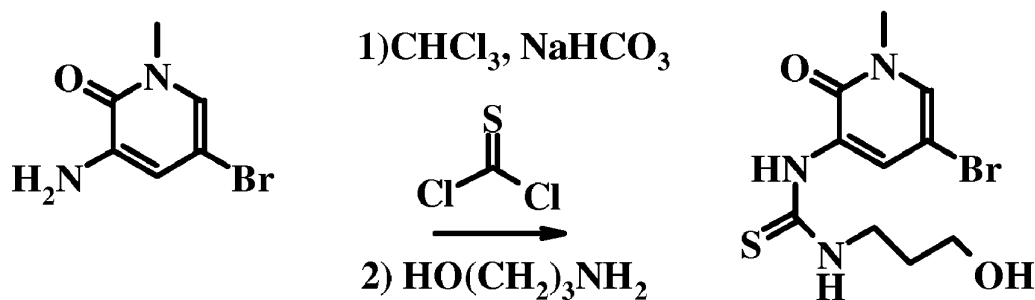
10

Ejemplo 30. 6-*tert*-butil-2-{3-[5-(5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroximetil-fenil}-8-fluoro-2H-ftalazin-1-ona (compuesto de referencia)



Etapa 1 Preparación 1-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-3-(3-hidroxi-propil)-tiourea.

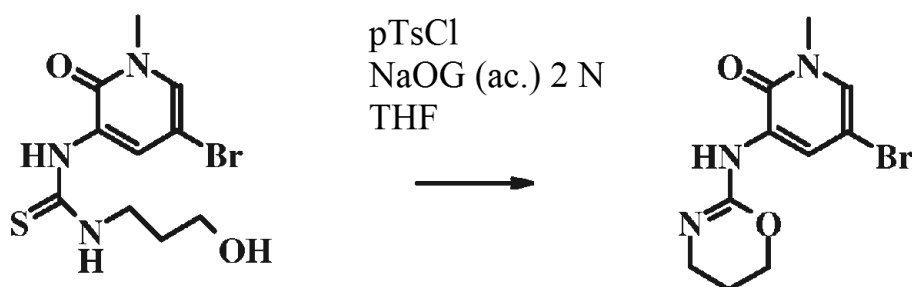
15



Las preparación de este material es análoga a la mostrada en el ejemplo 28, etapa 1 anterior, pero sustituyendo 3-amino-1-propanol por etanolamina.

20

Etapa 2 Preparación de 5-bromo-3-(5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamino)-1-metil-1H-piridin-2-ona

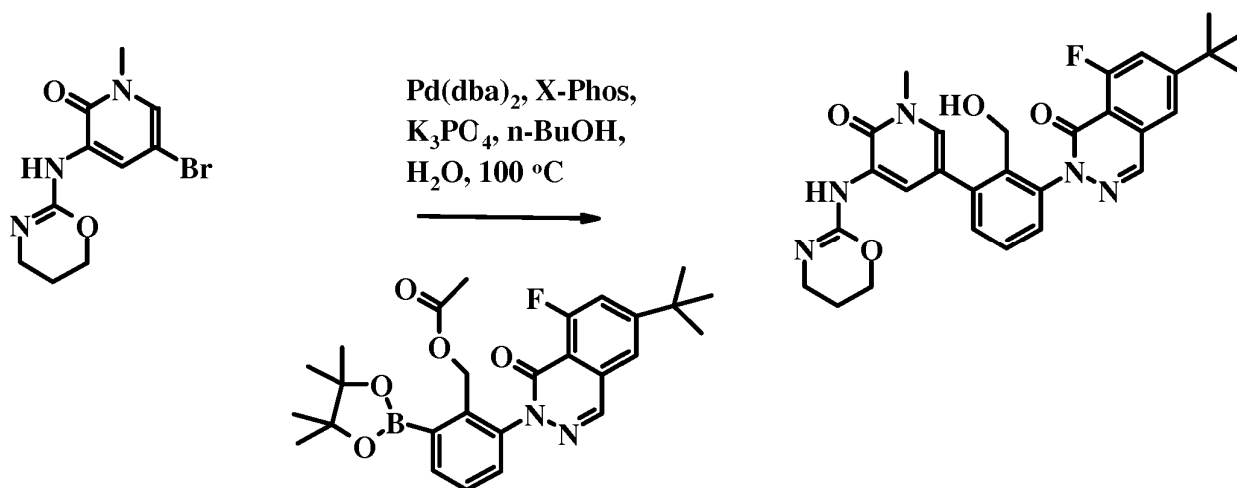


La preparación de este material es análoga a la mostrada en el ejemplo 28, etapa 2 anterior.

**Etapa 3**

5 Preparación de 6-*tert*-butil-2-{3-[5-(5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroximetil-fenil}-8-fluoro-2H-ftalazin-1-ona.

Ejemplo 31 (compuesto de referencia).

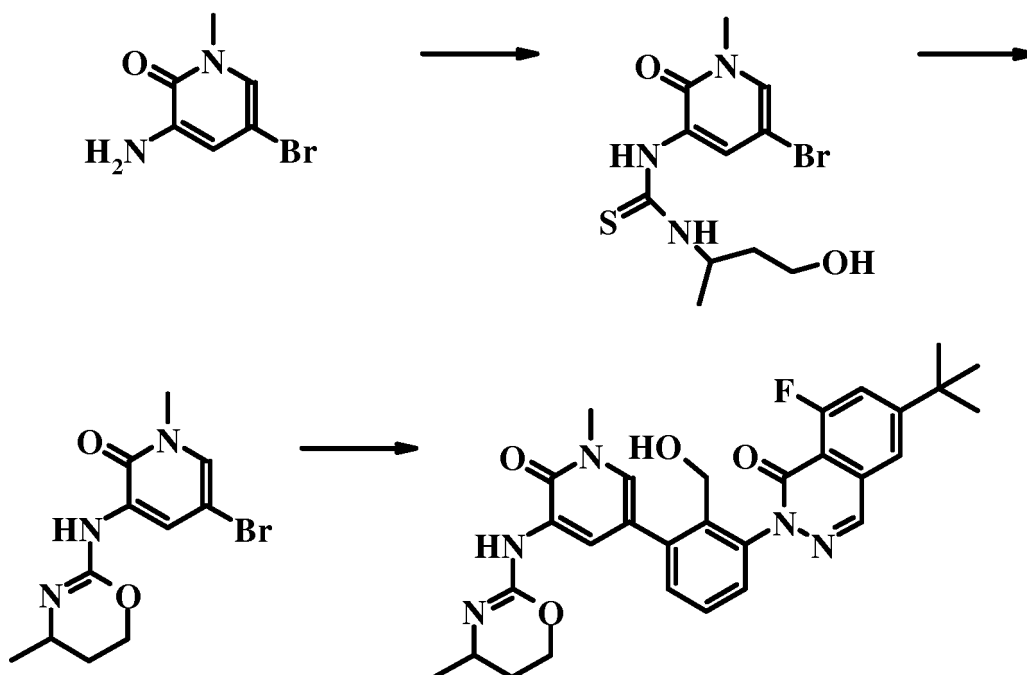


10 Una mezcla de 5-bromo-3-(5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (180 mg, 0,63 mmol),  
 2-(6-*tert*-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-bencil éster del ácido  
 15 acético (300 mg, 0,61 mmol), X-Phos (24 mg, 0,05 mmol) y fosfato potásico tribásico (260 mg, 1,22 mmol) se recogió  
 en *n*-butanol/agua (4:1, 8,1 ml) y se desgasificó al vacío. Se añadió bis(dibencilidenoacetona) paladio (0) (15 mg,  
 0,026 mmol) y la mezcla se desgasificó al vacío y después calentó a 100 °C en una atmósfera de argón. Después de  
 20 50 minutos, el material se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se puso en un evaporador rotatorio/bomba y el  
 disolvente se destiló. El material se recogió en acetato de etilo (40 ml) y agua (40 ml) y se agitó en un embudo de  
 decantación. La fase orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las  
 25 fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron y se separaron. La cromatografía (TLC  
 preparativa: usa placas de alta capacidad de 38 cm x 20 cm - carga sobre la base de 20 cm y se ejecuta a  
 aproximadamente 30 cm de altura [3 placas], eluida con metanol al 12 %/diclorometano-[metanol contiene 5 % de  
 trietilamina]) proporcionó 55 mg de producto semi-puro. El material se trituró en diclorometano caliente en hexano  
 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido cristalino de color blanquecino (44 mg). (M + H)<sup>+</sup> = 532  
 m/e; RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,43 (s, 9 H) 1,86 - 1,94 (m, 2 H) 3,44 (t, J = 5,8 Hz, 2 H) 3,66 (s, 3  
 H) 3,75 - 3,86 (m, 1 H) 4,26 (t, J = 5,5 Hz, 2 H) 4,32 - 4,39 (m, 2 H) 7,33 (dd, J = 6,04, 3,40 Hz, 1 H) 7,37 (d, J = 2,27 Hz,  
 1 H) 7,48 - 7,52 (m, 2 H) 7,51 - 7,53 (m, 1 H) 7,55 (s, 1H) 8,27 (d, J = 2,6 Hz, 1 H) 8,32 (d, J = 23 Hz, 1 H).

Ejemplo 32 (compuesto de referencia).

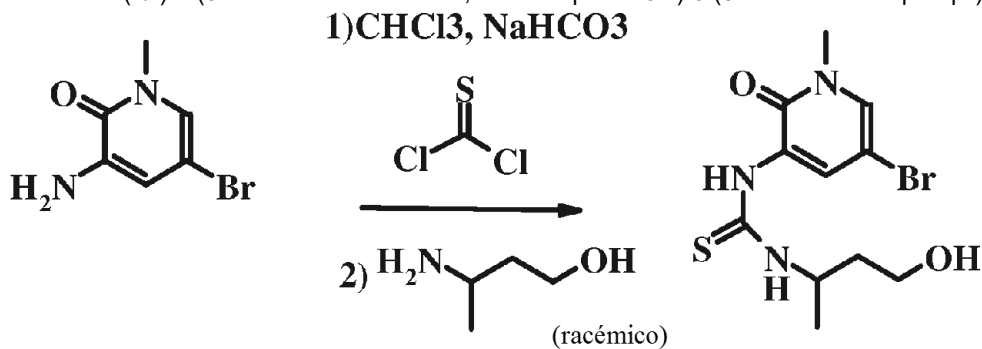
30 A una solución de 6-*tert*-butil-8-fluoro-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-  
 ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona (35303-138) (240 mg, 385 μmol, Eq: 1,00) se le añadió  
 m-CPBA (83 mg, a ~77 % aproximadamente 1 mmol, 1,0 equiv.). La reacción se agitó durante una noche a ta. La  
 mezcla se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con NaOH 1,0 N. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó  
 35 sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para proporcionar un sólido mixto con un poco de material verde oscuro  
 presente. Se disolvió en una cantidad mínima de metanol, se diluyó con cloruro de metileno y se cargó en una  
 columna. La purificación por cromatografía ultrarrápida (de cloruro de metileno puro a 90:10:0,1 de cloruro de  
 metileno:metanol: hidróxido de amonio) proporcionó 85 mg de producto limpio después de retirar el disolvente. CLEM  
 M+1 = 643).

Ejemplo 33 (compuesto de referencia).



5 Este ejemplo ilustra la síntesis de "(+/-)-6-*tert*-butil-8-fluoro-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-2H-ftalazin-1-ona".

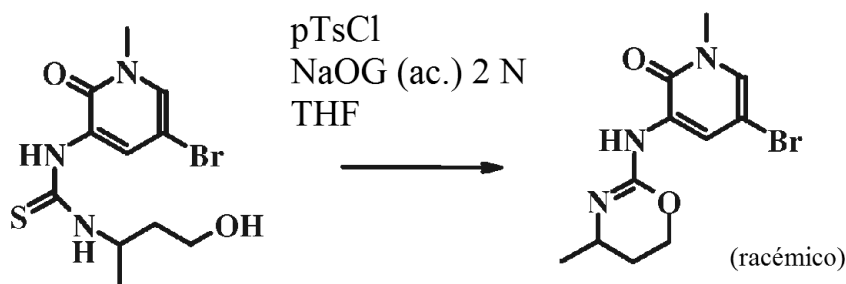
*Etapa 1* Preparación de (+/-)-1-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-3-(3-hidroxi-1-metil-pro-pil)-tiurea.



10 Las preparación de este material es análoga a la mostrada en el ejemplo 28, etapa 1 anterior, pero sustituyendo (+/-)-3-amino-butan-1-ol por etanolamina.

15 *Etapa 2*

Preparación de (+/-)-5-bromo-1-metil-3-(4-metil-5,6-dihidro-4H-[1,3]oxazin-2-ilamino)-1H-piridin-2-ona.



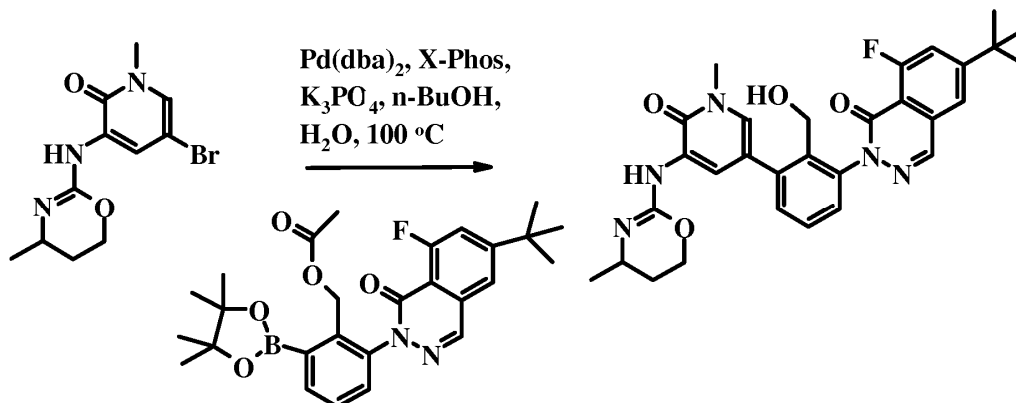
20 La preparación de este material es análoga a la mostrada en el ejemplo 28, etapa 2 anterior.



Etapa 3 Preparación de (+/-)-6-*tert*-Butil-8-fluoro-2-{2-hidroxi-3-[1-metil-5-(4-metil-5,6-dihidro-4H-(1,3)oxazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-2H-ftalazin-1-ona.

Ejemplo 34 (compuesto de referencia).

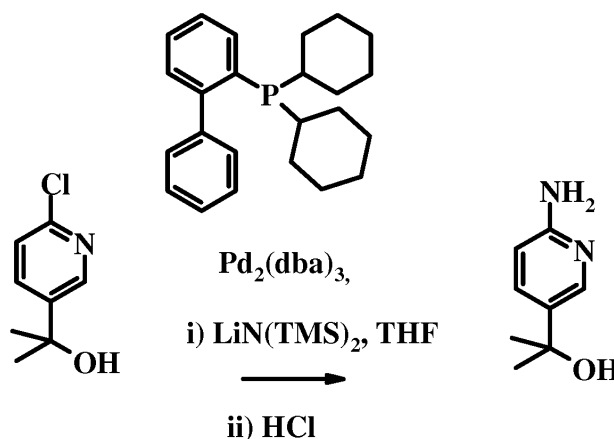
5



La preparación de este material es análoga a la mostrada en el ejemplo 29, etapa 3 anterior.  $(\text{M} + \text{H})^+ = 546 \text{ m/e}$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  ppm 1,21 (d, J = 6,6 Hz, 3 H) 1,42 (s, 9 H) 1,53 - 1,67 (m, 1 H) 1,89 - 1,98 (m, 1 H) 3,51 - 3,59 (m, 1 H) 3,65 (s, 3 H) 4,15 - 4,23 (m, 1 H) 4,26 - 4,32 (m, 1 H) 4,38 (s a, 2 H) 7,32 - 7,51 (m, 1 H) 7,44 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 7,48 - 7,53 (m, 3 H) 7,55 (s, 1H) 7,56 - 7,70 (m, 1 H) 8,28 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 8,40 (d, J = 2,02 Hz, 1 H).

10

Ejemplo 35 (compuesto de referencia).



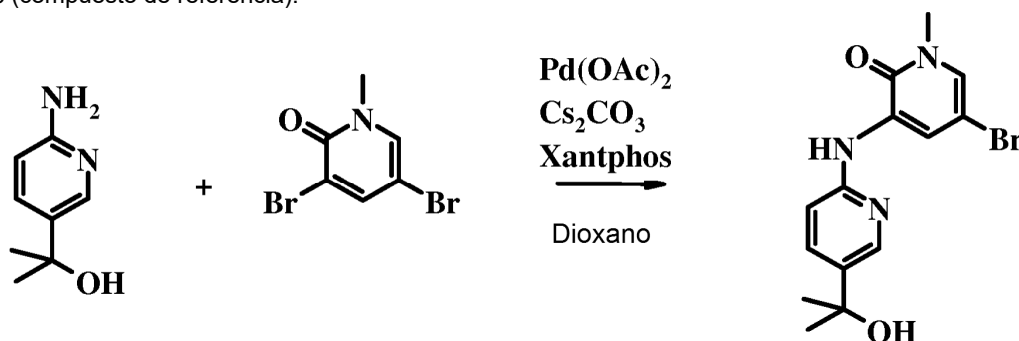
15

En un vial de reacción de tubo de cierre hermético secado a la llama, en una atmósfera de argón, se añadió 2-(6-cloro-piridin-3-il)-propan-2-ol (750 mg, 4,375 mmol), 2-(diciclohexilfosfino)-bifenilo (307 mg, 0,875 mmol) y después se añadió  $\text{LiN}(\text{TMS})_2$  (1 M en THF, 13,5 ml, 13,5 mmol). El tubo se cerró herméticamente y se calentó hasta 90 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción oscura después se diluyó con EtOAc (10 ml). Se añadió con agitación HCl (2 M) (10 gotas). Después, la mezcla de reacción se concentró y se cargó en una columna de separación ISCO y se eluyó con MeOH al 5 %/(1/1 de EtOAc/Hexano) para proporcionar 2-(6-Amino-piridin-3-il)-propan-2-ol en forma de un sólido (635 mg, rendimiento 95 %).

20

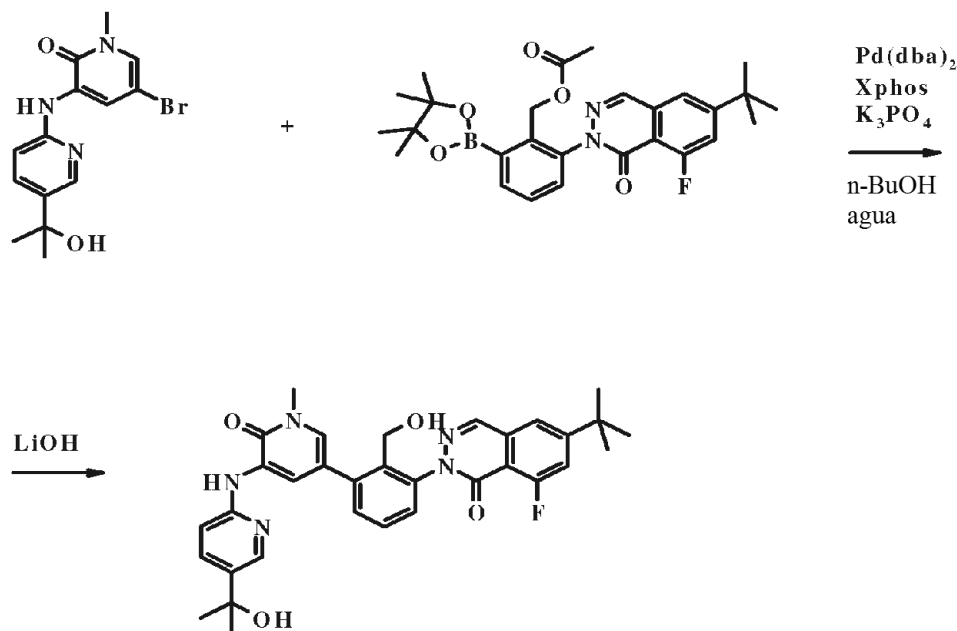
Ejemplo 36 (compuesto de referencia).

25



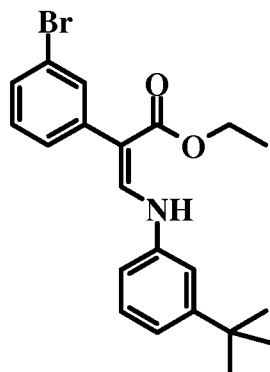
En un vial de reacción de tubo de cierre hermético secado a la llama, se disolvió 2-(6-amino-piridin-3-il)-propan-2-ol (530 mg, 3,484 mmol) en dioxano anhidro (13 ml). Después se añadieron 3,5-dibromo-1-metil-1H-piridin-2-ona (1,022 g, 3,83 mmol),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (3,4 g, 10,45 mmol) y Xantphos (0,2 g, 0,3482 mmol). Se burbujeó argón a través durante 15 min antes de añadir  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (39 mg, 0,1742 mmol). El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C. La reacción se mantuvo a esa temperatura durante 6 h. Después, la reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y se filtró a través de celite. La torta de filtro se lavó con EtOAc (3 x 10 ml). El filtrado combinado se concentró y se purificó en una columna de separación ISCO con MeOH al 5-10 % en 1/1 de EtOAc/Hexano para proporcionar 5-bromo-3-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-1H-piridin-2-ona (710 mg, rendimiento 60 %) en forma de un sólido de color verde.

Ejemplo 37 (compuesto de referencia).

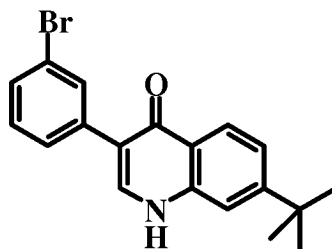


En un vial de reacción para microondas, se añadió 5-bromo-3-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-1H-piridin-2-ona (68,4 mg, 0,2024 mmol) y boronato (100 mg, 0,2024 mmol) junto con  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (86 mg, 0,4048 mg), xphos (9,6 mg, 0,02024 mmol) en *n*-butanol (2,5 ml) y agua (0,5 ml). Se burbujeó argón a través durante 15 min y después se añadió  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (6 mg, 0,01012 mmol). El tubo se cerró herméticamente y se calentó la reacción a 100 °C. La reacción se mantuvo a esa temperatura durante 2 h. El análisis de CLEM mostró que la reacción de acoplamiento se había realizado y se formaron la mezcla de producto final y su acetato. La mezcla de reacción de color rojo se diluyó con MeOH (5 ml). Se añadió una solución de monohidrato de LiOH (84 mg, 10 equiv.) en 1 ml de agua y la reacción se dejó en agitación a ta durante 3 h. El análisis de CLEM mostró que la hidrólisis de acetato estaba completa. Después, se retiró MeOH mediante evaporación rotatoria. Después, el residuo se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). La fase orgánica combinada se concentró y se purificó sobre una columna de gel de sílice con MeOH al 5-10 % en 1/1 de EtOAc/Hexano para dar el producto 60 mg. La recristalización en EtO*i*Pr y hexano produjo 6-*tert*-butil-8-fluoro-2-(2-hidroximetil-3-[5-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil)-2H-ftalazin-1-ona en forma de un cristal de color pardo claro 40 mg. Pf: 200,0-205,0 °C. EM (E-nebulización): 584 (M+1); RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  1,4 (s, 9H, t-Bu), 1,55 (s, 6H, 2Me), 3,7 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 4,4 (d, 2H, O-CH<sub>2</sub>), 6,8 (d, 1H), 7,35 (dd, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,5-7,6 (m, 4H), 7,9 (a, 1H, NH), 8,3 (d, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,7 (d, 1H).

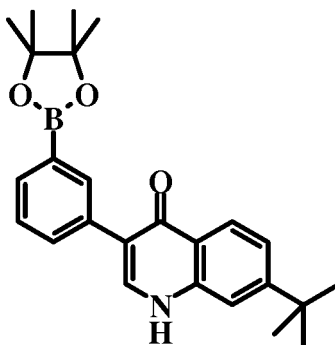
Ejemplo 38. Éster etílico del ácido 2-(3-bromo-fenil)-3-(3-*t*-butil-fenilamino)-acrílico (compuesto de referencia)



- 5 Se disolvió éster bencílico del ácido (3-bromo-fenil)-acético (1 g, 4,12 mmol) en formiato de etilo (8 ml, 99 mmol). Se añadió hidruro de sodio (60 %, 660 mg, 16,5 mmol). Después de agitar durante una noche, esto se inactivó con HCl ac. 2 M. Esto se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con agua, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío.
- 10 Este material (0,65 g) y 3-*t*-butil-anilina (0,37 ml, 2,48 mmol) se agitaron en 1 ml de etanol durante 18 horas. Este se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (elusión en gradiente de acetato de etilo del 5 al 20 %/hexanos) para producir éster etílico del ácido 2-(3-bromo-fenil)-3-(3-*t*-butil-fenilamino)-acrílico (0,5 mg). EM (IEN) 402 (M + H)<sup>+</sup>.
- 15 Ejemplo 39. 3-(3-bromo-fenil)-7-*terc*-butil-1H-quinolin-4-ona (compuesto de referencia)



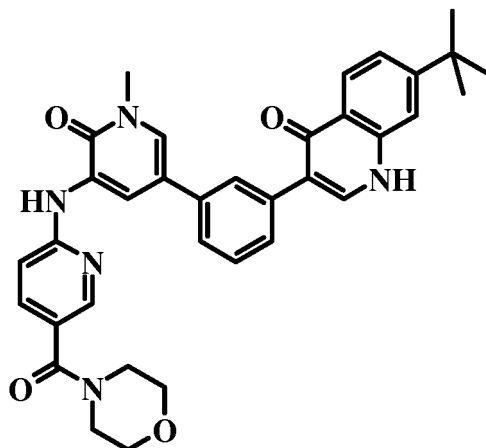
- 20 A éster etílico del ácido 2-(3-bromo-fenil)-3-(3-*terc*-butil-fenilamino)-acrílico (151 mg, 0,388 mmol) se le añadieron 10 g de ácido polifosfórico. La mezcla resultante se calentó a 140 °C durante 90 minutos. Se añadieron 80 ml de agua. La mezcla se agitó durante 40 minutos. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua y se secó al aire durante 3 días para producir 3-(3-bromo-fenil)-7-*terc*-butil-1H-quinolin-4-ona (123 mg, 0,345 mmol). EM (IEN) 356 (M + H)<sup>+</sup>.
- 25 Ejemplo 40. 7-*terc*-Butil-3-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1.3.2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-quinolin-4-ona (compuesto de referencia)



- 30 Se depositaron 3-(3-bromo-fenil)-7-*terc*-butil-1H-quinolin-4-ona (119 mg, 0,334 mmol), bis(pinacolato)diboro (102 mg, 0,401 mmol) y acetato potásico (98 mg, 1,0 mmol) en un recipiente cerrado herméticamente con 2 ml de DMSO. Se burbujeó argón a través de la mezcla durante 1 minuto. Se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (8,0 mg, 0,0098 mmol). Se burbujeó argón a través de la mezcla durante un minuto y la tapa se selló firmemente. La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 18 horas antes de repartirse entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó

sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (elusión en gradiente acetato de etilo del de 25 al 50%/hexanos) para producir 7-*terc*-Butil-3-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-quinolin-4-ona (77 mg, 0,19 mmol). EM (IEN) 404,1 (M + H)<sup>+</sup>.

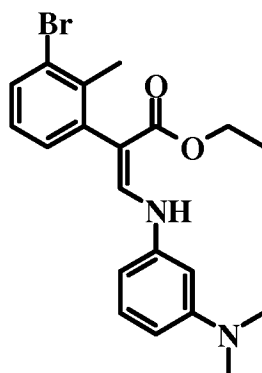
- 5 Ejemplo 41. Preparación del compuesto II-1: 7-*terc*-Butil-3-(3-{1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-1H-quinolin-4-ona (compuesto de referencia)



II-1

- 10 Una solución de 5-bromo-1-metil-3-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1H-piridin-2-ona (19 mg, 0,050 mmol), 7-*terc*-Butil-3-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-quinolin-4-ona (20 mg, 0,05 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (6,0 mg, 0,0052 mmol) y carbonato sódico (16 mg, 0,15 mmol) en 2 ml de 1,2-dimetoxietano y 1 ml de agua se sometió a microondas a 170 °C durante 12,5 minutos. La mezcla resultante se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de
- 15 magnesio anhidro, se concentró al vacío y se purificó por TLC preparativa (metanol al 5%/diclorometano) para producir 7-*terc*-butil-3-(3-{1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-1H-quinolin-4-ona (5,7 mg, 0,0085 mmol). EM (IEN) 590,1 (M + H)<sup>+</sup>.

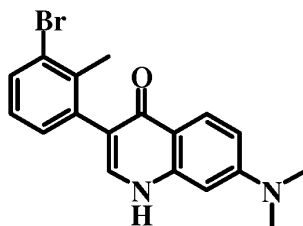
- 20 Ejemplo 42. Éster etílico del ácido 2-(3-bromo-2-metil-fenil)-3-(3-dimetilamino-fenilamino)-acrílico (compuesto de referencia)



- 25 Se disolvió éster bencílico del ácido (3-bromo-2-metil-fenil)-acético (421 mg, 1,32 mmol) en formiato de etilo (2,5 ml, 31 mmol). Se añadió hidruro sódico (95 %, 67 mg, 2,6 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, esto se inactivó con HCl ac. 1 M. Esto se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con agua, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío.

- 30 Una porción de este material y N,N-dimetil-benceno-1,3-diamina (96 mg, 0,70 mmol) se agitaron en 1 ml de etanol durante 18 horas. Esto se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (elusión en gradiente de acetato de etilo del 5 al 20%/hexanos) para producir éster etílico del ácido 2-(3-bromo-2-metil-fenil)-3-(3-dimetilamino-fenilamino)-acrílico (164 mg, 0,407 mmol). EM (IEN) 405,0 (M + H)<sup>+</sup>.

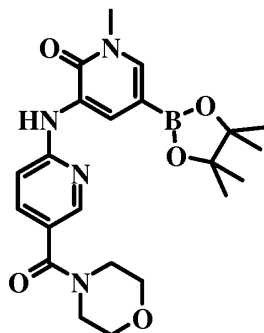
Ejemplo 43. 3-(3-bromo-2-metil-fenil)-7-dimetilamino-1H-quinolin-4-ona (compuesto de referencia)



5 A éster etílico del ácido 2-(3-bromo-2-metil-fenil)-3-(3-dimetilamino-fenilamino)-acrílico (100 mg, 0,248 mmol) se le añadieron 4 g de ácido polifosfórico. Esto se agitó a 140 °C durante 10 minutos. Se añadieron 50 ml de agua y la mezcla se agitó. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua. El filtrado se extrajo con una solución al 10 % de metanol/diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo resultante se combinó con el precipitado y se purificó por cromatografía ultrarrápida (elusión en gradiente de metanol del 2 al 5 %/diclorometano) para producir 3-(3-bromo-2-metil-fenil)-7-dimetilamino-1H-quinolin-4-ona (22 mg, 0,062 mmol). EM (IEN) 357,0 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 44. 1-Metil-3-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona (compuesto de referencia)

15

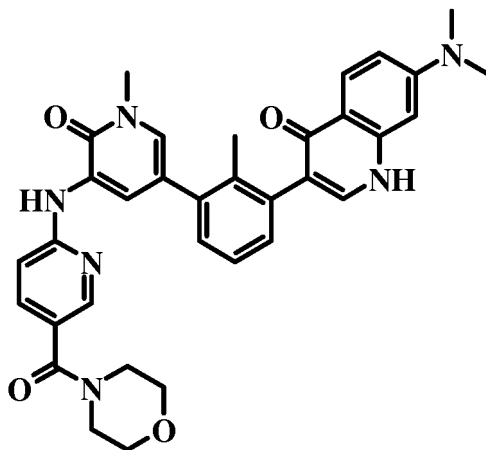


20 Se disolvieron 5-bromo-1-metil-3-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1H-piridin-2-ona (1,00 g, 2,55 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,94 g, 7,64 mmol), acetato potásico (750 mg, 7,64 mmol), 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (121 mg, 0,254 mmol) y bis(di-bencilidinoacetona)paladio (0) (73 mg, 0,13 mmol) en 15 ml de 1,4-dioxano desgasificado. El espacio de cabeza del recipiente se evacuó y se cargó de nuevo con argón 5 veces. Esto se calentó a 110 °C durante 3 horas. Esto se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (elusión en gradiente de metanol del 2 al 8 %/diclorometano) para producir 1-metil-3-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona (0,798 g, 1,81 mmol). EM (IEN) 441,2 (M + H)<sup>+</sup>.

25

Ejemplo 45. Preparación del compuesto II-2: 7-dimetilamino-3-(2-metil-3-[1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil)-1H-quinolin-4-ona (compuesto de referencia)

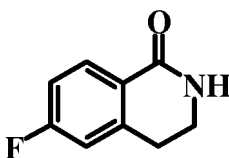
30



II-2

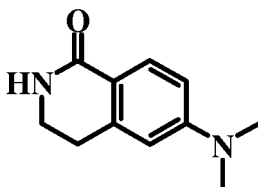
5 A metil-3-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]di-oxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona (27 mg, 0,062 mmol), 3-(3-bromo-2-metil-fenil)-7-di-metilamino-1H-quinolin-4-ona (22 mg, 0,062 mmol), fosfato potásico (26 mg, 0,12 mmol), 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenilo (1,7 mg, 0,0036 mmol) y bis-(dibencilidinoacetona)paladio (0) (1,0 mg, 0,0018 mmol) se le añadieron 4 ml de 1:3 de agua/n-butanol desgasificado. El espacio de cabeza del recipiente se evacuó y se cargó de nuevo con argón 4 veces. Esto se calentó a 100 °C durante 1 hora. Esto se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró al vacío y se purificó por TLC preparativa (metanol al 5 %/diclorometano) para producir 7-di-metilamino-3-(2-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-1H-quinolin-4-ona (14 mg, 0,024 mmol). EM (IEN) 591,1 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 46. 6-fluoro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto de referencia).



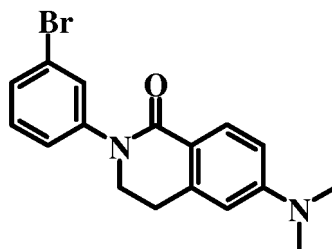
15 A una solución de trifosgeno (0,85 g, 2,9 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió una solución de 3-fluorofenetilamina (1 g, 7,2 mmol) en DCM (5 ml), seguido de la adición gota a gota de TEA (1,4 g, 14,4 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 2 h, después se filtró a través de una capa de Celite y se lavó con DCM. Después, el filtrado se añadió en una suspensión de AlCl<sub>3</sub> (3,8 g, 28,8 mmol) en DCM (25 ml) a 0 °C. La solución resultante se dejó calentar a TA y se agitó durante 16 h. La reacción se interrumpió con agua (15 ml) y después HCl al 10 % (5 ml). La capa orgánica se recogió mediante separación de fases y la capa acuosa se extrajo con DCM. La capa de DCM combinada se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico y una solución de salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 50 %/hexanos) para proporcionar 6-fluoro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (0,75 g, rendimiento del 63 %). EM (IEN) 166,1 (M + H)<sup>+</sup>.

25 Ejemplo 47. 6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto de referencia)



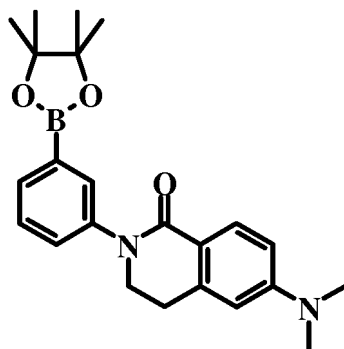
30 Se depositó 6-fluoro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (1,56 g, 9,45 mmol) en un recipiente cerrado herméticamente con 25 ml de dimetilamina al 33 % en etanol. Esto se calentó a 150 °C durante 7 horas. La solución resultante se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (elusión con acetato de etilo) para producir 6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (787 mg, 4,14 mmol). EM (IEN) 191,1 (M + H)<sup>+</sup>.

35 Ejemplo 48. 2-(3-bromo-fenil)-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto de referencia)



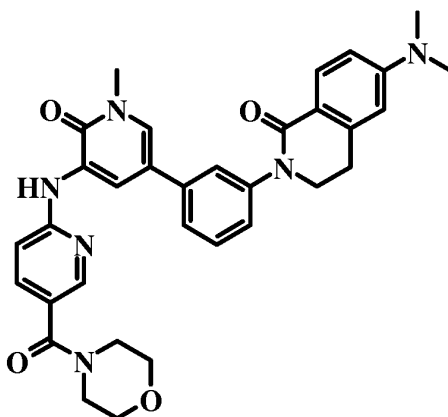
40 Se depositaron 6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (762 mg, 4,01 mmol), yoduro cuproso (153 mg, 0,802 mmol) y carbonato potásico (554 mg, 4,01 mmol) en un recipiente de tipo hermético. Se añadieron 6 ml de DMSO y 1,3-dibromobenceno (1,89 g, 8,01 mmol). Se burbujeó argón a través de la mezcla durante 2 minutos y la tapa se cerró firmemente. Esto se calentó a 150 °C durante 24 horas. Se añadió yoduro cuproso (153 mg, 0,802 mmol) y la mezcla se calentó a 150 °C durante 24 horas más. Esto se diluyó con diclorometano y se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se repartió entre diclorometano e hidróxido de amonio ac. al 5 %. La capa de diclorometano se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (elusión en gradiente de acetato de etilo del 25 al 100 %/hexanos) para producir 2-(3-bromo-fenil)-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (939 mg, 2,72 mmol). EM (IEN) 345,0 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 49. 6-dimetilamino-2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto de referencia)



5 Se depositaron 2-(3-bromo-fenil)-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (163 mg, 0,472 mmol), bis(pinacolato)diboro (144 mg, 0,567 mmol) y acetato potásico (138 mg, 1,42 mmol) en un recipiente cerrado herméticamente con 2 ml de DMSO. Se burbujeó argón a través de la mezcla durante 1 minuto. Se añadió complejo de  
10 [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (12 mg, 0,015 mmol). Se continuó burbujeando argón a través de la mezcla durante un minuto más y la tapa se cerró firmemente. Esto se calentó a 80 °C durante 18 horas. Esto se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 30 %/hexanos) para producir 6-dimetilamino-2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (137 mg, 0,349 mmol). EM (IEN) 393,2 (M + H)<sup>+</sup>.

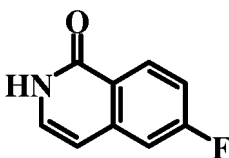
15 Ejemplo 50. Preparación del compuesto I-1\*: 6-dimetilamino-2-(3-{1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto de referencia)



I-1\*

20 Se calentaron a 170 °C 5-bromo-1-metil-3-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1H-piridin-2-ona (67 mg, 0,17 mmol), 6-dimetilamino-2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (67 mg, 0,17 mmol), tetraquis(tiifenilfosfina)paladio (0) (20 mg, 0,017 mmol) y carbonato sódico (54 mg, 0,51 mmol) en 2 ml 1,2-dimetoxietano y 1 ml de agua durante 12,5 minutos en el microondas. La mezcla resultante se repartió entre  
25 acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (elusión en gradiente de metanol del 2 al 5 %/diclorometano) para producir 6-dimetilamino-2-(3-{1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (40 mg, 0,069 mmol). EM (IEN) 579,2 (M + H)<sup>+</sup>.

30 Ejemplo 51. 6-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto de referencia)

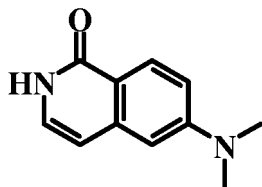


35 Se disolvió 6-fluoro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (149 mg, 0,903 mmol) en 3 ml de 1,4-dioxano. Se burbujeó argón a través de esta solución durante 1 minuto y se añadió 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona (205 mg, 0,903 mmol).

Esto se calentó a 100 °C durante 24 horas. La mezcla resultante se repartió entre acetato de etilo e hidróxido sódico ac.1 M. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 50 %/hexanos) para producir 6-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (54 mg, 0,33 mmol). EM (IEN) 164,1 (M + H)<sup>+</sup>

5

Ejemplo 52. 6-dimetilamino-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto de referencia)

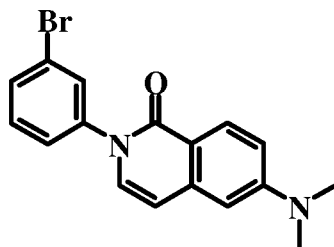


Se depositó 6-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (54 mg, 0,33 mmol) en un tubo cerrado herméticamente con 5 ml de dimetilamina al 33 % en etanol. Esto se calentó a 150 °C durante 3,5 horas. Esto se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (elusión en gradiente de acetato de etilo del 50 al 100 %/hexanos) para producir 6-dimetilamino-2H-isoquinolin-1-ona (39 mg, 0,21 mmol). EM (IEN) 189,1 (M + H)<sup>+</sup>.

10

Ejemplo 53. 2-(3-bromo-fenil)-6-dimetilamino-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto de referencia)

15

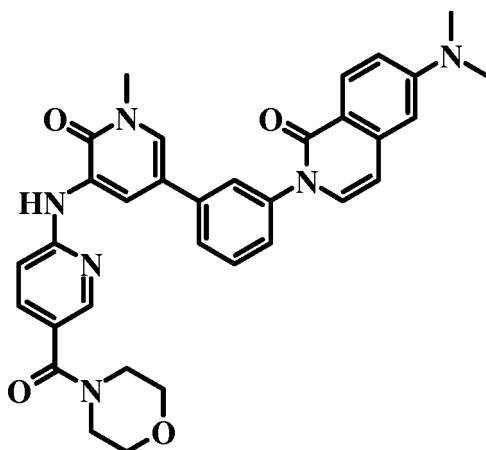


20

Se depositaron 6-dimetilamino-2H-isoquinolin-1-ona (39 mg, 0,21 mmol), yoduro cuproso (8,0 mg, 0,041 mmol) y carbonato potásico (29 mg, 0,21 mmol) en un recipiente cerrado herméticamente. Se añadieron 3 ml de DMSO y de 1,3-dibromobenceno (98 mg, 0,42 mmol). Se burbujeó argón a través de la mezcla durante 2 minutos y la tapa se cerró firmemente. Esto se calentó a 150 °C durante 5 horas. La mezcla resultante se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 25 %/hexanos) para producir 2-(3-bromo-fenil)-6-dimetilamino-2H-isoquinolin-1-ona (45 mg, 0,13 mmol). EM (IEN) 345,0 (M + H)<sup>+</sup>.

25

Ejemplo 54. Preparación del compuesto III-1: 6-dimetilamino-2-(3-{1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto de referencia)



III-1

30

A 1-metil-3-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona (58 mg, 0,13 mmol), 2-(3-bromo-fenil)-6-dimetilamino-2H-isoquinolin-1-ona (45 mg, 0,13 mmol), fosfato potásico (56 mg, 0,26 mmol), 2-(dodiclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (3,7 mg, 0,0078 mmol) y bis(dibencilidinoacetona)paladio (0) (2,2 mg, 0,0038 mmol) se le añadieron 4 ml de 1:3 de agua/*n*-butanol desgasificado. El espacio de cabeza del recipiente se evacuó y se cargó de nuevo con argón 4 veces. Esto se calentó a 100 °C durante 2 horas. Esto se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con

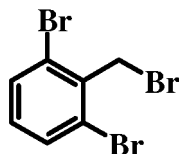
35



salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró al vacío y se purificó por TLC preparativa (metanol al 5 %/diclorometano) para producir 6-dimetilamino-2-(3-{1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona (45 mg, 0,078 mmol). EM (IEN) 577,1 (M + H)<sup>+</sup>.

5

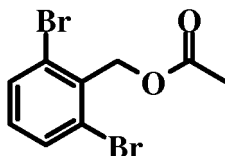
Ejemplo 55. 1,3-Dibromo-2-bromometil-benceno (compuesto de referencia)



10 Se disolvió 2,6-dibromotolueno (2,50 g, 10,0 mmol) en 20 ml de tetracloruro de carbono. Se añadió N-bromosuccinimida (1,87 g, 10,5 mmol), seguido de peróxido de benzoílo (73 mg, 0,30 mmol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 90 minutos. Se añadieron 50 ml éter de petróleo. Esto se filtró y se concentró al vacío para producir 1,3-dibromo-2-bromometil-benceno (3,52 g, 10,7 mmol). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,83 (s, 3H), 7,02 (t, J = 8 Hz, 1H), and 7,55 (d, J = 8 Hz, 2H).

15

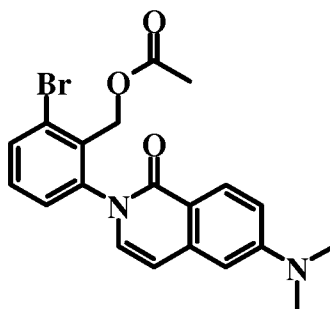
Ejemplo 56. 2,6-Dibromo-bencilo éster del ácido acético



20 A 1,3-dibromo-2-bromometil-benceno (3,35 g, 10,2 mmol) se le añadieron acetato potásico (4,00 g, 40,8 mmol) y 25 ml de N,N-dimetilformamida. Esto se calentó a 70 °C durante 20 minutos. La mezcla resultante se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con agua, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (elusión en gradiente de acetato de etilo del 0 al 0 %/hexanos) para producir 2,6-dibromo-bencilo éster del ácido acético (1,92 g, 6,23 mmol). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2,12 (s, 3H), 5,42 (s, 2H), 7,08 (t, J = 8 Hz, 1H), and 7,58 (d, J = 8 Hz, 2H).

25

Ejemplo 57. 2-Bromo-6-(6-dimetilamino-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-bencilo éster del ácido acético (compuesto de referencia)

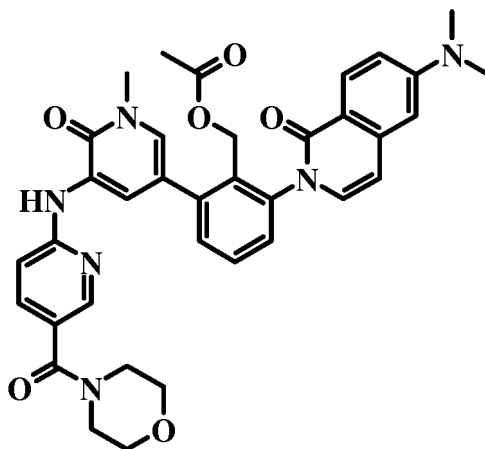


30

35 Se depositaron 6-dimetilamino-2H-isoquinolin-1-ona (50 mg, 0,27 mmol), 2,6-dibromo-bencilo éster del ácido acético (164 mg, 532 mmol), yoduro cuproso (10 mg, 0,053 mmol) y carbonato potásico (37 mg, 0,27 mmol) en un recipiente cerrado herméticamente. Se añadieron 3 ml de DMSO. Se burbujeó argón a través de la mezcla durante 2 minutos y la tapa se cerró firmemente. Esto se calentó a 150 °C durante 5 horas. La mezcla resultante se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (elusión en gradiente de acetato de etilo del 30 al 30 %/hexanos) para producir 2-bromo-6-(6-dimetilamino-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-bencilo éster del ácido acético (48 mg, 0,12 mmol). EM (IEN) 417,0 (M + H)<sup>+</sup>.

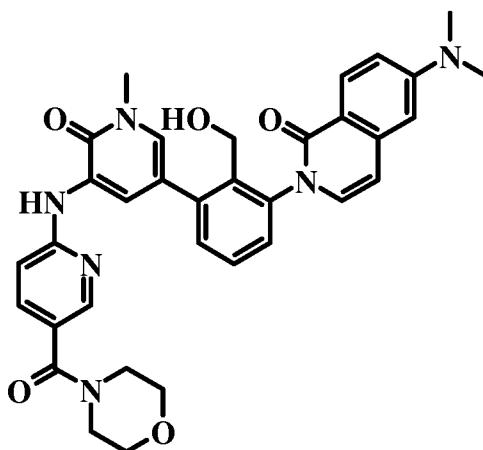
40

Ejemplo 58. 2-(6-Ddimetilamino-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-6-{1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-bencil éster del ácido acético (compuesto de referencia)



5 A 1mMetil-3-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)- 1H-piridin-2-ona (43 mg, 0,097 mmol), 2-bromo-6-(6-dimetilamino-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-bencil éster del ácido acético (40 mg, 0,097 mmol), fosfato potásico (41 mg, 0,19m mol), 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenilo (2,7 mg, 0,0057 mmol) y bis(dibencilidinoacetona)paladio (0) (1,6 mg, 0,0028 mmol) se les añadieron 4 ml de 1:3 de  
 10 agua/n-butanol desgasificado. El espacio de cabeza del recipiente se evacuó y se cargó de nuevo con argón 4 veces. Esto se calentó a 100 °C durante 110 minutos. Esto se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (elusión en gradiente de metanol del 2 al 5%/diclorometano) para producir  
 15 2-(6-dimetilamino-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-6-{1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-bencil éster del ácido acético (33 mg, 0,051 mmol). EM (IEN) 649,2 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 59. Preparación del compuesto III-3: 6-dimetilamino-2-(2-hidroxi-3-{1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto de referencia)

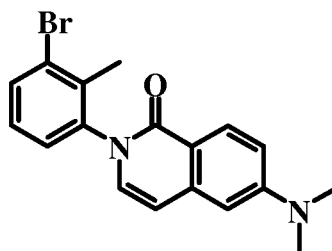


III-3

20 A 2-(6-dimetilamino-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-6-{1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-bencil éster del ácido acético (29 mg, 0,045 mmol) en 2 ml de tetrahidrofurano, 1 ml de metanol y 1 ml de agua se les añadió una solución ac. 1 M de hidróxido de litio (0,13 ml, 0,13 mmol). Después de agitar durante 18 horas, esto se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró al vacío y se purificó por TLC preparativa (metanol al 5%/diclorometano) para producir 6-dimetilami-  
 25 no-2-(2-hidroxi-3-{1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona (20 mg, 0,033 mmol). EM (IEN) 607,2 (M + H)<sup>+</sup>.

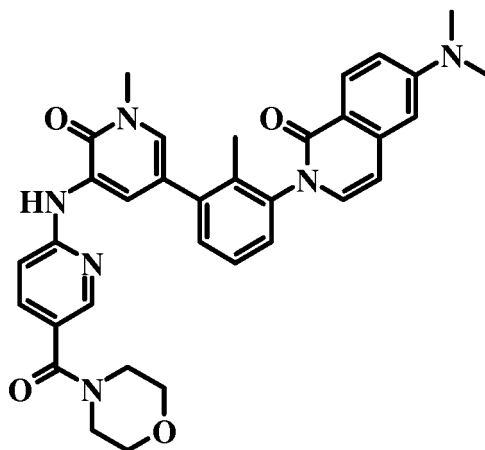
30

Ejemplo 60. 2-(3-bromo-2-metil-fenil)-6-dimetilamino-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto de referencia)



5 Se depositaron 6-dimetilamino-2H-isoquinolin-1-ona (50 mg, 0,27 mmol), yoduro cuproso (10 mg, 0,053 mmol) y carbonato potásico (37 mg, 0,27 mmol) en un recipiente cerrado herméticamente. Se añadieron 3 ml de DMSO y 2,6-dibromotolueno (133 mg, 0,532 mmol). Se burbujeó argón a través de la mezcla durante 2 minutos y la tapa se cerró firmemente. Esto se calentó a 150 °C durante 5 horas. La mezcla resultante se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 30 %/hexanos) para producir 2-(3-bromo-2-metil-fenil)-6-dimetilamino-2H-isoquinolin-1-ona (43 mg, 0,12 mmol). EM (IEN) 357 (M + H)<sup>+</sup>.

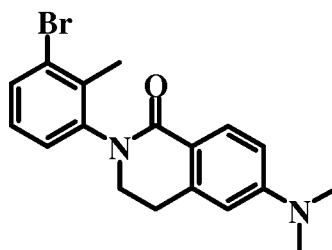
15 Ejemplo 61. Preparación del compuesto III-2: 6-dimetilamino-2-(2-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto de referencia)



III-2

20 A 1-metil-3-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona (69 mg, 0,16 mmol), 2-(3-bromo-2-metil-fenil)-6-dimetilamino-2H-isoquinolin-1-ona (36 mg, 0,10 mmol), fosfato potásico (43 mg, 0,20 mmol), 2-(diclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenilo (2,9 mg, 0,0061 mmol) y bis(dibencilidinoacetona)paladio (0) (1,7 mg, 0,0030 mmol) se les añadieron 4 ml de 1:3 de agua/n-butanol desgasificado. El espacio de cabeza del recipiente se evacuó y se cargó de nuevo con argón 4 veces. Esto se calentó a 100 °C durante 110 minutos. Esto se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (elusión en gradiente de metanol del 2 al 10 %/diclorometano) para producir 6-dimetilamino-2-(2-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona (46 mg, 0,078 mmol). EM (IEN) 591,1 (M + H)<sup>+</sup>.

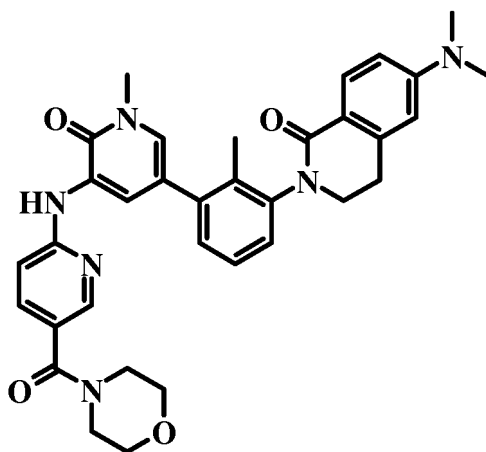
30 Ejemplo 62. 2-(3-bromo-2-metil-fenil)-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona



Se depositaron 6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (150 mg, 0,789 mmol), yoduro cuproso (30 mg, 0,16 mmol) y carbonato potásico (109 mg, 0,789 mmol) en un recipiente cerrado herméticamente. Se añadieron 3 ml

de DMSO y 2,6-dibromotolueno (395 mg, 1,58 mmol). Se burbujó argón a través de la mezcla durante 2 minutos y la tapa se cerró firmemente. Esto se calentó a 150 °C durante 24 horas. Se añadió yoduro cuproso (30 mg, 0,16 mmol) y la mezcla se calentó a 150 °C durante 24 horas más. Esto se diluyó con diclorometano y se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se repartió entre diclorometano e hidróxido de amonio ac. al 5 %. La capa de diclorometano se lavó con salmuera. Las capas acuosas combinadas se lavaron con diclorometano. Las capas de diclorometano combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía ultrarrápida (elusión en gradiente de acetato de etilo del 25 al 50 %/hexanos) para producir 2-(3-bromo-2-metil-fenil)-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (181 mg, 0,504 mmol). EM (IEN) 361,1 (M + H)<sup>+</sup>.

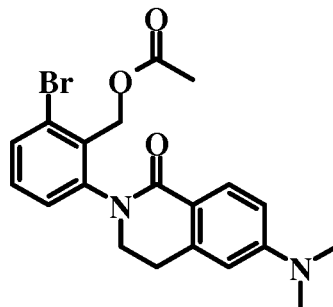
Ejemplo 63. Preparación del compuesto I-3\*: 6-dimetilamino-2-(2-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto de referencia)



I-3\*

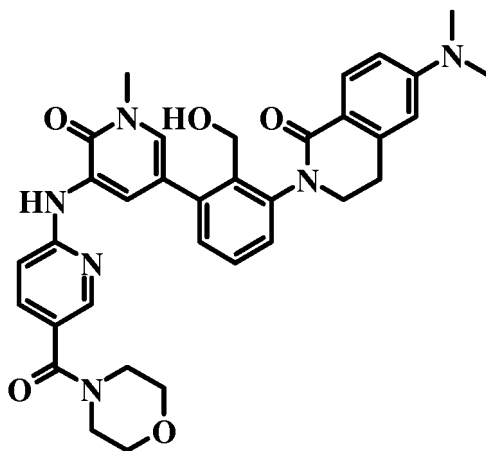
A 1-metil-3-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona (77 mg, 0,18 mmol), 2-(3-bromo-2-metil-fenil)-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (63 mg, 0,18 mmol), fosfato potásico (74 mg, 0,35 mmol), 2-(diclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (5,0 mg, 0,010 mmol) y bis(dibencilidinoacetona)paladio (0) (3,0 mg, 0,0052 mmol) se les añadieron 4 ml de 1:3 de agua/*n*-butanol desgasificado. El espacio de cabeza del recipiente se evacuó y se cargó de nuevo con argón 4 veces. Esto se calentó a 100 °C durante 110 minutos. Esto se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (elusión en gradiente de metanol del 2 al 5%/diclorometano) para producir 6-dimetilamino-2-(2-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (33 mg, 0,056 mmol). EM (IEN) 593,3 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 64. 2-Bromo-6-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-bencil éster del ácido acético (compuesto de referencia)



Se depositaron 6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (150 mg, 0,789 mmol), 2,6-dibromo-bencil éster del ácido acético (487 mg, 1,58 mmol), yoduro cuproso (30 mg, 0,16 mmol) y carbonato potásico (109 mg, 0,789 mmol) en un recipiente cerrado herméticamente. Se añadieron 3 ml de DMSO. Se burbujó argón a través de la mezcla durante 2 minutos y la tapa se cerró firmemente. Esto se calentó a 150 °C durante 24 horas. Se añadió yoduro cuproso (30 mg, 0,16 mmol) y la mezcla se calentó a 150 °C durante 24 horas más. Esto se diluyó con diclorometano y se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se repartió entre diclorometano e hidróxido de amonio ac. al 5 %. La capa de diclorometano se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (elusión en gradiente de acetato de etilo del 25 al 50 %/hexanos) para producir 2-bromo-6-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-bencil éster del ácido acético (93 mg, 0,22 mmol). EM (IEN) 417,1 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 65. Preparación del compuesto I-2\*: 6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto de referencia)

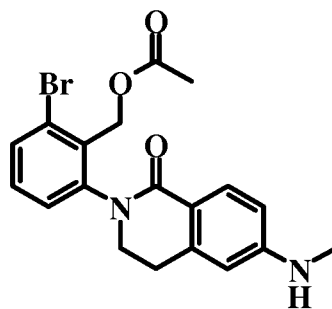


I-2\*

5

A 1-metil-3-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona (60 mg, 0,14 mmol), 2-bromo-6-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-bencil éster del ácido acético (46 mg, 0,11 mmol), fosfato potásico (47 mg, 0,22 mmol), 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (3,1 mg, 0,0065 mmol) y bis(dibencilidinoacetona)paladio (0) (1,9 mg, 0,0033 mmol) se les añadieron 4 ml de 1:3 de agua/*n*-butanol desgasificado. El espacio de cabeza del recipiente se evacuó y se cargó de nuevo con argón 4 veces. Esto se calentó a 100 °C durante 110 minutos. Esto se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. Esto se disolvió en 2 ml de tetrahidrofurano, 1 ml de metanol y 1 ml de agua. Se añadió una solución ac. 1 M de hidróxido de litio (0,33 ml, 0,33 mmol). Después de agitar durante 18 horas, la mezcla resultante se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (elusión en gradiente de metanol del 2 al 5%/diclorometano) para producir 6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (36 mg, 0,059 mmol). EM (IEN) 609,1 (M + H)<sup>+</sup>.

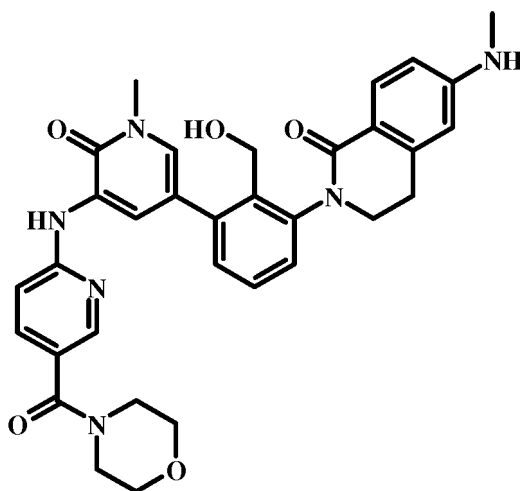
20 Ejemplo 66. 2-Bromo-6-(6-metilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-bencil éster del ácido acético (compuesto de referencia)



25 A una solución de 2-bromo-6-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-bencil éster del ácido acético (224 mg, 0,482 mmol) en 5 ml 1,4-dioxano se le añadió 2,3-dicloro-5,6-diciano-*p*-benzoquinona (109 mg, 0,48 mmol). Después de agitar durante 4 horas, esto se repartió entre acetato de etilo y NaOH ac. 1 M. La capa orgánica se lavó con agua, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (elusión en gradiente de acetato de etilo del 40 al 40%/hexanos) para producir 2-bromo-6-(6-metilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-bencil éster del ácido acético (93 mg, 0,23 mmol). EM (IEN) 404,8 (M + H)<sup>+</sup>.

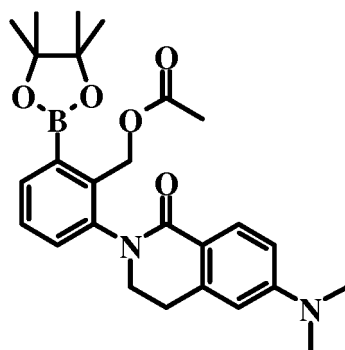
30

Ejemplo 67. 2-(2-Hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-6-metilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto de referencia)



5 A 1-metil-3-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona (96 mg, 0,22 mmol), 2-bromo-6-(6-metilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-bencil éster del ácido acético (88 mg, 0,22 mmol), fosfato potásico (46 mg, 0,22 mmol), 2-(diclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (6,2 mg, 0,013 mmol) y bis(dibencilidinoacetona)paladio (0) (3,7 mg, 0,0064 mmol) se les añadieron 4 ml de 1:3 de agua/*n*-butanol desgasificado. El espacio de cabeza del recipiente se evacuó y se cargó de nuevo con argón 4 veces. Esto se calentó a 100 °C durante 2 horas. Esto se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. Esto se disolvió en 2 ml tetrahidrofurano, 1 ml de metanol y 1 ml de agua. Se añadió una solución ac. 1 M de hidróxido de litio (0,65 ml, 0,65 mmol). Después de agitar durante 18 horas, la mezcla resultante se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró al vacío y se purificó por TLC preparativa (metanol al 5%/diclorometano) para producir 2-(2-Hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-6-metilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (43 mg, 0,072 mmol). EM (IEN) 595 (M + H)<sup>+</sup>.

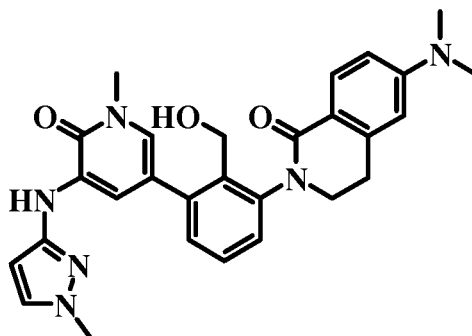
20 Ejemplo 68. 2-(6-Dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]-dioxaborolan-2-il)-bencil éster del ácido acético (compuesto de referencia)



25 A 2-bromo-6-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-bencil éster del ácido acético (422 mg, 1,01 mmol), bis(pinacolato)diboro (308 mg, 1,21 mmol) y acetato potásico (298 mg, 3,03 mmol) en un tubo cerrado herméticamente se les añadieron 5 ml de dimetilsulfóxido. Se burbujeó argón a través de esta mezcla durante 3 minutos. Se añadió complejo de [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (25 mg, 0,030 mmol). Se continuó burbujeando argón a través de la mezcla durante un minuto más y la tapa se cerró firmemente. Esto se calentó a 80 °C durante 18 horas. Esto se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (elusión en gradiente de acetato de etilo del 30 al 30%/hexanos) para producir 2-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-bencil éster del ácido acético (251 mg, 0,541 mmol). EM (IEN) 487,2 (M+Na)<sup>+</sup>.

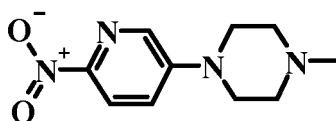
35

Ejemplo 69. 6-dimetilamino-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto de referencia)



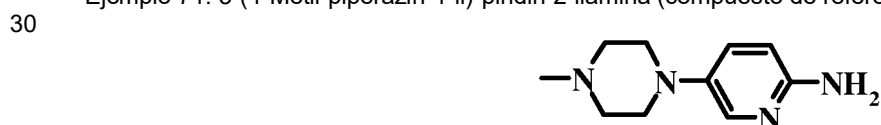
5 Se disolvieron 5-bromo-1-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1H-piridin-2-ona (35 mg, 0,13 mmol), 2-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-bencil éster del ácido acético (58 mg, 0,13 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (14 mg, 0,012 mmol) y carbonato sódico (40 mg, 0,38 mmol) en 2 ml de 1,2-dimetoxietano y 1 ml de agua. Esto se sometió a microondas a 120 °C durante 30 minutos.  
 10 Esto se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. Esto se disolvió en 3 ml de tetrahidrofurano, 1,5 ml de metanol y 1,5 ml de agua. Se añadió una solución ac. 1 M de hidróxido de litio (0,38 ml, 0,38 mmol). Esto se agitó durante 3 horas. Esto se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró al vacío y se purificó por TLC preparativa (5 % metanol/diclorometano) para producir  
 15 6-dimetilamino-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (39 mg, 0,078 mmol). EM (IEN) 499,2 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 70. 1-Metil-4-(6-nitro-piridin-3-il)-piperazina (compuesto de referencia)



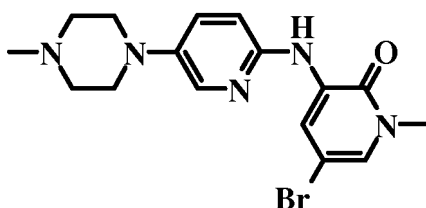
20 A 5-bromo-2-nitro-piridina (2,00 g, 9,85 mmol) en 10 ml de dimetilsulfóxido se le añadieron carbonato potásico (2,72 g, 19,7 mmol), 1-metilpiperazina (1,64 ml, 14,8 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (36 mg, 0,097 mmol) y se calentó a 120 °C durante 18 horas. La mezcla se hizo ácida con HCl ac. 1 M y se repartió entre diclorometano y agua. La capa acuosa se hizo básica con carbonato sódico ac. 2 M y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró al vacío y se trituró con agua para producir  
 25 1-metil-4-(6-nitro-piridin-3-il)-piperazina (1,82 g, 8,19 mmol). EM (IEN) 223,1 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 71. 5-(4-Metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamina (compuesto de referencia)



30 Se agitó 1-metil-4-(6-nitro-piridin-3-il)-piperazina (1,748 g, 7,865 mmol) en 30 ml de metanol con 175 mg paladio al 10 % sobre carbono en una atmósfera de gas de hidrógeno durante 5 horas. Esto se filtró y se concentró al vacío para producir  
 35 5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamina (1,485 g, 7,724 mmol). EM (IEN) 193,1 (M + H)<sup>+</sup>.

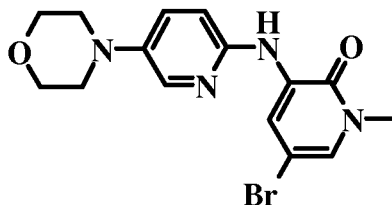
Ejemplo 72. 5-Bromo-1-metil-3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-1H-piridin-2-ona (compuesto de referencia)



40 A 5-(4-Metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamina (1,06 g, 5,53 mmol), 3,5-dibromo-1-metil-1H-piridin-2-ona (1,23 g, 4,61 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (400 mg, 0,691 mmol) y carbonato de cesio (4,50 g, 13,8 mmol) se les añadieron 45 ml de 1,4-dioxano y tris(dibencilidinoacetona)dipaladio (0) (422 mg, 0,461 mmol). Esto se calentó en un baño de aceite a 120 °C durante 6 horas en una atmósfera de argón. Esto se repartió entre acetato de etilo y

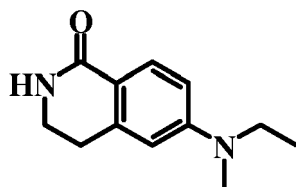
bicarbonato sódico acuoso diluido. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (elusión en gradiente con metanol del 2 al 5 %/diclorometano) para producir 5-bromo-1-metil-3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-1H-piridin-2-ona (484 mg, 1,28 mmol). EM (IEN) 380,0 (M + H)<sup>+</sup>.

5 Ejemplo 73. 5-Bromo-1-metil-3-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-1H-piridin-2-ona (compuesto de referencia)



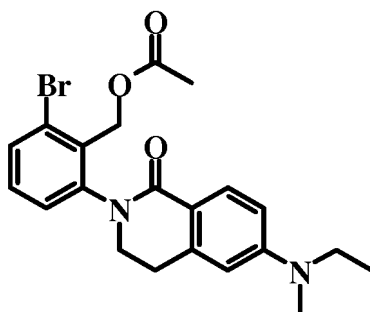
10 Este compuesto se preparó de manera análoga a 5-bromo-1-metil-3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-1H-piridin-2-ona. EM (IEN) 365,0 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 74. 6-(Etil-metil-amino)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto de referencia)



15 Se depositó 6-fluoro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (2,00 g, 12,1 mmol) en un tubo cerrado herméticamente con N-etilmetilamina (4,0 ml, 47 mmol). Esto se calentó a 150 °C durante 24 horas. Esto se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (elusión con acetato de etilo) para producir  
20 6-(Etil-metil-amino)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (2,10 g, 10,3 mmol). EM (IEN) 205,1 (M + H)<sup>+</sup>.

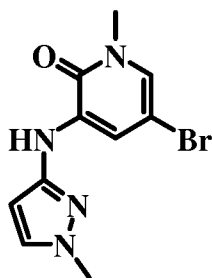
Ejemplo 75. 2-Bromo-6-[6-(etil-metil-amino)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-bencil éster del ácido acético (compuesto de referencia)



25 Se depositaron 6-(Etil-metil-amino)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (2,07 g, 10,1 mmol), 2,6-dibromo-bencil éster del ácido acético (6,25, 20,3 mmol), yoduro cuproso (386 mg, 2,03 mmol) y carbonato potásico (1,40, 10,1 mmol) en un recipiente cerrado herméticamente. Se añadieron 30 ml de DMSO. Se burbujó argón a través de la mezcla durante 3  
30 minutos y la tapa se cerró firmemente. Esto se calentó a 150 °C durante 24 horas. Se añadió yoduro cuproso (386 mg, 2,03 mmol) y la mezcla se calentó a 150 °C durante 24 horas más. Esto se diluyó con 300 ml de acetato de etilo y 300 ml de agua. Después de agitar durante 20 minutos, esto se filtró a través de una capa de celite. Las capas se separaron. La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (elusión en gradiente de acetato de etilo del 25 al 50 %/hexanos) para producir  
35 2-bromo-6-[6-(etil-metil-amino)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-bencil éster del ácido acético (1,21 g, 2,81 mmol). EM (IEN) 433,0 (M + H)<sup>+</sup>.

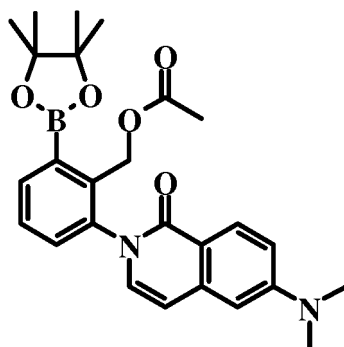


Ejemplo 76. 5-bromo-1-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1H-piridin-2-ona (compuesto de referencia)



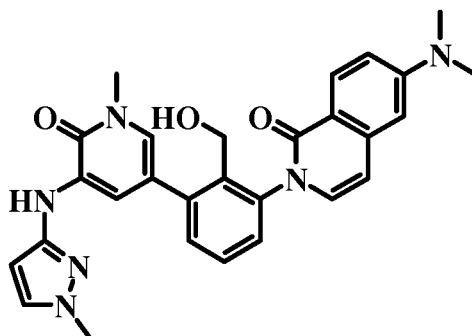
5 Se depositaron 3,5-dibromo-1-metil-1H-piridin-2-ona (469 mg, 1,76 mmol), 1-Metil-1H-pirazol-3-ilamina (205 mg, 2,11 mmol), tris(dibencilidinoacetona)dipaladio (0) (80 mg, 0,087 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino-1,1'-binaftaleno) (82 mg, 0,13 mmol) y carbonato de cesio (801 mg, 2,46 mmol) en un vial cerrado herméticamente con 10 ml de tolueno. Esto se calentó a 130 °C durante 18 horas. La mezcla resultante se vertió en 50 ml de agua. Esto se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (eluyendo con acetato de etilo/hexanos) para producir 5-bromo-1-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1H-piridin-2-ona (271 mg, 0,957 mmol). EM (IEN) 284,9 (M + H)<sup>+</sup>.

15 Ejemplo 77. 2-(6-Dimetilamino-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-bencil éster del ácido acético (compuesto de referencia)



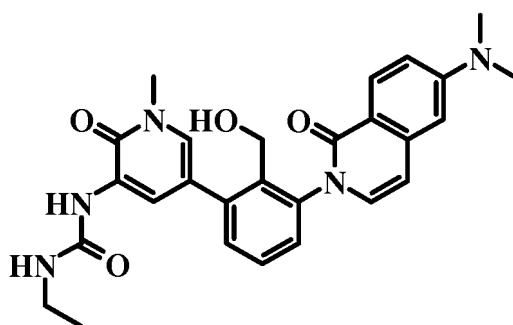
20 A 2-bromo-6-(6-dimetilamino-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-bencil éster del ácido acético (420 mg, 1,01 mmol), bis(pinacolato)diboro (308 mg, 1,21 mmol) y acetato potásico (298 mg, 3,03 mmol) en un tubo cerrado herméticamente se les añadieron 5 ml de dimetilsulfóxido. Se burbujeó argón a través de esta mezcla durante 3 minutos. Se añadió complejo de [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (25 mg, 0,030 mmol). Se continuó burbujeando argón a través de la mezcla durante un minuto más y la tapa se cerró firmemente. Esto se calentó a 80 °C durante 18 horas. Esto se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (elusión en gradiente de acetato de etilo del 25 al 50 %/hexanos) para producir 2-(6-dimetilamino-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-bencil éster del ácido acético (183 mg, 0,396 mmol). EM (IEN) 463,1 (M + H)<sup>+</sup>.

30 Ejemplo 78. 6-dimetilamino-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-fenil}-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto de referencia)



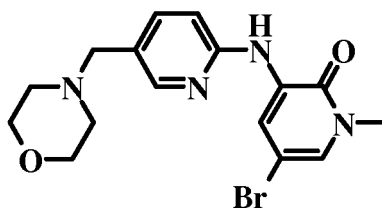
Se disolvieron 5-bromo-1-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1H-piridin-2-ona (47 mg, 0,17 mmol), 2-(6-dimetilamino-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-bencil éster del ácido acético (77 mg, 0,17 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (0) (19 mg, 0,016 mmol) y carbonato sódico (53 mg, 0,50 mmol) en 2 ml 1,2-dimetoxietano y 1 ml de agua. Esto se sometió a microondas a 120 °C durante 30 minutos. Esto se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. Esto se disolvió en 3 ml de tetrahidrofurano, 1,5 ml de metanol y 1,5 ml de agua. Se añadió una solución ac. 1 M de hidróxido de litio (0,5 ml, 0,5 mmol). Esto se agitó durante 3 horas. Esto se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró al vacío y se purificó por TLC preparativa (elusión con metanol al 5 %/diclorometano) para producir 6-dimetilamino-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-2H-isoquinolin-1-ona (37 mg, 0,075 mmol). EM (IEN) 497,1 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 79. 1-{5-[3-(6-dimetilamino-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il}-3-etilurea (compuesto de referencia)



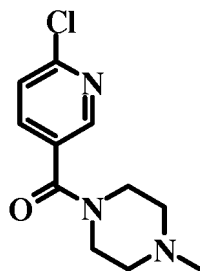
A 1-etil-3-[1-metil-2-oxo-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-urea (50 mg, 0,16 mmol), 2-bromo-6-(6-dimetilamino-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-bencil éster del ácido acético (65 mg, 0,16 mmol), fosfato potásico (66 mg, 0,31 mmol), 2-(dodiclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (4,4 mg, 0,0092 mmol) y bis(dibencilidinoacetona)paladio (0) (2,6 mg, 0,0045 mmol) se le añadieron 4 ml de 1:3 de agua/*n*-butanol desgasificado. El espacio de cabeza del recipiente se evacuó y se cargó de nuevo con argón 4 veces. Esto se calentó a 100 °C durante 2 horas. Esto se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. Esto se disolvió en 2 ml de tetrahidrofurano, 1 ml de metanol y 1 ml de agua. Se añadió una solución ac. 1 M de hidróxido de litio (0,47 ml, 0,47 mmol). Después de agitar durante 3 horas, la mezcla resultante se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró al vacío y se purificó por TLC preparativa (metanol al 5 %/diclorometano) para producir 1-{5-[3-(6-dimetilamino-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il}-3-etil-urea (33 mg, 0,068 mmol). EM (IEN) 488,1(M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 80. 5-bromo-1-metil-3-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-ilamino)-1H-piridin-2-ona (compuesto de referencia)



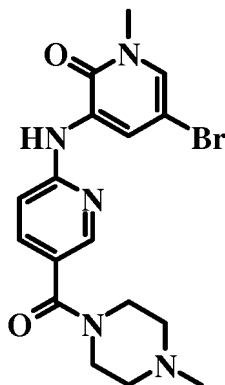
Se disolvió 5-bromo-1-metil-3-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1H-piridin-2-ona (2,3 g, 5,9 mmol) en 30 ml de tetrahidrofurano. Se añadió complejo de borano tetrahidrofurano (2,5 g, 29 mmol). Después de agitar durante 18 horas, esto se concentró al vacío. Se añadió etanol. Esto se calentó a reflujo durante una hora. Esto se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida para producir 5-bromo-1-metil-3-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-ilamino)-1H-piridin-2-ona (500 mg, 1,32 mmol). EM (IEN) 381,0 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 81. (6-Cloro-piridin-3-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (compuesto de referencia)



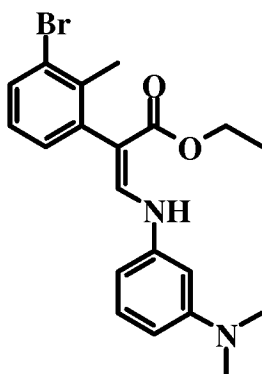
- 5 A una solución de ácido 6-cloro-nicotínico (3,00 g, 19,0 mmol) en 30 ml de dimetilformamida se le añadieron hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (10,9 g, 20,9 mmol), 1-metilpiperazina (2,30 g, 22,1 mmol) y trietilamina (2,18 g, 21,5 mmol). Después de agitar durante 18 horas, esto se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró al vacío y se purificó por  
10 cromatografía ultrarrápida (elución con metanol al 3%/diclorometano) para producir (6-cloro-piridin-3-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (2,50 g, 9,33 mmol).

Ejemplo 82. 5-Bromo-1-metil-3-[5-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1H-piridin-2-ona (compuesto de referencia)



- 15 A una solución de (6-cloro-piridin-3-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (2,00 g, 7,46 mmol) en 10 ml de dimetilformamida se le añadieron 3-amino-5-bromo-1-metil-1H-piridin-2-ona (1,80 g, 8,95 mmol) e hidruro sódico (537 mg, 22,4 mmol). Después de agitar durante 18 horas, esto se inactivó con agua. Esto se extrajo con acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato sódico anhidro, se concentró al vacío y se purificó por  
20 cromatografía ultrarrápida (elución en gradiente de metanol del 0 al 5%/diclorometano) para producir 5-bromo-1-metil-3-[5-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1H-piridin-2-ona (900 mg, 1,94 mmol). EM (IEN) 406,0 (M + H)<sup>+</sup>.

25 Ejemplo 83. Éster etílico del ácido 2-(3-bromo-2-metil-fenil)-3-(3-dimetilamino-fenilamino)-acrílico (compuesto de referencia)

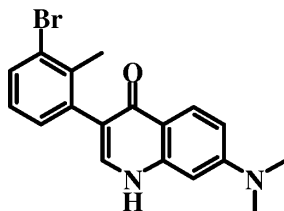


- 30 Se disolvió éster bencílico del ácido (3-bromo-2-metil-fenil)-acético (421 mg, 1,32 mmol) en formiato de etilo (2,5 ml, 31 mmol). Se añadió hidruro sódico (95 %, 67 mg, 2,6 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, esto se inactivó con HCl ac. 1 M. Esto se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con agua, se lavó

con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío.

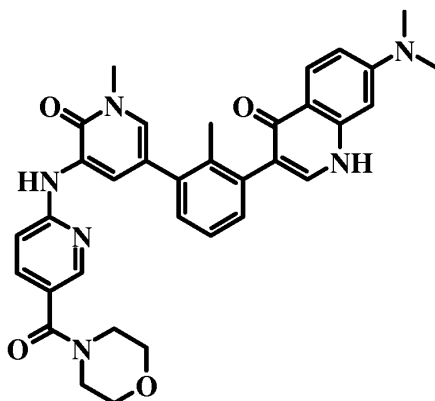
Una porción de este material y N,N-Dimetil-benceno-1,3-diamina (96 mg, 0,70 mmol) se agitaron en 1 ml de etanol durante 18 horas. Esto se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (elusión en gradiente de acetato de etilo del 5 al 20%/hexanos) para producir éster etílico del ácido 2-(3-bromo-2-metil-fenil)-3-(3-dimetilamino-fenilamino)-acrílico (164 mg, 0,407 mmol). EM (IEN) 405,0 (M + H)<sup>+</sup>

Ejemplo 84. 3-(3-bromo-2-metil-fenil)-7-dimetilamino-1H-quinolin-4-ona (compuesto de referencia)



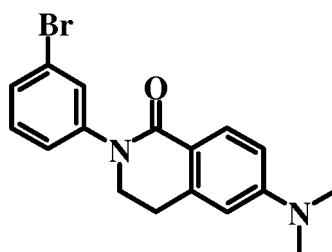
A éster etílico del ácido 2-(3-bromo-2-metil-fenil)-3-(3-dimetilamino-fenilamino)-acrílico (100 mg, 0,248 mmol) se añadió 4 g ácido polifosfórico. Esto se agitó a 140 °C durante 10 minutos. 50 ml de agua se añadió y la mezcla se agitó. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua. El filtrado se extrajo con una solución al 10 % de metanol/diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo resultante se combinó con el precipitado y se purificó por cromatografía ultrarrápida (elusión en gradiente de metanol del 2 al 5 %/diclorometano) para producir 3-(3-bromo-2-metil-fenil)-7-dimetilamino-1H-quinolin-4-ona (22 mg, 0,062 mmol). EM (IEN) 357,0 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 85. 7-dimetilamino-3-(2-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-1H-quinolin-4-ona (compuesto de referencia)



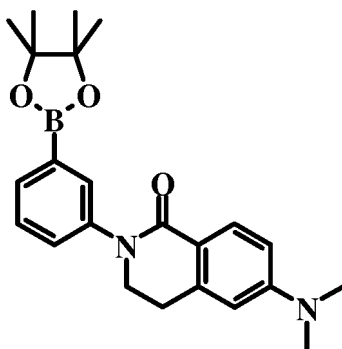
A metil-3-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona (27 mg, 0,062 mmol), 3-(3-bromo-2-metil-fenil)-7-dimetilamino-1H-quinolin-4-ona (22 mg, 0,062 mmol), fosfato potásico (26 mg, 0,12 mmol), 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenilo (1,7 mg, 0,0036 mmol) y bis(dibencilidinoacetona)paladio (0) (1,0 mg, 0,0018 mmol) se les añadieron 4 ml de 1:3 de agua/n-butanol desgasificado. El espacio de cabeza del recipiente se evacuó y se cargó de nuevo con argón 4 veces. Esto se calentó a 100 °C durante 1 hora. Esto se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró al vacío y se purificó por TLC preparativa (metanol al 5 %/diclorometano) para producir 7-dimetilamino-3-(2-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-1H-quinolin-4-ona (14 mg, 0,024 mmol). EM (IEN) 591,1 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 86. 2-(3-bromo-fenil)-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto de referencia)



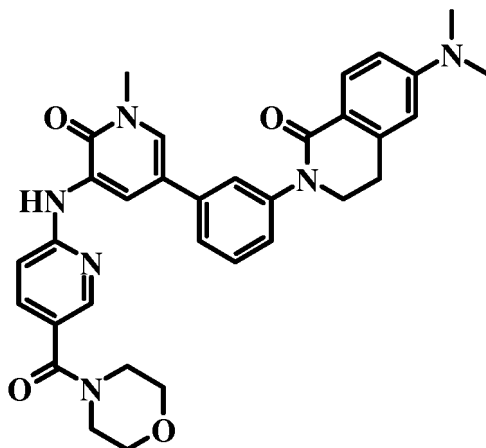
Se depositaron 6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (762 mg, 4,01 mmol), yoduro cuproso (153 mg, 0,802 mmol) y carbonato potásico (554 mg, 4,01 mmol) en un recipiente de tipo hermético. Se añadieron 6 ml de DMSO y 1,3-dibromobenceno (1,89 g, 8,01 mmol). Se burbujeó argón a través de la mezcla durante 2 minutos y la tapa se cerró firmemente. Esto se calentó a 150 °C durante 24 horas. Se añadió yoduro cuproso (153 mg, 0,802 mmol) y la mezcla se calentó a 150 °C durante 24 horas más. Esto se diluyó con diclorometano y se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se repartió entre diclorometano e hidróxido de amonio ac. al 5 %. La capa de diclorometano se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (elusión en gradiente de acetato de etilo del 25 al 100 %/hexanos) para producir 2-(3-bromo-fenil)-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (939 mg, 2,72 mmol). EM (IEN) 345,0 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 87. 6-dimetilamino-2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto de referencia)



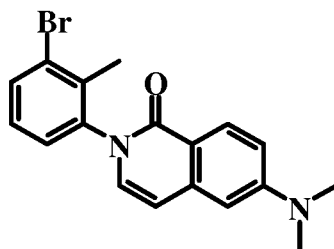
Se depositaron 2-(3-bromo-fenil)-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (163 mg, 0,472 mmol), bis(pinacolato)diboro (144 mg, 0,567 mmol) y acetato potásico (138 mg, 1,42 mmol) en un recipiente cerrado herméticamente con 2 ml de DMSO. Se burbujeó argón a través de la mezcla durante 1 minuto. Se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (12 mg, 0,015 mmol). Se continuó burbujeando argón a través de la mezcla durante un minuto más y la tapa se cerró firmemente. Esto se calentó a 80 °C durante 18 horas. Esto se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 30 %/hexanos) para producir 6-dimetilamino-2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (137 mg, 0,349 mmol). EM (IEN) 393,2 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 88. 6-Dimetilamino-2-(3-{1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto de referencia)



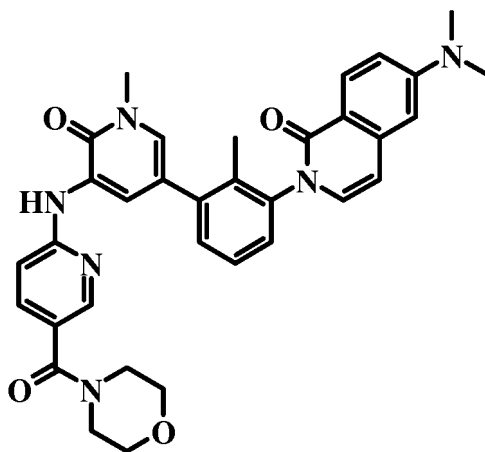
Se calentaron a 170 °C 5-bromo-1-metil-3-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1H-piridin-2-ona (67 mg, 0,17 mmol), 6-dimetilamino-2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (67 mg, 0,17 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paldio (0) (20 mg, 0,017 mmol) y carbonato sódico (54 mg, 0,51 mmol) en 2 ml de 1,2-dimetoxietano y 1 ml de agua durante 12,5 minutos en el microondas. La mezcla resultante se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró al vacío, y se purificó por cromatografía ultrarrápida (elusión en gradiente de metanol del 2 al 5 %/diclorometano) para producir 6-dimetilamino-2-(3-{1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (40 mg, 0,069 mmol). EM (IEN) 579,2 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 89. 2-(3-Bromo-2-metil-fenil)-6-dimetilamino-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto de referencia)



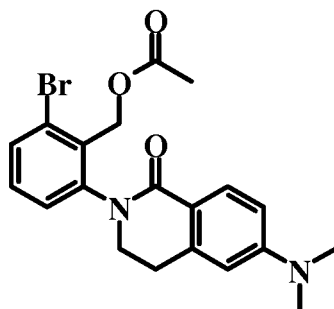
5 Se depositaron 6-dimetilamino-2H-isoquinolin-1-ona (50 mg, 0,27 mmol), yoduro cuproso (10 mg, 0,053 mmol) y carbonato potásico (37 mg, 0,27 mmol) en un recipiente cerrado herméticamente. Se añadieron 3 ml de DMSO y 2,6-dibromotolueno (133 mg, 0,532 mmol). Se burbujeó argón a través de la mezcla durante 2 minutos y la tapa se cerró firmemente. Esto se calentó a 150 °C durante 5 horas. La mezcla resultante se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 30 %/hexanos) para producir 2-(3-bromo-2-metil-fenil)-6-dimetilamino-2H-isoquinolin-1-ona (43 mg, 0,12 mmol). EM (IEN) 357 (M + H)<sup>+</sup>.

15 Ejemplo 90. 6-Dimetilamino-2-(2-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto de referencia)



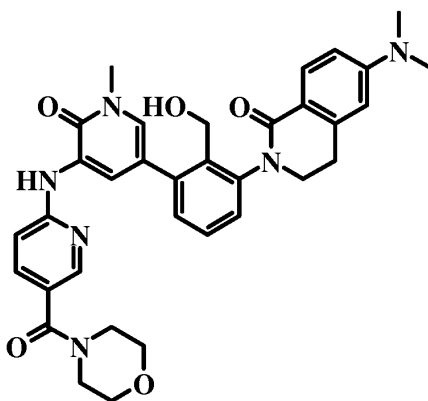
20 A 1-Metil-3-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona (69 mg, 0,16 mmol), 2-(3-bromo-2-metil-fenil)-6-dimetilamino-2H-isoquinolin-1-ona (36 mg, 0,10 mmol), fosfato potásico (43 mg, 0,20 mmol), 2-(diclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (2,9 mg, 0,0061 mmol) y bis(dibencilidinoacetona)paladio (0) (1,7 mg, 0,0030 mmol) se les añadieron 4 ml de 1:3 de agua/*n*-butanol desgasificado. El espacio de cabeza del recipiente se evacuó y se cargó de nuevo con argón 4 veces. Esto se calentó a 100 °C durante 110 minutos. Esto se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (elusión en gradiente de metanol del 2 al 10 %/diclorometano) para producir 6-dimetilamino-2-(2-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona (46 mg, 0,078 mmol). EM (IEN) 591,1 (M + H)<sup>+</sup>.

30 Ejemplo 91. 2-Bromo-6-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-bencil éster del ácido acético (compuesto de referencia)



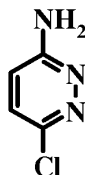
Se depositaron 6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (150 mg, 0,789 mmol), 2,6-dibromo-bencil éster del ácido acético (487 mg, 1,58 mmol), yoduro cuproso (30 mg, 0,16 mmol) y carbonato potásico (109 mg, 0,789 mmol) en un recipiente cerrado herméticamente. Se añadieron 3 ml de DMSO. Se burbujeó argón a través de la mezcla durante 2 minutos y la tapa se cerró firmemente. Esto se calentó a 150 °C durante 24 horas. Se añadió yoduro cuproso (30 mg, 0,16 mmol) y la mezcla se calentó a 150 °C durante 24 horas más. Esto se diluyó con diclorometano y se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se repartió entre diclorometano e hidróxido de amonio ac. al 5 %. La capa de diclorometano se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (elusión en gradiente de acetato de etilo del 25 al 50 %/hexanos) para producir 2-bromo-6-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-bencil éster del ácido acético (93 mg, 0,22 mmol). EM (IEN) 417,1 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 92. 6-Dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto de referencia)



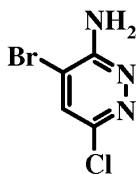
A 1-metil-3-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona (60 mg, 0,14 mmol), 2-bromo-6-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-bencil éster del ácido acético (46 mg, 0,11 mmol), fosfato potásico (47 mg, 0,22 mmol), 2-(dodiclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (3,1 mg, 0,0065 mmol) y bis(dibencilidinoacetona)paladio (0) (1,9 mg, 0,0033 mmol) se les añadieron 4 ml de 1:3 de agua/*n*-butanol desgasificado. El espacio de cabeza del recipiente se evacuó y se cargó de nuevo con argón 4 veces. Esto se calentó a 100 °C durante 110 minutos. Esto se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró al vacío. Esto se disolvió en 2 ml de tetrahidrofurano, 1 ml de metanol y 1 ml de agua. Se añadió una solución ac. 1 M de hidróxido de litio (0,33 ml, 0,33 mmol). Después de agitar durante 18 horas, la mezcla resultante se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (elusión en gradiente de metanol del 2 al 5 %/diclorometano) para producir 6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (36 mg, 0,059 mmol). EM (IEN) 609,1 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 93. 6-Cloro-piridazin-3-ilamina (compuesto de referencia)



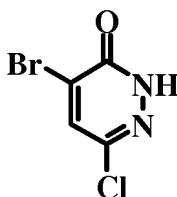
Se disolvió 3,6-dicloro-piridazina (7,5 g, 50,35 mmol) en amoníaco metanólico (100 ml) y se calentó a (130 °C) durante una noche en un recipiente a presión. Después, el etanol se evaporó a presión reducida y se purificó en bruto mediante cromatografía ultrarrápida de gel de sílice (malla 230-400) usando EtOAc/Hexano (6:4) para proporcionar el compuesto del título (4 g, 61 %) en forma de un sólido.

Ejemplo 94. 4-Bromo-6-cloro-piridazin-3-ilamina (compuesto de referencia)



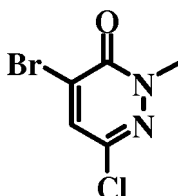
5 A una solución de 6-cloro-piridazin-3-ilamina (4 g, 31 mmol) en metanol (60 ml) se le añadió  $\text{NaHCO}_3$  (5,2 g, 62 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a TA, después se añadió gota a gota  $\text{Br}_2$  (4,9 g, 31 mmol). Después, la mezcla de reacción resultante se agitó adicionalmente durante 16 h a TA. Después de que se completara la reacción, la masa de reacción se concentró a presión reducida, el material en bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (malla 100-200) usando EtOAc/Hexano (8:2) para proporcionar 4-bromo-6-cloro-piridazin-3-ilamina (2,3 g, 36 %) en forma de un sólido.

10 Ejemplo 95. 4-Bromo-6-cloro-2H-piridazin-3-ona (compuesto de referencia)



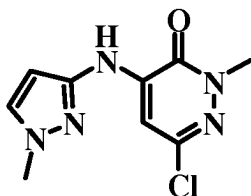
15 A una solución enfriada (0-5 °C) de  $\text{NaNO}_2$  (1 g, 13,20 mmol) en  $\text{H}_2\text{SO}_4$  conc. (15 ml) se le añadió 4-bromo-6-cloro-piridazin-3-ilamina (2,3 g, 11 mmol) en 50 ml de ácido acético. Después, la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 20 °C, seguido de la adición de agua (75 ml) y se continuó agitando durante 5 h a TA. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se concentró a presión reducida y se purificó en bruto mediante cromatografía de gel de sílice (malla 100-200) usando EtOAc/Hexano (8:2) para proporcionar 4-bromo-6-cloro-2H-piridazin-3-ona (2,2 g, 95 %) en forma de un sólido de color amarillento.

20 Ejemplo 96. 4-bromo-6-cloro-2-metil-2H-piridazina-3-ona (compuesto de referencia)



25 Se disolvió 4-bromo-6-cloro-2H-piridazin-3-ona (5,02 g, 23,97 mmol) en 40 ml de dimetilformamida. Se añadió carbonato de cesio (9,37 g, 28,76 mmol). Después de 5 min, se añadió gota a gota yodometano (5,103 g, 35,95 mmol) durante 20 min. La mezcla de reacción se agitó 3 horas a TA. El precipitado se retiró por filtración y se concentró y el residuo resultante se trató con 20 ml de diclorometano. El material insoluble se retiró de nuevo por filtración y se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró al vacío para producir 4-bromo-6-cloro-2-metil-2H-piridazina-3-ona (5,223 g, 23,37 mmol). EM (IEN) 224,9 (M + H)<sup>+</sup>.

30 Ejemplo 97. 6-Cloro-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2H-piridazin-3-ona (compuesto de referencia)

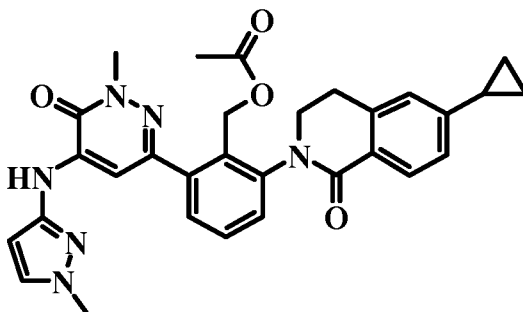


35 Se disolvió 1-metil-1H-pirazol-3-amina (806 mg, 8,3 mmol) en 40 ml de dioxano. Se añadió *tert*-butóxido potásico (1,793 g, 15,98 mmol). Finalmente, se añadió 4-bromo-6-cloro-2-metil-2H-piridazina-3-ona (1,7 g, 7,61 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se transfirió en un matraz Erlenmeyer de 150 ml y se acidificó con 15 ml de una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico, después se trató con una solución saturada de bicarbonato sódico hasta que el pH alcanzó aproximadamente 8. Se extrajo dos veces con 100 ml de diclorometano cada una; y la fase orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para dar 1,5 g de un aceite de color naranja claro. Este material en bruto se trituró con una mezcla de diclorometano y hexano. La



suspensión se retiró por filtración y la torta de filtro resultante se secó a alto vacío para producir 6-cloro-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2H-piridazin-3-ona (967 mg, 4,03 mmol). EM (IEN) 240,0 (M + H)<sup>+</sup>.

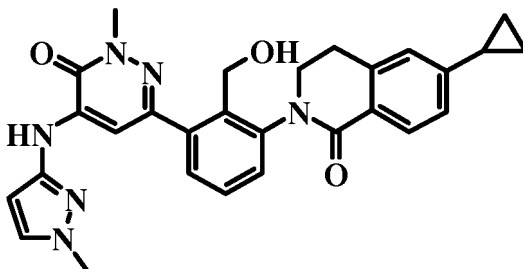
5 Ejemplo 98. 2-(6-Ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-[1-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-bencil éster del ácido acético (compuesto de referencia)



10 Se trataron 6-cloro-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2H-piridazin-3-ona (0,09 g, 0,376 mmol), 2-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-bencil éster del ácido acético (0,191 g, 0,414 mmol) y carbonato de cesio (0,428 g, 1,31 mmol) con una solución desgasificada de 2 ml de dioxano/0,2 ml de agua. Después de 5 min de agitación, se añadió complejo de

15 [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (0,031 g, 0,038 mmol) y se calentó a 135 °C durante 30 min en el microondas. La mezcla de reacción se filtró sobre celulosa, se lavó con 10 ml de dioxano y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elución en gradiente de metanol al 0-10 % en diclorometano durante 20 min) para producir un 2-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-[1-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-bencil éster del ácido acético en bruto (0,200 g, 0,371 mmol). EM (IEN) 540,1 (M + H)<sup>+</sup>.

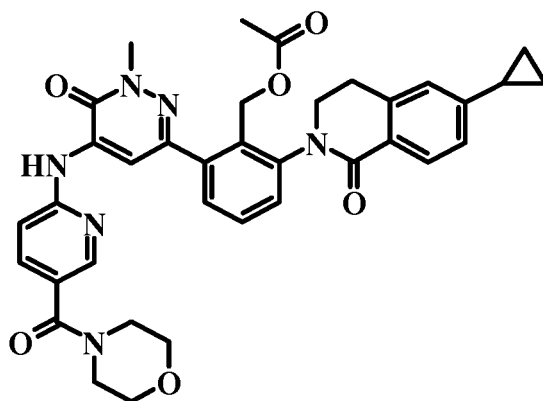
20 Ejemplo 99. 6-Ciclopropil-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto de referencia)



25 Se disolvió 2-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-[1-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-bencil éster del ácido acético (0,200 g, 0,371 mmol) en 2 ml de tetrahidrofurano, 1 ml de agua y 1 ml de metanol. Se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido de litio (1,1 ml, 1,11 mmol) y se agitó durante varias horas a TA. Se extrajo con una solución de diclorometano/cloruro de amonio y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por

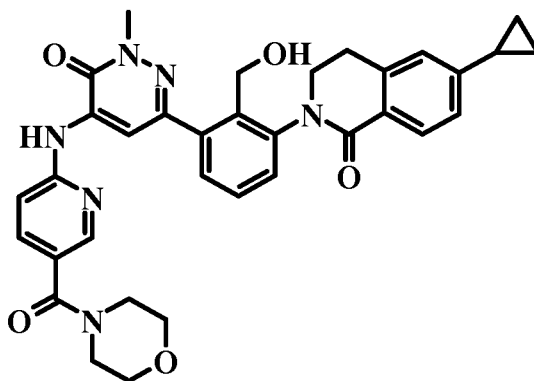
30 cromatografía sobre gel de sílice (elución en gradiente de metanol al 0-10 % en diclorometano durante 20 min) para producir 6-ciclopropil-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (0,087 g, 0,175 mmol). EM (IEN) 597,2 (M + H)<sup>+</sup>.

35 Ejemplo 100. 2-(6-Ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-[1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-bencil éster del ácido acético (compuesto de referencia)



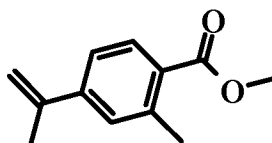
Se trataron 6-cloro-2-metil-4-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-2H-piridazin-3-ona (0,070 g, 0,2 mmol),  
 5 2-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-(4,4,5,-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2il)-bencil éster del ácido  
 acético (0,102 g, 0,221 mmol) y carbonato de cesio (0,228 g, 0,7 mmol) con una solución desgasificada de 1 ml de  
 dioxano/0,1 ml de agua. Después de 5 min de agitación, se añadió complejo de  
 [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,016 g, 0,02 mmol) y la mezcla se calentó a 135 °C durante 30 min  
 en el microondas. La mezcla de reacción se filtró sobre celulosa; se lavó con 5 ml de dioxano y se concentró al vacío.  
 10 El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elusión en gradiente de metanol al 0-10 % en  
 diclorometano durante 20 min) para producir un 2-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-  
 1H-isoquinolin-2il)-6-{1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-bencil éster  
 del ácido acético en bruto (0,121 g, 0,187 mmol). EM (IEN) 671,1 (M+Na)<sup>+</sup>.

Ejemplo 101. 6-Ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-1,6-  
 15 dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto de referencia)



Se disolvió 2-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2il)-6-{1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbon-  
 20 il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-bencil éster del ácido acético (0,121 g, 0,187 mmol) en 2 ml  
 tetrahidrofurano, 1 ml de agua y 1 ml de metanol. Se añadió una solución acuosa 1 M de hidróxido de litio (0,560 ml,  
 0,561 mmol) y se agitó durante varias horas a TA. Se extrajo con una solución de diclorometano/cloruro de amonio y la  
 fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por  
 25 cromatografía sobre gel de sílice (elusión en gradiente de metanol al 0-10 % en diclorometano durante 20 min) para  
 producir 6-Ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-1,6-dihidro-piridazin-3-  
 il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (0,070 g, 0,115 mmol). EM (IEN) 607,2 (M + H)<sup>+</sup>.

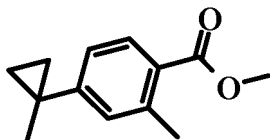
Ejemplo 102. Éster metílico del ácido 4-isopropenil-2-metil-benzoico (compuesto de referencia)



Se trataron éster metílico del ácido 4-bromo-2-metil-benzoico (4 g, 17,46 mmol), pinacol éster del ácido  
 30 isopropenilborónico (3,228 g, 19,21 mmol) y carbonato de cesio (19,913 g, 61,11 mmol) con una solución  
 desgasificada de 15 ml de dioxano/5 ml de agua. Después de 5 min de agitación, se añadió complejo de  
 35 [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,718 g, 0,873 mmol) y se calentó a 120 °C durante 40 min en el

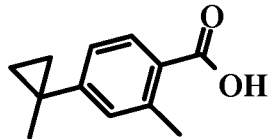
microondas. La mezcla de reacción se filtró sobre celulosa; se lavó con 20 ml de dioxano y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice de 120 g (elusión en gradiente de acetato de etilo al 0-50 % en hexano durante 50 min) para producir éster metílico del ácido 4-Isopropenil-2-metil-benzoico (2,94 g, 15,45 mmol). EM (IEN) 191,3 (M + H)<sup>+</sup>.

5 Ejemplo 103. Éster metílico del ácido 2-metil-4-(1-metil-ciclopropil)-benzoico (compuesto de referencia)



10 Formación de Diazometano: Se añadió N-nitroso-N-metilurea (9,1 g, 61,8 mmol) con agitación en porciones a una mezcla bifásica de 50 ml de solución de hidróxido potásico (23,9 g en 50 ml de agua) y 50 ml de éter dietílico a 0 °C. El color de la fase orgánica cambió de incoloro a amarillo. La mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante 40 min a 0 °C. La capa orgánica que contenía diazometano se separó. Se sometió a ciclopropanación añadiendo solución de diazometano a metil estireno: Se disolvió éster metílico del ácido 4-Isopropenil-2-metil-benzoico (2,94 g, 15,45 mmol) en 15 ml de éter dietílico y se enfrió a 0 °C. Se añadió acetato de paladio (II) (0,173 g, 0,773 mmol). La fase orgánica de color amarillo (que contenía diazometano) se añadió gota a gota. En total se añadieron 20 ml de la fase orgánica (aproximadamente 4 equiv. de diazometano) hasta que se completó la reacción. Obsérvese la liberación de nitrógeno añadiendo diazometano al intermedio de metil estireno. La mezcla de reacción se filtró sobre celulosa; se lavó con éter dietílico; concentrado; El residuo (líquido de color pardo) se purificó por cromatografía sobre gel de sílice de 40 g (elusión en gradiente de acetato de etilo al 0-100 % en hexano durante 15 min). Se obtuvieron 2,9 g de un líquido en bruto de color amarillo. La RMN mostró un 8 % de éster metílico del ácido 2-metilbenzoico. El residuo en bruto se purificó de nuevo por cromatografía ultrarrápida de 110 g (elusión en gradiente de EtOAc al 0-20 % en Hex durante 30 min) para dar éster metílico del ácido 2-metil-4-(1-metil-ciclopropil)-benzoico (2,75 g, 13,46 mmol) EM (IEN) 268,9 (M+ Na+ + ACN).

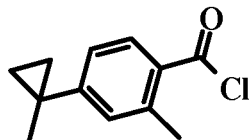
25 Ejemplo 104. Ácido 2-metil-4-(1-metil-ciclopropil)-benzoico (compuesto de referencia)



30 Se trató éster metílico del ácido 2-metil-4-(1-metil-ciclopropil)-benzoico (2,75 g, 13,46 mmol) con metanol y una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico (20,46 ml, 102,32 mmol). Esta solución se calentó a 80 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró hasta que el metanol se evaporó. Se obtuvo un sólido de color blanco. El sólido se disolvió en 50 ml de agua con agitación, después se enfrió con un baño de hielo; se acidificó con 10 ml de ácido clorhídrico conc. Se formó un precipitado de color blanco; se filtró; se lavó con agua; se secó a alto vacío durante una noche para producir ácido 2-metil-4-(1-metil-ciclopropil)-benzoico (2,18 g, 11,46 mmol) EM (IEN) 189,1 (M-H)<sup>-</sup>.

35

Ejemplo 105. Cloruro de 2-metil-4-(1-metil-ciclopropil)-benzoílo (compuesto de referencia)

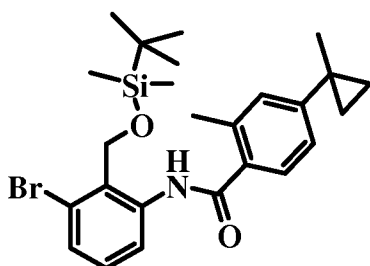


40 Se cargaron ácido 2-metil-4-(1-metil-ciclopropil)-benzoico (2,139 g, 11,243 mmol) y pentacloruro de fósforo (2,575 g, 12,37 mmol) en un matraz de 50 ml con agitación. Estos dos sólidos se disolvieron a 100 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 120 °C con un condensador de reflujo en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Después, se retiró por destilación el oxiclورو de fósforo resultante a 140 °C de la mezcla de reacción. Toda la mezcla de reacción se enfrió a TA y la mezcla de reacción todavía permaneció como una solución. El producto deseado se destiló mediante destilación de Kugelrohr (150 °C/4 mbar) para dar cloruro de 2-metil-4-(1-metil-ciclopropil)-benzoílo (1,92 g, 9,2 mmol).

45

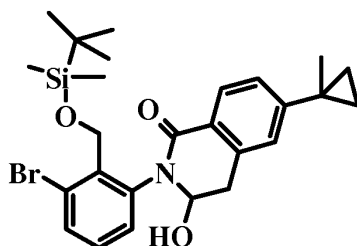
Ejemplo 106. N-[3-bromo-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-2-metil-4-(1-metil-ciclopropil)-benzamida (compuesto de referencia)

50



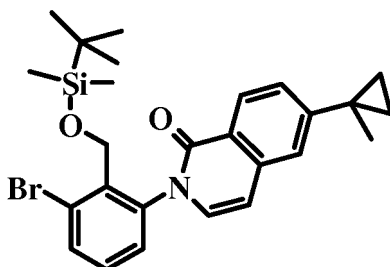
5 Se disolvieron 3-bromo-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenilamina (2,91 g, 9,2 mmol), cloruro de 2-metil-4-(1-metil-ciclopropil)-benzoilo (1,92 g, 9,2 mmol), N,N-diisopropiletilamina (2,41 ml, 13,8 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,112 g, 0,92 mmol) en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche; el precipitado se retiró por filtración; se concentró y se extrajo con acetato de etilo; se lavó con tampón fosfato pH 5,5 2 M, después con agua y salmuera; se secó sobre sulfato sódico; se filtró; se concentró. Se obtuvieron 4,69 g de un aceite. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice de 80 g (elusión en gradiente de acetato de etilo al 0-20 % en hexano durante 25 min, después acetato de etilo al 20-100 % en hexano durante 30 min) para dar N-[3-bromo-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-2-metil-4-(1-metil-ciclopropil)-benzamida (3,51 g, 7,185 mmol) EM (IEN) 510 (M+ Na+).

10 Ejemplo 107. 2-[3-Bromo-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-3-hidroxi-7-(1-metil-ciclopropil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto de referencia)



15 Se disolvió 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (2,28 g, 16,17 mmol) en 13 ml de tetrahidrofurano anhidro con agitación; se enfrió por medio de una mezcla de baño de etilenglicol/hielo a -15 °C. Se añadió gota a gota butillitio, 2,5 M en hexanos, (6,16 ml, 15,4 mmol) y la temperatura se mantuvo a aproximadamente -15 °C y se agitó adicionalmente durante 30 min a -15 °C. Se añadió gota a gota una solución de N-[3-bromo-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-2-metil-4-(1-metil-ciclopropil)-benzamida en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro durante un periodo de 10 minutos a la mezcla de reacción a -15 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Después de eso, se añadieron 3,55 ml de dimetilformamida en una porción. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta TA. Se agitó durante 2 horas a TA, después se enfrió a 0 °C, se inactivó con 25 ml de una solución 1 M de hidrógeno sulfato potásico; se extrajo con acetato de etilo/agua; la fase orgánica se lavó con salmuera; se secó sobre sulfato sódico; se filtró y se concentró. Se obtuvieron 2,71 g de un aceite de color pardo. LA cristalización con diclorometano y hexano dio 2-[3-bromo-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-3-hidroxi-7-(1-metil-ciclopropil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (1,134 g, 2,2 mmol) EM (IEN) 516,0 (M-H).

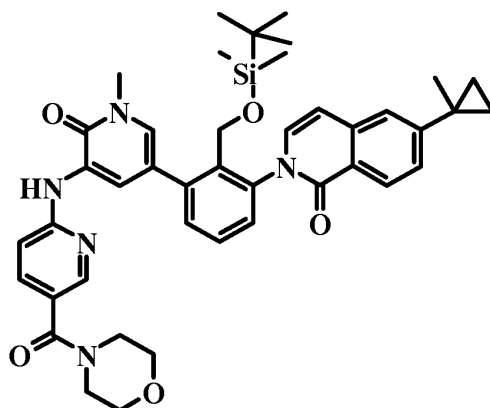
30 Ejemplo 108. 2-[3-bromo-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-7-(1-metilciclopropil)-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto de referencia)



35 Se disolvió 2-[3-bromo-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-3-hidroxi-7-(1-metilciclopropil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (1,134 g, 2,2 mmol) en 13 ml de diclorometano a TA; se añadieron trietilamina (1,31 ml, 9,44 mmol), seguido de la adición de cloruro de metanosulfonilo (0,478 g, 4,171 mmol). Se agitó durante 1,5 horas a TA pero ya había finalizado en 10 minutos de acuerdo con CLEM. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano/agua; la fase orgánica se lavó con salmuera; se secó sobre sulfato sódico; se filtró; se concentró para dar 2-[3-bromo-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-7-(1-metil-ciclopropil)-2H-isoquinolin-1-ona (1,094 g, 2,2 mmol) EM (IEN) 520,0 (M+ Na+).

40

Ejemplo 109. 2-(2-*tert*-Butil-dimetil-silaniloximetil)-3-{1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-6-(1-metilciclopropil)-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto de referencia)



5

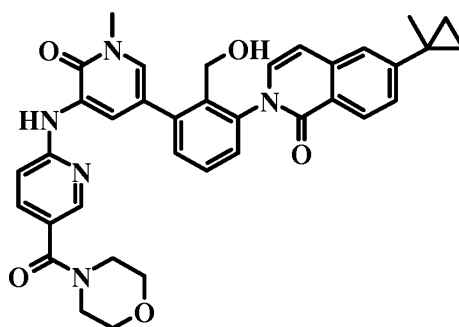
Se disolvieron 2-[3-bromo-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-7-(1-metil-ciclopropil)-2H-isoquinolin-1-ona (0,102 g, 0,205 mmol) y 1-metil-3-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona (0,1 g, 0,227 mmol) en 2,5 ml de dioxano con calentamiento. Se añadieron 0,5 ml de agua seguido de carbonato de cesio (0,259 g, 0,795 mmol). Después de eso, se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,019 g, 0,023 mmol) y se calentó a 135 °C durante 30 min por microondas. La mezcla de reacción se filtró sobre celulosa; se lavó con dioxano; se concentró; el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice de 24 g (elusión en gradiente de diclorometano durante 5 min, después metanol al 0-10 % en diclorometano durante 25 min, después 9:1 de diclorometano, metanol durante 10 min) para producir 2-(2-*tert*-Butil-dimetil-silaniloximetil)-3-{1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-6-(1-metil-ciclopropil)-2H-isoquinolin-1-ona (0,095 g, 0,13 mmol) EM (IEN) 732,2 (M + H)<sup>+</sup>.

10

15

Ejemplo 110. 2-(2-Hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-6-(1-metil-ciclopropil)-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto de referencia)

20

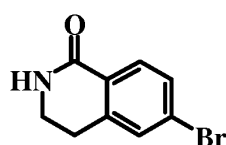


25

30

Se disolvió 2-(2-*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-{1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-6-(1-metil-ciclopropil)-2H-isoquinolin-1-ona (0,095 g, 0,13 mmol) en 3 ml de dioxano. Se añadieron 3 M de una solución acuosa de ácido clorhídrico (0,22 ml, 0,39 mmol) a TA. Se agitó durante 30 min, después se extrajo con una solución de acetato de etilo/bicarbonato sódico; la fase orgánica se lavó con salmuera; se secó sobre sulfato sódico; se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice de 12 g (elusión en gradiente de metanol al 0-10 % en diclorometano durante 30 min) para producir 2-(2-Hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-6-(1-metil-ciclopropil)-2H-isoquinolin-1-ona (0,045 g, 0,0728 mmol) EM (IEN) 618,3 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 111. 6-Bromo-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto de referencia)

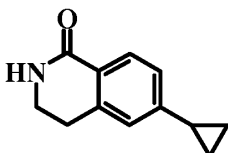


35

Se añadió ácido metanosulfónico (100 ml) a una solución de 5-bromoindanona (25 g, 46 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) a 0 °C. Se añadió lentamente azida sódica (10,5 g, 162 mmol) en porciones a esta mezcla. Después de que se

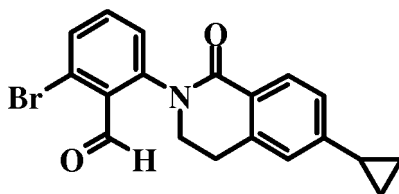
completara la adición de azida sódica, la mezcla se agitó durante 30 min más y se añadió una mezcla acuosa de NaOH (20 %p) hasta que la mezcla fue ligeramente básica. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno y las capas orgánicas combinadas se evaporaron a presión reducida. La purificación de la mezcla por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc del 0 % al 50 %/Hexanos, después MeOH del 0 % al 7 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionó 11,5 g de 6-bromo-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona. EM (IEN) 226,1 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 112. 6-Ciclopropil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto de referencia)



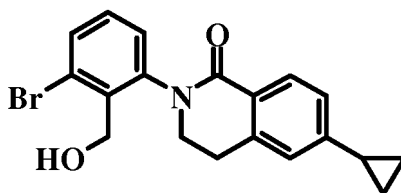
En un matraz de fondo redondo cargado con 6-bromo-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (16,9 g, 74,7 mmol), ácido ciclopropilborónico (9,45 g, 1,5 equiv.), triciclohexilfosfina (1,04 mg, 0,025 equiv.) y hexahidrato de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (50 g, 2 equiv.) en tolueno (210 ml) y H<sub>2</sub>O (15 ml) se añadió Pd(OAc)<sub>2</sub> (100 mg, 0,05 equiv.). La mezcla combinada se calentó durante 4 h a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró y se lavó con tolueno. La fase orgánica se repartió y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró hasta un aceite. La adición de hexanos produjo 6-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona en forma de un sólido de color castaño (13,6 g). EM (IEN) 187,1 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 113. 2-Bromo-6-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-benzaldehído (compuesto de referencia)



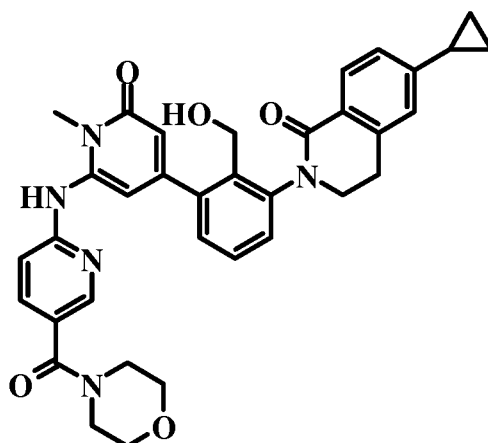
Un matraz de fondo redondo se cargó con 6-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (13,4 g, 5 mmol), 2,6-dibromo-benzaldehído (47,5 g, 72,0 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>CHCl<sub>3</sub> (660 mg, 0,72 mmol), xanthphos (832 mg, 1,44 mmol) y carbonato de cesio (46,8 g, 144 mmol). El vial se lavó abundantemente con argón, se añadieron 140 ml de dioxano y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se añadieron 30 ml de agua y 60 ml de acetato de etilo antes de filtrar sobre Solka-Floc®. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, seguido de secado sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la filtración, el disolvente se retiró y la masa de color pardo obtenida se trituró con cloruro de metileno y éter dietílico para proporcionar 6,5 g de 2-bromo-6-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-benzaldehído. Un segundo cultivo de 7,5 g de material se recogió mediante la adición de más cantidad de éter dietílico. EM (IEN) 370,0 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 114. 2-(3-Bromo-2-hidroximetil-fenil)-6-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto de referencia)



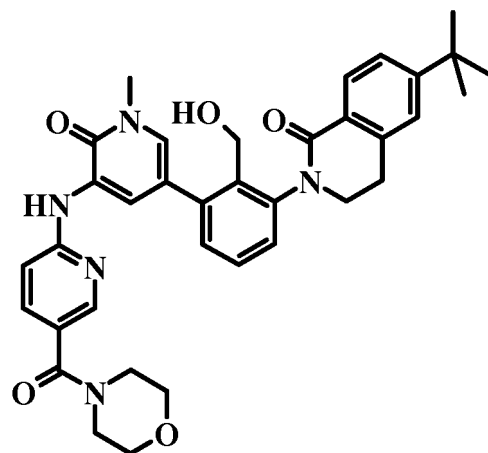
A una solución de 2-bromo-6-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-benzaldehído (5,0 g, 13,5 mmol) en 60 ml de tolueno y 10 ml de THF a -10 °C se le añadió en porciones borohidruro sódico (740 mg, 20 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se repartió en éter dietílico. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Después de concentrar a presión reducida, la purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó 3,7 g de 2-(3-bromo-2-hidroximetil-fenil)-6-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-iso-quinolin-1-ona en forma de un sólido incoloro. EM (IEN) 372,0 (M + H)<sup>+</sup>.

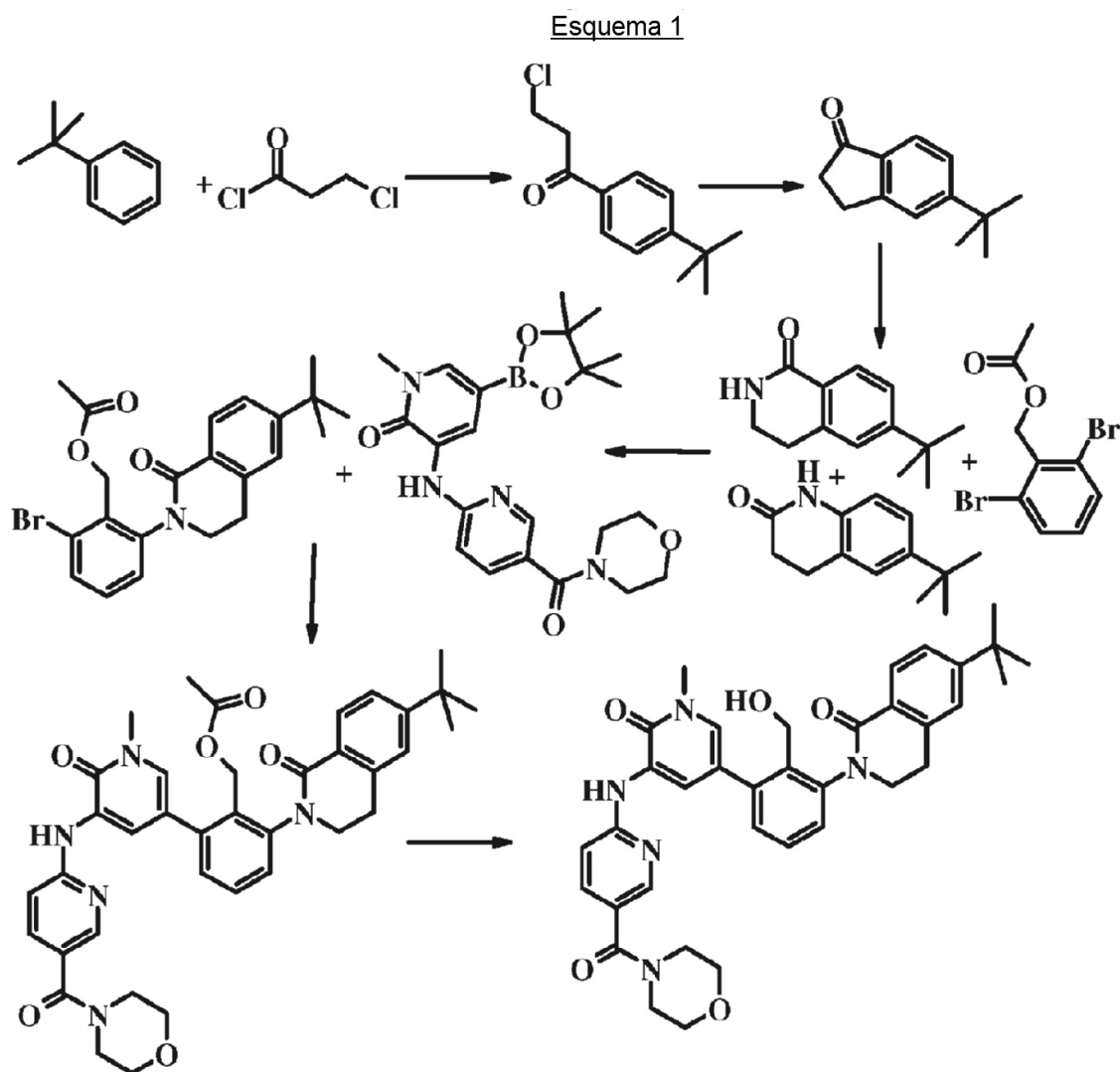
Ejemplo 115. 6-Ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-6-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto de referencia)



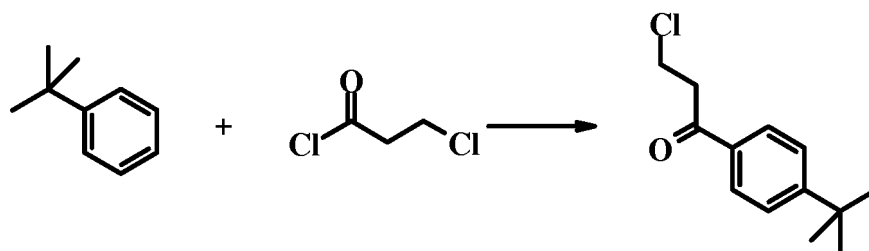
En un matraz cargado con 2-(3-bromo-2-hidroximetil-fenil)-6-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (3,70 g, 9,9 mmol), 1-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona (4,38 g, 9,9 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>CHCl<sub>3</sub> (229 mg, 0,25 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-Tri-1-Propil-1,1'-Bifenilo (238 mg, 0,50 mmol) y hexahidrato de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (7,5 g, 20 mmol) se añadieron 40 ml de 4:1 de dioxano:agua y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h, se enfrió y se filtró sobre Solka-Floc®, aclarando con acetato de etilo. Se repartió y se lavó la fase orgánica con agua y salmuera. Se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para proporcionar un aceite oscuro. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (cloruro de metileno/metanol) proporcionó 3,2 g de 6-ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona en forma de un sólido incoloro. EM (IEN) 606,1 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 116. Preparación de 6-*tert*-Butil-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto de referencia)





Ejemplo 117. 1-(4-*terc*-Butil-fenil)-3-cloro-propan-1-ona (compuesto de referencia)



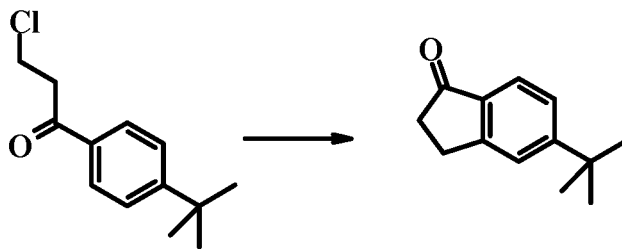
5

A cloruro de aluminio (29,33 g, 220 mmol) en diclorometano (300 ml) a 0 °C con agitación se le añadió gota a gota una solución de *t*-butil benceno (31 ml, 200 mmol) y cloruro de 3-cloropropionilo (19 ml, 200 mmol) en diclorometano. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se agitó de 0 °C a TA durante una noche. A la mañana siguiente, la TLC indicó que todo el *t*-butil benceno se había consumido y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Con agitación, se añadió gota a gota agua (aproximadamente 120 ml) hasta que cesó la efervescencia. Finalmente, las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua (3 x 150 ml) y después salmuera (1 x 150 ml). La capa de diclorometano se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró y se bombeó a sequedad para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo de color castaño claro (45,6 g).

15

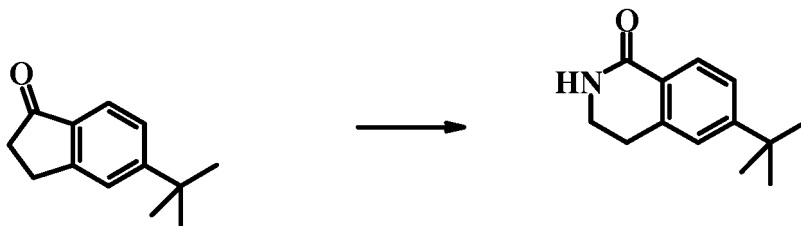


Ejemplo 118. 5-*terc*-Butil-indan-1-ona (compuesto de referencia)



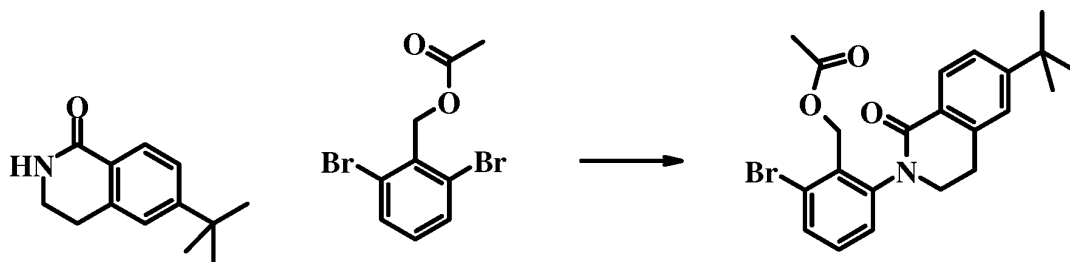
5 Se recogió 1-(4-*terc*-butil-fenil)-3-cloro-propan-1-ona (45,6 g, 447 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (200 ml) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C con agitación durante 2,5 horas. La TLC indicó que todo el material de partida se había consumido. Después de enfriar a TA, la mezcla de reacción se vertió muy cuidadosamente en aproximadamente 1 Kg de hielo picado. Después se añadió un poco de éter dietílico y la mezcla se agitó cuidadosamente hasta que se había enfriado a aproximadamente TA. Se añadió acetato de etilo (1200 ml) y después de repartirla, las capas se separaron. Después, la capa ácida se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 200 ml). Las capas de acetato de etilo combinadas se lavaron con bicarbonato sódico saturado (5 x 300 ml). Finalmente, la capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró y se bombeó a sequedad para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (15,764 g).

15 Ejemplo 119. 6-*terc*-Butil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto de referencia)



20 A 5-*terc*-Butil-indan-1-ona (15,7 g, 83,4 mmol) en diclorometano (150 ml) se le añadió ácido metanosulfónico (100 ml) y la mezcla resultante se enfrió a 0 °C. Después se añadió en porciones cuidadosamente azida sódica (10,83 g, 2 equiv.) durante 15 minutos. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante aproximadamente 2,5 horas. El análisis de TLC confirmó que toda la 5-*terc*-butil-indan-1-ona se había consumido. Con agitación a 0 °C, se añadió muy cuidadosamente una solución de hidróxido sódico acuoso (20 %) hasta pH = 14. Después se añadieron diclorometano (1000 ml) y agua (500 ml) lo que dio resultado en una gran emulsión. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con diclorometano (2 x 200 ml). Finalmente las capas de diclorometano combinadas se lavaron con salmuera (9 x 200 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se filtraron a través de un lecho de celite. Después de concentrar y de bombear a sequedad, había 13,5 g de producto en bruto en forma de un sólido de color castaño. La purificación en una columna Analogix de 400 g eluyendo con un gradiente del 10 % al 60 % de acetato de etilo en hexano proporcionó el isómero correcto en forma de un polvo de color blanco (7,22 g) ((M + H)<sup>+</sup> = 204) y el isómero indeseado (1,555 g) en forma de un polvo de color blanco.

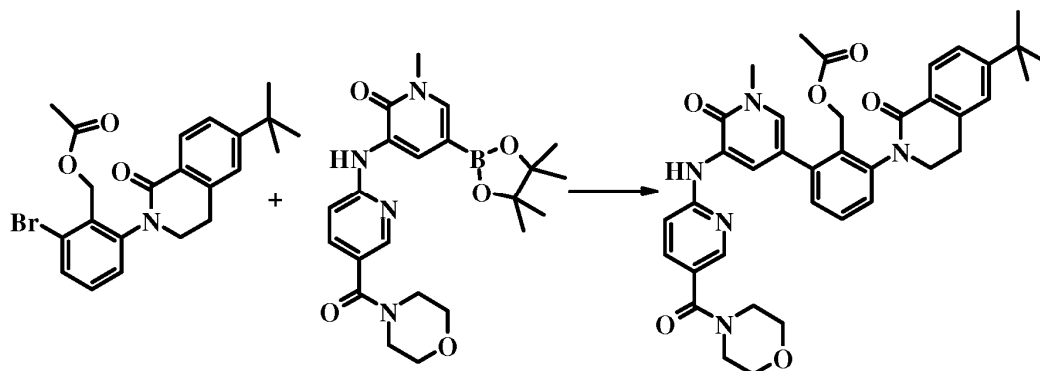
Ejemplo 120. 2-Bromo-6-(6-*terc*-butil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-bencil éster del ácido acético (compuesto de referencia)



35 Se recogieron 6-*terc*-Butil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (4 g, 19,67 mmol), 2,6-dibromo-bencil éster del ácido acético (12,1 g, 2 equiv.), fosfato potásico tribásico (8,35 g, 2 equiv.) y yoduro de cobre (787 mg, 0,2 equiv.) en dioxano (40 ml). Finalmente, se añadió N,N'-dimetil-ciclohexano-1,2-diamina (1,24 ml, 0,4 equiv.) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 24 horas, tiempo después del cual se añadieron más cantidades de yoduro de cobre (394 mg, 0,1 equiv.) y N,N'-dimetil-ciclohexano-1,2-diamina (0,62 ml, 0,2 equiv.). Se agitó durante 64 horas más y después se añadió más cantidad de yoduro de cobre (400 mg, 0,1 equiv.). Se continuó agitando a reflujo durante un

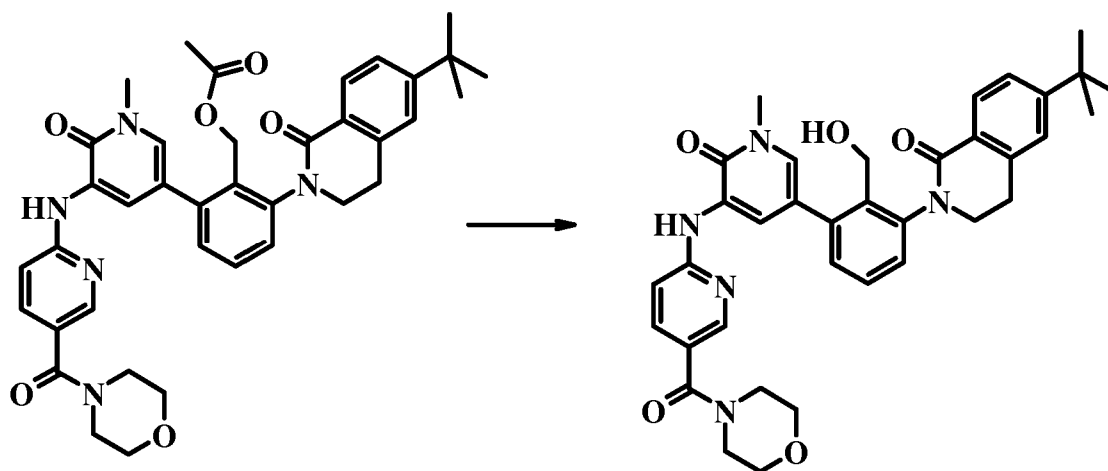
total de 168 horas. Se enfrió a TA y después se añadieron acetato de etilo (300 ml) y agua (100 ml), se repartió y las capas se separaron. Se lavó con más cantidad de agua (2 x 100 ml) y después finalmente se lavó con salmuera (1 x 100 ml). La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 4,45 g de producto en bruto. La purificación en una columna Analogix de 240 g proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido espumoso de color blanco (516 mg) ((M + H)<sup>+</sup> = 431) y se recuperó 6-*tert*-Butil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (2,188 g).

Ejemplo 121. 2-(6-*tert*-butil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-{1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-bencil éster del ácido acético (compuesto de referencia)



Se cargaron 1-metil-3-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona (208 mg, 1 equiv.), 2-bromo-6-(6-*tert*-butil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-bencil éster del ácido acético (203 mg, 0,472 mmol), XPHOS (14 mg, 0,06 equiv.), fosfato potásico tribásico (200 mg, 2 equiv.), *n*-butanol (2,8 ml) y agua (0,93 ml) en un matraz de fondo redondo de 50 ml y después se burbujeó gas de nitrógeno a través de la mezcla durante 10 minutos, antes de añadir Pd(dba)<sub>2</sub> (8 mg, 0,03 equiv.). La mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 40 minutos, y según análisis de TLC no había material de partida restante. La mezcla de reacción se enfrió a TA y después se añadieron acetato de etilo (150 ml) y agua (40 ml). Se repartió y las capas se separaron y se lavaron adicionalmente con agua (2 x 40 ml) y después salmuera (1 x 40 ml). Finalmente, la capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, se concentró y se bombeó a sequedad para proporcionar el compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional ((M + H)<sup>+</sup> = 664).

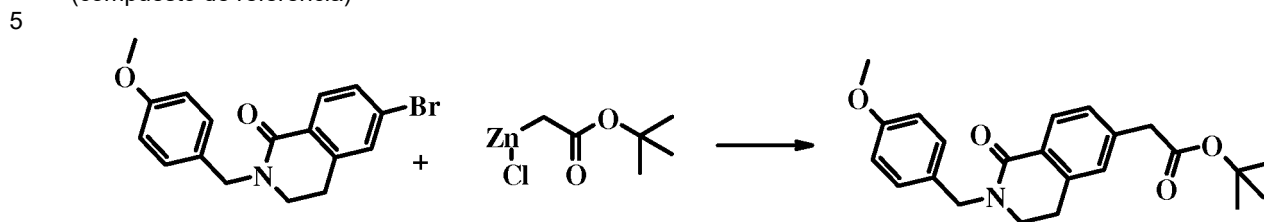
Ejemplo 122. 6-*tert*-Butil-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto de referencia)



Se recogió 2-(6-*tert*-butil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-{1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-bencil éster del ácido acético (0,472 mmol) en THF (7 ml) y metanol (3 ml) y agua (5 ml) y después se añadió monohidrato de hidróxido de litio (40 mg, 2 equiv.). La mezcla resultante se agitó a TA durante una noche. A la mañana siguiente, la reacción estaba completa según TLC y la mayoría del THF y metanol se retiró a presión reducida a 55 °C. Después se añadieron acetato de etilo (75 ml) y agua (30 ml) y las capas se repartieron y después se separaron. Después, la capa de acetato de etilo se lavó con agua (2 x 30 ml) y salmuera (1 x 30 ml) y después se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 286 mg de producto en bruto. La purificación por cromatografía preparativa de capa fina eluyendo en dos placas de 20 x 40 cm, 1000 μM en metanol al 6 % en diclorometano proporcionó el compuesto del título (99 mg) en forma de un polvo de color blanco ((M + H)<sup>+</sup> =

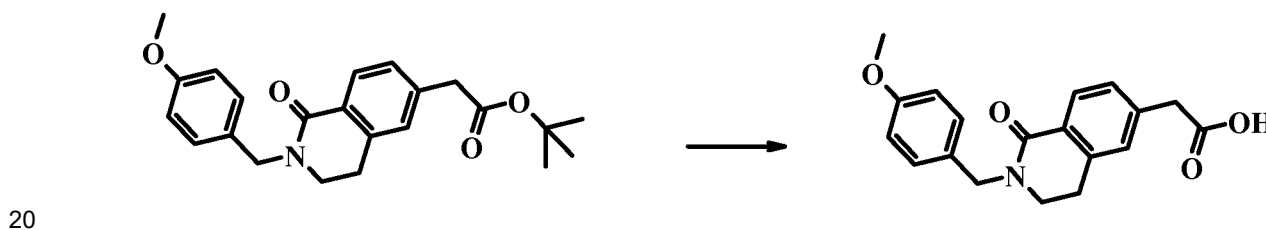
622).

Ejemplo 123. Éster *terc*-butílico del ácido [2-(4-Metoxi-bencil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-acético (I) (compuesto de referencia)



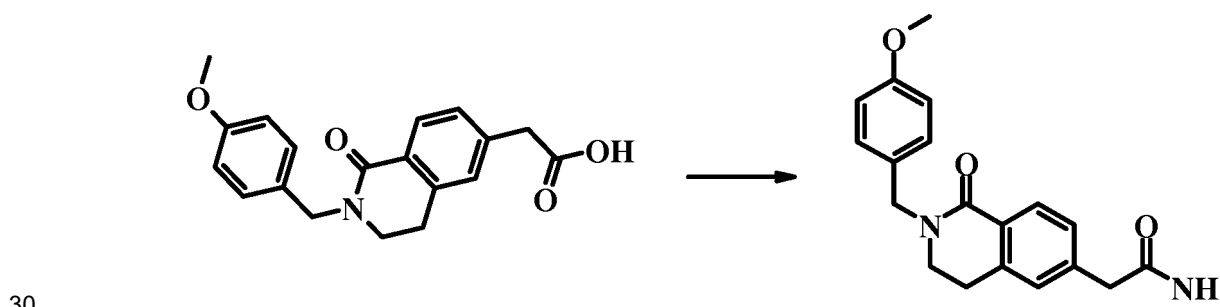
10 Se añadieron 6-bromo-2-(4-metoxi-bencil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (1,9 g, 5,5 mmol), Q-phos (0,0632 g, 0,11 mmol) y Pd(dba)<sub>2</sub> (0,0781 g, 0,11 mmol) en 10 ml de THF a 15 ml de cloruro de 2-*terc*-butoxi-2-oxoetilcinc (0,55 M) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas. A continuación, un tercio de la cantidad inicial de Q-phos, Pd(dba)<sub>2</sub> y enolato de cinc se añadieron y la mezcla se calentó durante 1 hora a 70 °C para llevar la reacción a finalización. El producto deseado (2 g; rendimiento del 95,6 %) se aisló por cromatografía ultrarrápida usando cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10 % - 40 % en hexano como eluyente.

15 Ejemplo 124. Ácido 2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-acético (II) (compuesto de referencia):



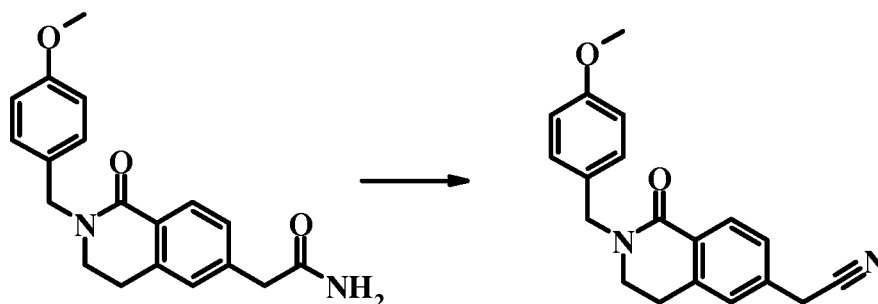
25 El éster *terc*-butílico (I) (1 g, 5,7 mmol) se disolvió en 40 ml de metanol y a esta solución se le añadió monohidrato de LiOH (0,72 g, 17,3 mmol) en 6 ml de agua. La mezcla se agitó a TA durante 16 horas, después se concentró al vacío, se acidificó con HCl 2 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo (1,8 g; rendimiento del 97 %) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 125. 2-[2-(4-Metoxi-bencil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-acetamida (III):



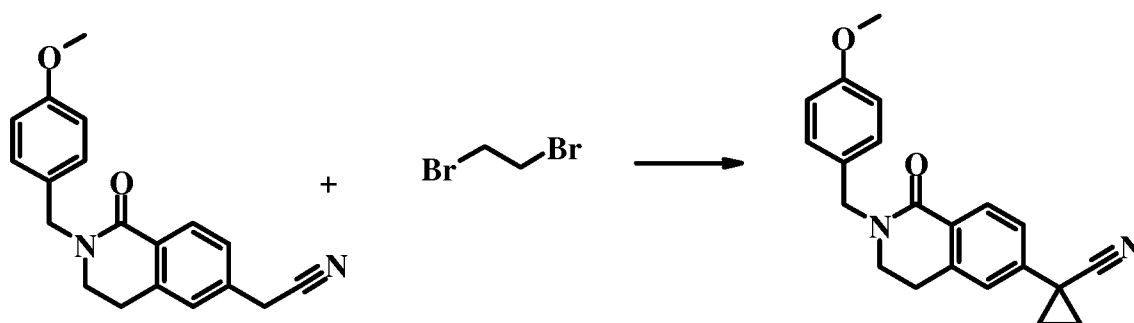
35 Al ácido carboxílico (II) (2,3 g, 7 mmol) en 22 ml de cloroformo se le añadió EEDQ (2,07 g, 8,4 mmol) y bicarbonato de amonio (1,66 g, 21 mmol). Después de agitar la mezcla a TA durante 16 horas, la amida se precipitó mediante la adición de agua (20 ml). El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío. El residuo se trituró con acetato de etilo al 50 % en hexano, se filtró y se secó al vacío para proporcionar 1,4 g de la amida (III), rendimiento del 63 %.

Ejemplo 126. [2-(4-Metoxi-bencil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-acetonitrilo (IV) (compuesto de referencia):



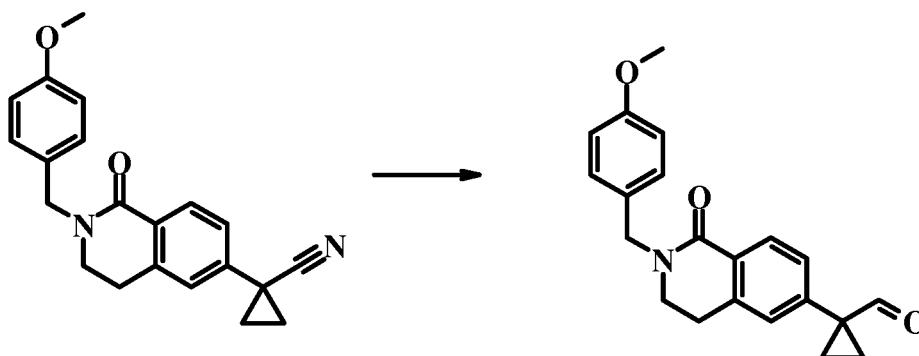
5 La amida (III) (1,3 g, 4 mmol) se suspendió en 5 ml de THF y 10 ml de DMF. A esta mezcla se le añadió cloruro cianúrico (0,370 g, 2 mmol) y después de agitar a TA durante 0,5 horas, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y salmuera; la capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico al 5 %, seguido de salmuera y después se secó sobre sulfato sódico. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 75 % en hexano como eluyente proporcionó 1,2 g (rendimiento del 98 %) del nitrilo (IV).

Ejemplo 127. 1-[2-(4-Metoxi-bencil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-ciclopropanocarbonitrilo (V) (compuesto de referencia):



15 A una suspensión de hidrato de sodio (0,228 g, 60 %, 5,72 mmol) en 15 ml de DMF se le añadió el nitrilo (IV) (1,2 g, 3,9 mmol) y después de agitar durante 15 minutos a TA se añadió 1,2-dibromo-etano (1,1 g, 5,8 mmol) en 1,5 ml de DMF. La mezcla resultante se agitó durante 0,5 horas a TA y después se añadió más cantidad de hidrato de sodio (0,114 g, 2,86 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante aproximadamente 10 minutos a 30-35 °C. Después de enfriar, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y salmuera, la capa orgánica se secó sobre acetato sódico y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo al 30 % - 50 % en hexano proporcionó 1 g del compuesto (V) (rendimiento del 77 %).

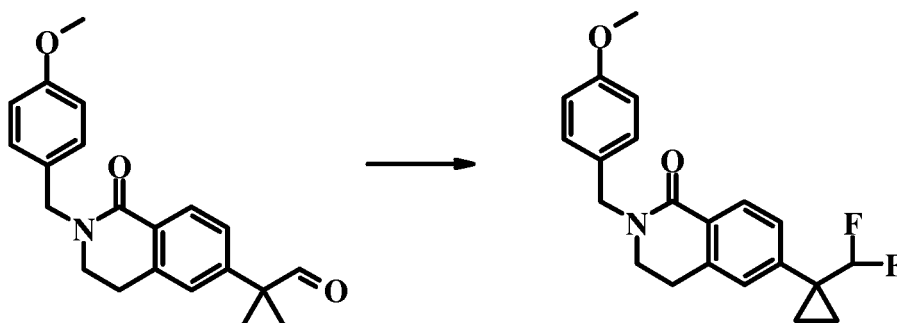
25 Ejemplo 128. 1-[2-(4-Metoxi-bencil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-ciclopropanocarbaldéhido (VI) (compuesto de referencia):



30 A una solución del nitrilo (V) (0,722 g, 2,17 mmol) en 3 ml de diclorometano y 9 ml de tolueno, enfriado a -50 °C se le añadió gota a gota DIBAH (4,8 ml, 4,77 mmol). Después de agitar 1 hora a -50 °C, la reacción se interrumpió con 5 ml de HCl 1 N, se dejó calentar a TA y se agitó durante 0,5 horas. A continuación, la mezcla se extrajo con acetato de etilo; la capa orgánica se lavó con HCl 0,5 N, una solución al 5 % de carbonato sódico y salmuera, a continuación se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de

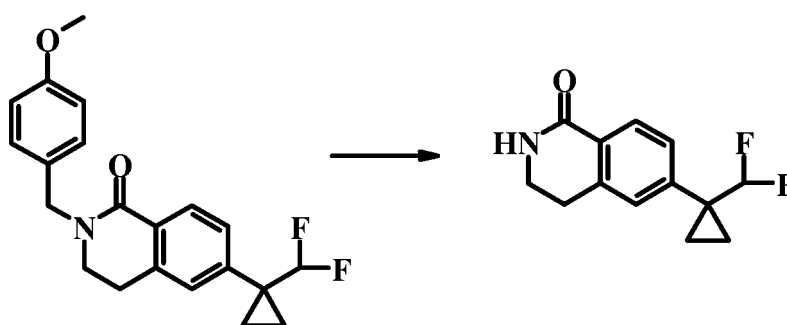
silíce usando acetato de etilo al 30 %-60 % en hexano para proporcionar el aldehído (VI) 0,075 g (rendimiento del 10,3 %).

5 Ejemplo 129. 6-(1-Difluorometil-ciclopropil)-2-(4-metoxi-bencil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (VII) (compuesto de referencia):



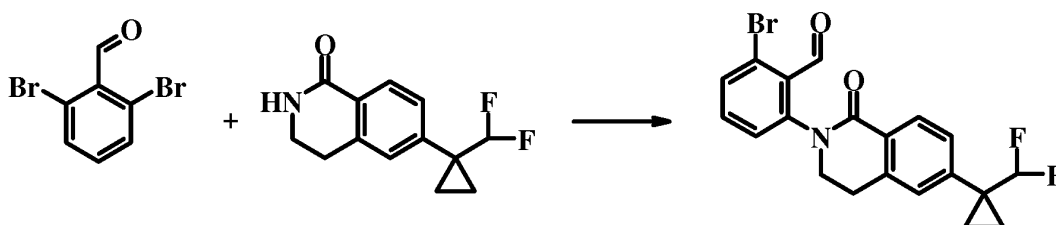
10 A una solución de DAST (0,042 g, 0,26 mmol) en 1,5 ml diclorometileno se le añadió el aldehído (VI) (0,075 g, 0,22 mmol) en 0,5 ml diclorometileno. Esta mezcla se agitó a TA durante 16 horas. Después de enfriar en un baño de hielo, se añadieron 5 ml de agua a la mezcla de reacción, seguido de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución al 5 % de bicarbonato sódico y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó TLC prep. de gel de sílice, proporcionando 0,068 g del compuesto (VII), rendimiento del 87 %.

15 Ejemplo 130. 6-(1-Difluorometil-ciclopropil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (VIII) (compuesto de referencia):



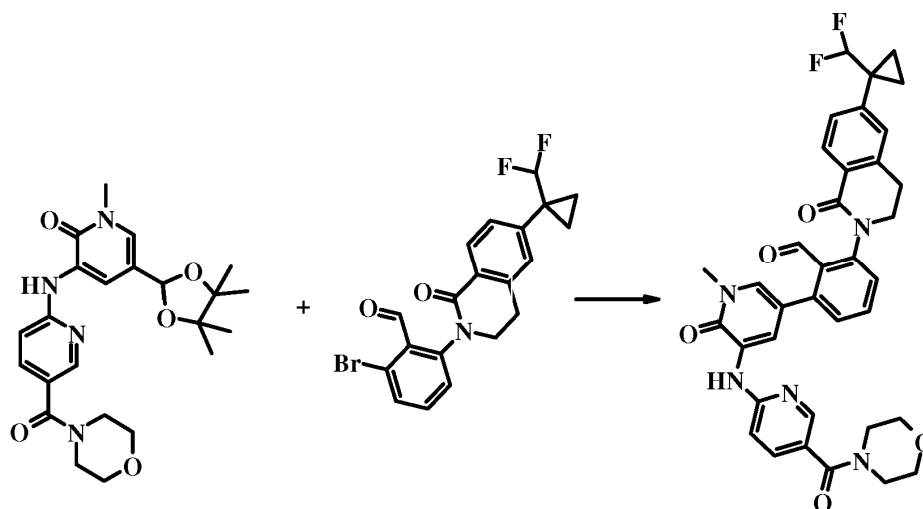
20 El compuesto (VII) (0,068 g, 0,19 mmol) se disolvió en TFA 1 ml y se calentó a 70 °C durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción enfriada a TA se le añadió acetato de etilo y la solución se lavó con salmuera, seguido de solución al 5 % de bicarbonato sódico, y de nuevo con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC prep. de gel de sílice con metanol al 5 % en diclorometileno, proporcionando 0,030 g del compuesto (VIII), rendimiento del 66 %.

25 Ejemplo 131. 2-Bromo-6-[6-(1-difluorometil-ciclopropil)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-benzalaldehído (IX) (compuesto de referencia):



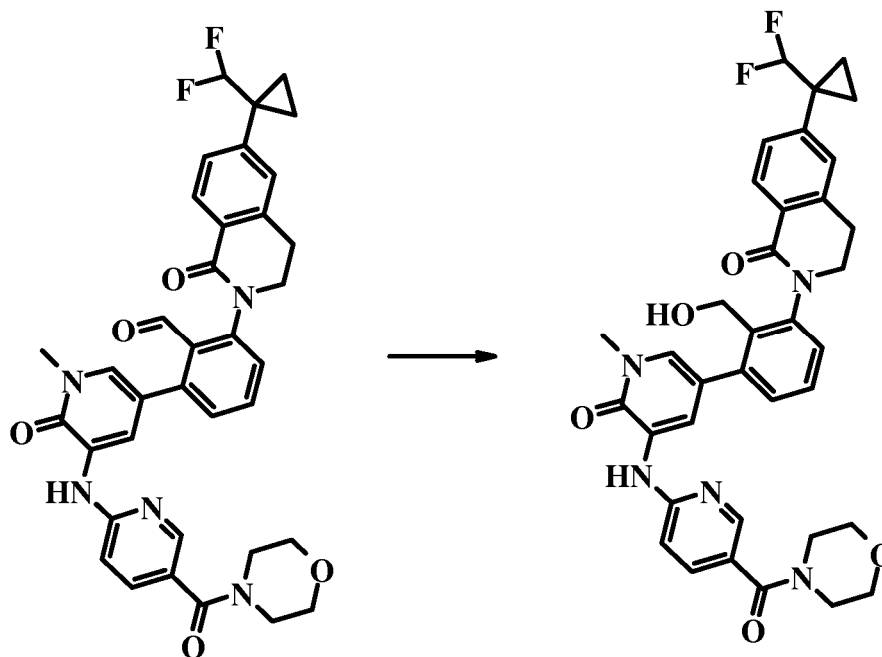
30 A una mezcla del compuesto (VIII) (0,030 g, 0,12 mmol), 2,6-dibromo-benzaldehído (0,064 g, 0,25 mmol), carbonato de cesio (0,054 g, 0,16 mmol) y Xantphos (0,002 G, 0,004 mmol) en un tubo para microondas en una atmósfera de argón se le añadió Pd(dba)<sub>2</sub> (0,0014 g, 0,0024 mmol). El tubo se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 16 horas. Después de enfriar, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y salmuera, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC prep. de gel de sílice con acetato de etilo al 40 % en hexano como eluyente, proporcionando 0,024 g, rendimiento del 48 %.

35 Ejemplo 132. 2-[6-(1-Difluorometil-ciclopropil)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-6-[1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-benzalaldehído (X) (compuesto de referencia):



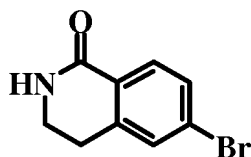
5 Se disolvieron 1-metil-3-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona (0,025 g, 0,057 mmol) y el benzaldehído IX (0,024 g, 0,057 mmol) en 0,5 ml *n*-butanol. A esta solución en una atmósfera de argón se le añadieron  $K_3PO_4$  (0,024 g, 0,114 mmol), agua 0,150 ml, Xphos (0,0027 g, 0,0057 mmol) y  $Pd(dba)_2$  (0,0016 g, 0,0028 mmol). La mezcla se calentó durante 1 hora a 100 °C y después de enfriar se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se concentró al vacío y el residuo se purificó por TLC prep. de gel de sílice para proporcionar 0,025 g (rendimiento del 67 %) de X.

10 Ejemplo 133. 6-(1-Difluorometil-ciclopropil)-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (XI) (compuesto de referencia)



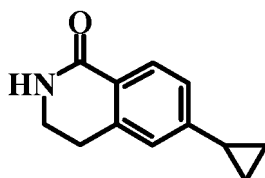
15 Se disolvió 2-[6-(1-difluorometil-ciclopropil)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-6-{1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-benzaldehído (0,025 g, 0,038 mmol) en THF (2 ml). A esta solución se le añadió  $NaBH_4$  (0,006 g, 0,015 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 5 horas, después de lo cual se inactivó con agua enfriada con hielo (4 ml) y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa para proporcionar la  
 20 6-(1-difluorometil-ciclopropil)-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (XI), 0,020 g (rendimiento del 80 %).

Ejemplo 134. 6-bromo-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto de referencia)



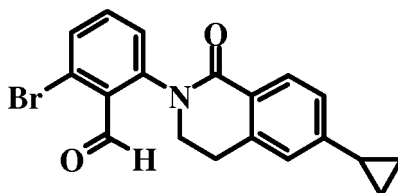
5 Se añadió ácido metanosulfónico (100 ml) a una solución de 5-bromoindanona (25 g, 46 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 ml) a  $0^\circ\text{C}$ . Se añadió lentamente en porciones azida sódica (10,5 g, 162 mmol) a esta mezcla. Después de que se completara la adición de azida sódica, la mezcla se agitó durante 30 min más, y se añadió una mezcla acuosa de NaOH (20 %p) hasta que la mezcla fue ligeramente básica. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno y las capas orgánicas combinadas se evaporaron a presión reducida. La purificación de la mezcla por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc al 0 % al 50 %/Hexanos después MeOH al 0 % al 7 %/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) proporcionó 11,5 g de 6-bromo-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona. EM (IEN) 226,1 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 135. 6-Ciclopropil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto de referencia):



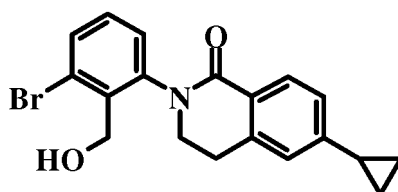
15 En un matraz de fondo redondo cargado con 6-bromo-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (16,9 g, 74,7 mmol), ácido ciclopropilborónico (9,45 g, 1,5 equiv.), triciclohexilfosfina (1,04 mg, 0,025 equiv.) y hexahidrato de  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (50 g, 2 equiv.) en tolueno (210 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (15 ml) se añadió  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (100 mg, 0,05 equiv.). La mezcla combinada se calentó durante 4 h a  $100^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se enfrió, se filtró y se lavó con tolueno. La fase orgánica se repartió y se lavó con agua y salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró hasta un aceite. La adición de hexanos produjo 6-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona en forma de un sólido de color castaño (13,6 g). EM (IEN) 187,1 (M + H)<sup>+</sup>.

25 Ejemplo 136. 2-bromo-6-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-benzaldehído (compuesto de referencia)



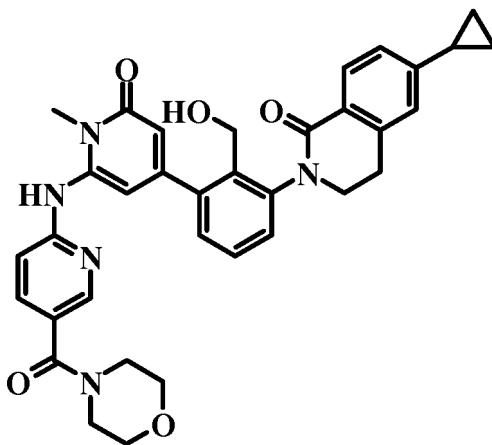
30 Un matraz de fondo redondo se cargó con 6-Ciclopropil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (13,4 g, 5 mmol), 2,6-dibromo-benzaldehído (47,5 g, 72,0 mmol),  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$  (660 mg, 0,72 mmol), xanthphos (832 mg, 1,44 mmol) y carbonato de cesio (46,8 g, 144 mmol). El vial se lavó abundantemente con argón, se añadieron 140 ml de dioxano y la mezcla de reacción se calentó a  $110^\circ\text{C}$  durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se añadieron 30 ml de agua y 60 ml de acetato de etilo antes de filtrar sobre Solka-Floc®. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera, seguido de secado sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Después de la filtración, el disolvente se retiró y la masa de color pardo obtenida se trituró con cloruro de metileno y éter dietílico para proporcionar 6,5 gramos de 2-bromo-6-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-benzaldehído. Un segundo cultivo de 7,5 gramos de material se recogió mediante la adición de más cantidad de éter dietílico. EM (IEN) 370,0 (M + H)<sup>+</sup>.

40 Ejemplo 137. 2-(3-bromo-2-hidroximetil-fenil)-6-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto de referencia):



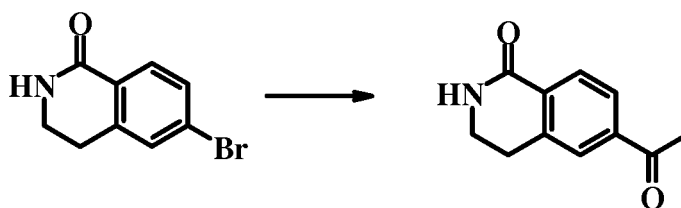
A una solución de 2-bromo-6-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-benzaldehído (5,0 g, 13,5 mmol) en 60 ml de tolueno y 10 ml de THF a -10 °C se le añadió en porciones borohidruro sódico (740 mg, 20 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se repartió en éter dietílico. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Después de concentrar a presión reducida, la purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó 3,7 g de 2-(3-bromo-2-hidroximetil-fenil)-6-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-iso-quinolin-1-ona en forma de un sólido incoloro. EM (IEN) 372,0 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 138 (compuesto de referencia).



6-Ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-6-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona: En un matraz cargado con 2-(3-bromo-2-hidroximetil-fenil)-6-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (3,70 g, 9,9 mmol), 1-Metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona (4,38 g, 9,9 mmol), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>-CHCl<sub>3</sub> (229 mg, 0,25 mmol), 2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (238 mg, 0,50 mmol) y hexahidrato de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (7,5 g, 20 mmol) se añadieron 40 ml de 4:1 de dioxano:agua y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 h, se enfrió y se filtró sobre Solka-Floc®, aclarando con acetato de etilo. Se repartió y se lavó la fase orgánica con agua y salmuera. Se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para proporcionar un aceite oscuro. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (cloruro de metileno/metanol) proporcionó 3,2 g de 6-ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-6-[4-(morfolin-4-carbonil)-fenilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona en forma de un sólido incoloro. EM (IEN) 606,1 (M + H)<sup>+</sup>.

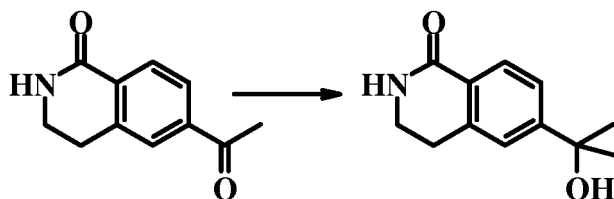
Ejemplo 139 (compuesto de referencia).



En un matraz cargado con 1,55 g de (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> y 5,0 g de 6-bromo-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona se añadieron 25 ml de DMF. Después se añadieron 9,58 g de tributil-(1-etoxi-vinil)-estano y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C y se agitó hasta la finalización de la reacción. La mezcla de reacción se filtró sobre celite y se diluyó con éter dietílico. Después de lavar con carbonato de amonio saturado, agua y salmuera, la solución se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. La mezcla resultante se disolvió en THF y se trató con HCl acuoso 3,0 M para efectuar la hidrólisis. Después, la mezcla se repartió entre éter dietílico. La fase orgánica se lavó secuencialmente con bicarbonato sódico saturado, agua y salmuera, y después se secó sobre sulfato sódico. Después de la filtración, la solución se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar los 3,28 g de 6-acetil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona.



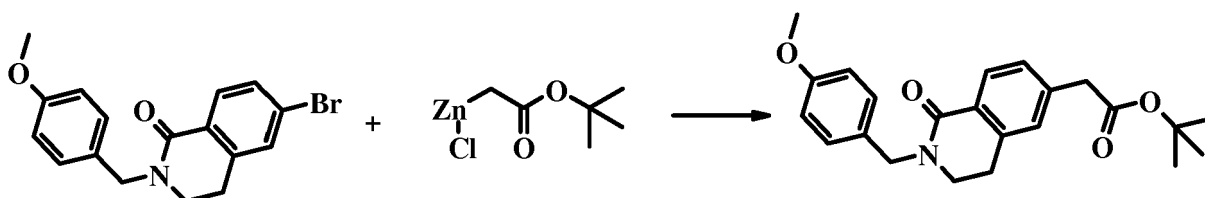
Ejemplo 140 (compuesto de referencia).



5 A una suspensión de 680 mg de 6-acetil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona en 25 ml de THF enfriado a 0 °C se le añadió lentamente 3,6 ml de MeMgBr 3,0 M en THF. Después de 1 h, la mezcla se vertió en una solución de cloruro de amonio en agua enfriada con hielo. Se añadió acetato de etilo se añadió y la fase orgánica se repartió, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía ultrarrápida proporcionó 380 mg de 6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona.

10

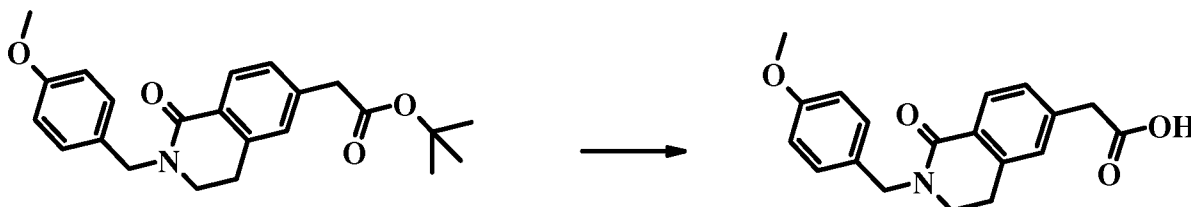
Ejemplo 141 (compuesto de referencia).



15 Se añadieron 6-bromo-2-(4-metoxi-bencil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (1,9 g, 5,5 mmol), Q-phos (0,0632 g, 0,11 mmol) y Pd(dba)<sub>2</sub> (0,0781 g, 0,11 mmol) en 10 ml de THF a 15 ml de cloruro de 2-*terc*-butoxi-2-oxoetilcinc (0,55 M) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 horas. A continuación, un tercio de la cantidad inicial de Q-phos, Pd(dba)<sub>2</sub> y enolato de cinc se añadieron, y la mezcla se calentó durante 1 hora a 70 °C para llevar la reacción a finalización. Se aislaron 2 g de éster *terc*-butílico del ácido [2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-acético por cromatografía ultrarrápida usando cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10 % - 40 % en hexano como eluyente.

20

Ejemplo 142 (compuesto de referencia).



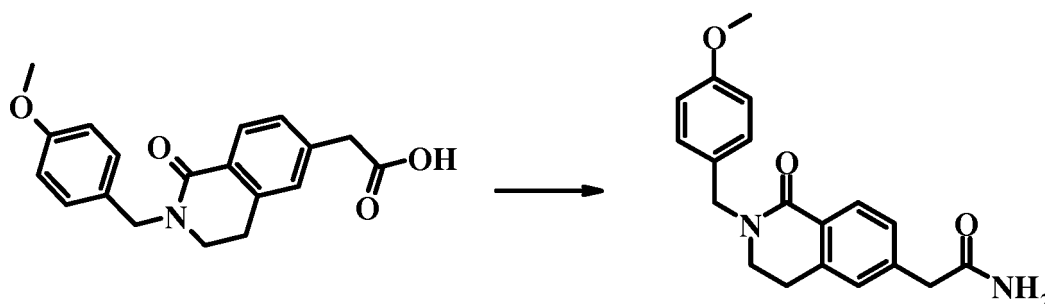
25

El éster *terc*-butílico del ácido [2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-acético (1 g, 5,7 mmol) se disolvió en 40 ml de metanol y a esta solución se le añadió monohidrato de LiOH (0,72 g, 17,3 mmol) en 6 ml de agua. La mezcla se agitó a TA durante 16 horas, después se concentró al vacío, se acidificó con HCl 2 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. Los 1,8 g resultantes de ácido 2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-acético se usaron en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30

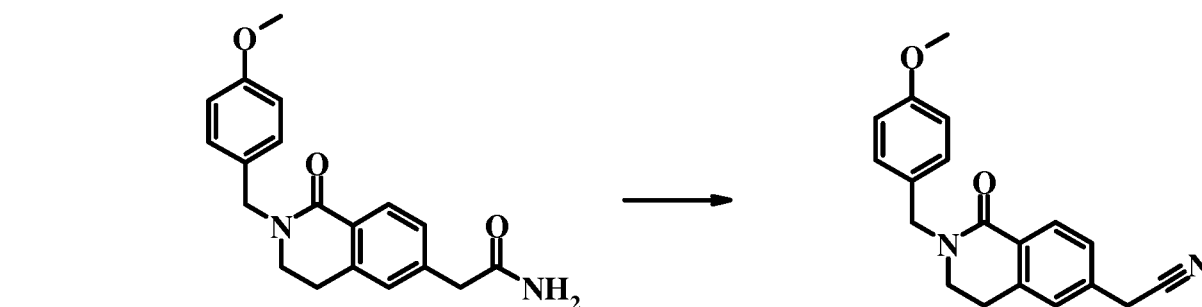
Ejemplo 143 (compuesto de referencia).

35



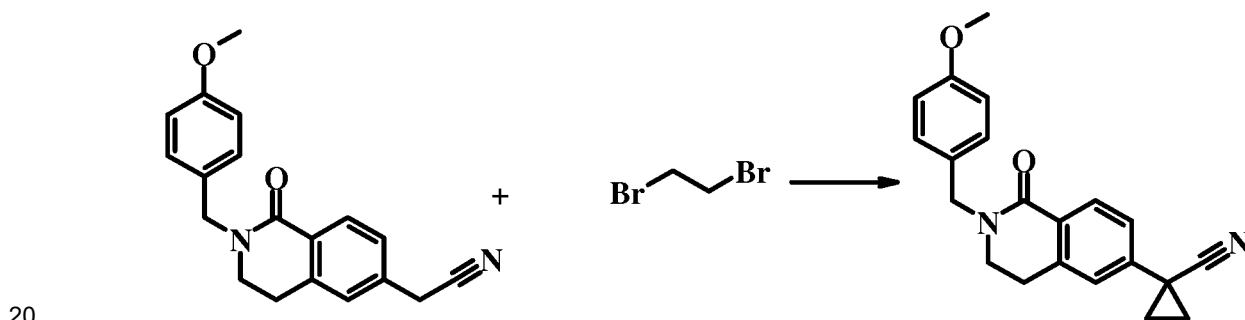
5 A una solución de 2,3 g de ácido 2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-acético en 22 ml de cloroformo se le añadió EEDQ (2,07 g, 8,4 mmol) y bicarbonato de amonio (1,66 g, 21 mmol). Después de agitar la mezcla a TA durante 16 horas, la amida se precipitó mediante la adición de agua (20 ml). El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío. El residuo se trituroó con acetato de etilo al 50 % en hexano, se filtró y se secó al vacío para proporcionar 1,4 g de 2-[2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-acetamida.

Ejemplo 144 (compuesto de referencia).



15 A una suspensión de 1,3 g de 2-[2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-acetamida en 5 ml de THF y 10 ml de DMF se le añadieron 370 mg de cloruro cianúrico, y después de agitar a TA durante 0,5 horas, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico al 5 %, seguido de salmuera y después se secó sobre sulfato sódico. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 75 % en hexano como eluyente proporcionó 1,2 g de [2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-acetónitrilo.

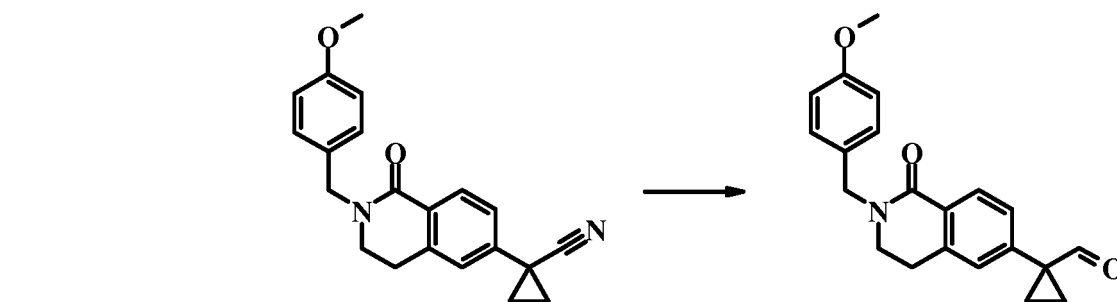
Ejemplo 145 (compuesto de referencia).



25 A una suspensión de 228 mg de hidruro sódico al 60 % en 15 ml de DMF se le añadieron 1,2 g de [2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-acetónitrilo y después de agitar durante 15 minutos a TA se añadieron 1,1 g de 1,2-dibromo-etano en 1,5 ml de DMF. La mezcla resultante se agitó durante 0,5 horas a TA y después se añadió más cantidad de hidruro sódico (0,114 g, 2,86 mmol) y la mezcla de reacción se calentó durante aproximadamente 10 minutos a 30-35 °C. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y salmuera, y la capa orgánica se secó sobre acetato sódico y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice con acetato de etilo al 30 % - 50 % en hexano proporcionó 1 g de 1-[2-(4-Metoxi-bencil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-ciclopropanocarbonitrilo.

30

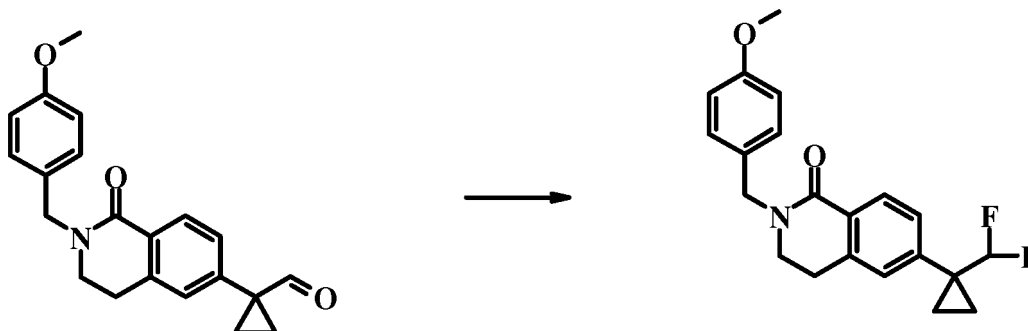
Ejemplo 146 (compuesto de referencia).



A una solución de 722 mg de 1-[2-(4-Metoxi-bencil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-ciclopropano- carbonitrilo en 3 ml de diclorometano y 9 ml de tolueno, enfriada a -50 °C se le añadieron gota a gota 4,8 ml de DIBAL 1,0 M en

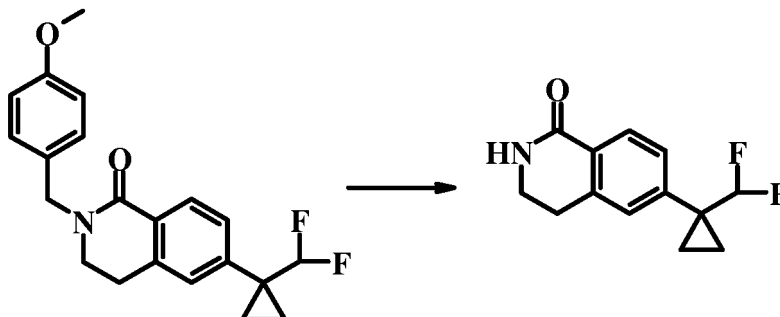
THF. Después de agitar 1 hora a  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ , la reacción se interrumpió con 5 ml de HCl 1 N, se dejó calentar a TA y se agitó durante 0,5 horas. A continuación, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con HCl 0,5 N, una solución al 5 % de carbonato sódico y salmuera. Después de secar sobre sulfato sódico y de la retirada del disolvente al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 30 %-60 % en hexano para proporcionar 0,075 g de 1-[2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-ciclopropanocarbaldehído.

Ejemplo 147 (compuesto de referencia).



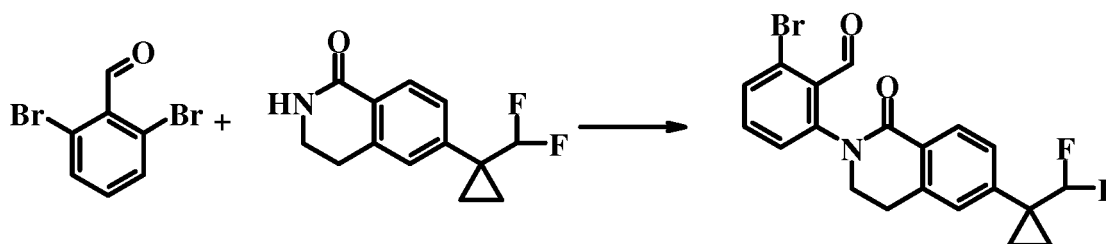
A una solución de DAST (0,042 g, 0,26 mmol) en 1,5 ml diclorometileno se le añadieron 75 mg de 1-[2-(4-metoxibencil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-ciclopropanocarbaldehído en 0,5 ml de diclorometileno. Esta mezcla se agitó a TA durante 16 horas. Después de enfriar en un baño de hielo, se añadieron 5 ml de agua a la mezcla de reacción, seguido de acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución al 5 % de bicarbonato sódico y salmuera, después se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó TLC prep. de gel de sílice, proporcionando 0,068 g de 6-(1-difluorometil-ciclopropil)-2-(4-metoxi-bencil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona.

Ejemplo 148 (compuesto de referencia).



Una solución de 68 mg de 6-(1-difluorometil-ciclopropil)-2-(4-metoxi-bencil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona en 1 ml de TFA se calentó a  $70\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 1,5 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a TA, se añadió acetato de etilo y la solución se lavó con salmuera, seguido una solución al 5 % de bicarbonato sódico y de nuevo con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC prep. de gel de sílice con metanol al 5 % en diclorometano, proporcionando 30 mg de 6-(1-Difluorometil-ciclopropil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona.

Ejemplo 149 (compuesto de referencia).

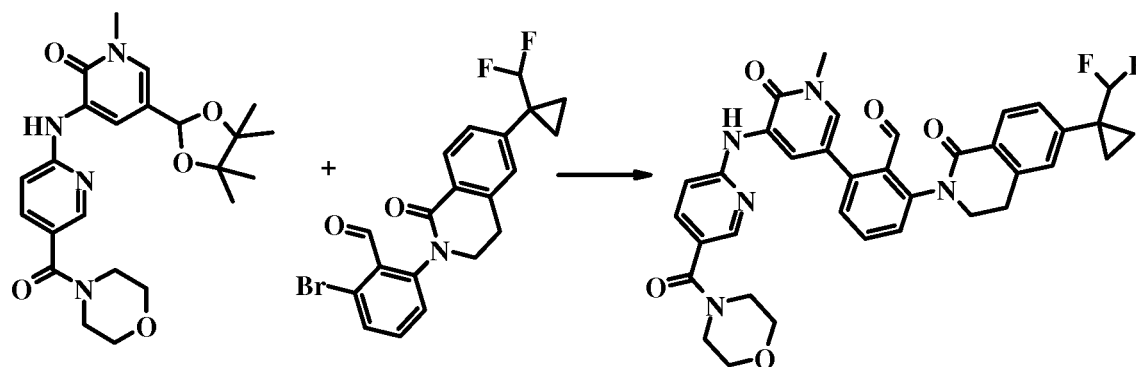


A una mezcla de 30 mg de 6-(1-difluorometil-ciclopropil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona, 64 mg de 2,6-dibromo-benzaldehído, 54 mg de carbonato de cesio y 2 mg de Xantphos en un tubo para microondas en una atmósfera de argón se le añadieron 14 mg de  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ . El tubo se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se calentó a  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$

durante 16 horas. Después de enfriar la mezcla, se repartió entre acetato de etilo y salmuera, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC prep. de gel de sílice con acetato de etilo al 40 % en hexano como eluyente, proporcionando 0,024 g de 2-bromo-6-[6-(1-difluorometil-ciclopropil)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-benzaldehído.

5

Ejemplo 150 (compuesto de referencia).

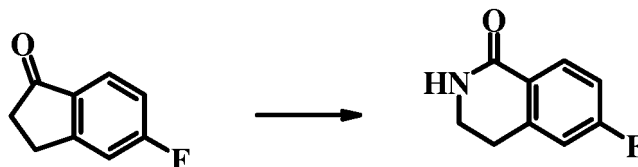


10 Se disolvieron metil-3-[5-(morfolie-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona (0,025 g, 0,057 mmol) y 24 mg 2-bromo-6-[6-(1-difluorometil-ciclopropil)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-benzaldehído en 0,5 ml de *n*-butanol. A esta solución en una atmósfera de argón, se le añadieron  $K_3PO_4$  (0,024 g, 0,114 mmol), agua 0,150 ml, Xphos (0,0027 g, 0,0057 mmol) y  $Pd(dba)_2$  (0,0016 g, 0,0028 mmol). La mezcla se calentó 1 hora a 100 °C y después de enfriar, se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se concentró al vacío y el residuo se purificó por TLC prep. de gel de sílice para proporcionar 0,025 g de 2-[6-(1-difluorometil-ciclopropil)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-6-[1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-benzaldehído.

15

Ejemplo 151 (compuesto de referencia).

20

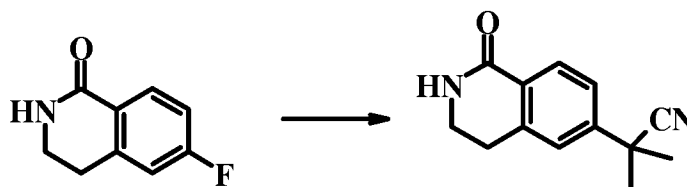


A 25,0 g (166,15 mmol) de 5-fluoroindanona en un matraz de 3 l equipado con un agitador mecánico se le añadieron 280 ml de diclorometano y 200 ml de ácido metanosulfónico. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadieron en porciones 15,15 g (233,1 mmol) de se añadió en durante 20 minutos. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h, después se añadieron gota a gota 490 ml de hidróxido sódico acuoso al 20 % durante 30 minutos. Las capas se separaron y la fase orgánica se secó sobre  $MgSO_4$  y se concentró. La purificación por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/hexanos proporcionó 16,76 g (61 %) del isómero de 6-fluoro-3,4-dihidroisoquinolinona deseado.

25

Ejemplo 152 (compuesto de referencia).

30

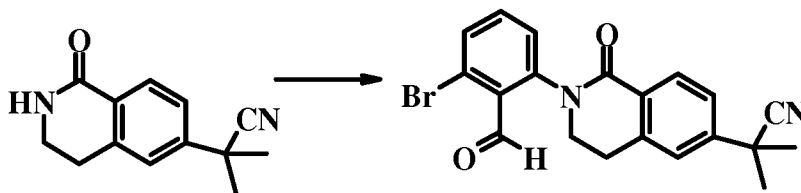


A 2,5 g (15,13 mmol) de 6-fluoro-3,4-dihidroisoquinolinona y 5,5 ml (60,54 mmol) de isobutironitrilo disuelto en 30 ml de THF se le añadieron 91 ml (45,42 mmol) de KHMDS 0,5 M en tolueno. La mezcla se calentó a 70 °C y se agitó vigorosamente durante 12 h. La mezcla se enfrió a TA, se inactivó con agua, se repartió entre acetato de etilo y salmuera y se secó sobre  $MgSO_4$ . La purificación por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/hexanos proporcionó 3,23 g (100 %) del producto 2-metil-2-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-propionitrilo.

35

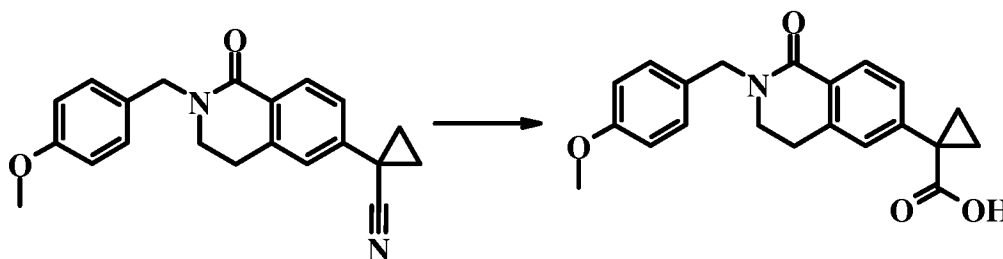
40

Ejemplo 153 (compuesto de referencia).



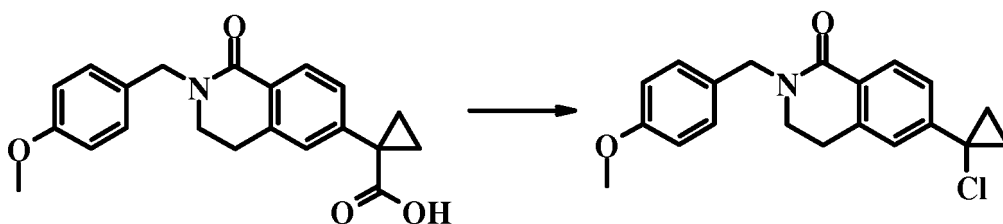
- 5 A 1,3 g (6,07 mmol) de 2-metil-2-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il)-propionitrilo disuelto en 20 ml de dioxano desgasificado se le añadieron 6,40 g (24,27 mmol) de 2,6-dibromobenzaldehído, 3,96 g (12,14 mmol) de carbonato de cesio, 70 mg (0,121 mmol) de Pd(dba)<sub>2</sub> y 105 mg (0,182 mmol) de xantphos. La mezcla se calentó a 110 °C durante 3 h, se enfrió a TA y se filtró sobre Celite, aclarando con dioxano. Después, la mezcla se concentró y se purificó por  
10 2-[2-(3-bromo-2-formilfenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-il]-2-metilpropionitrilo.

Ejemplo 154 (compuesto de referencia).



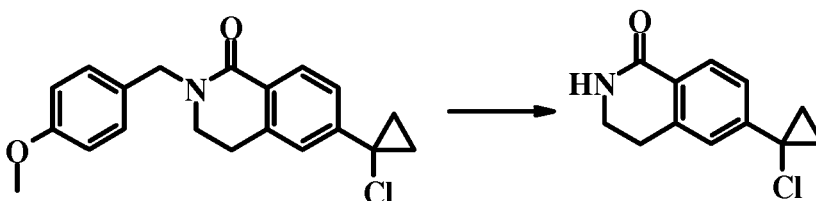
- 15 Se añadió NaOH (5,4 g, 8 equiv.) en H<sub>2</sub>O (16 ml) a una solución del cianociclopropano anterior (5,6 g, 16,9 mmol) en EtOH (50 ml). Después, esta mezcla se calentó a 100 °C durante 9 h, después de lo cual se enfrió a ta, se concentró al vacío a la mitad del volumen original y se neutralizó con HCl 1 N. Después, la mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para proporcionar producto de ácido  
20 ciclopropanocarboxílico (5,9 g, 99 %).

Ejemplo 155 (compuesto de referencia).



- 25 Se añadió LiCl (2,5 g, 5 equiv.) a una solución del ácido ciclopropanocarboxílico anterior (4,2 g, 12,0 mmol) en benceno (60 ml). La mezcla se desgasificó durante 30 min, después de lo cual se añadió Pb(OAc)<sub>4</sub> (6,6 g, 1,25 equiv.). Se continuó desgasificando durante 45 min más a ta, momento en el que la mezcla se calentó a 100 °C durante 2 h. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se cargó sobre gel de sílice, se concentró al vacío y se sometió  
30 directamente a cromatografía (SiO<sub>2</sub>, EtOAc del 20 % al 80 %/hexanos) para proporcionar producto de PMB-clorociclopropano (1,11 g, 27 %). Pudo recuperarse material de partida sin reaccionar (~2,2 g) de la columna mediante elución adicional con el siguiente gradiente de MeOH del 2 % al 8 %/DCM.

Ejemplo 156 (compuesto de referencia).

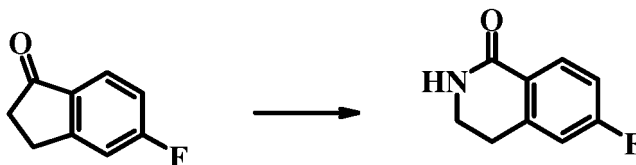


35

Una solución del PMB-clorociclopropano anterior (1,11 g, 3,3 mmol) en TFA (20 ml) se calentó a 80 °C durante 2 h. Después de lo cual se enfrió a ta y se concentró al vacío. El residuo obtenido se disolvió de nuevo en EtOAc y se lavó secuencialmente con NaHCO<sub>3</sub> sat., H<sub>2</sub>O y salmuera. Después, la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para proporcionar producto de clorociclopropano (660 mg, 92 %).

5

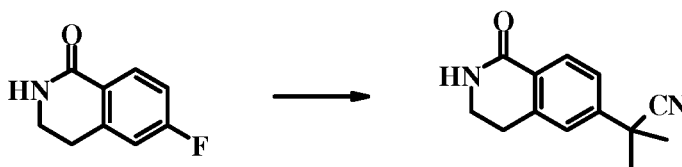
Ejemplo 157 (compuesto de referencia).



10 A 25,0 g (166,15 mmol) de 5-fluoroindanona en un matraz de 3 l equipado con un agitador mecánico se le añadieron 280 ml de diclorometano y 200 ml de ácido metanosulfónico. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadieron en porciones 15,15 g (233,1 mmol) de azida sódica durante 20 minutos. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h, después se añadieron gota a gota 490 ml de hidróxido sódico acuoso al 20 % durante 30 minutos. Las capas se separaron y la fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. La purificación por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/hexanos proporcionó 16,76 g (61 %) del isómero de 6-fluoro-3,4-dihidroisoquinolinona deseado.

15

Ejemplo 158 (compuesto de referencia).

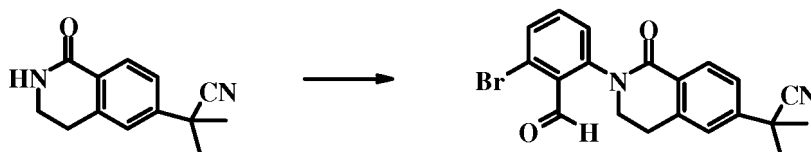


20

A 2,5 g (15,13 mmol) de 6-fluoro-3,4-dihidroisoquinolinona y 5,5 ml (60,54 mmol) isobutironitrilo disuelto en 30 ml de THF se le añadieron 91 ml (45,42 mmol) de KHMDS 0,5 M en tolueno. La mezcla se calentó a 70 °C y se agitó vigorosamente durante 12 h. La mezcla se enfrió a TA, se inactivó con agua, se repartió entre acetato de etilo y salmuera y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La purificación por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/hexanos proporcionó 3,23 g (100 %) del producto 2-metil-2-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-propionitrilo.

25

Ejemplo 159 (compuesto de referencia).

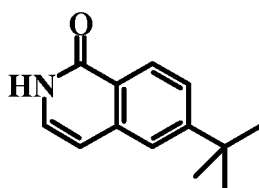


30

A 1,3 g (6,07 mmol) de 2-metil-2-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-propionitrilo disuelto en 20 ml de dioxano desgasificado se le añadieron 6,40 g (24,27 mmol) de 2,6-dibromobenzaldehído, 3,96 g (12,14 mmol) de carbonato de cesio, 70 mg (0,121 mmol) de Pd(dba)<sub>2</sub> y 105 mg (0,182 mmol) de xantphos. La mezcla se calentó a 110 °C durante 3 h, se enfrió a TA y se filtró sobre Celite aclarando con dioxano. Después, la mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo/hexanos para proporcionar 1,10 g (46 %) 2-[2-(3-bromo-2-formilfenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il]-2-metilpropionitrilo.

35

Ejemplo 160 (compuesto de referencia).



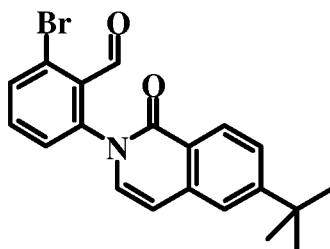
40

Preparación de 6-*tert*-Butil-2H-isoquinolin-1-ona: Se recogieron 6-*tert*-butil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (1,709 g, 8,4 mmol) y 2,3-5,6-diciano-p-benzoquinona (DDQ) (3,85 g, 2 equiv.) en dioxano (130 ml) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante cuatro días. Después de dejar enfriar a TA, la mayoría del dioxano se retiró a presión reducida a 55 °C. Se añadieron acetato de etilo (300 ml) y NaOH 2 N (100 ml) al residuo, la mezcla se repartió y las capas se separaron. A continuación, se lavó de nuevo con NaOH 2 N (3 x 100 ml), agua (1 x 125 ml) y finalmente con

45

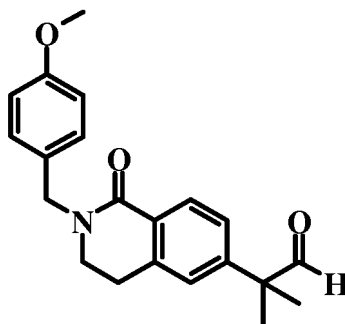
salmuera (1 x 125 ml). La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el producto en bruto (1,783 g). La purificación sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 30 % en hexanos proporcionó el compuesto del título (779 mg) en forma de un polvo de color castaño claro. EM (IEN) 202,0 (M + H)<sup>+</sup>.

- 5 Ejemplo 161. Preparación de 2-bromo-6-(6-*tert*-butil-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-benzaldehído (compuesto de referencia):



- 10 Se recogieron 6-*tert*-Butil-2H-isoquinolin-1-ona (272 mg, 1,35 mmol), 2,6-Dibromo-benzaldehído (891 mg, 2,5 equiv.), xanthphos (35 mg, 0,045 equiv.) y carbonato de cesio (616 mg, 1,4 equiv.) en dioxano (2,7 ml). Después se burbujeó nitrógeno a través de la solución durante 10 minutos antes de añadir bis(dibencilidenoacetona)paladio (23 mg, 0,03 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante una noche. Según TLC y CLEM no se observó el producto deseado. A continuación, se añadieron yoduro de cobre (55 mg, 0,02 equiv.) y carbonato de cesio (320 mg, 0,73 equiv.) y más cantidad de dioxano (4 ml). La mezcla resultante se calentó a 100 °C con agitación durante 30 horas y según TLC la reacción ahora estaba completa. Después de enfriar a TA, se añadieron acetato de etilo (175 ml) y agua (50 ml). Las capas se repartieron y se separaron. Después, la capa orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml) y finalmente con salmuera (1 x 50 ml) antes de secar sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar. La purificación sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente por etapas de acetato de etilo al a acetato de etilo al 20 % en hexanos dio el compuesto del título en forma de un polvo de color castaño claro (215 mg). EM (IEN) 346,0 (M + H)<sup>+</sup>.

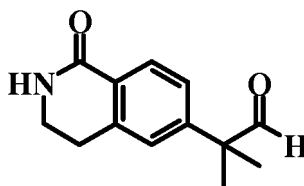
Ejemplo 162 (compuesto de referencia).



- 25 Preparación de 2-[2-(4-Metoxi-bencil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-il]-2-metil-propionaldehído: Se pusieron 6-bromo-2-(4-metoxi-bencil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (5 g, 14,4 mmol), SPHOS (361 mg, 0,06 equiv.), carbonato de cesio (5,65 g, 1,2 equiv.) y acetato de paladio (130 mg, 0,04 equiv.) en un tubo sellado abierto y se agitaron en dioxano (58 ml). Se burbujeó argón a través de la solución durante aproximadamente 15 minutos y después se añadió isobutiraldehído (2,9 ml, 2 equiv.) y la mezcla se tapó y se agitó a 80 °C durante una noche. Al día siguiente, la reacción todavía no estaba completa, por lo que se añadieron cantidades adicionales de acetato de paladio (65 mg) y SPHOS (181 mg) e isobutiraldehído (1,5 ml) y la reacción se agitó a 80 °C durante 24 horas más. En este punto, la reacción aún no estaba completa, por lo que se añadieron más cantidades de acetato de paladio (30 mg) y SPHOS (90 mg), y la reacción se agitó a 100 °C durante 24 horas más. Después de 3 días, no quedaba material de partida y la reacción se enfrió a TA. Se añadió acetato de etilo (300 ml) y agua 100 ml), y se repartió y las capas se separaron. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera (100 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el producto en bruto. La purificación sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20 % en hexanos proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite espeso e incoloro (428 mg). EM (IEN) 338,0 (M + H)<sup>+</sup>.

40

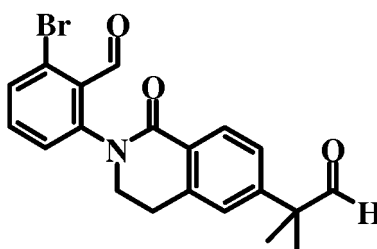
Ejemplo 163 (compuesto de referencia).



5 Preparación de 2-Metil-2-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-il)-propionaldehído: Se recogió 2-[2-(4-Metoxi-bencil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-il]-2-metil-propionaldehído (420 mg, 1,25 mmol) en ácido trifluoroacético (5 ml) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2,5 horas y después se enfrió a TA. El ácido trifluoroacético se retiró a presión reducida a 60 °C y después se co-evaporó con acetato de etilo (5 x ). El residuo se recogió en acetato de etilo (175 ml) y después se lavó con agua (3 x 50 ml) y finalmente con salmuera (1 x 50 ml). La  
10 capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el producto en bruto. La purificación sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 50 % en hexanos a acetato de etilo puro dio el compuesto del título en forma de un polvo de color blanco (228 mg). EM (IEN) 218,0 (M + H)<sup>+</sup>.

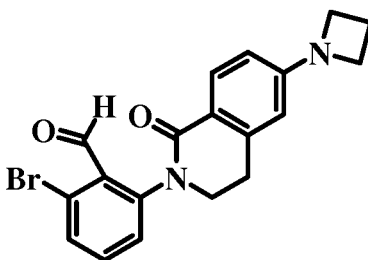
Ejemplo 164 (compuesto de referencia).

15



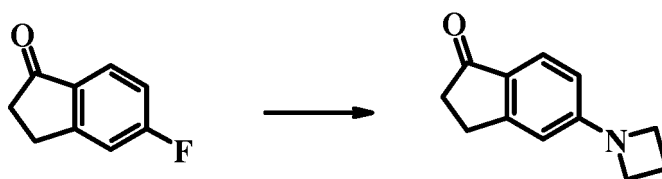
Preparación de 2-bromo-6-[6-(1,1-dimetil-2-oxo-etil)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-benzaldehído: Se recogieron 2-metil-2-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-il)-propionaldehído (224 mg, 1,03 mmol),  
20 2,6-Dibromo-benzaldehído (1,09 g, 4 equiv.), xanthphos (27 mg, 0,03 equiv.) y carbonato de cesio (470 mg, 1,4 equiv.) en dioxano (2 ml) y se burbujeó argón a través de la mezcla durante 10 minutos, antes de añadir bis(dibencilidenoacetona)paladio (18 mg, 0,03 equiv.). La mezcla resultante se puso en una atmósfera de argón y se calentó a 100 °C con agitación durante 2,5 horas, momento en el que todo el material de partida se había consumido según análisis de TLC y CL/EM. Después de enfriar a TA, se añadieron acetato de etilo (175 ml) y agua (50 ml) y las  
25 capas se repartieron y se separaron. La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera (1 x 50 ml) y después se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar el producto en bruto. La purificación sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 5 % a acetato de etilo al 40 % en hexanos dio el compuesto del título en forma de un polvo amarillo claro (302 mg). EM (IEN) 400,0 (M + H)<sup>+</sup>.

30 Ejemplo 165 (compuesto de referencia).



2-(6-Azetidin-1-il-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-bromo-benzaldehído 5-Azetidin-1-il-indan-1-ona:

35

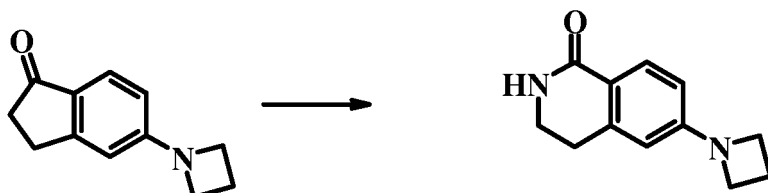




Se recogieron 5-fluoro-1-indanona (7,44 g, 49,5 mmol), HCl de azetidina (5,1 g, 54,4 mmol) y  $K_2CO_3$  (13,6 g, 99 mmol) en 60 ml de DMSO. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 6 horas.

5 La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con 250 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con tres porciones de 250 ml de agua, se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna (EtOAc al 0-40 %/Hexano) proporcionó 3,41 g de producto.

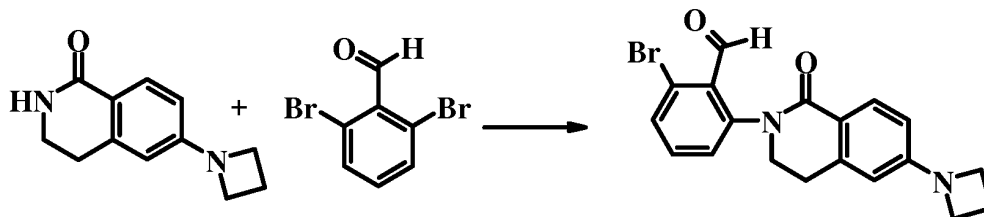
10 Ejemplo 166 (compuesto de referencia).



15 Se añadieron 6-azetidín-1-il-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona, 5-azetidín-1-il-indan-1-ona (1,9 g, 10,14 mmol) y ácido metanosulfónico (10,8 ml) a  $CH_2Cl_2$  (100 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió cuidadosamente en porciones azida sódica (1,32 g, 20,29 mmol) durante 30 min, después la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. Después de la reacción se hubiera completado, se añadió lentamente NaOH ac. al 20 % a 0 °C.

20 La mezcla se repartió entre agua y  $CH_2Cl_2$ . La capa acuosa se extrajo adicionalmente con 100 ml de  $CH_2Cl_2$ . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con tres porciones de 200 ml de agua, se secaron sobre  $MgSO_4$ , se filtraron y se concentraron. La cromatografía en columna (EtOAc al 0-60 %/Hexano) proporcionó 1,02 g del isómero deseado.

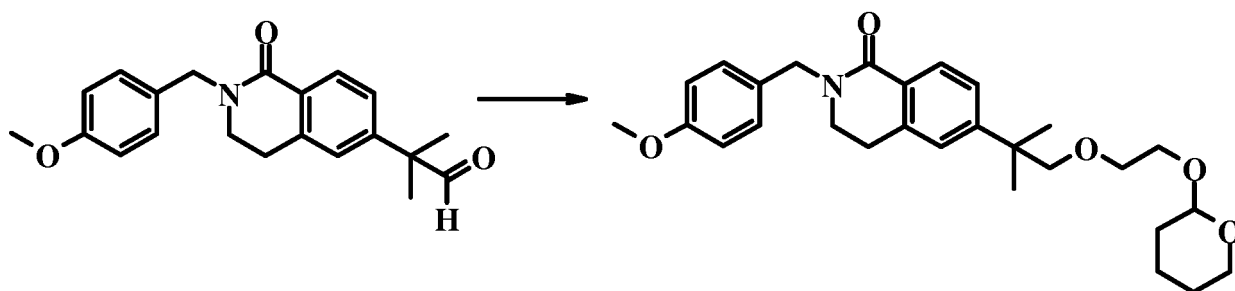
Ejemplo 167 (compuesto de referencia).



25 2-(6-Azetidin-1-il-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-bromo-benzaldehído: Se recogieron 6-Azetidin-1-il-3,4-dihidro-2H-iso-quinolin-1-ona (1,0 g, 4,94 mmol), 2-diciclohexifosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (011 g, 0,22 mmol) y carbonato de cesio (2,26 g, 6,92 mmol) en dioxano (50 ml) y después se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 10 min. Se añadieron bis(dibencilidenoacetona)paladio (0) (0,085 g, 0,14 mmol) y yoduro de cobre (1) (0,93 g, 4,94 mmol) y después la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 82 horas.

30 La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con 100 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con tres porciones de 100 ml de agua, se secó sobre  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró. La cromatografía en columna (EtOAc al 0-50 %/Hexano) proporcionó 0,74 g de producto.

35 Ejemplo 168 (compuesto de referencia).

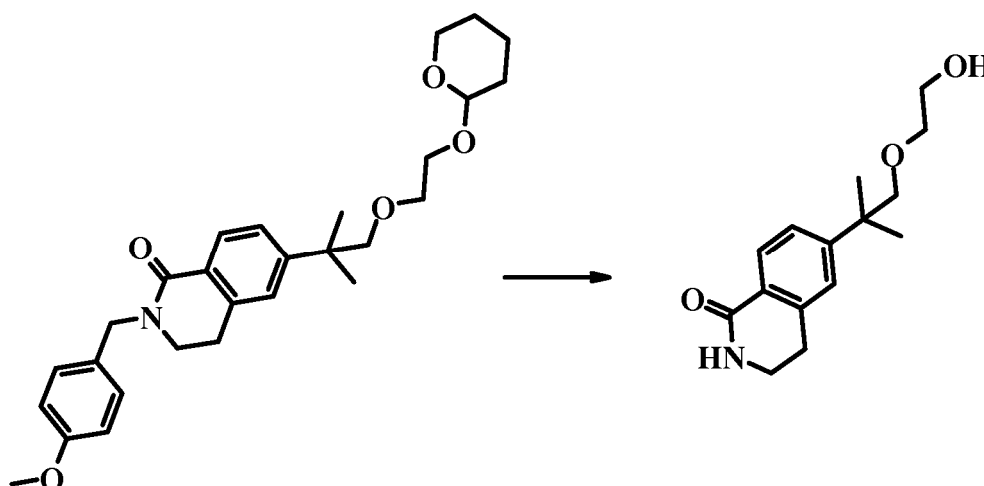


40 Se enfriaron 180 mg de 2-[2-(4-Metoxi-bencil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-2-metil-propionaldehído (0,54 mmol, 1 equiv.) a 0 °C en 20 ml de una mezcla 1:1 de etanol y THF. Se añadieron 20 mg de borohidruro sódico (0,54 mmol, 1 equiv.) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se inactivó con agua, después 2 gotas de ácido acético glacial, se agitó durante 5 minutos y la mezcla se concentró al vacío para retirar la mayoría de los disolventes,

se añadió una solución saturada de bicarbonato, se extrajo con acetato de etilo 2x, se secó acetato de etilo sobre  $\text{MgSO}_4$ , y se concentró para dar 180 mg de 6-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2-(4-metoxi-bencil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona ( $M+H = 340$ ) que se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación.

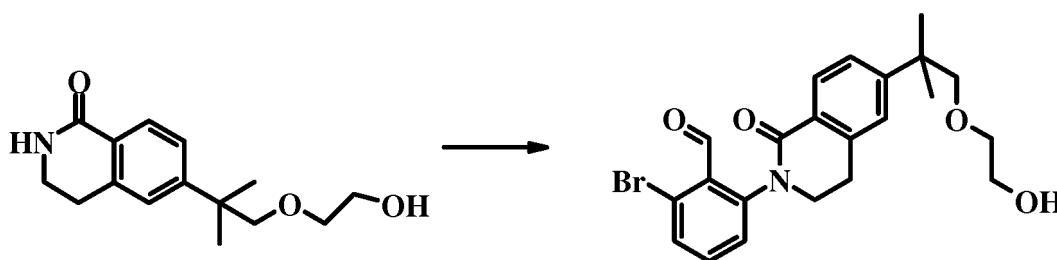
- 5 El residuo de la reacción anterior (180 mg, 0,53 mmol, 1 equiv.) se disolvió en una mezcla 1:1 de DMF y THF, y se añadieron 0,2 ml de 2-(2-cloro-etoxi)-tetrahidro-pirano (3,2 mmol, 6 equiv.), seguido de 80 mg de hidruro sódico (95 % seco, 3,2 mmol, 6 equiv.) y la mezcla se calentó a 90 °C durante una noche. Se enfrió, se inactivó con 2 ml de agua, se concentró a sequedad y se cargó directamente sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 50 % en hexanos para dar 140 mg de 6-{1,1-dimetil-2-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-etil}-2-(4-metoxi-bencil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona. EM (IEN) 468,0 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.
- 10

Ejemplo 169 (compuesto de referencia).



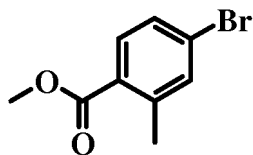
- 15 Se disolvieron 140 mg de 6-{1,1-dimetil-2-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etoxi]-etil}-2-(4-metoxi-bencil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (0,3 mmol, 1 equiv.) en 5 ml de ácido trifluoroacético y la mezcla se calentó a 80 °C durante 16 horas. La reacción se concentró a sequedad, se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico saturado, se separaron las capas y el acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar 75 mg de 6-[2-(2-hidroxi-etoxi)-1,1-dimetil-etil]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona,  $M + H = 264$ , que se usó sin purificación en la siguiente etapa.
- 20

Ejemplo 170 (compuesto de referencia).



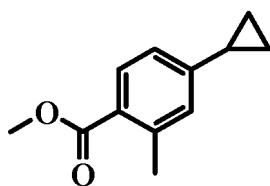
- 25 Se combinaron 0,131 g (0,5 mmol, 1 equiv.) de 6-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2-(4-metoxi-bencil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona, 0,528 g de 2,6-dibromobenzaldehído (2 mmol, 4 equiv.), 6 mg de Xantphos (0,01 mmol, 0,02 equiv.), 9 mg de bis(dibencilidenoacetona)paladio (0,015 mmol, 0,03 equiv.) y 0,326 g de carbonato de cesio (1 mmol, 2,0 equiv.) en 5 ml de dioxano, se burbujeó gas de argón a través de la mezcla durante 1 minuto, se cerró herméticamente el recipiente de reacción y se calentó a 100 °C durante 13 horas, se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado mientras estaba caliente, se concentró y se purificó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con metanol del 5 % al 10 % en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para dar 148 mg. Se sometió a evaporación rotatoria, se sometió a cromatografía (AE del 10 % al 30 % en hexanos) para dar un sólido, 325 mg de 2-bromo-6-{6-[2-(2-hidroxi-etoxi)-1,1-dimetil-etil]-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il}-benzaldehído. EM (IEN) 446,0 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.
- 30
- 35

Ejemplo 171 (compuesto de referencia).



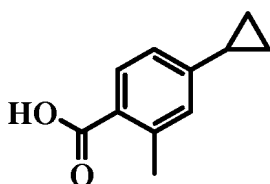
- 5 Se agitaron a reflujo ácido 4-bromo-2-metilbenzoico (100,04 g, 465 mmol), 500 ml de metanol anhidro y 5 ml de ácido sulfúrico concentrado en una atmósfera de nitrógeno durante 24 h. Se enfrió a TA y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 500 ml de EtOAc y se lavó con 200 ml de NaOH acuoso 1 M, 200 ml de agua y 200 ml de salmuera. La solución se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para obtener 4-bromo-2-metilbenzoato de metilo en forma de un líquido incoloro trasparente (100,06 g, 437 mmol). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 2,59 (s, 3 H) 3,89 (s, 3 H) 7,39 (d, J = 8,29 Hz, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 7,79 (d, J = 8,67 Hz, 1 H).

Ejemplo 172 (compuesto de referencia).



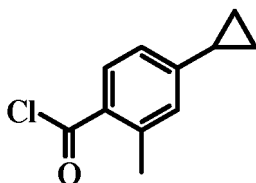
- 15 Se cargaron ácido ciclopropilborónico (25,08 g, 292 mmol), fosfato potásico tribásico anhidro (178,12 g, 839 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (6,925 g, 14,5 mmol), 4-bromo-2-metilbenzoato de metilo (55,93 g, 244 mmol) y 600 ml de tolueno en un matraz de fondo redondo de 1000 ml equipado con una barra de agitación, un septo y una entrada de nitrógeno. La mezcla se agitó rápidamente y se añadieron 65 ml de agua. La mezcla se cubrió con nitrógeno durante 30 min. Se añadió tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (3,321 g, 3,63 mmol). La mezcla de reacción se roció con nitrógeno durante 15 min. El matraz se cerró herméticamente con una tapa y se agitó a 90 °C durante una noche. Se añadieron 150 ml de agua y se dejó enfriar a TA. El sistema bifásico se filtró a través de tierra de diatomeas para retirar los sólidos y la torta de filtro se lavó con EtOAc. Las fases del filtrado se separaron y la fase orgánica se lavó con 2 x 200 ml de NaHCO<sub>3</sub> al 5 %, 2 x 200 ml de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> al 10 % y 200 ml de salmuera. La solución se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El líquido residual se destiló al vacío. Se recogió la fracción destilando a 108-111 °C/4 x 10<sup>-4</sup> MPa (3 torr) para obtener 4-ciclopropil-2-metilbenzoato de metilo en forma de un líquido incoloro trasparente (32,30 g, 170 mmol). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 0,71 - 0,80 (m, 2 H) 0,98 - 1,07 (m, 2 H) 1,83 - 1,95 (m, 1 H) 2,58 (s, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 6,87 - 6,96 (m, 2 H) 7,83 (d, J = 7,91 Hz, 1 H).

30 Ejemplo 173 (compuesto de referencia).



- 35 Se agitaron 4-ciclopropil-2-metilbenzoato de metilo (32,00 g, 168 mmol), 250 ml de hidróxido sódico acuoso 5 M y 150 ml de metanol a 85 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se concentró al vacío. Se disolvió el residuo de color blanco en 500 ml de agua, se enfrió la solución en un baño de hielo y se añadieron 120 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se formó un precipitado de color blanco. La mezcla acuosa se extrajo con 2 x 250 ml de EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con 250 ml de salmuera. La solución se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para obtener ácido 4-ciclopropil-2-metilbenzoico en forma de un sólido de color blanquecino (29,52 g, 168 mmol). EM (IEN) EM (IEN) 175,0 (M-H)<sup>-</sup>.

Ejemplo 174 (compuesto de referencia).

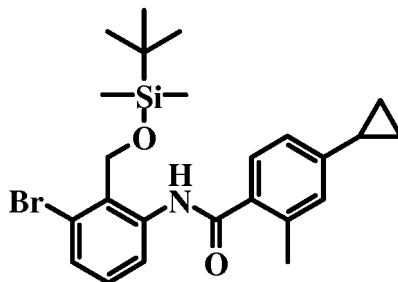


45

Se cargaron ácido 4-ciclopropil-2-metilbenzoico (25,01 g, 142 mmol) y pentacloruro de fósforo (32,84 g, 158 mmol) en un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con una barra de agitación, un condensador de reflujo y cloruro de calcio, secando el tubo exhaustivamente a través de una solución acuosa diluida de NaOH como una trampa de gas. La mezcla se sometió a reflujo en un baño de temperatura de 120 °C durante 2 h. El subproducto de POCl<sub>3</sub> se retiró por destilación a presión atmosférica. El residuo se destiló al vacío.

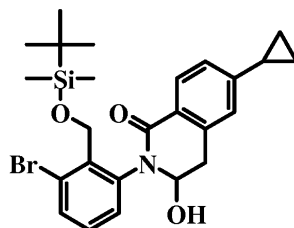
La fracción se recogió destilando 116-118 °C/4 x 10<sup>-4</sup> MPa (3 torr) para obtener cloruro de 4-ciclopropil-2-metilbenzoílo en forma de un líquido incoloro transparente (26,39 g, 136 mmol). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, cloroformo-d) ppm 0,77 - 0,86 (m, 2 H) 1,06 - 1,16 (m, 2 H) 1,87 - 1,99 (m, 1 H) 2,54 (s, 3 H) 6,93 - 7,03 (m, 2 H) 8,14 (d, J = 8,29 Hz, 1 H).

Ejemplo 175 (compuesto de referencia).



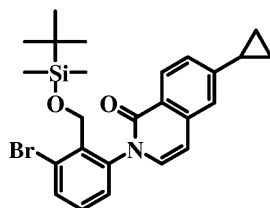
A una solución de [3-bromo-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenilamina (21,28 g, 67,3 mmol) y piridina anhidra (6,5 ml, 80 mmol) en 50 ml de tolueno anhidro se le añadió gota a gota una solución de cloruro de 4-ciclopropil-2-metilbenzoílo (13,25 g, 68,1 mmol) en 50 ml de tolueno anhidro. Se formó inmediatamente un precipitado tras la adición. La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con 125 ml de hexano y el precipitado se retiró por filtración. El filtrado se lavó con 2 x 200 ml de KHSO<sub>4</sub> 1,0 M, 2 x 200 ml de NaHCO<sub>3</sub> al 5 % y 250 ml de agua. La solución se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para obtener *N*-[3-bromo-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-4-ciclopropil-2-metil-benzamida en forma de un sólido ceroso de color pardo claro (31,54 g, 66,4 mmol). EM (IEN) 474, 476,0 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 176 (compuesto de referencia).



Un matraz de fondo redondo de 1000 ml secado al horno se equipó con una barra de agitación, un septo y una entrada de nitrógeno. Se estableció y mantuvo una atmósfera de N<sub>2</sub>. El matraz se lavó con 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (25 g, 180 mmol) y 300 ml de inhibidor sin THF anhidro. La solución se enfrió en un baño de hielo/acetona a -15 °C. Se agitó rápidamente y se añadieron gota a gota 58 ml de una solución 2,5 M de *n*-butillitio (58 ml, 150 mmol) en hexano durante 20 minutos usando una bomba de jeringa. Se agitó la solución de color ámbar claro a -15 °C durante 30 minutos. Se añadió gota a gota una solución de *N*-[3-bromo-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-4-ciclopropil-2-metil-benzamida (16,65 g, 35,1 mmol) disuelta en 100 ml de THF anhidro durante 20 minutos usando una bomba de jeringa. Se agitó la solución de color granada oscuro a -15 °C durante una hora. Se añadió dimetilformamida (40 ml, 520 mmol) en una porción. El tinte del color cambió de púrpura oscuro a ámbar oscuro y la solución se calentó a -5 °C. La reacción se agitó durante 10 min a -5 °C, después se retiró el baño de hielo y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. [Se retiró una alícuota de 55 ml para un experimento separado]. Se enfrió la solución de color ámbar oscuro a 0 °C en un baño de hielo y la reacción se interrumpió mediante la adición de 125 ml de ácido clorhídrico 3 N para dar una solución con un pH de 2. La mezcla de reacción se vertió en 1000 ml de EtOAc y 500 ml de agua. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con 500 ml de NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 5 % y 500 ml de salmuera. La solución se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (elusión en gradiente, EtOAc del 0 al 50 %/hexano) para obtener 2-[3-bromo-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-6-ciclopropil-3-hidroxi-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona en forma de un sólido de color amarillo pálido (10,42 g, 20,7 mmol). EM (IEN) 500,0, 502,0 (M-H)<sup>-</sup>.

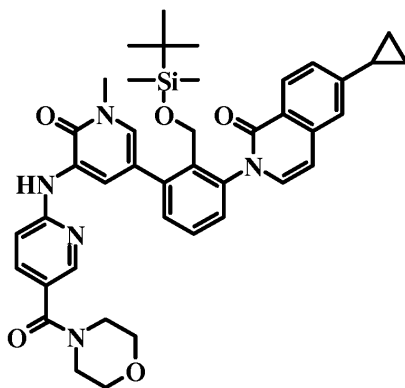
Ejemplo 177 (compuesto de referencia).



5 A una solución en agitación rápida de  
 2-[3-bromo-2-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)fenil]-6-ciclopropil-3-hidroxi-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (3,52 g,  
 7,00 mmol) y trietilamina (4,0 ml, 29 mmol) en 50 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro se añadieron 0,85 ml de cloruro de  
 metanosulfonilo. El matraz se purgó con nitrógeno y se agitó a TA durante una noche. Se añadieron 25 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y  
 10 50 ml de agua y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con 50 ml de salmuera. La solución se secó sobre  
 MgSO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (elusión en gradiente, *EtOAc del 0*  
*al 50 %/hexano*) para obtener 2-[3-bromo-2-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)fenil]-6-ciclopropil-2H-isoquinolin-1-ona  
 en forma de una resina de color ámbar (2,90 g, 5,99 mmol). EM (IEN) 484, 486 (M + H)<sup>+</sup>.

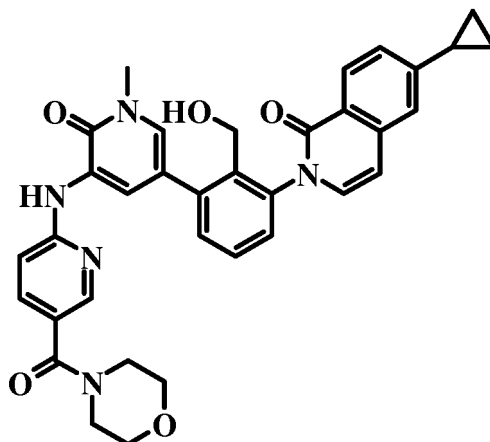
Ejemplo 178 (compuesto de referencia).

15



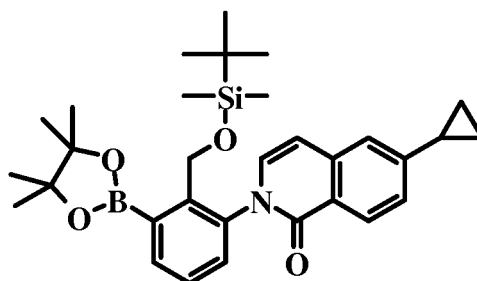
Se cargaron metil-3-[5-(morfolin-4-carbonil)piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-  
 2-il)-1H-piridin-2-ona (99 mg, 0,22 mmol), 2-[3-bromo-2-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)fenil]-6-ciclopropil-2H-isoquinolin-1-ona  
 20 (120 mg, 0,248 mmol), 2 ml de dioxano y una solución de carbonato de cesio  
 en agua (370 mg/420 µl) en un vial de reacción de 4 ml equipado con una barra de agitación y un septo. La mezcla se  
 cubrió con nitrógeno durante 15 min. Se añadió 1:1 de complejo de cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]paladio  
 (II) con diclorometano (12 mg, 0,015 mmol). La reacción se roció con nitrógeno durante 5 min. El vial se cerró  
 herméticamente y se agitó a 90 °C durante 16 h. Se enfrió a TA, se repartió la mezcla de reacción entre 5 ml de  
 25 NaHCO<sub>3</sub> al 5 % y 10 ml de EtOAc y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con 5 ml de agua y 5 ml de  
 salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. Se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa  
 C18 (elusión en gradiente, acetonitrilo del 10 al 95 % + 0,1 % de TFA/agua + TFA al 0,1 %). Se añadió 1 ml de  
 NaHCO<sub>3</sub> saturado a las fracciones de producto combinadas y se concentraron al vacío. La mezcla acuosa restante se  
 30 extrajo con 2 x 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para obtener  
 2-(2-(*tert*-Butil-dimetil-silanilo)-3-{1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-6-ciclopropil-2H-isoquinolin-1-ona en forma de una espuma  
 quebradiza de color ámbar. (70 mg, 0,097 mmol). EM (IEN) 718 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 179 (compuesto de referencia).



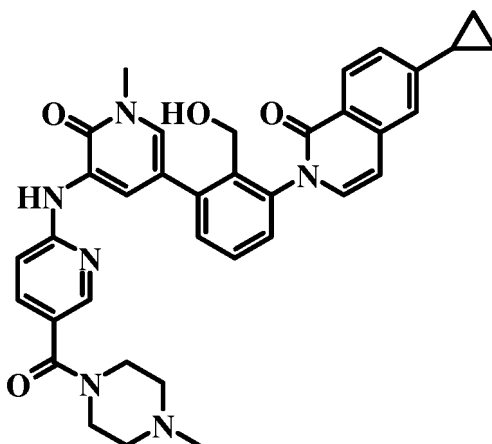
- 5 Se disolvió 2-(2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-{1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-6-ciclopropil-2H-isoquinolin-1-ona (56 mg, 0,078 mmol) en 3 ml de THF anhidro. Se añadió una solución 1,0 M de fluoruro de tetrabutilamonio (466  $\mu$ l, 466 mmol) en THF y se agitó a TA durante 15 min. La mezcla de reacción se repartió entre 8 ml de agua y 10 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con 8 ml de  $\text{KHSO}_4$  1,0 M y 8 ml de  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado. Se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró al vacío. Se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa C18 (elución en gradiente, acetonitrilo del 10 al 95 % + 0,1 % de TFA/agua + 0,1 % de TFA). Se añadió 1 ml de  $\text{NaHCO}_3$  saturado a las fracciones de producto combinadas y se concentraron al vacío. La mezcla acuosa restante se extrajo con 2 x 10 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró al vacío para obtener 6- Ciclopropil-2-(2-hidroxiometil-3-{1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona en forma de un sólido de color blanquecino. (29 mg, 0,048 mmol). EM (IEN) 604 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 180 (compuesto de referencia).



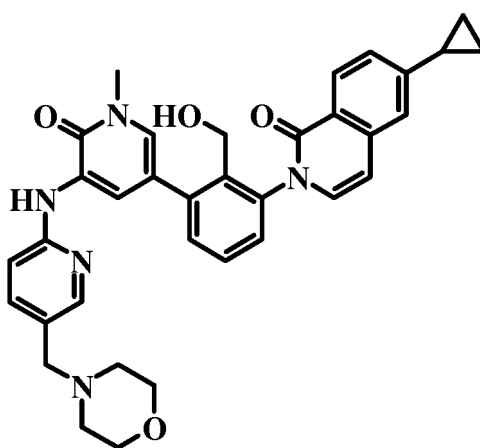
- 20 Una solución de catalizador se preparó cargando un vial de reacción de 20 ml equipado con un septo y una entrada de nitrógeno con tris(dibencilidinoacetona)dipaladio (0) (168 mg, 0,183 mmol), triciclohexilfosfina (253 mg, 0,902 mmol) y 10 ml de dioxano. La mezcla se roció durante 15 min con nitrógeno, después se agitó a TA durante 1 h.
- 25 Se cargaron 2-[3-bromo-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-6-ciclopropil-2H-isoquinolin-1-ona (2,85 g, 5,88 mmol), acetato potásico (1,17 g, 11,9 mmol), bis(pinacolato)diboro (3,01 g 11,9 mmol) y 20 ml de dioxano se un vial de reacción de 40 ml equipado con un septo y una entrada de nitrógeno. Se calentó y se agitó hasta que todo el bis(pinacolato)diboro se había disuelto. La mezcla se sometió a ultrasonidos durante 5 min mientras se enfriaba a TA. La mezcla se roció durante 15 min con nitrógeno. Se añadió la solución de catalizador preparada anteriormente mediante una jeringa. Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 23 h. Se añadieron 126 mg de tris(dibencilidinoacetona)dipaladio (0) después de 7 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para retirar los sólidos. El disolvente se retiró del filtrado al vacío. El residuo se disolvió en 100 ml de  $\text{Et}_2\text{O}$  y se lavó con 50 ml de agua y 50 ml de salmuera. La solución se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución en gradiente,  $\text{EtOAc}$  del 0 al 25 %/hexano). Se recristalizó en hexano para obtener 2-[2-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloximetil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil]-6-ciclopropil-2H-isoquinolin-1-ona en forma de un sólido cristalino de color blanquecino (1,16 g, 2,18 mmol). EM (IEN) 532 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 181 (compuesto de referencia).



- 5 Se cargaron metil-3-[5-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona (104 mg, 0,256 mmol), 2-[2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil]-6-ciclopropil-2H-isoquinolin-1-ona (124 mg, 0,233 mmol), 2 ml de dioxano, 200  $\mu$ l DMF y una solución a 0,86 mg/ $\mu$ l de carbonato de cesio en agua (450  $\mu$ l, 1,2 mmol) en un vial de reacción de 4 ml equipado con una barra de agitación y un septo. La mezcla se roció con nitrógeno durante 5 min. Se añadió complejo 1:1 de cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) con diclorometano (10 mg, 0,012 mmol). La reacción se roció con nitrógeno durante 5 min. El vial se cerró herméticamente y se agitó a 90 °C 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se filtró a través de un cartucho C18 de 300 mg. El cartucho se lavó con 4 ml de EtOAc, 4 ml de agua y 4 ml de EtOAc. Las fases del filtrado se separaron y la fase orgánica se lavó con 5 ml de agua y 5 ml de salmuera. La solución se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. Se purificó mediante cromatografía ultrarrápida C18 de fase inversa (elusión en gradiente, acetonitrilo del 10 al 95 % + 0,1 % de TFA/agua + 0,1 % de TFA). Se añadió 1 ml de NaHCO<sub>3</sub> saturado a las fracciones de producto combinadas y se concentró al vacío. La mezcla acuosa restante se extrajo con 2 x 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío para obtener 6-ciclopropil-2-(2-hidroxi-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona en forma de un sólido de color blanquecino. (80 mg, 0,13 mmol). EM (IEN) 617 (M + H)<sup>+</sup>.

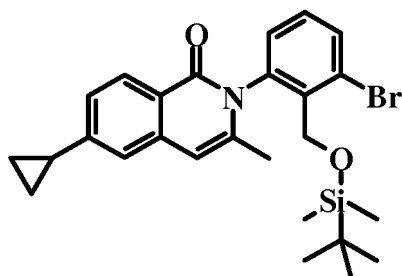
20 Ejemplo 182 (compuesto de referencia).



- 25 Se cargaron metil-3-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona (96 mg, 0,25 mmol), 2-[2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenil]-6-ciclopropil-2H-isoquinolin-1-ona (124 mg, 0,233 mmol), 2 ml de dioxano y una solución a 0,86 mg/ $\mu$ l de carbonato de cesio en agua (450  $\mu$ l, 1,2 mmol) en un vial de reacción de 4 ml equipado con una barra de agitación y un septo. La mezcla se roció con nitrógeno durante 5 min. Se añadió complejo 1:1 de cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) con diclorometano (10 mg, 0,012 mmol). La reacción se roció con nitrógeno durante 5 min. El vial se cerró herméticamente y se agitó a 90 °C 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA y se filtró a través de un cartucho C18 de 300 mg. El cartucho se lavó con 4 ml de EtOAc, 4 ml de agua y 4 ml de EtOAc. Las fases del filtrado se separaron y la fase orgánica se lavó con 5 ml de agua y 5 ml de salmuera. La solución se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró al vacío. Se purificó por cromatografía ultrarrápida C18 de fase inversa (elusión en gradiente, acetonitrilo del 10 al 95 % + 0,1 % de TFA/agua + 0,1 % TFA). Se añadió 1 ml de NaHCO<sub>3</sub> saturado a las fracciones de producto combinadas y se concentró al vacío. La mezcla acuosa restante se extrajo con 2 x 10 ml de

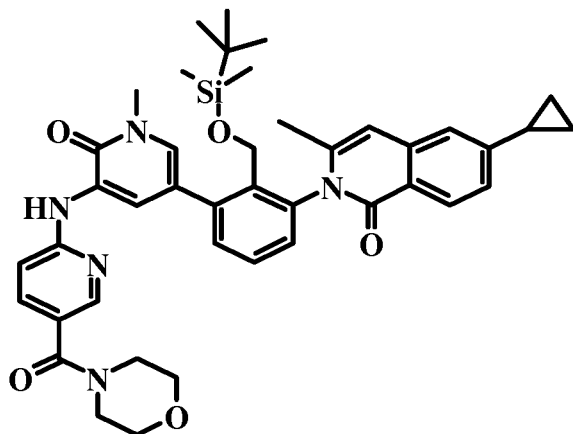
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró al vacío para obtener 6-ciclopropil-2-[2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil]-2H-isoquinolin-1-ona en forma de un sólido blanquecino. (73 mg, 0,12 mmol). EM (IEN) 590 (M + H)<sup>+</sup>.

5 Ejemplo 183 (compuesto de referencia).



10 Se disolvió 2,2,6,6-tetrametilpiperidina recién destilada (0,476 g, 3,37 mmol) con agitación en 10 ml de tetrahidrofurano anhidro y se enfrió por medio de una mezcla de baño de etilenglicol/hielo seco a  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ . Se añadió gota a gota N-butillitio, 2,5 M en hexano (1,26 ml, 3,16 mmol) y la temperatura se mantuvo a aproximadamente  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  y se agitó adicionalmente durante 30 min a  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ . Una solución de N-[3-bromo-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-4-ciclopropil-2-metil-benzamida (0,200 g, 0,421 mmol) en 5 ml de tetrahidrofurano anhidro se añadió gota a gota durante un periodo de 10 minutos a la mezcla de reacción a  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ . La  
15 mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante 1 h. Después de esto, se añadió una solución de N-metoxi-N-metilacetamida (0,435 g, 33,7 mmol) en 2 ml de THF anhidro en un periodo de tiempo muy breve todo a la vez. Después, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . Se agitó durante 1 hora a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . Se añadieron 5 ml de una solución acuosa al 10 % de ácido clorhídrico y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente; se extrajo con acetato de etilo; se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. Se  
20 obtuvieron 0,223 g de una goma de color naranja. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice de 24 g (elusión en gradiente de metanol al 0-10 % en diclorometano durante 30 min) para producir 2-[3-bromo-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-6-ciclopropil-3-metil-2H-isoquinolin-1-ona (0,066 g, 0,132 mmol) EM (IEN) 522,0 (M+Na)<sup>+</sup>.

25 Ejemplo 184 (compuesto de referencia).

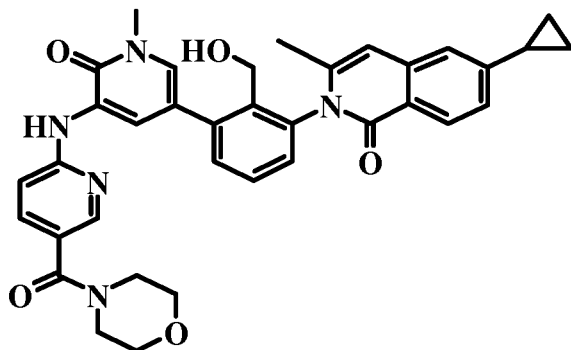


30 Se trataron 2-[3-bromo-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-6-ciclopropil-3-metil-2H-isoquinolin-1-ona (0,045 g, 0,0903 mmol), 1-metil-3-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-il-amino-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona (0,040 g, 0,0903 mmol) y carbonato de cesio (0,089 g, 0,271 mmol) con una solución desgasificada de 1,5 ml de dioxano/0,5 ml de agua. Después de 5 min de agitación, se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,007 g, 0,009 mmol) y se calentó a  $135\text{ }^\circ\text{C}$  durante 30 min en el  
35 microondas. La mezcla de reacción se filtró sobre celulosa, se lavó con 10 ml de dioxano y se concentró al vacío. El residuo se purificó cromatografía sobre gel de sílice (elusión en gradiente de metanol al 0-10 % en diclorometano durante 20 min) para producir una 2-(2-(*tert*-Butil-dimetil-silaniloximetil)-3-[1-metil-5-[5-morfolin-4-carbonil]-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-6-ciclopropil-3-metil-2H-isoquinolin-1-ona (0,043 mg, 0,0587 mmol) EM (IEN) 732,2 (M + H)<sup>+</sup>.

40

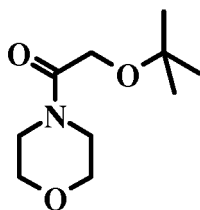


Ejemplo 185 (compuesto de referencia).



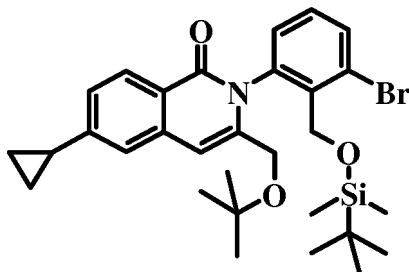
- 5 Se disolvió 2-(2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-{1-metil-5-[5-morfolin-4-carbonil]-piridin-2-ilamino}-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-fenil)-6-ciclopropil-3-metil-2H-isoquinolin-1-ona (0,043 mg, 0,0587 mmol) en 2 ml de tetrahidrofurano anhidro y se enfrió a 0 °C con un baño de hielo. Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio, solución 1 M en THF (0,064 ml, 0,0646 mmol) y se agitó durante 1 hora a 0 °C.
- 10 Después, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo/agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (elusión en gradiente de metanol al 0-10 % en diclorometano durante 20 min) para producir 6-ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-fenil)-3-metil-2H-isoquinolin-1-ona (0,010 g, 0,0162 mmol) EM (IEN) 618,2 (M + H)<sup>+</sup>.

15 Ejemplo 186 (compuesto de referencia).



- 20 Se disolvieron morfolina (2,98 ml, 34,4 mmol), ácido *tert*-Butoxi-acético (4,485 g, 34,4 mmol) y HATU (13,093 g, 34,4 mmol) en 15 ml de dimetilformamida. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua, una solución de bicarbonato sódico, una solución 1 M de HCl y finalmente con salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar 2-*tert*-butoxi-1-morfolin-4-il-etanona (2,170 g, 10,78 mmol).

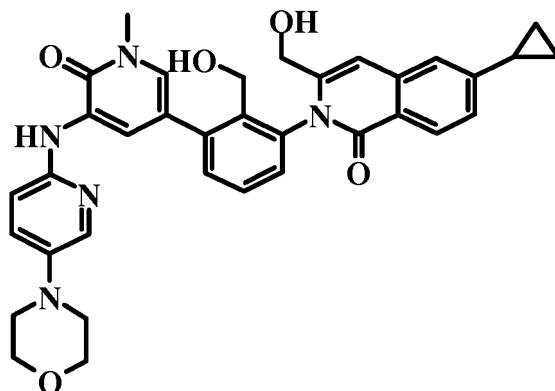
25 Ejemplo 187 (compuesto de referencia).



- 30 Se disolvió 2,2,6,6-tetrametilpiperidina recién destilada (1,3 g, 9,48 mmol) en 8 ml de tetrahidrofurano anhidro y se enfrió por medio de una mezcla de baño de etilenglicol/hielo seco a -40 °C. Se añadió gota a gota N-butillitio, 2,5 M en hexano (2,7 ml, 8,43 mmol) y la temperatura se mantuvo a aproximadamente -40 °C y se agitó adicionalmente durante 30 min a -40 °C. Se añadió gota a gota una solución de N-[3-bromo-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-4-ciclopropil-2-metil-benzamida (1 g, 2,11 mmol) en 3 ml de tetrahidrofurano anhidro durante un periodo de 10 minutos a la mezcla de reacción a -40 °C. La mezcla de reacción se agitó adicionalmente durante 1 hora.
- 35 Después de esto, se añadió una solución de 2-*tert*-Butoxi-1-morfolin-4-il-etanona (2,248 g, 11,17 mmol) en 4 ml de tetrahidrofurano anhidro en un periodo de tiempo muy breve todo a la vez. Después, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta 0 °C. Se agitó durante 1 hora a 0 °C. Se añadieron 2,3 ml de una solución acuosa al 10 % de ácido clorhídrico y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente; se extrajo con acetato de etilo; se lavó con agua y

salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico; se filtró; se concentró; Se obtuvo una goma de color naranja. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice de 100 g (elución en gradiente de acetato de etilo al 0-50 % en hexano durante 30 min) para producir el compuesto A: 2-[3-bromo-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-3-*tert*-butoximetil-6-ciclopropil-2H-isoquinolin-1-ona (0,485 g, 0,85 mmol) EM (IEN) 594,1 (M+Na)<sup>+</sup>.

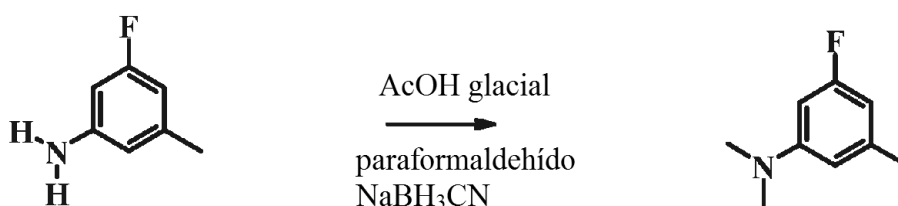
Ejemplo 188 (compuesto de referencia).



Se trataron 2-[3-bromo-2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-3-*tert*-butoximetil-6-ciclopropil-2H-isoquinolin-1-ona (0,100 g, 0,175 mmol), 1-metil-3-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona (0,079 g, 0,193 mmol), carbonato de cesio (0,200 g, 0,613 mmol) con 2 ml de dioxano y 0,5 ml de agua. Se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,014 g, 0,0175 mmol) y se calentó a 135 °C durante 35 min en el microondas. La mezcla de reacción se filtró; se lavó con diclorometano; se concentró; Se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice de 12 g con metanol al 0-10 % en diclorometano durante 25 min; Se obtuvieron 124 mg de una goma de color pardo.

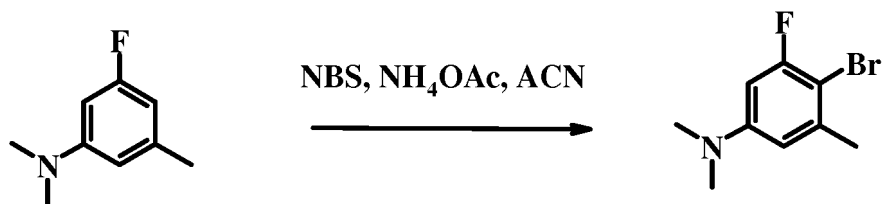
El material en bruto se disolvió en 3 ml de dioxano; se trató con 0,4 ml una solución 6 N de HCl; se calentó con una pistola de calor en un vial para microondas cerrado herméticamente durante 30 segundos; se extrajo con acetato de etilo y una solución de bicarbonato sódico. La fase orgánica se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice de 12 g con metanol al 0-30 % en diclorometano durante 25 min para producir 6-ciclopropil-3-hidroximetil-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3il]-fenil}-2H-isoquinolin-1-ona (0,023 g, 0,038 mmol) EM (IEN) 606,1 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 189 (compuesto de referencia).



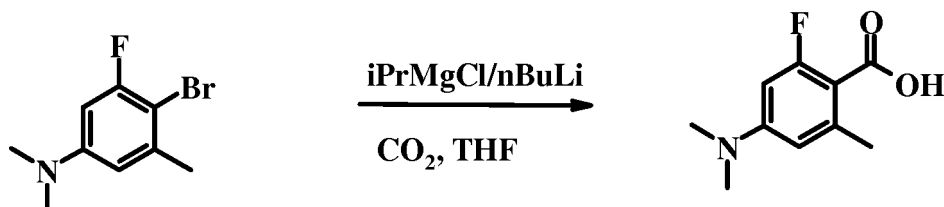
A una solución transparente de 5-flúor, 3-aminotoluidina (4,00 g, 32,0 mmol) en ácido acético glacial (193 ml) se le añadió paraformaldehído (9,40 g, 313 mmol), seguido de cianoborohidruro sódico (9,48 g, 151 mmol). Apareció burbujeo, y la mezcla turbia de color blanco se agitó a ta. Después de 7 h, la mezcla de reacción se vertió en una solución 0,1 M de NaOH enfriada con hielo (400 ml) y la solución acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron al vacío para dar un aceite de color púrpura, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 0 %-5 %/Hexanos) para dar (3-fluoro-5-metil-fenil)-dimetilamina en forma de un aceite tintado de amarillo (2,84 g, 58 %).

Ejemplo 190 (compuesto de referencia).



- 5 A una solución de (3-fluoro-5-metil-fenil)-dimetil-amina (2,82 g, 18,4 mmol) en acetonitrilo (28 ml) se le añadieron secuencialmente gota a gota acetato amónico (0,142 g, 1,84 mmol) y una solución de N-bromosuccinimida (3,27 g, 18,4 mmol) en acetonitrilo (23 ml) a 0 °C. Después de 1 h, a ta, el disolvente se cambió a EtOAc y la solución se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (ac.), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para dar un residuo oleoso de color naranja. La purificación es este aceite por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 5 %/Hexanos) dio
- 10 (4-bromo-3-fluoro-5-metil-fenil)-dimetil-amina en forma de un sólido de color marfil (3,96 g, 93 %).

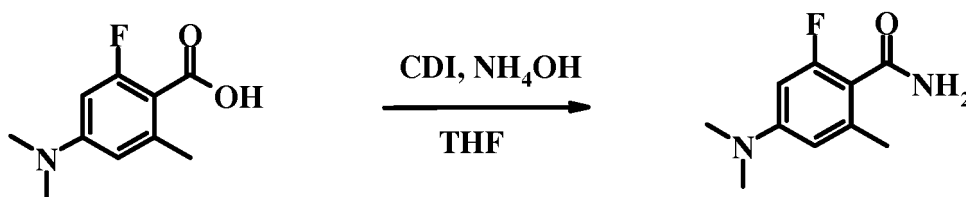
Ejemplo 191 (compuesto de referencia).



- 15 A 0 °C, a una solución de iPrMgCl (9,10 ml, THF 2,0 M, 1,2 equiv.) en THF (14 ml) se le añadió nBuLi (22,3 ml, Hexanos 1,6 M, 2,4 equiv.). Después de 10 min, la solución homogénea, ahora amarilla, se enfrió a -78 °C y a esta se le añadió una solución de (4-bromo-3-fluoro-5-metil-fenil)-dimetil-amina (3,52 g, 15,2 mmol) en THF (18 ml). Tras la desaparición del color amarillo, la TLC después de 20 min no mostró ningún material de partida. Se transfirió CO<sub>2</sub>(g) mediante una cánula en la mezcla de reacción, que se calentó a TA, después 20 min, y se añadió a NaOH 1 N. La capa acuosa se acidificó con HCl 1 N (ac.) y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron, se concentraron al vacío para dar un sólido en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, EtOAc al 40 %-100 %/Hexanos) para dar ácido 4-dimetilamino-2-fluoro-6-metil-benzoico en forma
- 20 de un sólido de color blanco (2,91 g, 97 %).

25

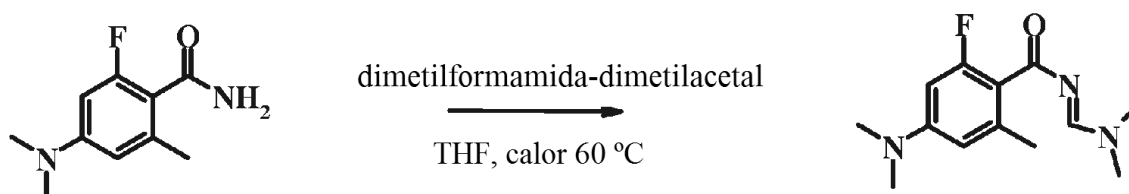
Ejemplo 192 (compuesto de referencia).



- 30 A una suspensión de ácido 4-dimetilamino-2-fluoro-6-metil-benzoico (0,896 g, 4,54 mmol) en THF (11 ml) se le añadió carbonildiimidazol (0,958 g, 5,91 mmol). La solución se volvió homogénea con burbujeo. Después de 30 min, esta solución se añadió a hidróxido de amonio concentrado (7 ml) y la solución se volvió turbia. Tras la retirada del disolvente después de 1 h, el residuo se recogió en H<sub>2</sub>O y se filtró para dar 4-dimetilamino-2-fluoro-6-metil-benzamida en forma de un sólido de color blanco (0,696 g, 78 %).

35

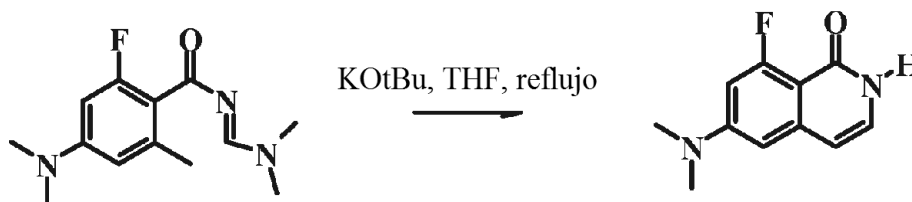
Ejemplo 193 (compuesto de referencia).



Una suspensión de 4-dimetilamino-2-fluoro-6-metil-benzamida (0,696 g, 3,55 mmol) con dimetilformamida-dimetilacetil (0,551 ml, 3,90 mmol) en THF (3 ml) se calentó a 60 °C. Después de 14 h, el disolvente se retiró para dar 4-dimetilamino-N-[1-dimetilamino-met-(E)-ilideno]-2-fluoro-6-metil-benzamida en forma de un aceite, que finalmente se separó en forma de un sólido de color blanco (0,890 g, 100 %).

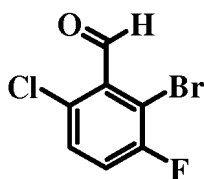
5

Ejemplo 194 (compuesto de referencia)



10 A una solución transparente de 4-dimetilamino-N-[1-dimetilamino-met-(E)-ilideno]-2-fluoro-6-metil-benzamida (0,709 g, 2,82 mmol) en THF (2 ml) se le añadió *tert*-butóxido potásico (2,8 ml, 1,0 M THF, 1,0 equiv.), y la mezcla de reacción homogénea de color pardo resultante se calentó a reflujo. Después de 1 h, la mezcla de reacción se inactivó con ácido cítrico 1 M (1 equiv.), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para dar un sólido de color amarillo, que se purificó mediante una placa preparativa (50 %, 60/10/1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar  
15 6-dimetilamino-8-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona en forma de un sólido de color blanco (0,104 g, 18 %).

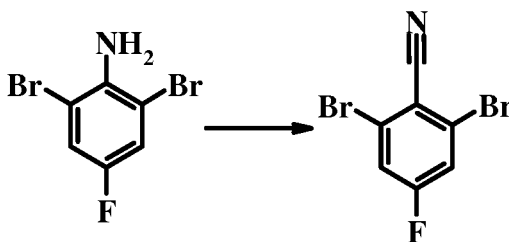
Ejemplo 195 (compuesto de referencia).



20 2-Bromo-6-cloro-3-fluoro-benzaldehído: A una solución a -78 °C de 2-bromo-4-cloro-1-fluorobenceno (2,90 g, 13,9 mmol) en 30 ml de tetrahidrofurano en una atmósfera de nitrógeno se le añadió una solución de diisopropilamida de litio (1,8 M en tetrahidrofurano/heptano/etilbenceno, 10,0 ml, 18,0 mmol) a una velocidad tal, que la temperatura interna de la reacción no excedió -69 °C. Después de 1 hora a -78 °C, se añadió dimetilformamida (1,39 ml, 18,0 mmol) a una velocidad tal, que la temperatura interna de la reacción no excedió -69 °C. Después de 30 minutos a -78 °C, la reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de hidróxido de amonio. La mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (elusión en gradiente con acetato de etilo del 0 al 5%/hexanos) para producir 2-bromo-6-cloro-3-fluoro-benzaldehído (440 mg, 1,85 mmol). EM (IEN) 236,9 (M + H)<sup>+</sup>.

30

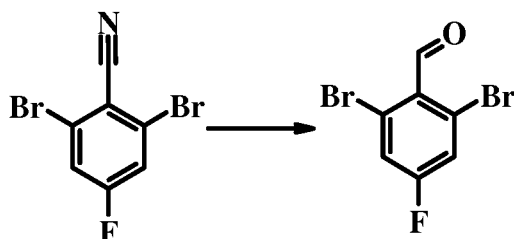
Ejemplo 196 (compuesto de referencia).



35 Se disolvió sulfato de cobre (II) (3,56 g, 22 mmol, 1,2 equiv.) en 15 ml de agua, se añadieron aproximadamente 10 g de hielo y se agitó hasta que fue homogéneo. Se añadió KCN (6,05 g, 93 mmol, 5 equiv.), con un termómetro interno, lentamente, mientras se mantenía la temperatura por debajo de 20 °C añadiendo hielo periódicamente. El precipitado se disolvió al final de la adición. Se añadieron NaHCO<sub>3</sub> (12,5 g, 149 mmol, 8 equiv.) y benceno (20 ml). Se calentó esta mezcla a 50 °C. En un matraz separado, se disolvió 2,6-dibromo-4-fluoroanilina (Aldrich, 5,0 g, 19 mmol, 1 equiv.) en  
40 8 ml de agua y 13 ml de ácido acético. Se añadió gota a gota H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, (5,6 g, 2,8 equiv.). La mezcla se calentó y se volvió homogénea. Se enfrió a 5 °C, se añadió NaNO<sub>2</sub> (1,4 g, 20 mmol, 1,1 equiv.) se disolvió LENTAMENTE en 10 ml de agua agitación rápida, manteniendo la temperatura a 10 °C (termómetro interno). Se agitó durante 15 minutos y después se añadió gota a gota una solución de diazonio a una solución de CuCN mientras todavía se calentaba la solución de CuCN a 50 °C con agitación rápida, durante 20 minutos. Se agitó durante 45 minutos más 50 °C, se enfrió a temp. ambiente en un baño de agua, se extrajo con benceno 2x, se lavó benceno con NaOH 1 N, se extrajo de nuevo  
45 el material acuoso con éter 1x, se combinó, se lavó con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>. Se evaporó rotatoriamente, se

sometió a cromatografía (AE al 5 % en hexanos) para dar un sólido de color rosa, 2,22 g. M+ H = 278.

Ejemplo 197 (compuesto de referencia).

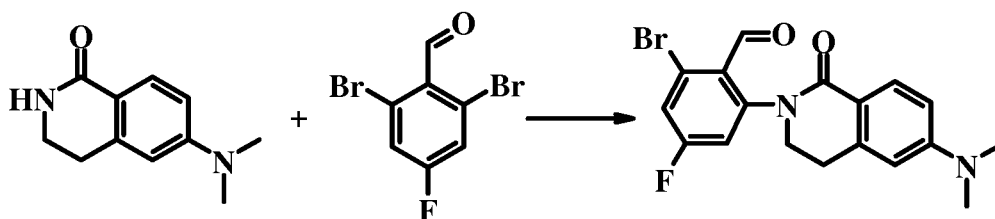


5

Se enfriaron 2,2 g de 2,6-dibromo-4-fluorobenzonitrilo (8 mmol, 1 equiv.) a 0 °C en 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se añadieron 8,7 ml de una solución 1 de DIBAL en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durante 5 minutos. Se dejó calentar a temp. ambiente durante 30 min. Se añadieron 20 ml de éter, después se inactivó con 10 ml de HCl 3 N. Se agitó, calentando a 40 °C durante 1 hora. Se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó agua y salmuera, se secó MgSO<sub>4</sub>. Se sometió a evaporación rotatoria, se sometió a cromatografía (eluyendo con acetato de etilo al 10 %/hexanos) para dar 2,1 g de un sólido. El sólido se disolvió en 10 ml de THF, se añadieron 5 ml de HCl 1 N. Se agitó a TA durante 30 min, se diluyó con acetato de etilo, se lavó agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se retiró a presión reducida para dar un 1,68 g de 2,6-dibromo-4-fluorobenzaldehído sólido. EM (IEN) 281,0 (M + H)<sup>+</sup>.

15

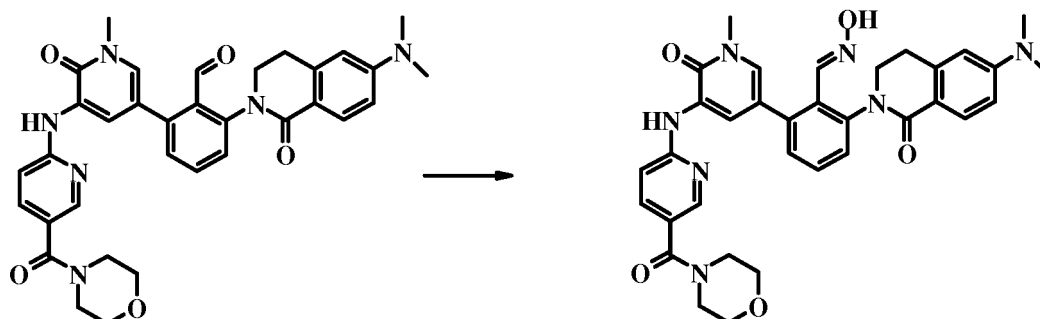
Ejemplo 198 (compuesto de referencia).



Se combinaron 0,948 g (3,4 mmol, 2 equiv.) de 2,6-dibromo-4-fluorobenzaldehído, 0,320 g (1,7 mmol, 1 equiv.) de 6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona, 29 mg de Xantphos (0,050 mmol, 0,03 equiv.), 19 mg de bis(dibencilidenoacetona)paladio (0,033 mmol, 0,02 equiv.) y 1,09 g de carbonato de cesio (3 mmol, 2,0 equiv.) en 5 ml de dioxano, se burbujeó gas de argón a través de la mezcla durante 1 minuto, el recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 3 horas, después se enfrió a 80 °C y se calentó durante 14 horas. Se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua 2x y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. Se sometió a evaporación rotatoria, se sometió a cromatografía (AE del 10 % al 30 % en hexanos) para dar 325 mg de 2-bromo-6-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-fluorobenzaldehído sólido. EM (IEN) 391,0 (M + H)<sup>+</sup>.

20

Ejemplo 199 (compuesto de referencia).

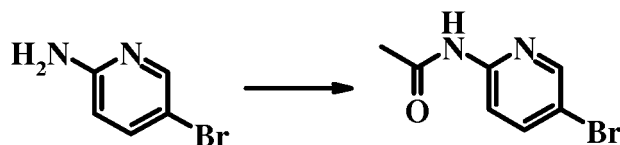


A una mezcla de clorhidrato de hidroxilamina (18,4 mg, 0,26 mmol) y NaOMe (14 mg, 0,26 mmol) en MeOH (2 ml) se le añadió el aldehído (100 mg, 0,18 mmol) en THF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante una noche y después se enfrió a TA. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó con cromatografía ultrarrápida (MeOH al 0-10 %/DCM) para dar 64 mg (57 %) de la oxima deseada en forma de un sólido de color pardo. EM (IEN) 623,0 (M + H)<sup>+</sup>.

35

40

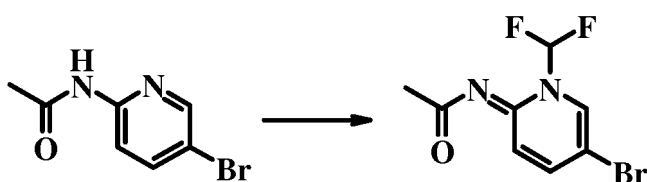
Ejemplo 200 (compuesto de referencia).



5 A una solución agitada de 5-bromo-piridin-2-ilamina (100 mg, 0,578 mmol) en THF seco se le añadió anhídrido acético (70,25 mg, 0,693 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 12 h. El THF se retiró por destilación y a esto se añadió acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La retirada del disolvente proporcionó N-(5-bromo-piridin-2-il)-acetamida (100 mg, 80 %). Esto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

10

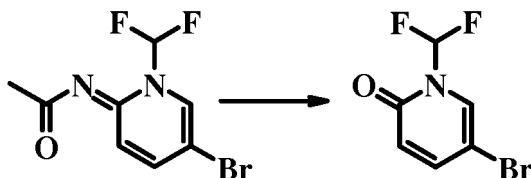
Ejemplo 201.



15 A una solución agitada de N-(5-bromo-piridin-2-il)-acetamida (1 g, 4,6 mmol) en 30 ml de CH<sub>3</sub>CN se le añadió ClCF<sub>2</sub>COONa (848 mg, 5,58 mmol), seguido de 18-Corona-6 (244 mg, 0,93 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se retiró a presión reducida. A esto se añadió cloruro de metileno y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para formar la N-[5-bromo-1-difluorometil-1H-piridin-(2E)-ilideno]-acetamida en bruto. Esto se llevó a la siguiente etapa sin purificación.

20

Ejemplo 202 (compuesto de referencia).

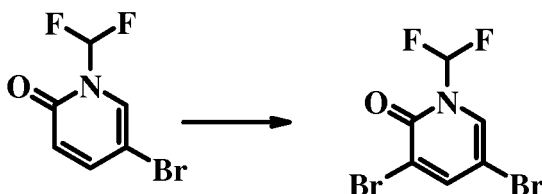


25

A una solución agitada de la N-[5-bromo-1-difluorometil-1H-piridin-(2E)-ilideno]-acetamida en bruto (1 g) en 10 ml de CH<sub>3</sub>CN se le añadió KHSO<sub>4</sub> al 1 % en agua (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se retiró a presión reducida. Sin ningún tratamiento, este material en bruto se purificó por cromatografía en columna usando acetato de etilo al 10 % en hexano para obtener 5-bromo-1-difluorometil-1H-piridin-2-ona (550 mg, 52 %).

30

Ejemplo 203 (compuesto de referencia).

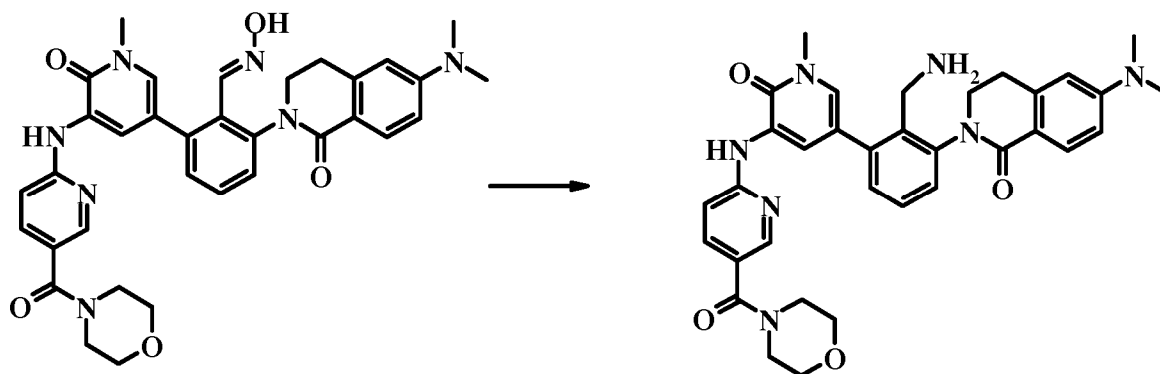


35

A una solución agitada de 5-bromo-1-difluorometil-1H-piridin-2-ona (1 g, 4,46 mmol) en 7 ml de ácido acético se le añadió gota a gota bromo (0,24 ml, 4,46 mmol) a 0 °C y después la mezcla de reacción se agitó a ta durante 12 h. Se retiró ácido acético a presión reducida. A esto se añadió acetato de etilo y se lavó con una solución ac. de NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. Se purificó por cromatografía en columna usando acetato de etilo al 5 % en hexano para proporcionar 3,5-dibromo-1-difluorometil-1H-piridin-2-ona (900 mg, 66,5 %).

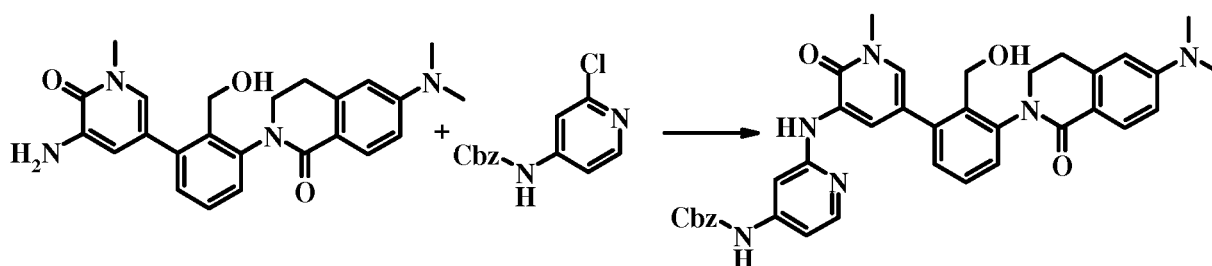
40

Ejemplo 204 (compuesto de referencia).



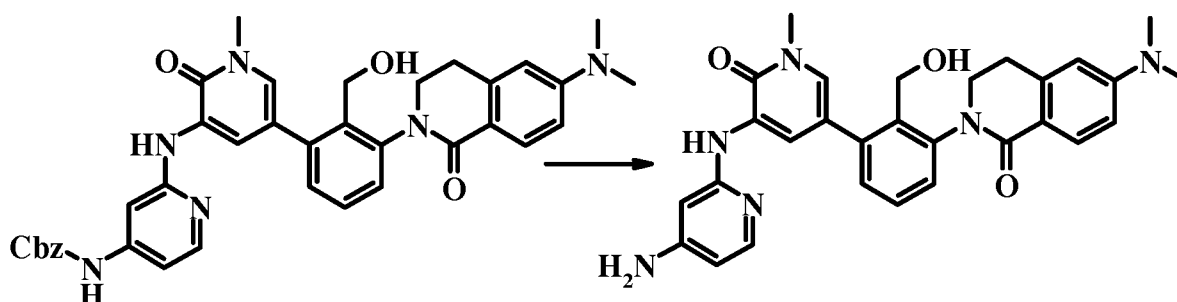
- 5 Se añadió  $\text{NaBH}_4$  sólido (44 mg, 1,16 mmol) en cuatro porciones a una solución de la oxima (120 mg, 0,19 mmol) y  $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (276 mg, 1,16 mmol) en MeOH (2 ml) a 0 °C. Después de que cesara el desprendimiento de gas, la solución se dejó calentar a ta y se mantuvo a ta durante 30 min. Se añadió gota a gota HCl acuoso (2 ml) (desprendimiento de gas) y la suspensión resultante se agitó vigorosamente a ta durante 30 min. La mezcla se llevó a pH ~7 con la adición de  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado, se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml) y se concentró al vacío. El residuo se purificó con cromatografía de gel de  $\text{SiO}_2$  (MeOH al 0-15 %/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para dar 40 mg (34 %) de la amina deseada en forma de una espuma de color blanquecino.

Ejemplo 205 (compuesto de referencia).



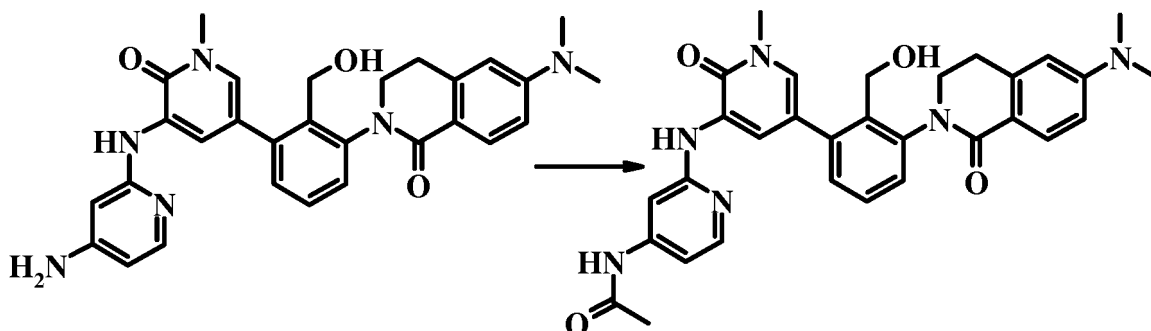
- 15 Se añadió dioxano desgasificado (5 ml) a un tubo cerrado herméticamente equipado con un septo de teflón que contenía la aminopiridona (601 mg, 1,44 mmol), la 2-cloropiridina (378 mg, 1,44 mmol),  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (42 mg, 0,072 mmol), cloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-1H-imidazolío (62 mg, 0,14 mmol) y *t*-BuOK (242 mg, 2,15 mmol) en una atmósfera de Ar. La mezcla se mantuvo a 100 °C durante 4,5 h. La mezcla se enfrió a ta, se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml), se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (25 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró al vacío. El sólido de color pardo resultante se purificó con cromatografía del gel de  $\text{SiO}_2$  (MeOH al 0-5 %/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para dar 620 mg (67 %) de la diaminopiridina deseada en forma de un polvo amorfo de color blanco.

25 Ejemplo 206 (compuesto de referencia).



- 30 Una suspensión de Pd/C (10 %, 30 mg) en  $\text{H}_2\text{O}$  (2 ml) se añadió mediante una pipeta a una suspensión del carbamato (601 mg, 0,93 mmol) en MeOH desgasificado (50 ml). La suspensión se equipó con un globo de  $\text{H}_2$  y se agitó vigorosamente a ta durante 18 h. La suspensión se filtró a través de Celite® y se concentró al vacío. El residuo de color pardo se purificó adicionalmente con cromatografía de gel de  $\text{SiO}_2$  (MeOH al 0-15 %/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para dar 342 mg (72 %) de la diaminopiridina deseada en forma de una espuma transparente.

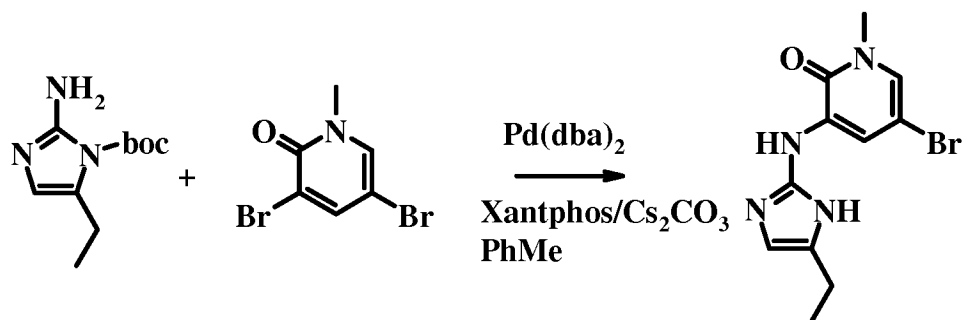
Ejemplo 207 (compuesto de referencia).



- 5 Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (9  $\mu$ l, 0,12 mmol) a una solución de la diaminopiridina (58 mg, 0,11 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,0 ml) a 0 °C. La solución se dejó calentar a ta y se mantuvo a ta durante 1,0 h. La solución se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml), se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró al vacío. El residuo de color pardo se purificó adicionalmente con cromatografía de gel de  $\text{SiO}_2$  (MeOH al 0-12 %/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para dar 32 mg (52 %) de la acetamida deseada en forma de una espuma transparente.

10

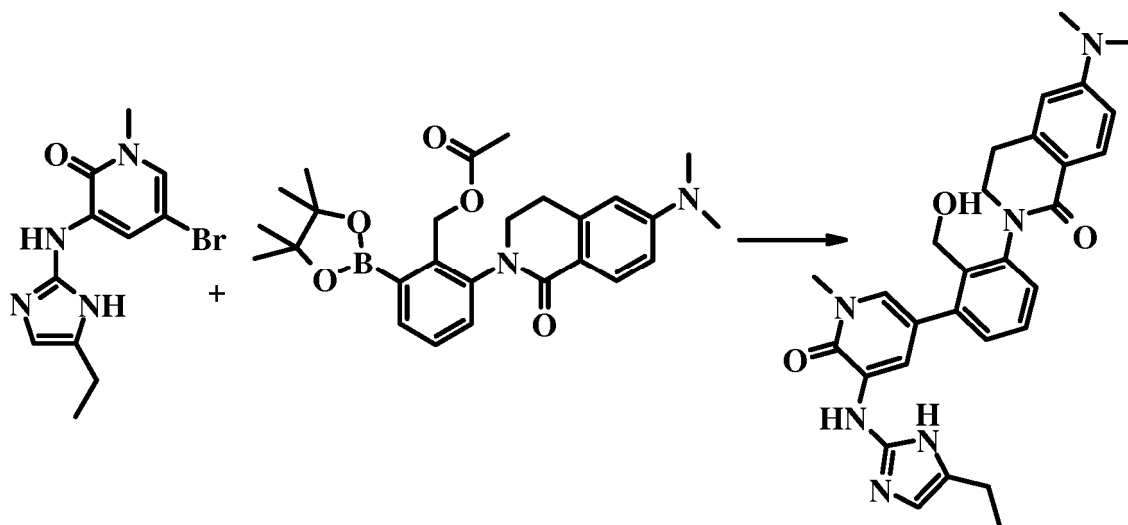
Ejemplo 208 (compuesto de referencia).



- 15 Se añadió tolueno desgasificado (5 ml) a un tubo cerrado herméticamente equipado con un septo de teflón que contenía el aminoimidazol (117 mg, 0,56 mmol), la dibromopiridona (167 mg, 0,67 mmol),  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (29 mg, 0,03 mmol), ligando de Xantphos (935 mg, 0,06 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (550 mg, 1,68 mmol) en una atmósfera de Ar y la mezcla resultante se mantuvo a 100 °C durante una noche. El disolvente se retiró al vacío y el residuo de color pardo se purificó adicionalmente con cromatografía de gel de  $\text{SiO}_2$  (MeOH al 0-4 %/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) para dar 75 mg (30 %) del producto deseado en forma de un sólido de color blanco.  $(M + H)^+ = 297$ .

20

Ejemplo 209 (compuesto de referencia).

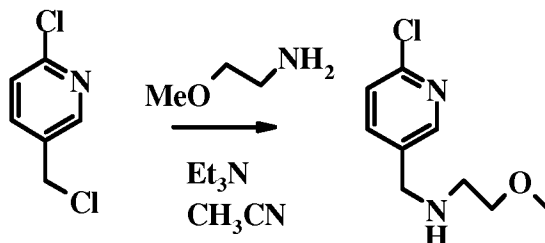


25



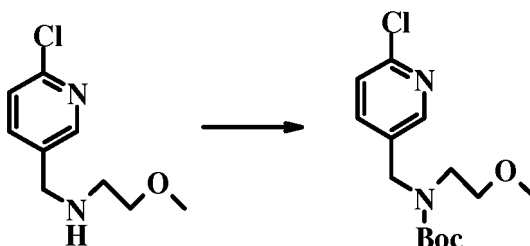
Una mezcla de la bromopiridona (60 mg, 0,15 mmol), el boronato (75 mg, 0,15 mmol), Pd(dba)<sub>2</sub> (4 mg, 0,0075 mmol), ligando de XPhos (7 mg, 0,015 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (63 mg, 0,3 mmol) en *t*-BuOH (3,0 ml) y H<sub>2</sub>O (0,3 ml) se mantuvo a 100 °C en un reactor de microondas durante tres horas. Después de la retirada del disolvente, el residuo se purificó con cromatografía ultrarrápida (MeOH al 0-8 %/DCM) seguido de TLC preparativa (MeOH al 5 %/DCM) para dar 7 mg (10 %) del producto deseado en forma de una película de color amarillo (M+1)<sup>+</sup>= 513.

Ejemplo 210 (compuesto de referencia).



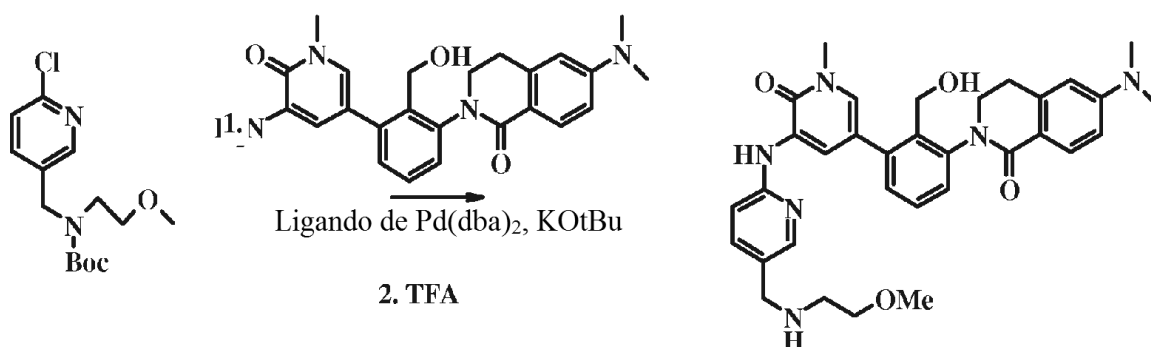
Una mezcla de 2-cloro-5-clorometil-piridina (486 mg, 3 mmol), 2-metoxietilamina (310ul, 3,6 mmol) y trietilamina (300 ul) en 10 ml de acetonitrilo se calentó a 60 °C durante una noche. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub>. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 0-8 %/DCM) para proporcionar 287 mg (48 %) de la amina deseada en forma de un líquido incoloro. EM (IEN) 201,0 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 211 (compuesto de referencia).



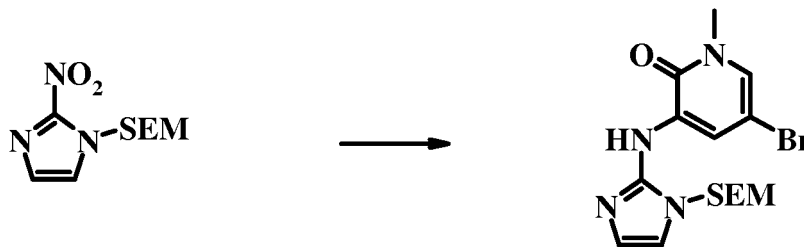
Una mezcla de la cloropiridina (160 mg, 0,8 mmol), dicarbonato de di-*tert*-butilo (210 mg, 0,96 mmol) y diisopropiletilamina (210 ul, 1,2 mmol) en 10 ml de DCM se mantuvo a ta durante una noche. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se purificó con cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-25 %/Hexano) para dar 215 mg (90 %) del carbamato deseado en forma de un líquido incoloro.

Ejemplo 212 (compuesto de referencia).



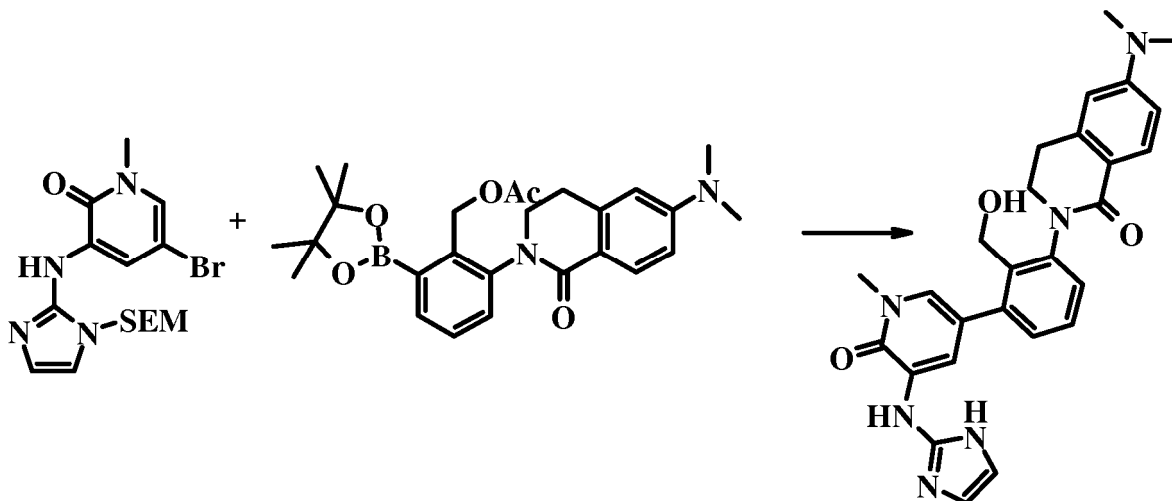
Una mezcla de la cloropiridina (42 mg, 0,14 mmol), la aminopiridina (58 mg, 0,14 mmol), Pd(dba)<sub>2</sub> (4 mg, 0,0075 mmol), cloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-1H-imidazolio (6 mg, 0,014 mmol), KOtBu (24 mg, 0,21 mmol) en dioxano (5,0 ml) se hizo reaccionar usando el método descrito en el Ejemplo 210 (Procedimiento 3). Después, la mezcla del producto se concentró y se redisolvió en TFA:DCM (1:1, 5 ml) y se mantuvo a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó con cromatografía ultrarrápida (MeOH al 0-10 %/DCM) para dar 28 mg (35 %) de la amina secundaria deseada en forma de una película de color amarillo claro. EM (IEN) 583,0 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 213 (compuesto de referencia).



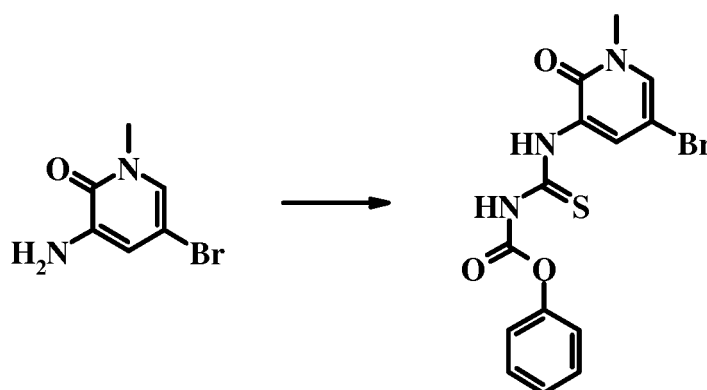
- 5 Una suspensión de Pd/C (10 %, 40 mg) en H<sub>2</sub>O (2 ml) se añadió mediante una pipeta a una solución del nitroimidazol (300 mg, 0,123 mmol) en EtOH desgasificado (10 ml). La reacción se equipó con un globo de H<sub>2</sub> y se agitó vigorosamente a ta durante 18 h. La suspensión se filtró a través de Celite® y se concentró al vacío para dar 271 mg de 2-aminoimidazol sensible al aire que se hizo reaccionar directamente con N-metil-3,5-dibromopiridona (260 mg, 1,0 mmol), Pd(dba)<sub>2</sub> (52 mg, 0,05 mmol), ligando de Xantphos (58 mg, 0,10 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (577 mg, 3,0 mmol) en PhMe (5 ml) de acuerdo con las condiciones descritas en el Procedimiento 6 para dar 100 mg (25 %) del producto deseado en forma de una espuma de color pardo.

Ejemplo 214 (compuesto de referencia).



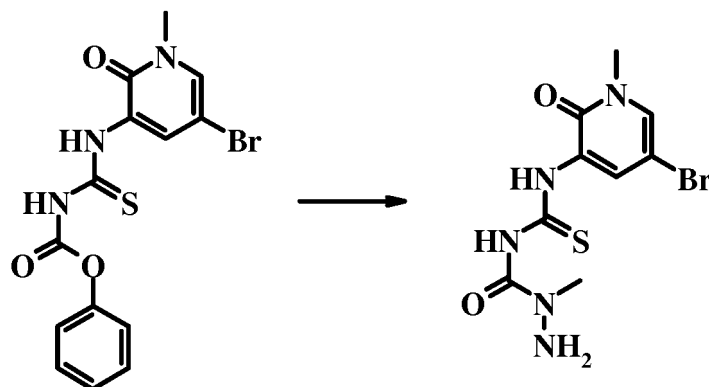
- 15 La bromopiridona (60 mg, 0,15 mmol) y el boronato (70 mg, 0,15 mmol) se sometieron a acoplamiento de Suzuki y saponificación de acetato usando las condiciones descritas en el Ejemplo 209 (Procedimiento 7). Después de la retirada de los disolventes, el residuo sin purificar (30 mg) se trató con TFA:DCM (1:1, 5 ml) y se mantuvo a ta durante 2 h para retirar el grupo protector SEM. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó con cromatografía preparativa de capa fina (MeOH al 5 %/DCM) para dar 15 mg (30 %) del 2-aminoimidazol deseado en forma de una película de color amarillo claro. EM (IEN) 485,0 (M + H)<sup>+</sup>.

25 Ejemplo 215 (compuesto de referencia).



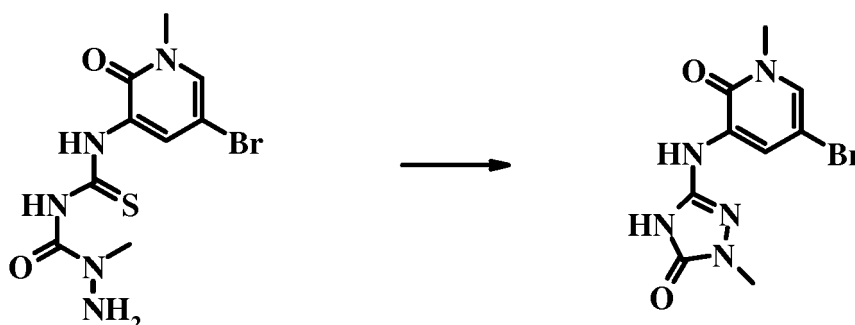
5 Se añadió gota a gota cloroformiato de fenilo (2,32 ml, 3 equiv.) en acetona (3 ml) a una suspensión de tiocianato potásico (1,79 g, 3 equiv.) en acetona (12 ml) durante 5 min. Después de agitar durante 10 min, la suspensión se calentó a 60 °C durante 10 min, después de lo cual se enfrió a temperatura ambiente. A esta suspensión se le añadió aminopiridona (1,25 g, 6,15 mmol) en acetona (5 ml) y la mezcla se agitó durante una noche. Después, la mezcla se filtró, se lavó con diclorometano, se concentró al vacío y se sometió a cromatografía (EtOAc del 50 % al 100 %/Hexanos) para dar un carbamato de bromofenilo ligeramente impuro (1,80 g, -77 %).

Ejemplo 216 (compuesto de referencia).



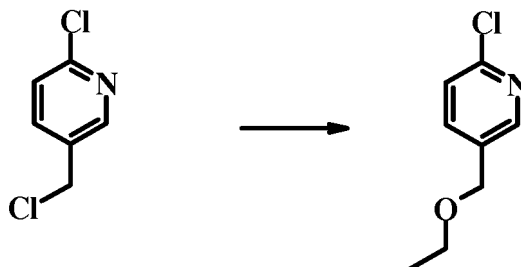
15 Se añadió gota a gota metil hidrazina (500  $\mu$ l, 2 equiv.) a una solución de carbamato bromofenilo (1,80 g, -4,70 mmol) en THF (30 ml). Después de agitar 1 h, la suspensión se diluyó con Et<sub>2</sub>O (30 ml), se filtró y se lavó con más Et<sub>2</sub>O (30 ml) para dar bromohidrazida (800 mg, 51 %).

Ejemplo 217 (compuesto de referencia).



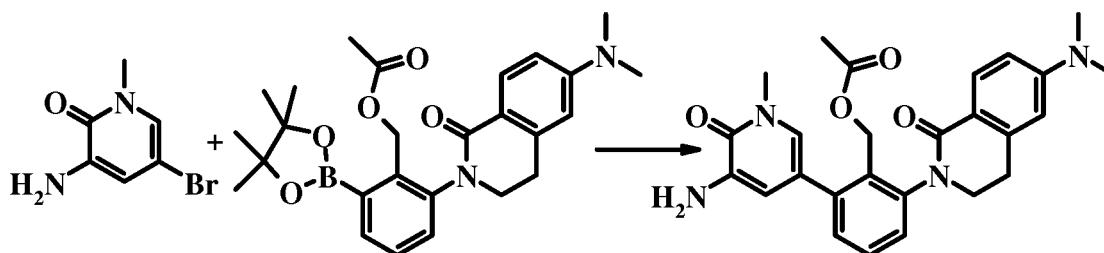
25 Se calentó a reflujo bromo hidrazida (800 mg, 2,39 mmol) suspendida en EtOH (50 ml) durante 48 h. Después de que se completara, según se determinó por CLEM, la suspensión se diluyó con Et<sub>2</sub>O (50 ml), se filtró y se lavó con más Et<sub>2</sub>O (25 ml) para dar bromo triazolinona (575 mg, 80 %).

Ejemplo 218 (compuesto de referencia).



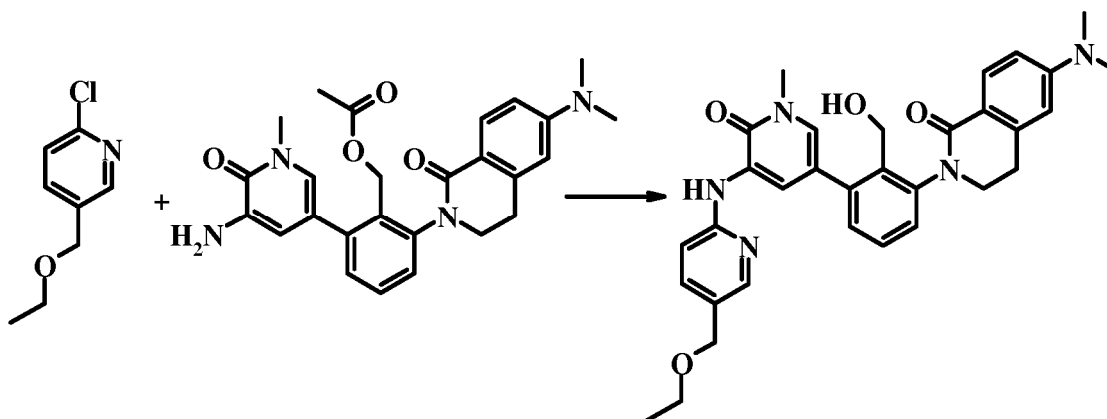
Se disolvió 2-cloro-5-clorometil-piridina (1 g, 6,2 mmol) en 15 ml de etanol seco. Después de enfriar en un baño de hielo, se añadió gota a gota NaH (248 mg 60 %, 6,2 mmol) a esta solución. La reacción se calentó a ta y se agitó durante 16 horas. Después de este tiempo, la reacción se interrumpió con 15 ml de hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando acetato de etilo al 5 %-10 % en hexano para proporcionar 400 mg de 2-cloro-5-etoximetil-piridina (rendimiento 37 %).

Ejemplo 219 (compuesto de referencia).



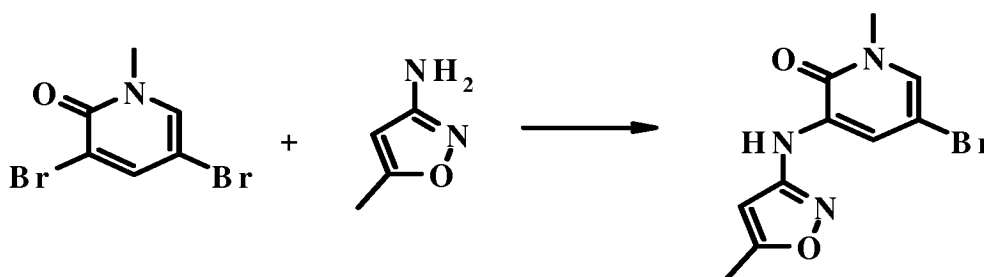
5 Se puso 3-amino-5-bromo-1-metil-1H-piridin-2-ona (392 mg, 1,93 mmol) en 13 ml de *n*-butanol. A esta mezcla en una atmósfera de argón se le añadieron: Pd(dba)<sub>2</sub> (55,2 mg, 0,096 mmol), XPhos (91,2 mg, 0,191 mmol), 2-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-bencil éster del ácido acético (900 mg, 1,93 mmol), fosfato potásico (814 mg, 3,84 mmol) y 4 ml de agua. La mezcla se calentó en una atmósfera de argón en un matraz cerrado herméticamente durante 45 minutos a 100-110 °C. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando metanol al 5 % en diclorometileno para proporcionar 450 mg de 2-(5-amino-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-6-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-bencil éster del ácido acético (rendimiento del 49 %).

15 Ejemplo 220 (compuesto de referencia).



20 Se disolvió 2-cloro-5-etoxi-piridina (23 mg, 0,134 mmol) en 2 ml de dioxano. A esta solución se le añadió, en una atmósfera de argón, cloruro de 1,3-bis-(2,6-diisopropilfenil)-imidazolinio (12 mg, 0,028 mmol), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (12 mg, 0,013 mmol), el compuesto (II) (56 mg, 0,143 mmol) y NaOtBu (20 mg, 0,21 mmol). La mezcla se calentó en una atmósfera de argón a 100 °C durante 6 horas. Después de un periodo de refrigeración, la reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC Prep. usando metanol al 5 % en diclorometileno para proporcionar 23 mg de 6-dimetilamino-2-{3-[5-(5-etoximetil-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroximetil-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (rendimiento del 31 %).

Ejemplo 221 (compuesto de referencia).



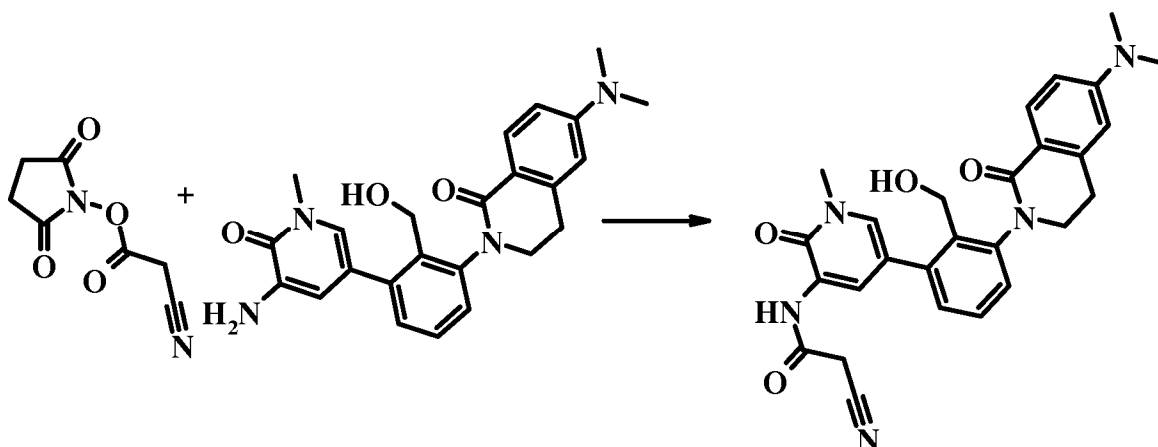
30 Una solución de 3,5-dibromo-1-metil-1H-piridin-2-ona (200 mg, 0,75 mmol) en 4 ml de dioxano se puso en un tubo para microondas cargado con argón. A esta solución se le añadió Xantphos (13 mg, 0,022 mmol), Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (16,8 mg, 18,3 mmol), 5-metil-isoxazol-3-ilamina (73,6 mg, 0,75 mmol) y fenóxido sódico (127,6 mg, 1,1 mmol). El tubo se cerró herméticamente y se calentó a 150 °C usando irradiación de microondas. Después de enfriar la mezcla de reacción, se

35

diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se trituró con acetato de etilo. La mezcla resultante se filtró, proporcionando 100 mg (rendimiento del 47 %) de 5-bromo-1-metil-3-(5-metil-isoxazol-3-ilamino)-1H-piridin-2-ona, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

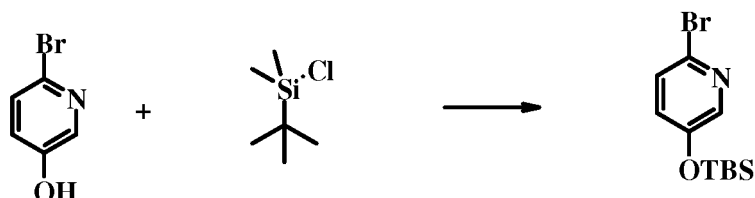
5

Ejemplo 222 (compuesto de referencia).



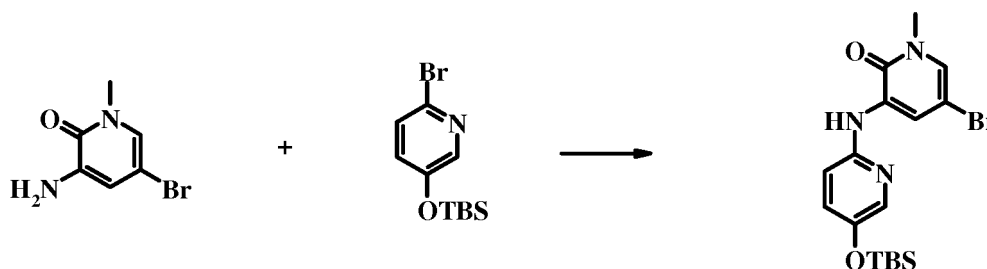
10 Se puso 2-[3-(5-amino-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (40 mg, 0,095 mmol) en una mezcla de 1,5 ml de dioxano y 0,5 ml de etanol. A esta mezcla se le añadió 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster del ácido ciano-acético, al principio 1 equivalente (17,4 mg, 0,095 mmol) y después durante un periodo de 3 días 5 más equivalentes de este reactivo a intervalos de 2-4 horas. Durante este tiempo, la mezcla de reacción se calentó a 50-60 °C. Después de un periodo de refrigeración, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC Prep. con metanol al 5 % en diclorometileno para proporcionar 12 mg (rendimiento del 26 %) de 2-ciano-N-{5-[3-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il}-acetamida.

20 Ejemplo 223 (compuesto de referencia).



25 A una solución de 2-bromo-5-hidroxi piridina (1,0 g, 5,75 mmol) e imidazol (0,59 g, 8,63 mmol) en 50 ml de diclorometano seco se le añadió *tert*-Butil-cloro-dimetil-silano. La suspensión resultante se agitó durante una noche a TA. La mezcla se lavó con porciones de 2 x 50 ml de agua, se secó sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró sobre sílice granular. La mezcla se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice con 1:1 de acetato de etilo/hexanos para dar un aceite de color amarillo claro (1,1 g, 3,8 mmol).

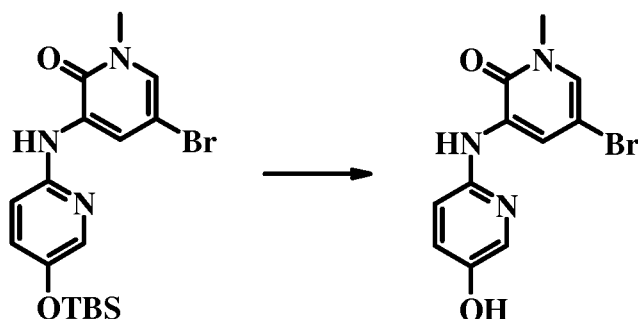
30 Ejemplo 224 (compuesto de referencia).



35 En un tubo cerrado herméticamente se combinaron 3-amino-5-bromo-1-metil-1H-piridin-2-ona (0,38 g, 1,9 mmol), 2-bromo-5-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)piridina (0,54 g, 1,9 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,85 g, 2,6 mmol) en 5 ml de 1,4-dioxano seco. La mezcla se burbujeó con argón durante 10 minutos. A la suspensión se le añadió Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,12 g,

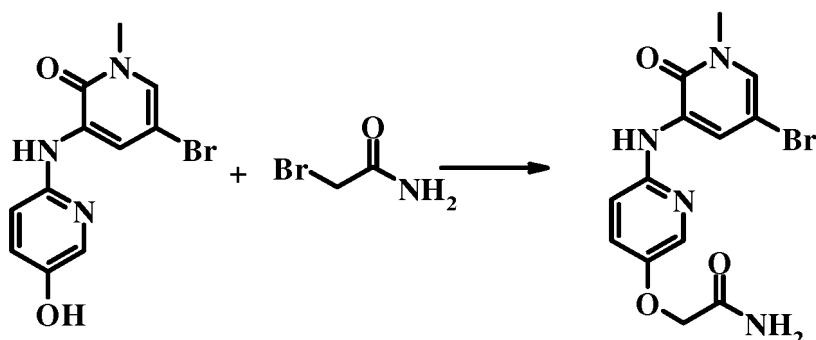
0,13 mmol) y xantphos (0,15 g, 0,26 mmol). El recipiente se cerró herméticamente y se calentó durante una noche a 85 °C. La mezcla enfriada se filtró sobre celite, se concentró y se purificó en una placa prep. con 1:1 de acetato de etilo/hexanos para dar 0,46 g (1,1 mmol) del producto deseado en forma de un sólido de color amarillo claro.

5 Ejemplo 225 (compuesto de referencia).



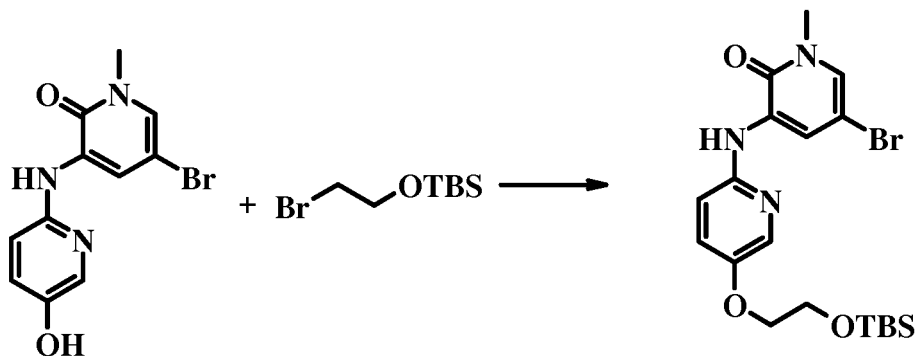
10 A una solución de 5-bromo-3-(5-hidroxi-piridin-2-ilamino)-1-metil-1H-piridin-2-ona en 35 ml de THF seco se le añadió TBAF 1 M en THF (2,59 ml, 2,59 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó durante 20 minutos y se interrumpió con 10 ml de agua. La reacción se repartió entre agua y acetato de etilo, se secó sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar 0,78 g en forma de un sólido de color blanco del fenol deseado.

15 Ejemplo 226 (compuesto de referencia).



20 En 4 ml de DMF seca se combinaron 5-bromo-3-(5-hidroxi-piridin-2-ilamino)-1-metil-1H-piridin-2-ona (0,1 g, 0,34 mmol), 2-bromo-acetamida (0,05 g, 0,37 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,09 g, 0,68 mmol) a TA. La suspensión se agitó durante dos horas a 60 °C y durante una noche a TA. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua, se secó sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar 0,08 g del producto deseado en forma de un sólido de color verde claro.

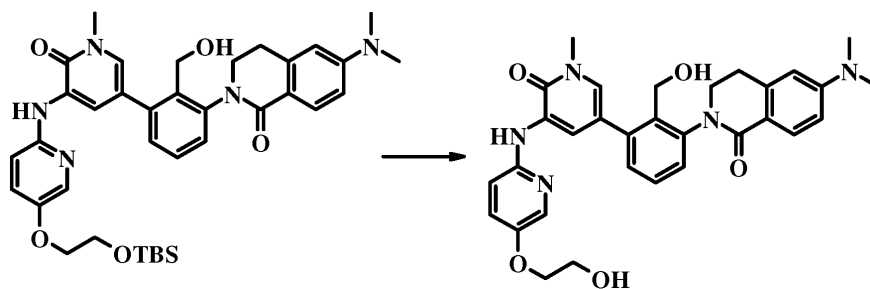
Ejemplo 227 (compuesto de referencia).



25 Se combinaron en un vial cerrado herméticamente 5-bromo-3-(5-hidroxi-piridin-2-ilamino)-1-metil-1H-piridin-2-ona (0,1 g, 0,34 mmol), (2-bromo-etoxi)-*tert*-butildimetilsilano (0,155 g, 0,34 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,09 g, 0,68 mmol) en 3 ml de DMF seca. La mezcla se agitó durante una noche a TA. La reacción se repartió entre acetato de etilo y agua, se secó sobre Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró y se purificó sobre una placa prep. con 3:1 de acetato de etilo/hexanos. El alcohol protegido deseado se obtuvo en forma de un sólido ceroso (45 mg, 0,1 mmol).

30

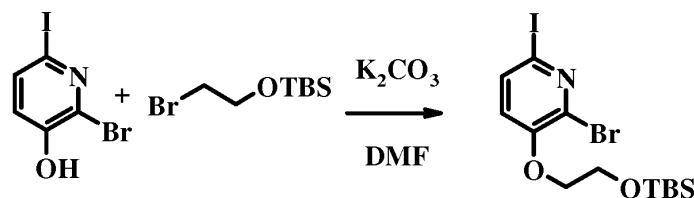
Ejemplo 228 (compuesto de referencia).



- 5 A una solución del alcohol protegido con TBS (80 mg, 0,13 mmol) en 1,5 ml de 1:2 de cloruro de metileno/metanol se le añadieron 3 gotas de HCl concentrado. La solución se agitó en un vial cerrado herméticamente durante tres horas a TA. La reacción se neutralizó con 6 equivalentes de resina de PF-carbonato y se filtró, se concentró y se purificó en una placa prep. con metanol al 5 % en cloruro de metileno para proporcionar 13 mg del producto deseado en forma de un sólido de color pardo claro.

10

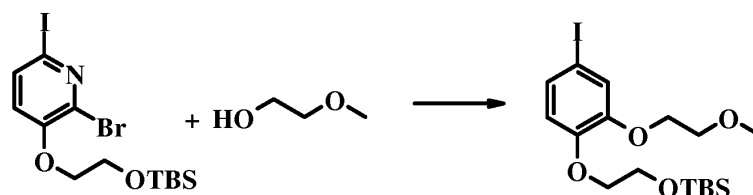
Ejemplo 229 (compuesto de referencia).



- 15 Se cerraron herméticamente en un tubo 2-bromo-6-yodo-piridin-3-ol (6,0 g, 20 mmol), 2-bromo-etoxi)-*tert*-butil-dimetil-silano (5,3 g, 22 mmol) y  $K_2CO_3$  (5,6 g, 40 mmol) en 10 ml de DMF seca. La mezcla heterogénea se calentó a 50 °C durante una noche. Se añadió una porción de 200 ml de agua a la reacción deseada. Se formó un precipitado de color blanco, se filtró al vacío, se lavó con varias porciones pequeñas de agua y se secó en un horno de vacío a 60 °C para dar 8,62 g (18,9 mmol) de un sólido de color rosa ligeramente claro.

20

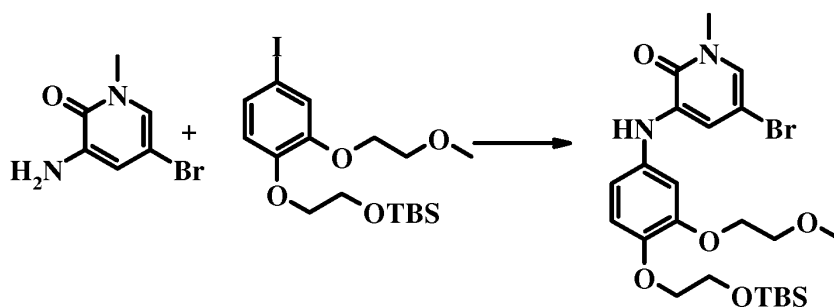
Ejemplo 230 (compuesto de referencia).



- 25 En 4 ml de DMF seca se suspendieron 86 mg (3,4 mmol) de NaH (95 % en aceite mineral) a TA. A esta suspensión se añadió 2-metoxi-etanol (0,37 g, 4,9 mmol) y la mezcla se agitó durante una hora. Una solución de 2-bromo-3-[2-(*tert*-butil-dimetil-silanilo)etoxi]-6-yodo-piridina (1,5 g, 3,3 mmol) en 2,5 ml de DMF seca se añadió a la reacción y la suspensión combinada se calentó a 100 °C durante dos horas y se enfrió a TA durante una noche. La reacción se interrumpió con 100 ml de agua y se extrajo con éter dietílico. El material orgánico combinado se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente del 10-20 % de acetato de etilo/hexanos. El producto deseado se aisló en forma de un aceite transparente (0,47 g, 1,04 mmol).

30

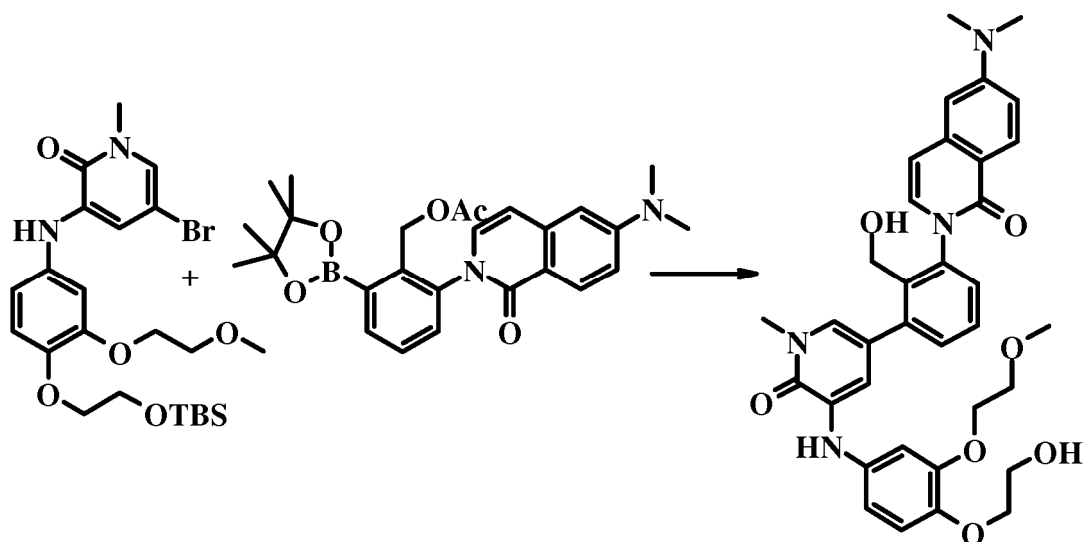
Ejemplo 231 (compuesto de referencia).



35

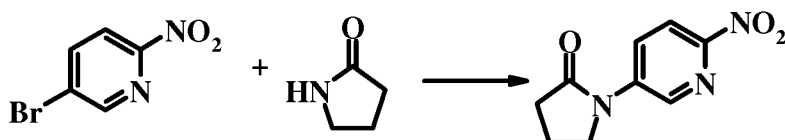
Se combinaron en un vial que puede cerrarse herméticamente 3-amino-5-bromo-1-metil-piridin-2-ona (0,18 g, 0,86 mmol), *tert*-butil-[2-[4-yodo-2-(2-metoxi-etoxi)-fenoxi]-etoxi]-dimetil-silano (0,47 g, 1,04 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,42 g, 1,3 mmol) en 10 ml de 1,4-dioxano seco. La mezcla se burbujeó con argón durante 10 minutos. A esta mezcla se le añadió Pd(OAc)<sub>2</sub> (19 mg, 0,09 mmol) y xantphos (10 mg, 0,17 mmol). La reacción se cerró herméticamente y se calentó a 100 °C durante 3 h. El material se filtró sobre celite, se cargó en seco sobre sílice granular y se sometió a cromatografía con un gradiente del 30-75 % de acetato de etilo/hexanos para dar 0,19 g (0,35 mmol) del producto deseado.

Ejemplo 232 (compuesto de referencia).



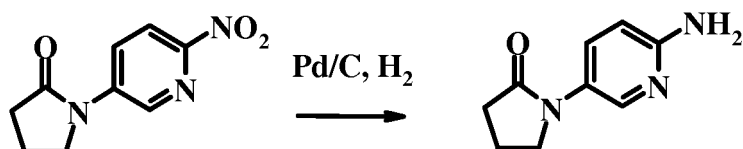
Se combinaron en un matraz de fondo redondo de 25 ml la bromopiridina (0,18 g, 0,35 mmol), el boronato (0,14 g, 0,29 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,24 g, 0,73 mmol) en 3 ml de 1,4-dioxano y 0,75 ml de agua. Se burbujeó argón a través de la solución en agitación durante diez minutos. A esta solución se le añadió PdCl<sub>2</sub>(dppf) (12 mg, 0,015 mmol) y la reacción se calentó durante 3 horas a 100 °C. La mezcla enfriada se diluyó con 2 ml de metanol y se añadieron 0,75 ml de NaOH 1 M. La mezcla se agitó durante 2 horas más, seguido de un tratamiento acuoso con agua y CHCl<sub>3</sub>. El material concentrado en bruto se diluyó con 2 ml de THF seco y una solución de TBAF 1 M en THF (0,15 ml, 0,15 mmol) se añadieron gota a gota y la reacción se agitó a TA durante 30 minutos. Una porción de 10 ml de agua se añadió para detener la reacción, seguido de un tratamiento acuoso con CHCl<sub>3</sub>. El material se purificó en una placa prep. con metanol al 5 %/cloruro de metileno para dar 13,1 mg (0,02 mmol) del producto deseado en forma de un sólido de color pardo claro.

Ejemplo 233 (compuesto de referencia).



Una mezcla de 5-bromo-2-nitro-piridina (1,0 g, 4,93 mmol), pirrolidin-2-ona (0,42 g, 4,93 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,25 g, 6,9 mmol) en 15 ml de tolueno seco se agitó durante 10 minutos mientras se burbujeaba argón a su través. A la suspensión agitada se añadió Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,81 g, 0,2 mmol) y Binap (0,25 g, 0,4 mmol). La reacción se calentó a 80 °C durante una noche. La mezcla enfriada se filtró sobre celite, se concentró y se cargó en seco sobre sílice granular. La reacción se purificó con cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 80 %/hexano para dar el producto deseado en forma de un sólido de color pardo claro (0,821 g, 3,9 mmol).

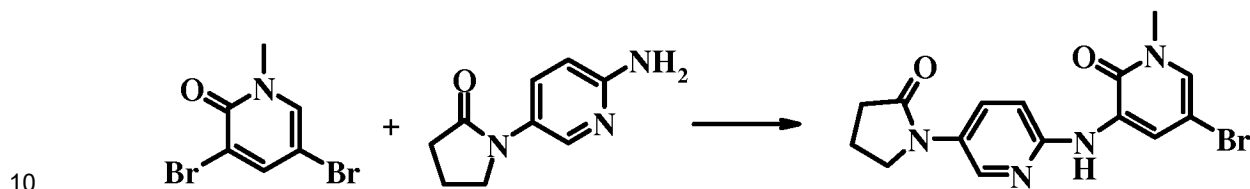
Ejemplo 234 (compuesto de referencia).





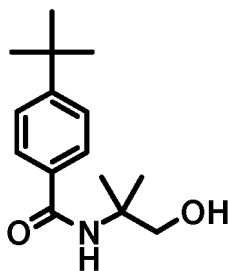
En un matraz cargado con argón seco se añadió Pd/C. El catalizador se humedeció cuidadosamente con 10 ml de metanol seco. 1-(6-Metil-piridin-3-il)-pirrolidin-2-ona (0,82 g, 4,0 mmol) se diluyó con 10 ml diclorometano seco and 20 ml metanol seco y se añadió a la suspensión de catalizador. Tres globos consecutivos de H<sub>2</sub> se burbujearon a través de la mezcla de reacción. La reacción se agitó en una atmósfera de H<sub>2</sub> durante 4 horas a TA. La suspensión se filtró sobre Solka-Floc® y se enjuagó con metanol y acetato de etilo. El filtrado concentrado proporcionó un sólido de color blanco de la aminopiridina deseada(0,69 g, 3,9 mmol).

Ejemplo 235 (compuesto de referencia).



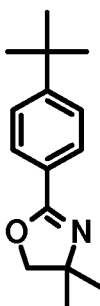
15 Se combinaron en un tubo que puede cerrarse herméticamente 3,5-dibromo-1-metil-1H-piridin-2-ona (0,17 g, 0,94 mmol), 1-(6-amino-piridin-3-il)-pirrolidin-2-ona (0,25 g, 0,94 mmol) y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,43 g, 1,3 mmol) en 5 ml de 1,4-dioxano seco. La mezcla se burbujó con argón durante 10 minutos. A la suspensión se añadió Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,06 g, 0,07 mmol) y xantphos (0,08 g, 0,13 mmol). El recipiente se cerró herméticamente y se calentó durante una noche a 80 °C. La mezcla enfriada se filtró sobre celite, se concentró y se purificó en una placa prep. con MeOH al 2 %/DCM para dar 0,08 g (0,2 mmol) de un sólido de color verde claro.

20 Ejemplo 236. 4-*tert*-Butil-*N*-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-benzamida (compuesto de referencia)



25 Se pesaron 30,95 g (347 mmol) de 2-amino-2-metil-1-propanol en un matraz Erlenmeyer de 500 ml, equipado con una barra de agitación y un septo. Se añadieron 200 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se estableció y se mantuvo una atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó en un baño de hielo/agua. Se añadieron gota a gota 34 ml (174 mmol) de cloruro de 4-*tert*-butilbenzoílo durante 30 min. Se formó un precipitado de color blanco. Se agitó a TA durante una noche. Los sólidos se retiraron por filtración y se lavaron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El disolvente se retiró del filtrado en un evaporador rotatorio y se secó a 60 °C/5,33 x 10<sup>-4</sup> MPa (4 torr) para obtener 45,79 g del compuesto del título en forma de una resina de color amarillo claro. EM (IEN) 248 (M - H)<sup>-</sup>.

30 Ejemplo 237. 2-(4-*tert*-Butil-fenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol (compuesto de referencia).

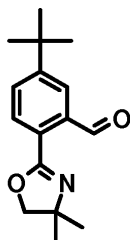


35 Toda la 4-*tert*-butil-*N*-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-benzamida preparada anteriormente (174 mmol) se cargó en un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con una barra de agitación y un septo. Se estableció y se mantuvo una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron gota a gota 50 ml (685 mmol) de cloruro de tionilo durante 20 min. El matraz se calentó con una pistola de calor para disolver un poco de la resina y se inició la reacción. La mezcla de reacción se solidificó. El matraz se calentó con una pistola de calor para disolver todos los sólidos. Se enfrió a TA. La solución de reacción se vertió en una corriente fina en 500 ml de Et<sub>2</sub>O agitado. Se formó un precipitado de color blanco. El

40

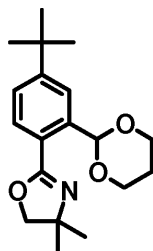
precipitado se recogió por filtración y se lavó concienzudamente con Et<sub>2</sub>O. Los sólidos recogidos se disolvieron en 300 ml de agua y se neutralizaron con NaOH al 25 %. La solución acuosa de color amarillo se extrajo con 2 x 200 ml de Et<sub>2</sub>O. Los extractos de color amarillo se lavaron con 200 de salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se retiró en un evaporador rotatorio para obtener 28,50 g del compuesto del título en forma de un sólido ceroso. EM (IEN) 232 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 238. 5-*tert*-Butil-2-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-benzaldehído (compuesto de referencia)



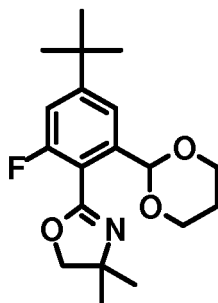
10 Un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 250 ml secado al horno se equipó con un termómetro, una barra de agitación, un septo y entrada de nitrógeno. Se añadieron 8,02 g (34,7 mmol) de 2-(4-*tert*-butil-fenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol. Se estableció y se mantuvo una atmósfera de N<sub>2</sub>. Se añadieron 100 ml de THF anhidro. La solución transparente se recogió a -78 °C. Se agitó rápidamente y se añadieron gota a gota 15 17 ml (43 mmol) de una solución 2,5 M de *n*-butillitio en hexano durante 10 minutos. La solución de color ámbar claro se agitó a -20 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se volvió de color rojo-ámbar y turbia. La mezcla se enfrió a -78 °C. Se agitó rápidamente y se añadieron gota a gota 12 ml de DMF a una velocidad para mantener la temperatura por debajo de -60 °C. Se agitó a -78 °C durante 15 min. Se agitó a -20 °C durante 1 h. Se agitó a TA durante 1 h. Se inactivó con 100 ml de KHSO<sub>4</sub> acuoso 0,5 M. La fase acuosa todavía era fuertemente básica. Se añadió más cantidad de KHSO<sub>4</sub> 1,0 M hasta que el pH fue ~2. La solución bifásica se diluyó con 300 ml de Et<sub>2</sub>O. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con 100 ml de Et<sub>2</sub>O. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 200 ml de salmuera y se secaron sobre K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Se filtró a través de 120 g de gel de sílice y se lavó a través de con 300 ml de Et<sub>2</sub>O para retirar las impurezas de línea base. El disolvente se retiró en un evaporador rotatorio para obtener 8,18 g del compuesto del título en forma de un líquido transparente de color amarillo. EM (IEN) 260 (M + H)<sup>+</sup>.

25 Ejemplo 239. 2-(4-*tert*-Butil-2-1,3-dioxinan-2-il-fenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol (compuesto de referencia)



30 Se pesaron 8,10 g (31,2 mmol) de 5-*tert*-butil-2-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-benzaldehído en un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con una barra de agitación y una trampa Dean-Stark. Se añadieron 300 ml de benceno y se agitó para obtener una solución de color amarillo transparente. Se añadieron 383 mg (1,52 mmol) de *p*-toluenosulfonato de piridinio. Se añadieron 11,3 ml (156 mmol) de 1,3-propanodiol. La solución se calentó a reflujo durante 17 h. Se enfrió a TA. La mezcla de reacción se lavó con 200 ml de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado al 50 %, 200 ml de agua y 200 ml de salmuera. Se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se retiró en un evaporador rotatorio. Se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de gel de sílice usando elusión isocrática con EtOAc al 10 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para obtener 35 4,93 g del compuesto del título en forma de una resina de color amarillo transparente. EM (IEN) 318 (M + H)<sup>+</sup>.

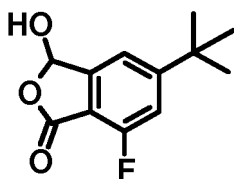
Ejemplo 240. 2-(4-*terc*-Butil-2-1,3-dioxinan-2-il-6-fluoro-fenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol (compuesto de referencia).



5 Un matraz de fondo redondo de 200 ml que contenía 4,92 g (15,5 mmol) de 2-(4-*terc*-butil-2-1,3-dioxinan-2-il-fenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol secado al vacío se equipó con una barra de agitación, un septo y entrada de nitrógeno. Se estableció y se mantuvo una atmósfera de N<sub>2</sub>. Se añadieron 100 ml de THF anhidro. La solución se enfrió a -78 °C. Se agitó rápidamente y se añadieron gota a gota 7,5 ml (19 mmol) de una solución 2,5 M de *n*-butillitio en hexano durante 5 minutos. La solución de color amarillo transparente se agitó a -17 °C durante 3 h. La solución se  
10 volvió de color rojo intenso-naranja. La solución se enfrió a -78 °C. Se agitó rápidamente y se añadieron gota a gota 5,89 g (18,7 mmol) de *N*-fluorobencenosulfonimida disueltos en 30 ml de THF anhidro durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 5 min. Se agitó a -20 °C durante 30 min. Se agitó a TA durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en 150 ml de NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado al 50 % y 300 ml de Et<sub>2</sub>O. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con 150 ml de agua y 150 ml de salmuera. Se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se retiró en un evaporador rotatorio. Se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de gel de sílice usando elusión isocrática con EtOAc al 25 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El producto aislado se recrystalizó en hexano para obtener 1,88 g del compuesto del título en forma de cristales de color ámbar claro. EM (IEN) 336 (M + H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 241. 5-*terc*-Butil-7-fluoro-3-hidroxi-3H-isobenzofuran-1-ona (compuesto de referencia).

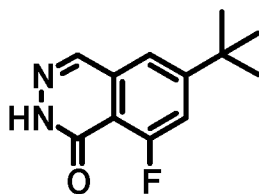
20



25 Se pesaron 1,8 g (5,4 mmol) de 2-(4-*terc*-butil-2-1,3-dioxinan-2-il-6-fluoro-fenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol en un matraz de fondo redondo de 200 ml equipado con una barra de agitación y un condensador de reflujo. Se añadieron 75 ml de etanol y se agitó para obtener una solución transparente. Se añadieron 50 ml de ácido sulfúrico acuoso al 50 %. Se agitó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en 400 ml de agua. La mezcla acuosa se extrajo con 2 x 200 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con 200 ml de salmuera. Se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se retiró en un evaporador rotatorio. Se secó a alto vacío para obtener 1,29 g del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. EM (IEN) 223 (M - H)<sup>-</sup>.

30

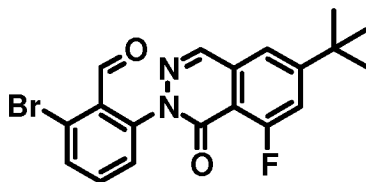
Ejemplo 242. 6-*terc*-Butil-8-fluoro-2H-ftalazin-1-ona (compuesto de referencia).



35 Se pesaron 1,2 g (5,4 mmol) de 5-*terc*-butil-7-fluoro-3-hidroxi-3H-isobenzofuran-1-ona en un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con una barra de agitación, un condensador y entrada de nitrógeno. Se añadieron 7,5 ml (100 mmol) de monohidrato de hidrazina. Se añadieron 10 ml de ácido acético glacial. Se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en 100 ml de agua agitada. La mezcla acuosa se extrajo con 2 x 50 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se retiró en el evaporador rotatorio. Se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de gel de sílice usando una elusión en gradiente con EtOAc al 0 → 100 % /CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para obtener 898 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino. EM (IEN) 221 (M + H)<sup>+</sup>.

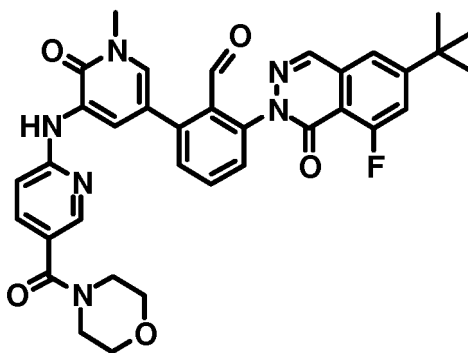
40

Ejemplo 243. 2-bromo-6-(6-*terc*-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-benzaldehído (compuesto de referencia).



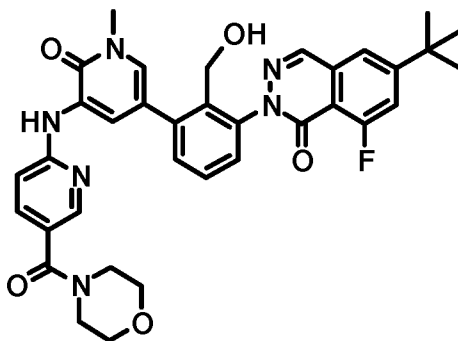
5 Se pesaron 1518 mg (5,75 mmol) de 2,6-dibromobenzaldehído, 506 mg (2,30 mmol) de 6-*terc*-butil-8-fluoro-2H-ftalazin-1-ona, 1499 mg (4,60 mmol) de carbonato de cesio, 42 mg (0,22 mmol) de yoduro de cobre (I) y 115 mg (0,479 mmol) de 4,7-dimetoxi-1,10-fenantrolino en un vial de reacción de 20 ml equipado con una barra de agitación y una tapa de septo. Se añadieron 8 ml de dioxano anhidro. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 15 min. Se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre 25 ml de MeOH al 10 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 25 ml de agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con 25 ml de MeOH al 10 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se filtró para romper la emulsión estable. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con 75 ml de salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se retiró en un evaporador rotatorio. Se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de gel de sílice usando una elusión en gradiente con EtOAc al 0 → 40 %/hexano para obtener 406 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. EM (IEN) doblete 403, 405 (M + H)<sup>+</sup>.

15 Ejemplo 244. 2-(6-*terc*-Butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-6-{1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-benzaldehído (compuesto de referencia).



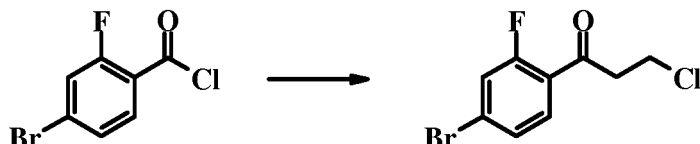
20 Se pesaron 88 mg (0,20 mmol) de 1-metil-3-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona y 81 mg (0,20 mmol) de 2-bromo-6-(6-*terc*-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-benzaldehído en un vial de reacción de 4 ml equipado con una barra de agitación y una tapa de septo. Se añadieron 2 ml de dioxano. Se añadieron 222 µl de una solución a 0,88 mg/µl de carbonato de cesio en agua. Se añadieron 7,8 mg (0,0096 mmol) de complejo 1:1 de cloruro de [1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) con diclorometano. La reacción se roció con nitrógeno durante 5 min. El vial se cerró herméticamente con una tapa y se agitó a 100 °C durante 60 min. La mezcla de reacción se vertió en 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 10 ml de agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con 5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se retiró en un evaporador rotatorio. Se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de gel de sílice usando una elusión en gradiente con de hexano al 100 % a 5:6:1 de hexano:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:2-PrOH al 100 %. El producto se recristalizó en 2-PrOH. Se secó a alto vacío a 120 °C durante una noche para obtener 77 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM (IEN) 637 (M + H)<sup>+</sup>.

35 Ejemplo 245. 6-*terc*-Butil-8-fluoro-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona (compuesto de referencia).



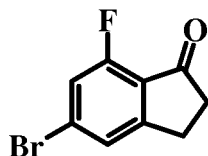
Se pesaron 69 mg de 2-(6-*tert*-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-6-{1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-benzaldehído en un vial de reacción de 20 ml equipado con una barra de agitación y un tapón. Se añadieron 2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 2 ml de MeOH y se agitó para obtener una solución de color ámbar claro. Se añadieron 14 mg de borohidruro sódico. Se agitó a TA durante 3 h. Se inactivó con 5 ml de NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con 2 x 2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 5 ml de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. Se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se retiró en un evaporador rotatorio. El residuo se cristalizó en acetato de isopropilo para obtener 52 mg del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. EM (IEN) 639 (M + H)<sup>+</sup>.

10 Ejemplo 246. 1-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-3-cloro-propan-1-ona (compuesto de referencia)



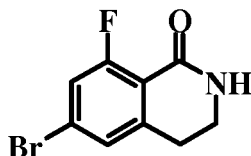
15 Una solución de cloruro de 4-bromo-2-fluoro-benzoilo (26,79 g, 113 mmol) en dicloroetano se añadió a una suspensión agitada de cloruro de aluminio (15 g, 113 mmol) en dicloroetano a TA. La suspensión se volvió una solución oscura después de añadir el cloruro de ácido. La temperatura se mantuvo con un baño de hielo. Se burbujó gas de etileno a través de la mezcla de reacción durante 3 horas hasta que se consumió el cloruro de ácido. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a TA. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con una solución 4 M de ácido clorhídrico (34 ml, 134 mmol). La fase orgánica se separó y la fase de agua se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se filtraron. Después de concentrar a presión reducida, se obtuvo 1-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-3-cloro-propan-1-ona (27,45 g, 103 mmol) en bruto que se llevó a la siguiente etapa.

25 Ejemplo 247. 5-bromo-7-fluoro-indan-1-ona (compuesto de referencia)



30 Se añadió 1-(4-bromo-2-fluoro-fenil)-3-cloro-propan-1-ona (27,45 g, 103 mmol) a una suspensión de cloruro de aluminio (164 g, 1,23 mol) y cloruro sódico (43,19 g, 0,739 mol) a 130 °C. La mezcla se agitó con un agitador mecánico y se calentó a 180 °C durante 6 horas. Después, toda la mezcla se inactivó con hielo y una solución concentrada de ácido clorhídrico (122 ml, 1,24 mol). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Después de concentrar a presión reducida, la purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó 5-bromo-7-fluoro-indan-1-ona (5 g, 21,8 mmol).

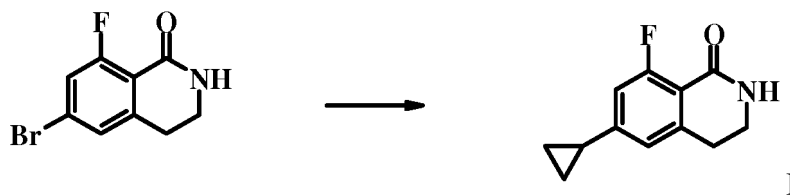
35 Ejemplo 248. 6-bromo-8-fluoro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto de referencia)



40 Se disolvió 5-bromo-7-fluoro-indan-1-ona (2,07 g, 90,7 mmol) en 15 ml de diclorometano y se enfrió a 0 °C. Se añadió ácido metanosulfónico (10,6 ml, 163 mmol). Después de esto, se añadió muy lentamente azida sódica (1,18 g, 18,14 mmol) a la solución. La reacción se agitó 2 horas a 0 °C. Se añadieron lentamente 40 ml de una solución al 20 % de hidróxido sódico a la mezcla a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Después de concentrar a presión reducida, se obtuvo 5-bromo-7-fluoro-indan-1-ona (2 g, 81,95 mmol). EM (IEN) 244,0 (M + H)<sup>+</sup>.

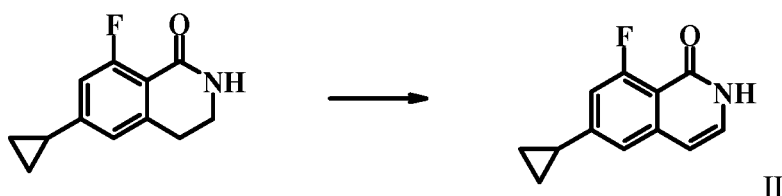
45

Ejemplo 249. 6-Ciclopropil-8-fluoro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (I) (compuesto de referencia)



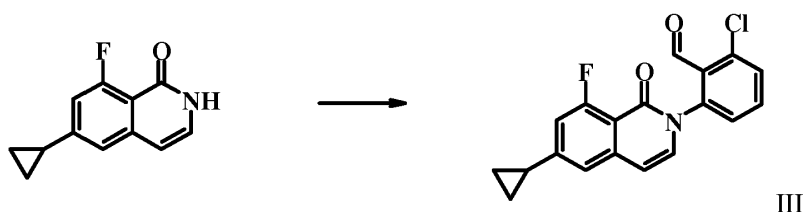
5 A una mezcla de 6-bromo-8-fluoro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (1,6 g, 6,5 mmol), triclohexilfosfina (0,182 g, 0,65 mmol) y Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,072 g, 0,032 mmol) en 15 ml de tolueno puesta en una atmósfera de argón en un matraz de presión se le añadieron ácido ciclopropilborónico (1,12 g, 13 mmol), fosfato potásico (6,9 g, 32,5 mmol) y 1,5 ml de agua. El matraz se cerró herméticamente y la mezcla se calentó con agitación durante 4 horas a 100 °C. Después de enfriar la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo), proporcionando 0,93 g (rendimiento del 71,5 %) de I.

Ejemplo 250. 6-Ciclopropil-8-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (II) (compuesto de referencia)



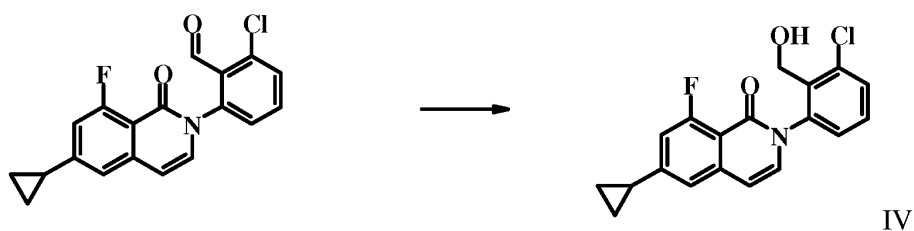
15 A una solución del compuesto I (0,272 g, 1,32 mmol) en 8 ml de dioxano puesta en un tubo a presión se le añadió, en una atmósfera de argón, DDQ (0,301 g, 1,32 mmol). El tubo se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 100 °C durante 18 horas con agitación. Después de enfriar, la reacción se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con NaOH 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (de acetato de etilo al 75 %/hexano a acetato de etilo al 100 %) para proporcionar 90 mg (rendimiento del 33 %) de II.

Ejemplo 251. 2-Cloro-6-(6-ciclopropil-8-fluoro-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-benzaldehído (III)



25 A una solución del compuesto II (0,285 g, 1,4 mmol) en 6 ml de dioxano en un tubo a presión se le añadieron, en una atmósfera de argón, 2-bromo-6-cloro-benzaldehído (1,2 g, 5,6 mmol), carbonato de cesio (0,912 g, 2,8 mmol) y yoduro de cobre (0,053 g, 0,28 mmol). El tubo se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 100 °C con agitación durante 18 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 30 %/hexano) para proporcionar 0,260 g (rendimiento del 54 %) de III.

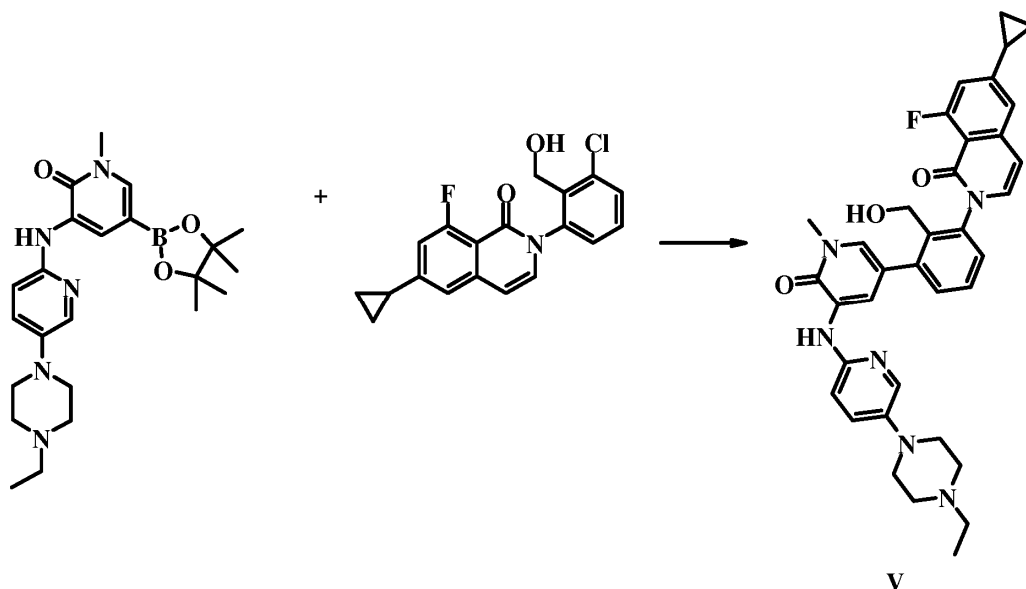
35 Ejemplo 252. 2-(3-Cloro-2-hidroximetil-fenil)-6-ciclopropil-8-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (IV) (compuesto de referencia)



40 A una suspensión del compuesto III (0,26 g, 0,76 mmol) en 15 ml de THF seco que se enfrió a 0 °C en un baño de hielo, se le añadió una solución 1 M de superhidruro (1,5 ml, 1,5 mmol) en THF. Después de agitar durante 0,5 hora a 0 °C, la reacción se interrumpió con cloruro de amonio saturado y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se

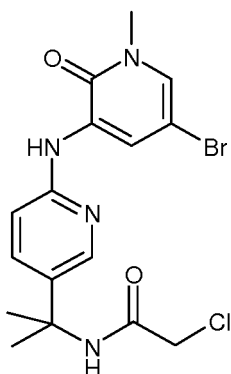
lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para dar 0,25 g (rendimiento del 96 %) de IV, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 Ejemplo 253. 6-Ciclopropil-2-(3-{5-[5-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-8-fluoro-2H-isoquinolin-1-ona (V) (compuesto de referencia)



10 A una mezcla del compuesto IV (0,2 g, 0,58 mmol), XPhos (0,027 g, 0,058) y Pd(dba)<sub>2</sub> (0,016 g, 0,029 mmol) en 4 ml de *n*-butanol puesta en un tubo a presión en una atmósfera de argón se le añadieron el compuesto A (0,255 g, 0,58 mmol), fosfato potásico (0,246 g, 1,18 mmol) y 1 ml de agua. El tubo se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 100 °C con agitación durante 1,5 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se purificó dos veces por cromatografía ultrarrápida (metanol al 5 %, NH<sub>4</sub>OH acuoso concentrado al 0,5 % en diclorometano) para dar 0,1 g (rendimiento del 27 %) de V. Este material se disolvió en una mezcla caliente de 14 ml de acetato de isopropilo y 8 ml de diclorometano. Después de enfriar a 0 °C, la suspensión resultante se filtró para dar 0,070 g de V cristalino.

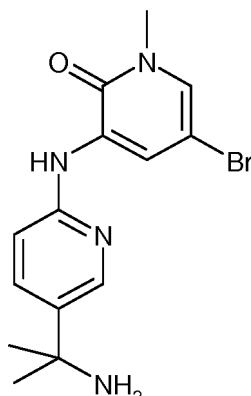
20 Ejemplo 254. N-{1-[6-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-1-metil-etil}-2-cloroacetamida (compuesto de referencia)



25 Se suspendió 5-bromo-3-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-1H-piridin-2-ona (4,7 g, 13,9 mmol) en cloro acetonitrilo (28 ml). Se añadió ácido acético (2,4 ml) a la suspensión a temperatura ambiente y se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente ácido sulfúrico, solución concentrada (2,4 ml), a la suspensión enfriada. La mezcla de reacción se agitó 4 h a TA, después se vertió en hielo. Se añadió acetato de etilo. Se añadió lentamente bicarbonato sódico para neutralizar la mezcla ácida. Un precipitado de color blanco se recogió para dar N-{1-[6-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-1-metil-etil}-2-cloro-acetamida (4 g, 70 %) en forma de un sólido de color blanquecino. EM (H<sup>+</sup>) = 415,0.

30

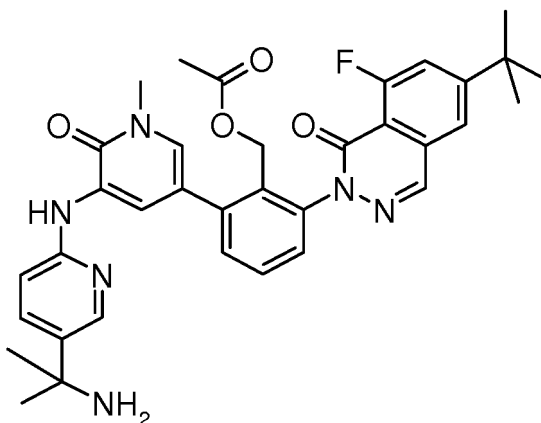
Ejemplo 255. 3-[5-(1-Amino-1-metil-etil)-piridin-2-ilamino]-5-bromo-1-metil-1H-piridin-2-ona (compuesto de referencia)



5 Se suspendieron N-{1-[6-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-1-metil-etil}-2-cloro-acetamida (2,97 g, 7,2 mmol) y tiourea (0,655 g, 8,6 mmol) en una mezcla de etanol (35 ml)/ácido acético (8 ml) y se sometieron a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA. Se añadió agua y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió bicarbonato sódico (pH = 8) y después este se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar  
10 3-[5-(1-amino-1-metil-etil)-piridin-2-ilamino]-5-bromo-1-metil-1H-piridin-2-ona (2,2 g, 91 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (H+) = 339,0.

Ejemplo 256. 2-{5-[5-(1-Amino-1-metil-etil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-6-(6-*terc*-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-bencil éster del ácido acético (compuesto de referencia)

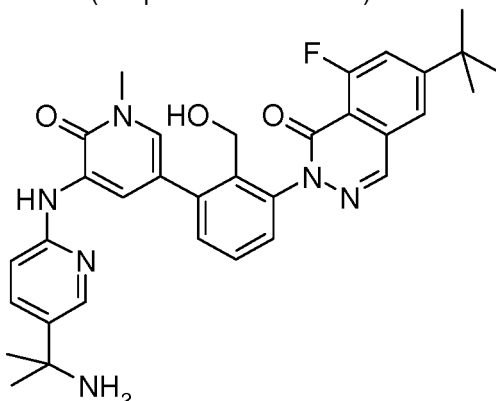
15



Se disolvieron 3-[5-(1-amino-1-metil-etil)-piridin-2-ilamino]-5-bromo-1-metil-1H-piridin-2-ona (160 mg, 0,474 mmol),  
20 2-(6-*terc*-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1.3.2]dioxaborolan-2-il)-bencil éster del ácido acético (235 mg, 0,474 mmol), X-phos (34 mg, 0,0712 mmol), fosfato potásico (252 mg, 1,186 mmol) en dioxano (4 ml) y agua (1 ml). Finalmente, se añadió bis(dibencilidenoacetona)paladio (41 mg, 0,0712 mmol) y se calentó en el microondas a 125 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con dioxano, se concentró parcialmente y se cargó en seco en una columna de 24 g de SiOH. La purificación por cromatografía con MeOH al 0-10 % (contenía NH<sub>4</sub>OH al 1 %) en DCM durante 30 min proporcionó  
25 2-{5-[5-(1-amino-1-metil-etil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-6-(6-*terc*-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-bencil éster del ácido acético (159 mg, 54 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (H+) 625,2.

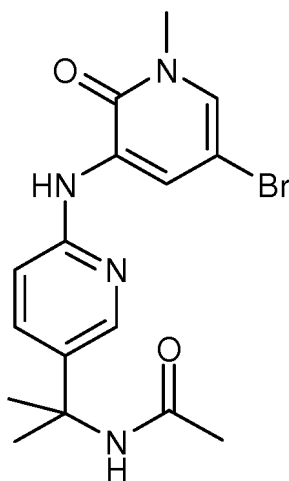


Ejemplo 257. 2-(3-{5-[5-(1-Amino-1-metil-etil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-6-*terc*-butil-8-fluoro-2H-ftalazin-1-ona (compuesto de referencia)



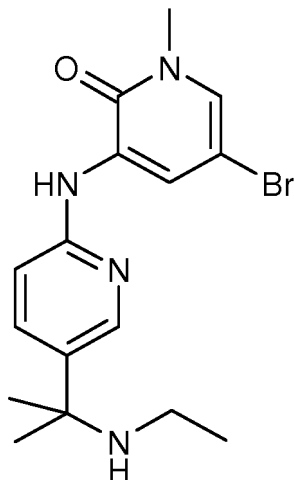
- 5 Se disolvió 2-{5-[5-(1-amino-1-metil-etil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-6-(6-*terc*-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-bencil éster del ácido acético (159 mg, 0,0255 mmol) en dioxano (3 ml). Se añadió una solución 2 M de monohidrato de hidróxido de litio (0,76 ml, 1,53 mmol) y se agitó durante 3 h a ta. Se añadió MeOH y la mezcla se purificó por cromatografía. El producto aislado se secó a alto vacío a 50 °C para dar
- 10 2-(3-{5-[5-(1-amino-1-metil-etil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-6-*terc*-butil-8-fluoro-2H-ftalazin-1-ona (101 mg, 68 %) en forma de un producto cristalino de color blanquecino. EM (H+) = 583,3.

Ejemplo 258. N-(2-(6-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)propan-2-il)acetamida (compuesto de referencia)



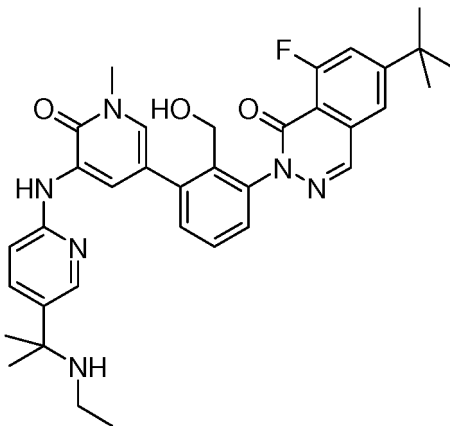
- 15 Se disolvió 5-bromo-3-[5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-1H-piridin-2-ona (180 mg, 0,532 mmol) en acetonitrilo (10 ml). Se añadió ácido acético (0,5 ml) a TA y después se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente una solución concentrada de ácido sulfúrico (0,5 ml) a la solución enfriada. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta
- 20 TA después de la adición y se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en hielo y se añadió acetato de etilo. Se añadió lentamente bicarbonato sódico para neutralizar la mezcla ácida y esta se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. La mezcla se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó mediante una columna de 24 g con MeOH al 0-10 % en 1:1 de EtOAc:Hexano para dar
- 25 N-(2-(6-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)propan-2-il)acetamida (69 mg, 34 %) en forma de un sólido de color amarillo. EM (H+) = 379,0.

Ejemplo 259. 5-bromo-3-[5-(1-etilamino-1-metil-etil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-1H-piridin-2-ona (compuesto de referencia)



5 Se disolvió N-(2-(6-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)piridin-3-il)propan-2-il)acetamida (417 mg, 1,1 mmol) en THF (40 ml). Esta solución se calentó a reflujo y se añadió lentamente un complejo de borano 10 M  
 10 sufuro de dimetilo (165  $\mu$ l, 1,65 mmol) a la mezcla a reflujo. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2,5 h. Después, se añadieron 0,5 ml de una solución 6 M de ácido clorhídrico y después de agitar a reflujo durante 5 min, se enfrió a TA. A continuación, se añadió una solución 3 M de hidróxido sódico, seguido de agua y el material se extrajo  
 15 con acetato de etilo. Se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con MeOH al 0-10 % en DCM para dar 5-bromo-3-[5-(1-etilamino-1-metil-etil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-1H-piridin-2-ona (73 mg, 18 %). RMN  $^1$ H (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 1,14 (t, J = 7,18 Hz, 3 H) 1,70 (s, 6 H) 2,67 (m, 2 H) 3,52 (s, 3 H) 7,44 (d, J = 9,06 Hz, 1 H) 7,58 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,86 (dd, J = 8,69, 2,64 Hz, 1 H) 8,45 (d, J = 2,64 Hz, 1 H) 8,73 (d, J = 2,64 Hz, 1 H) 8,76 - 8,88 (m, 1 H) 8,99 (s, 1 H).

Ejemplo 260. 6-*terc*-Butil-2-(3-{5-[5-(1-etilamino-1-metil-etil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-8-fluoro-2H-ftalazin-1-ona (compuesto de referencia)



20 En un vial para microondas de 2 ml se añadieron 5-bromo-3-(5-(2-(etilamino)propan-2-il)piridin-2-ilamino)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (70 mg, 192  $\mu$ mol) y acetato de 2-(6-*terc*-butil-8-fluoro-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo (123 mg, 249  $\mu$ mol), X-PHOS (13,7 mg, 28,7  $\mu$ mol) y fosfato potásico tribásico (102 mg, 39,7  $\mu$ l, 479  $\mu$ mol); Se disolvió en dioxano (2 ml), DMF (2 ml) y agua (1,00 ml). Finalmente, se añadió Bis(dibencilidenoacetona)paladio (16,5 mg, 28,7  $\mu$ mol). El vial se tapó y se calentó en el microondas a 120  $^{\circ}$ C durante 45 min, después se filtró, se lavó con dioxano y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 24 g, MeOH del 0 % al 10 % en DCM para dar 70 mg de intermedio protegido. Este intermedio se trató con dioxano (2 ml) y 0,5 ml de una solución 3 M de NaOH y se agitó a TA durante 9 h y después se cargó en una columna de gel de sílice de 24 g y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 12 g, MeOH del 0 % al 10 % (contenía  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) en 1:1 de Hex:EtOAc) para dar 6-*terc*-Butil-2-(3-{5-[5-(1-etilamino-1-metil-etil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetilfenil)-8-fluoro-2H-ftalazin-1-ona (29 mg, 24 %) en forma de un producto cristalino de color verde claro. EM (H $^+$ ) = 611,2 / pf =

## ES 2 607 644 T3

195-200 °C. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,05 (t, J = 7,07 Hz, 3 H) 1,43 (s, 9 H) 1,46 (s, 3 H) 2,38 (d, J = 7,07 Hz, 2 H) 3,71 (s, 3 H) 3,73 - 3,80 (m, 1 H) 4,42 (d, J = 5,56 Hz, 2 H) 6,82 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,36 (dd, J = 6,06, 3,03 Hz, 1 H) 7,39 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 7,50 - 7,58 (m, 4 H) 7,60 - 7,68 (m, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 8,26 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 8,29 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 8,71 (d, J = 2,02 Hz, 1 H).

5

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

El ensayo es una captura de producto fosforilado <sup>33</sup>P radioactivo mediante filtración. Las interacciones de Btk, sustrato peptídico SH<sub>2</sub> biotinilado (homología de Src), y ATP conducen a la fosforilación del sustrato peptídico. El producto biotinilado se une a perlas de estreptavidina sefarosa. Todos los productos radiomarcados unidos, se detectaron mediante un contador de centelleo.

10

Las placas sometidas a ensayo son placas de polipropileno de 96 pocillos (Greiner) y placas de filtro PVDF hidrófilas de 1,2 μm de 96 pocillos (Millipore). Las concentraciones notificadas en el presente documento son las concentraciones finales del ensayo: compuestos 10-100 μM en DMSO (Burdick y Jackson), enzima Btk 5-10 nM (etiquetada con His, de longitud completa), sustrato peptídico 30 μM (Biotina-Aca-AAAEIYGEI-NH<sub>2</sub>), ATP 100 μM (Sigma), imidazol 8 mM (Sigma, pH 7,2), glicerol-2-fosfato 8 mM (Sigma), EGTA 200 μM (Roche Diagnostics), MnCl<sub>2</sub> 1 mM (Sigma), MgCl<sub>2</sub> 20 mM (Sigma), 0,1 mg/ml de BSA (Sigma), DTT 2 mM (Sigma), 1 μCi de <sup>33</sup>P ATP (Amersham), perlas de sefarosa con un 20% de estreptavidina (Amersham), EDTA 50 mM (Gibco), NaCl 2 M (Gibco), NaCl 2 M p/ ácido fosfórico al 1% (Gibco), microscint-20 (Perkin Elmer).

15

20

Se calcularon las determinaciones de la CI<sub>50</sub> a partir de 10 puntos de datos por compuesto utilizando los datos obtenidos a partir de una plantilla de ensayo en placa de 96 pocillo normalizada. Se sometieron a ensayo un compuesto control y siete inhibidores desconocidos en cada placa, y cada placa se analizó dos veces. Normalmente, los compuestos se diluyeron en forma semilogarítmica desde 100 μM y hasta 3 nM. El compuesto del control fue estaurosporina. Se contó el fondo en ausencia de sustrato peptídico. Se determinó la actividad total en presencia de sustrato peptídico. Se utilizó el siguiente protocolo para determinar la inhibición de Btk.

25

1) Preparación de la muestra: Los compuestos de ensayo se diluyeron en incrementos semilogarítmicos en tampón de ensayo (imidazol, glicerol 2-fosfato, EGTA, MnCl<sub>2</sub>, MgCl<sub>2</sub>, BSA).

30

2) Preparación de las perlas

35

a.) enjuagar las perlas centrifugando a 500 g

b.) 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, <sup>33</sup>P ATP) y mezclar con sustrato (tampón de ensayo, DTT, ATP, <sup>33</sup>P ATP, sustrato peptídico) 30°C durante 15 min.

4) Para comenzar el ensayo, preincubar 10 μl de Btk en tampón de enzima (imidazol, glicerol-2-fosfato, BSA) y 10 μl de compuestos de ensayo durante 10 min a TA.

40

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

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

7) Transferir 40 μl del ensayo a 150 μl de una suspensión de perlas en una placa de filtro para detener la reacción.

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

45

a. 3 x 250 μl de NaCl

b. 3 x 250 μl de NaCl conteniendo ácido fosfórico al 1%

c. 1 x 250 μl de H<sub>2</sub>O

50

9) Secar la placa durante 1 h a 65°C o durante la noche a TA

10) Añadir 50 μl de microscint-20 y contar <sup>33</sup>P cpm en un contador de centelleo.

Calcular el porcentaje de actividad a partir de los datos brutos en cpm

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

55

Calcular la CI<sub>50</sub> a partir del porcentaje de actividad, utilizando el modelo sigmoideal de respuesta a la dosis monolateral

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

60

x = conc de comp., y = % de actividad, A = min, B = max, C = CI<sub>50</sub>, D = 1 (pendiente de la curva)

Inhibición de la activación de los linfocitos B en sangre completa medida por la expresión de CD69

65

Un procedimiento para ensayar la capacidad de los inhibidores de Btk de suprimir la activación de los linfocitos B mediada por el receptor de linfocitos B en sangre humana es el siguiente:

Se obtuvo sangre completa humana (HWB) de voluntarios sanos, con las siguientes restricciones: 24 h sin tratamiento farmacológico, no fumadores. Se recogió la sangre mediante punción venosa en tubos Vacutainer anticoagulados con heparina de sodio. Los compuestos de ensayo se diluyeron hasta diez veces la concentración farmacológica de partida deseada en PBS (20x), seguido por diluciones en serie de tres veces en DMSO al 10% en PBS para producir una curva de respuesta a la dosis de nueve puntos. 5,5 µl de cada dilución de compuesto se añadieron por duplicado a una placa de 96 pocillos de 2 ml con fondo en V (Analytical Sales and Services, nº 59623-23); se añadieron 5,5 µl de DMSO al 10% en PBS a los pocillos de control y sin estímulo. Se añadió HWB (100µl) a cada pocillo, y tras mezclar, se incubaron las placas a 37°C, CO<sub>2</sub> al 5%, 100% de humedad durante 30 minutos. Se añadió a cada pocillo F(ab')<sub>2</sub> de cabra dirigido contra IgM humana (Southern Biotech, nº 2022-14) (10 µl de una solución de 500 µg/ml, concentración final de 50µg/ml) (excepto a los pocillos sin estímulo) con mezcla, y las placas se incubaron durante 20 horas más.

Al final de la incubación de 20 horas, las muestras se incubaron con anticuerpos marcados con sondas fluorescentes (15 µl de PE Mouse dirigido contra CD20 humana, BD Pharmingen, nº 555623, y/o 20 µl de APC anticuerpo de ratón dirigido contra CD69 humana, BD Pharmingen nº 555533) durante 30 minutos, a 37°C, CO<sub>2</sub> al 5%, 100% de humedad. Se incluyó un control inducido, no teñido y con una sola tinción para ajustes de compensación y configuración de la tensión inicial. A continuación se lisaron las muestras con 1 ml de tampón de lisis 1X Pharmingen (BD Pharmingen nº 555899), y a continuación se centrifugaron las placas a 1800 rpm durante 5 minutos. Se eliminaron los sobrenadantes mediante succión y los aglomerados restantes se lisaron de nuevo con otro 1 ml de tampón de lisis 1X Pharmingen, y las placas se centrifugaron como anteriormente. Se aspiraron los sobrenadantes y los aglomerados restantes se lavaron en tampón FACS (PBS + FBS al 1%). Después de un centrifugado final, se retiraron los sobrenadantes y se volvieron a suspender los aglomerados en 180 µl de tampón FACS. Se transfirieron las muestras a una placa de 96 pocillos adecuada para analizarse en el sistema de 96 pocillos HTS en el citómetro de flujo BD LSR II.

Utilizando longitudes de onda de excitación y emisión adecuadas para los fluoróforos utilizados, se adquirieron los datos y se obtuvieron valores celulares de porcentaje positivo mediante el programa informático Cell Quest. Los resultados se analizaron inicialmente mediante el programa informático de análisis FACS (Flow Jo). La CI50 de los compuestos de ensayo se define como la concentración que disminuye en un 50% el porcentaje de células positivas para CD69 que son también positivas para CD20 tras la estimulación mediante un anticuerpo dirigido contra IgM (promedio de 8 pocillos control, tras la sustracción del promedio de 8 pocillos del fondo sin estímulo). Se calcularon los valores de la CI50 utilizando la versión 3 del programa informático XLfit, ecuación 201.

En la Tabla II siguiente se relacionan los datos de compuestos para este ensayo.

TABLA II.

Compuesto	Sangre completa humana (µM)
I-1 (referencia)	0,043
I-2 (referencia)	0,58
I-3 (referencia)	0,054
I-4 (referencia)	0,011
I-6 (referencia)	0,004
I-7	0,003
I-9	0,001
I-15 (referencia)	0,007
I-47	0,006

Inhibición de la activación de linfocitos B - Ensayo FLIPR de linfocitos B en células Ramos

Se demostró la inhibición de la activación de linfocitos B por compuestos de la presente invención determinando el efecto de los compuestos de ensayo sobre las respuestas de los linfocitos B estimuladas por anticuerpos dirigidos contra la IgM. El ensayo FLIPR de células B es un método funcional basado en células para determinar el efecto de los inhibidores potenciales del aumento del calcio intracelular procedente de la estimulación por un anticuerpo dirigido contra IgM. Se cultivaron células Ramos (línea de células del linfoma de Burkitt humano. ATCC-N.º CRL-1596) en medios de crecimiento (descrito a continuación). Un día antes del ensayo, las células Ramos se volvieron a suspender en medio de crecimiento nuevo (el mismo que anteriormente) y se ajustaron a una concentración de 0,5 x 10<sup>6</sup>/ml en matraces de cultivo de tejidos. En el día del ensayo, las células se contaron y se ajustaron a una concentración de 1 x 10<sup>6</sup>/ml en medio de crecimiento suplementado con 1 µM de FLUO-3AM (TefLabs N.º de Cat. 0116, preparado en DMSO anhidro y ácido plurónico al 10%) en un matraz de cultivo de tejidos, y se incubaron a 37° C (CO<sub>2</sub> al 4%) durante una h. Para eliminar el colorante extracelular, se recogieron las células mediante centrifugación (5 min, 1000 rpm), se volvieron a suspender en tampón FLIPR (descrito a continuación) a 1 x 10<sup>6</sup> células/ml y a continuación se dispensaron en placas negras/transparentes de 96 pocillos recubiertas de poli-D-lisina (N.º de Cat BD 356692) a 1 x 10<sup>5</sup> células por pocillo. Se añadieron los compuestos de ensayo a varias concentraciones desde 100 µM hasta 0,03 µM (7

concentraciones, los detalles a continuación), y se dejaron incubar con las células durante 30 min a TA. Se estimuló la señalización de  $Ca^{2+}$  de las células Ramos mediante la adición de 10  $\mu$ g/ml de anticuerpo dirigido contra IgM (Southern Biotech, N° de Cat. 2020-01) y realizó la medición en un FLIPR (Molecular Devices, captura imágenes de las placas de 96 pocillos usando una cámara CCD con láser de argón a una excitación de 480 nm).

5 Medios/Tampones:

Medio de crecimiento: Medio RPMI 1640 con L-glutamina (Invitrogen, N° de Cat. 61870-010), suero de feto bovino al 10% (FBS, Summit Biotechnology n.º de Cat. FP-100-05); piruvato de sodio 1 mM (Invitrogen n.º de Cat. 11360-070).

10 Tampón FLIPR: HBSS (Invitrogen, N° de Cat. 141175-079),  $CaCl_2$  2 mM (Sigma N.º de Cat. C-4901), HEPES (Invitrogen, N° de Cat. 15630-080), Probenecid 2,5 mM (Sigma, N° de Cat. P-8761), BSA al 0,1% (Sigma, N.º de Cat. A-7906), Glucosa 11 mM (Sigma, N.º de Cat. G-7528)

Detalles de dilución del compuesto:

15 A fin de conseguir la concentración final del ensayo más elevada de 100  $\mu$ M, 24  $\mu$ l de disolución madre de compuesto 10 mM (preparado en DMSO) se añadieron directamente a 576  $\mu$ l de tampón FLIPR. Los compuestos de ensayo se diluyeron en tampón FLIPR (utilizando un pipeteador robótico Biomek 2000) dando como resultado el esquema de dilución siguiente: vehículo,  $1,00 \times 10^{-4}$  M,  $1,00 \times 10^{-5}$ ,  $3,16 \times 10^{-6}$ ,  $1,00 \times 10^{-6}$ ,  $3,16 \times 10^{-7}$ ,  $1,00 \times 10^{-7}$ ,  $3,16 \times 10^{-8}$ .

20 Ensayo y análisis:

25 Se notificaron aumentos intracelulares de calcio utilizando una estadística máx - mín (sustrayendo el valor inicial en reposo del máximo producido por la adición del anticuerpo estimulador usando el programa informático de control y exportación estadística FLIPR de Molecular Devices. Se determinó la  $CI_{50}$  utilizando un ajuste de curva no lineal (programa informático GraphPad Prism).

Se prepararon composiciones farmacéuticas de los compuestos sujeto para su administración mediante varias rutas como se describe en este Ejemplo.

30

<u>Composición para administración oral (A)</u>	
Ingrediente	% p/p
Principio activo	20,0%
Lactosa	79,5%
Estearato de magnesio	0,5%

Se mezclaron los ingredientes y se dispensaron en cápsulas que contenían aproximadamente 100 mg de cada uno; una cápsula se aproximaría a una dosificación diaria total.

35

<u>Composición para administración oral (B)</u>	
Ingrediente	% p/p
Principio activo	20,0%
Estearato de magnesio	0,5%
Croscarmelosa de sodio	2,0%
Lactosa	76,5%
PVP (polivinilpirrolidona)	1,0%

Se combinaron y granularon los ingredientes utilizando un disolvente tal como metanol. A continuación se secó la formulación y se conformó en comprimidos (que contenían aproximadamente 20 mg de compuesto activo) con una máquina de conformación de comprimidos adecuada.

40

<u>Composición para administración oral (C)</u>	
Ingrediente	% p/p
Principio activo	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloruro sódico	2,0 g
Metil parabeno	0,15 g
Propil parabeno	0,05 g
Azúcar granulado	25,5 g
Sorbitol (solución al 70%)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Aromatizante	0,035 ml
Colorantes	0,5 mg
Agua destilada	c.s. hasta 100 ml

Se mezclaron los ingredientes para formar una suspensión para administración oral.

Formulación parenteral (D)

Ingrediente	% p/p
Principio activo	0,25 g
Cloruro sódico	c.s. hasta hacerla isotónica
Agua para inyección a	100 ml

5 El principio activo se disolvió en una parte del agua para inyección. A continuación se añadió una cantidad suficiente de cloruro de sodio con agitación para hacer la solución isotónica. La solución se completó hasta el peso con el resto del agua para inyección, se filtró a través de un filtro de membrana de 0,2 micrómetros y se envasó en condiciones estériles.

10 Formulación de supositorio (E)

Ingrediente	% p/p
Principio activo	1,0%
Polietilenglicol 1000	74,5%
Polietilenglicol 4000	24,5%

Los ingredientes se fundieron juntos y se mezclaron en un baño de vapor, y se vertieron en moldes que contenían 2,5 g de peso total.

15 Formulación tópica (F)

Ingredientes	gramos
Principio activo	0,2-2
Span 60	2
Tween 60	2
Aceite mineral	5
Vaselina	10
Metil parabeno	0,15
Propil parabeno	0,05
BHA (hidroxianisol butilado)	0,01
Agua	c.s. 100

Artritis inducida por colágeno en ratón (mCIA)

20 En el día 0 se inyectó a los ratones en la base de la cola o en varias manchas en el dorso una emulsión de colágeno de Tipo II (i.d.) en adyuvante completo de Freund (CFA). Tras la inmunización con colágeno, los animales desarrollarán artritis en aproximadamente 21 a 35 días. El inicio de la artritis se sincroniza (refuerzo) mediante la administración sistémica de colágeno en adyuvante incompleto de Freund (IFA; i.d.) en el día 21. Se examinaron los animales diariamente después del día 20 para establecer cualquier inicio de artritis leve (puntuación de 1 o 2; véase la descripción de la puntuación a continuación) que es la señal para el refuerzo. Tras el refuerzo, se puntuó y se dosificó a los ratones con agentes terapéuticos candidatos durante el tiempo (normalmente 2-3 semanas) y la frecuencia de la dosificación prescritos, diariamente (QD) o dos veces al día (BID).

Artritis inducida por colágeno de rata (rCIA)

30 En el día 0, se inyectó a las ratas una emulsión de colágeno de Tipo II de bovino en adyuvante incompleto de Freund (IFA) intradérmicamente (i.d.) en varias localizaciones en el dorso. Se proporcionó una inyección de colágeno de refuerzo alrededor del día 7, (i.d.) en la base de la cola o en sitios alternativos en el dorso. Se observó generalmente artritis a 12-14 días tras la inyección inicial de colágeno. Se pueden evaluar los animales para el desarrollo de la artritis como se describe a continuación (Evaluación de la artritis) desde el día 14 en adelante. Se dosificó a los animales con agentes terapéuticos candidatos de una manera preventiva desde el momento del estímulo secundario y durante el tiempo (normalmente 2-3 semanas) y la frecuencia de dosificación prescritos, diariamente (QD) o dos veces al día (BID).

40 Evaluación de la artritis:

En ambos modelos, la aparición de inflamación de las patas y las articulaciones de las extremidades se cuantificó usando un sistema de puntuación que implica la evaluación de las 4 patas siguiendo los criterios descritos a continuación:

45

Puntuación:

- 5        1 = hinchazón y/o enrojecimiento de la pata o un dedo.  
          2 = hinchazón en dos o más articulaciones.  
          3 = hinchazón importante de la pata con más de dos articulaciones implicadas.  
          4 = artritis grave de la pata completa y los dedos.

10       Se hicieron evaluaciones en el día 0 para la medida del valor inicial y comenzando de nuevo a los primeros signos o hinchazón durante hasta tres veces por semana hasta el final del experimento. Se obtuvo el índice artrítico de cada ratón sumando las cuatro puntuaciones de cada una de las patas, dando una puntuación máxima de 16 por animal.

Modelo *in vivo* de asma de ratón

15       Ratas macho Brown-Norway se sensibilizaron por vía i.p. con 100 µg de OA (ovalbumina) en 0.2 ml de alumbre una vez cada semana durante tres semanas (día 0, 7, y 14). En el día 21 (una semana después de la última sensibilización), se dosificó a las ratas cuatro veces al día tanto con vehículo como con formulación de compuesto por vía subcutánea 0,5 horas antes del estímulo de aerosol OA (1% de OA durante 45 minutos) y se terminó 4 o 24 horas después del estímulo. En el momento del sacrificio, se recogieron suero y plasma de todos los animales para la serología y la PK, respectivamente. Se insertó una cánula traqueal y los pulmones se lavaron 3X con PBS. El fluido  
20       BAL se analizó para determinar el número de leucocitos totales y el recuento diferencial de leucocitos. El número total de leucocitos en una alícuota de las células (20-100 µl) se determinó mediante el Contador Coulter. Para el recuento diferencial de leucocitos, se centrifugaron 50-200 µl de la muestra en una centrifuga Cytospin y se tiñó el porta con Diff-Quik. Las proporciones de monocitos, eosinófilos, neutrófilos y linfocitos se contaron al microscopio óptico  
25       utilizando criterios morfológicos normalizados y se expresaron como porcentaje. Los inhibidores representativos de Btk muestran una disminución en el recuento total de leucocitos en el BAL de las ratas sensibilizadas y estimuladas con OA en comparación con los niveles del control.

30       La invención anterior se ha descrito en cierto detalle por medio de ilustración y ejemplo, a fines de claridad y comprensión.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en;

- 5 6-*terc*-Butil-8-fluoro-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona,  
 6-*terc*-Butil-2-(3-{5-[5-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-8-fluoro-2H-ftalazin-1-ona,  
 6-*terc*-Butil-8-fluoro-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-  
 10 piridin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona,  
 éster *terc*-butílico del ácido 4-(6-{5-[3-(6-*terc*-butil-8-fluoro-1-oxo-1*H*-ftalazin-2-il)-2-hidroximetilfenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino}-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxílico,  
 6-*terc*-Butil-8-fluoro-2-[2-hidroximetil-3-(5-{5-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-piridin-2-ilamino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-2H-ftalazin-1-ona,  
 15 6-*terc*-Butil-2-{3-[5-(5-etilaminometil-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroximetil-fenil}-8-fluoro-2*H*-ftalazin-1-ona y  
 6-*terc*-Butil-2-(3-{5-[5-(1-etilamino-1-metil-etil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-8-fluoro-2H-ftalazin-1-ona,  
 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto inhibidor de Btk de la reivindicación 1, mezclado con al menos un transportador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

3. Un compuesto de la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de una dolencia inflamatoria y/o autoinmunitaria.