

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 631 228**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.07.2013 PCT/CA2013/000612**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.01.2014 WO14005217**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.07.2013 E 13813932 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.05.2017 EP 2870158**

54 Título: **Derivados de 1-[4-(3-fenoxi)-fenil]-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il-amina como inhibidores de tirosina cinasa de Bruton (BTK) para el tratamiento de, por ejemplo, enfermedades proliferativas**

30 Prioridad:

06.07.2012 CA 2782774

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

29.08.2017

73 Titular/es:

**PHARMASCIENCE INC. (100.0%)
6111 Royalmount Suite 100
Montréal, Québec H4P 2T4, CA**

72 Inventor/es:

**LAURENT, ALAIN y
ROSE, YANNICK**

74 Agente/Representante:

CAMPELLO ESTEBARANZ, Reyes

ES 2 631 228 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 1-[4-(3-fenoxi)-fenil]-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il-amina como inhibidores de tirosina cinasa de Bruton (BTK) para el tratamiento de, por ejemplo, enfermedades proliferativas.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a una familia novedosa de inhibidores de proteínas cinasa. En particular, la presente invención se refiere a inhibidores de los miembros de las familias de proteínas Tec y Src, más particularmente Btk.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las proteínas cinasa son un gran grupo de proteínas de señalización intracelulares y transmembrana en las células eucariotas. Estas enzimas son responsables de la transferencia del fosfato terminal (gamma) del ATP a los residuos de aminoácidos específicos de las proteínas diana. La fosforilación de residuos aminoacídicos de tirosina, serina o treonina específicos en las proteínas diana puede modular su actividad dando lugar a profundos cambios en la señalización celular y el metabolismo. Las proteínas cinasa se pueden encontrar en la membrana celular, citosol y los orgánulos tales como el núcleo y son responsables de la mediación de múltiples funciones celulares incluyendo el metabolismo, el crecimiento celular y la división, la señalización celular, la modulación de la respuesta inmune, y la apoptosis. Las tirosina cinasa receptoras son una gran familia de receptores de la superficie celular con actividad de proteína tirosina cinasa que responden a señales extracelulares y activan cascadas de señalización intracelular (Plowman et al. (1994) DN&P, 7(6): 334-339).

La activación aberrante o expresión excesiva de diversas proteínas cinasas están implicadas en el mecanismo de múltiples enfermedades y trastornos caracterizados por la proliferación benigna y maligna, exceso de angiogénesis, así como enfermedades resultantes de la activación inapropiada del sistema inmune. Por lo tanto, se espera que los inhibidores de cinasas selectas o familias de cinasas sean útiles en el tratamiento cáncer, enfermedades autoinmunes y afecciones inflamatorias, incluyendo, pero sin limitación: tumores sólidos, neoplasias hematológicas, artritis, enfermedad de injerto contra huésped, lupus eritematoso, psoriasis, colitis, ileítis, esclerosis múltiple, uveítis, vasculopatía de la arteria coronaria, esclerosis sistémica, aterosclerosis, asma, rechazo de trasplante, alergia, dermatomiositis, pénfigo y similares.

Los ejemplos de cinasas que pueden ser direccionadas para modular enfermedades incluyen tirosina cinasas receptoras tales como los miembros de las familias del receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) y del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) y proteínas intracelulares, tales como miembros de las familias Syk, SRC y Tec de cinasas.

Las cinasas Tec son tirosina cinasas no receptoras predominantemente, pero no exclusivamente, expresadas en células de origen hematopoyético (Bradshaw JM. Cell Signal. 2010, 22: 1175-84). La familia Tec incluye Tec, tirosina cinasa de Bruton (Btk), cinasa de linfocitos T inducibles (Itk), cinasa de linfocito inactiva (Rlk/Txk), y cinasa expresada en médula ósea (Bmx/Etk). Btk es una cinasa de la familia Tec que es importante en la señalización del receptor de linfocitos B. Btk se activa por las cinasas de la familia Src y fosforila PLC gamma que da lugar a efectos sobre la función y la supervivencia de los linfocitos B. Además, Btk es importante en la transducción de señal en respuesta al reconocimiento del complejo inmune por macrófagos, mastocitos y neutrófilos. La inhibición de Btk también es importante en la supervivencia de las células de linfoma (Herman, SEM. Blood 2011, 117: 6287-6289) lo que sugiere que la inhibición de Btk puede ser útil en el tratamiento de linfomas. Como tales, los inhibidores de Btk y cinasas relacionadas son de gran interés como agentes antiinflamatorios, así como agentes anticancerosos.

cSRC es el miembro prototipo de la familia SRC de tirosina cinasas que incluye Lyn, Fyn, Lck, Hck, Fgr, Blk, Syk, Yrk, e Yes. cSRC está implicado críticamente en la señalización de las rutas involucradas en el cáncer y a menudo se sobreexpresa en neoplasias humanas (Kim LC, Song L, Haura EB. (Kim LC, Song L, Haura EB. Nat Rev Clin Oncol. 2009 6(10): 587-9). El papel de cSRC en la adhesión celular, la migración y la remodelación ósea implican fuertemente esta cinasa en el desarrollo y la progresión de las metástasis óseas. cSRC también está implicado en la señalización aguas abajo de tirosina cinasas receptoras del factor de crecimiento y regula la progresión del ciclo celular sugiriendo que la inhibición de cSRC afectaría a la proliferación de las células cancerosas. Además, la inhibición de los miembros de la familia SRC puede ser útil en tratamientos diseñados para modular la función inmunitaria. Los miembros de la familia SRC, incluyendo Lck, regulan la transducción de la señal del receptor de linfocitos T que conduce a eventos de regulación génica que dan como resultado la liberación, supervivencia y proliferación de citocinas. Por lo tanto, los inhibidores de Lck se han buscado intensamente como agentes

inmunosupresores con una potencial aplicación en el rechazo de injertos y enfermedad autoinmune mediada por linfocitos T (Martin et al. Expert Opin Ther Pat. 2010, 20: 1573-93).

El documento WO 2008/121742 desvela compuestos inhibidores irreversibles de cinasa, métodos para sintetizar dichos inhibidores irreversibles y métodos para utilizar dichos inhibidores irreversibles en el tratamiento de enfermedades.

El documento CA 2385769 desvela compuestos que son útiles como inhibidores de cinasa.

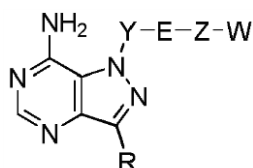
10 La inhibición de cinasas utilizando inhibidores de moléculas pequeñas ha conducido con éxito a varios agentes terapéuticos aprobados utilizados en el tratamiento de afecciones humanas. En el presente documento, se desvela una nueva familia de inhibidores de cinasa. Además, se demuestra que las modificaciones en la sustitución del compuesto pueden influir en la selectividad de las cinasas y, por lo tanto, en la función biológica de ese agente.

15 RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una familia novedosa de inhibidores de cinasa. Se ha encontrado que los compuestos de esta clase tienen actividad inhibidora contra miembros de las familias de proteína cinasa Tec y Scr, más particularmente Btk.

20 Un primer aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

Se desvela en el presente documento un compuesto de Fórmula 1:



Fórmula 1

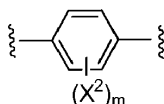
25 en la que

R se selecciona del grupo que consiste en:

- 30
- 1) hidrógeno,
 - 2) alquilo,
 - 3) heteroalquilo,
 - 4) carbociclilo,
 - 5) heterociclilo;

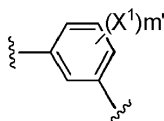
35 en la que el alquilo, heteroalquilo, carbociclilo y heterociclilo pueden estar sustituidos adicionalmente.

Y es

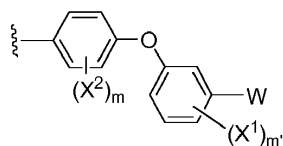


40 E se selecciona entre oxígeno,

Z se selecciona entre:



45 en la que Y-E-Z-W es



X^1 y X^2 se seleccionan independientemente entre hidrógeno y halógeno;

5 n es un número entero de 0 a 2;

m es un número entero de 0 a 2;

10 m' es un número entero de 0 a 2;

W se selecciona independientemente entre:

- 1) alquilo,
- 2) aralquilo,
- 3) heteroaralquilo,
- 4) $-OR^3$,
- 5) $-OC(O)R^4$,
- 6) $-OC(O)NR^5R^6$,
- 7) $-CH_2O-R^4$,
- 8) $-NR^5R^6$,
- 9) $-NR^2C(O)R^4$,
- 10) $-NR^2S(O)_nR^4$,
- 11) $-NR^2C(O)NR^5R^6$;

25 en la que el alquilo, aralquilo y heteroaralquilo pueden estar sustituidos adicionalmente;

R^2 se selecciona entre hidrógeno o alquilo;

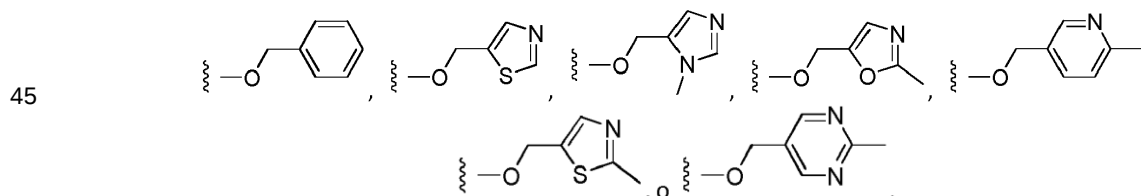
30 R^3 se selecciona entre alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo o heteroaralquilo sustituido o sin sustituir;

R^4 se selecciona entre alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo sustituido o sin sustituir; y

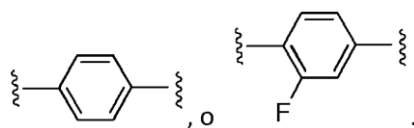
35 R^5 y R^6 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo o R^5 y R^6 pueden condensarse para formar un sistema anular heterociclilo de 3 a 8 miembros.

40 Las realizaciones preferidas incluyen compuestos de Fórmula 1 donde W se selecciona entre $-OR^3$ y R^3 se selecciona entre aralquilo sustituido o sin sustituir, o heteroaralquilo sustituido o sin sustituir.

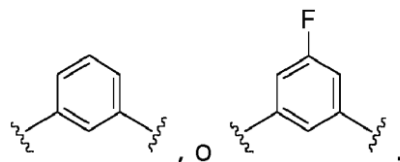
Se desvelan en el presente documento compuestos de Fórmula 1, donde W se selecciona del grupo que consiste en:



Se desvelan en el presente documento compuestos de Fórmula 1, donde Y se selecciona del grupo que consiste en:

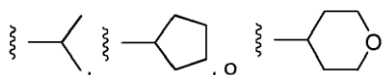


Se desvelan en el presente documento compuestos de Fórmula 1, donde Z se selecciona del grupo que consiste en:



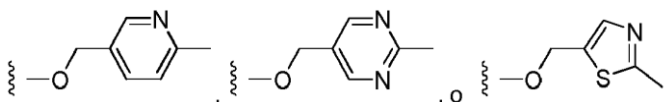
5

Se desvelan en el presente documento compuestos de Fórmula 1, donde R se selecciona del grupo que consiste en:



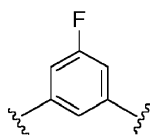
10

Se desvelan en el presente documento compuestos de Fórmula 1, donde W se selecciona del grupo que consiste en:



15

Se desvelan en el presente documento compuestos de Fórmula 1, donde Z se selecciona del grupo que consiste en:



20 Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1 y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Se describe en el presente documento un uso del compuesto de Fórmula 1 como un inhibidor de proteína cinasa, más particularmente, como un inhibidor de Btk.

25

Se describe en el presente documento un método para modular la función cinasa, comprendiendo el método poner en contacto una célula con un compuesto de la presente invención en una cantidad suficiente para modular la actividad enzimática de una cinasa o cinasas determinadas, tal como Btk, modulando así la función cinasa.

30 Se describe en el presente documento un método para la modulación de la función cinasa diana, comprendiendo el método a) poner en contacto una célula con un compuesto de la presente invención en una cantidad suficiente para modular la función cinasa diana, b) modulando así la actividad y señalización cinasa diana.

Se describe en el presente documento una sonda, comprendiendo la sonda un compuesto de Fórmula 1 etiquetado con un marcador detectable o un marcador de afinidad. En otras palabras, la sonda comprende un residuo de un compuesto de Fórmula 1 conjugado covalentemente con una etiqueta detectable. Dichas etiquetas detectables incluyen, pero no se limitan a, un resto fluorescente, un resto quimioluminiscente, un agente de contraste paramagnético, un quelato de metal, un resto que contiene isótopos radiactivos, o biotina.

40 **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS**

La presente invención se refiere a inhibidores de cinasa novedosos. Se ha encontrado que estos compuestos tienen

actividad como inhibidores de proteínas cinasas, incluyendo miembros de tirosina cinasas Aurora, las familias de tirosina cinasa SRC (más específicamente Lck) y Tec (más específicamente Btk).

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula 1 con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas las composiciones farmacéuticas pueden estar en una forma farmacéutica convencional adecuada para la administración oral (por ejemplo, comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos y jarabes), administración parenteral (por ejemplo, inyecciones (intravenosa, intramuscular, o subcutánea)), preparaciones para infusión en gotas, inhalación, loción ocular, administración tópica (por ejemplo, ungüento), o supositorios. Independientemente de la ruta de administración seleccionada, los compuestos se pueden formular en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables por métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos ligandos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otros problemas o complicaciones, acorde con una relación razonable de beneficio/riesgo.

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento, significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, disolvente o material de encapsulación. Cada vehículo debe ser aceptable en el sentido de que sea compatible con los otros ingredientes de la formulación, incluyendo el principio activo, y no perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz, almidón de patata, y β -ciclodextrina sustituida o no sustituida; (3) celulosa, y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tamponantes, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua libre de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones tamponantes de fosfato; y (21) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

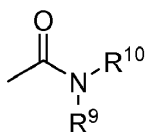
La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales de adición de ácidos relativamente no tóxicas, inorgánicas y orgánicas del compuesto o compuestos. Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento final y la purificación del uno o más compuestos, o haciendo reaccionar por separado uno o más compuestos purificados en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, y aislando la sal formada de este modo. Las sales representativas incluyen las sales bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato, laurilsulfonato, y sales de aminoácidos, y similares (véase, por ejemplo, Berge et al. (1977) *pharmaceutical Salts*, J. Pharm. Sci. 66 1-19).

En otros casos, los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más grupos funcionales ácidos y, por lo tanto, son capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con bases farmacéuticamente aceptables. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" en estos casos se refiere a las sales de adición de bases inorgánicas y orgánicas relativamente no tóxicas de uno o más compuestos. Estas sales pueden asimismo ser preparadas *in situ* durante el aislamiento final y la purificación del uno o más compuestos, o haciendo reaccionar por separado el uno o más compuestos purificados en su forma de ácido libre con una base adecuada, tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable, con amoníaco, o con una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria farmacéuticamente aceptable. Las sales alcalinas o alcalinotérreas representativas incluyen las sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, y sales de aluminio, y similares. Las aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares (véase, por ejemplo, Berge et al., anteriormente).

Como se usa en el presente documento, la expresión "etiqueta de afinidad" se refiere a un ligando o grupo, ya sea enlazado a un compuesto de la presente invención o a un dominio de proteína cinasa, que permite que el conjugado sea extraído de una solución.

- El término "alquilo" se refiere a grupos hidrocarburo saturados sustituidos o sin sustituir, incluyendo grupos alquilo de cadena lineal y alquilo de cadena ramificada, incluyendo grupos haloalquilo tales como trifluorometilo y 2,2,2-trifluoroetilo, etc. Los grupos alquilo representativos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, (ciclohexil)metilo, ciclopropilmetilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, y similares. Las expresiones "alquenilo" y "alquinilo" se refieren a grupos alifáticos insaturados sustituidos o sin sustituir análogos en longitud y posible sustitución a los alquilos que se han descrito anteriormente, pero que contienen al menos un doble o triple enlace respectivamente. Los grupos alquenilo representativos incluyen vinilo, propen-2-ilo, crotilo, isopenten-2-ilo, 1,3-butadien-2-ilo, 2,4-pentadienilo, y 1,4-pentadien-3-ilo. Los grupos alquinilo representativos incluyen etinilo, 1- y 3-propinilo y 3-butinilo. En ciertas realizaciones preferidas, los sustituyentes alquilo son grupos alquilo inferiores, por ejemplo, que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. De forma análoga, alquenilo y alquinilo se refieren preferiblemente a grupos alquenilo inferior y alquinilo, por ejemplo, que tienen de 2 a 6 átomos de carbono. Como se usa en el presente documento, "alquileno" se refiere a un grupo alquilo con dos valencias abiertas (en lugar de una única valencia), tal como $-(CH_2)_{1-10}-$ y variantes sustituidas de las mismas.
- 15 El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo que tiene un oxígeno unido al mismo. Los grupos alcoxi representativos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, terc-butoxi y similares. Un "éter" es dos hidrocarburos unidos covalentemente por un oxígeno. Por consiguiente, el sustituyente de un alquilo que hace de ese alquilo un éter es o se asemeja a un alcoxi.
- 20 El término "alcoxialquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi, formando de este modo un éter.

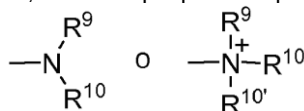
Los términos "amida" y "amido" se reconocen en la técnica como un carbonilo sustituido con amino e incluye un resto que puede representarse por la fórmula general:



25

en la que R^9 , R^{10} son como se han definido anteriormente. Las realizaciones preferidas de la amida no incluirán imidas, que pueden ser inestables.

- 30 Las expresiones "aminas" y "amino" se reconocen en la técnica y se refieren tanto a aminas sin sustituir como sustituidas y sales de las mismas, por ejemplo, un resto que puede representarse por las fórmulas generales:



- en la que cada uno de R^9 , R^{10} y $R^{10'}$ representa independientemente un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, $-(CH_2)_p-$, R^8 , o R^9 y R^{10} tomados junto con el átomo de N al que están unidos completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura anular; R^8 representa un arilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un heterociclilo o un policiclilo; y p es cero o un número entero de 1 a 8. En realizaciones preferidas, únicamente uno de R^9 o R^{10} puede ser un carbonilo, por ejemplo, R^9 , R^{10} , y el nitrógeno juntos no forman una imida. En realizaciones incluso más preferidas, cada uno de R^9 y R^{10} (y opcionalmente $R^{10'}$) representa independientemente un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, o $-(CH_2)_p-R^8$. En ciertas realizaciones, el grupo amino es básico, lo que significa que la forma protonada tiene una $pK_a \geq 7,00$.
- 35
- 40

El término "aralquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo, por ejemplo $-(CH_2)_p\text{-Ar}$.

45

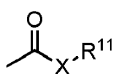
El término "heteroaralquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heteroarilo, por ejemplo, $-(CH_2)_p\text{-Het}$.

- El término "arilo", como se usa en el presente documento, incluye grupos aromáticos de un único anillo sustituidos o sin sustituir de 5, 6 y 7 miembros en los que cada átomo del anillo es carbono. El término "arilo" también incluye sistemas de anillo policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes en los que al menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos
- 50

pueden ser cicloalquilos, cicloalquenos, cicloalquilos, arilos, heteroarilos, y/o heterociclos. Los grupos arilo incluyen benceno, naftaleno, fenantreno, fenol, anilina, antraceno, y fenantreno.

Las expresiones "carbociclo" y "carbociclo", como se usa en el presente documento, se refieren a un anillo no aromático sustituido o no sustituido en el que cada átomo del anillo es carbono. Las expresiones "carbociclo" y "carbociclo" también incluyen sistemas de anillo policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes en los que al menos uno de los anillos es carbocíclico, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenos, cicloalquilos, arilos, heteroarilos, y/o heterociclos. Los grupos carbocíclicos representativos incluyen ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, y 3-ciclohexen-1-ilo, cicloheptilo.

El término "carbonilo" es reconocido en la técnica e incluye tales restos como pueden ser representados por la fórmula general:



en la que X es un enlace o representa un oxígeno o un azufre, y R^{11} representa un hidrógeno, un alquilo, un alqueno, $-(\text{CH}_2)_p\text{R}^8$ o una sal farmacéuticamente aceptable. Cuando X es oxígeno y R^{11} no es hidrógeno, la fórmula representa un "éster". Cuando X es oxígeno, y R^{11} es hidrógeno, la fórmula representa un "ácido carboxílico".

El término "heteroarilo" incluye estructuras anulares aromáticas sustituidas o sin sustituir de 5 a 7 miembros, más preferiblemente anillos de 5 a 6 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen de uno a cuatro heteroátomos. El término "heteroarilo" también incluye sistemas de anillo policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes en los que al menos uno de los anillos es heteroaromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenos, cicloalquilos, arilos, heteroarilos, y/o heterociclos. Los grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, isoxazol, oxazol, tiazol, triazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina, y similares.

El término "heteroátomo", como se usa en el presente documento, se refiere a un átomo de cualquier elemento distinto de carbono o hidrógeno. Los heteroátomos preferidos son nitrógeno, oxígeno y azufre.

Las expresiones "heterociclo" o "grupo heterocíclico" se refieren a estructuras anulares sustituidas o sin sustituir no aromáticas de 3 a 10 miembros, más preferiblemente anillos de 3 a 7 miembros, cuyas estructuras anulares incluyen de uno a cuatro heteroátomos. El término "heterociclo" o la expresión "grupo heterocíclico" también incluyen sistemas de anillo policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes en los que al menos uno de los anillos es heterocíclico, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenos, cicloalquilos, arilos, heteroarilos, y/o heterociclos. Los grupos heterociclos incluyen, por ejemplo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina, lactonas, y lactamas.

El término "hidrocarburo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo que está unido a través de un átomo de carbono que no tiene un sustituyente $=\text{O}$ o $=\text{S}$, y típicamente tiene al menos un enlace carbono-hidrógeno y una cadena principal de carbono principalmente, pero puede incluir opcionalmente heteroátomos. Por lo tanto, grupos como metilo, etoxietilo, 2-piridilo, y trifluorometilo se consideran como hidrocarbilo para los fines de esta solicitud, pero los sustituyentes tales como acetilo (que tiene un sustituyente $=\text{O}$ en el carbono de unión) y etoxi (que está unido a través de oxígeno, no carbono) no lo son. Los grupos hidrocarbilo incluyen, pero sin limitación arilo, heteroarilo, carbociclo, heterociclo, alquilo, alqueno, alquino, y combinaciones de los mismos.

Las expresiones "policiclo" o "policíclico" se refieren a dos o más anillos (por ejemplo, cicloalquilos, cicloalquenos, cicloalquilos, arilos, heteroarilos, y/o heterociclos) en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos adyacentes, por ejemplo, los anillos son "anillos condensados". Cada uno de los anillos del policiclo puede estar sustituido o sin sustituir.

Como se usa en el presente documento, el término "sonda" se refiere a un compuesto de la invención que está marcado, ya sea con un marcador detectable o una etiqueta de afinidad, y que es capaz de unirse, ya sea covalentemente o no covalentemente, a un dominio de proteína cinasa. Cuando por ejemplo la sonda se une no covalentemente, puede desplazarse por un compuesto de ensayo. Cuando por ejemplo la sonda no se une

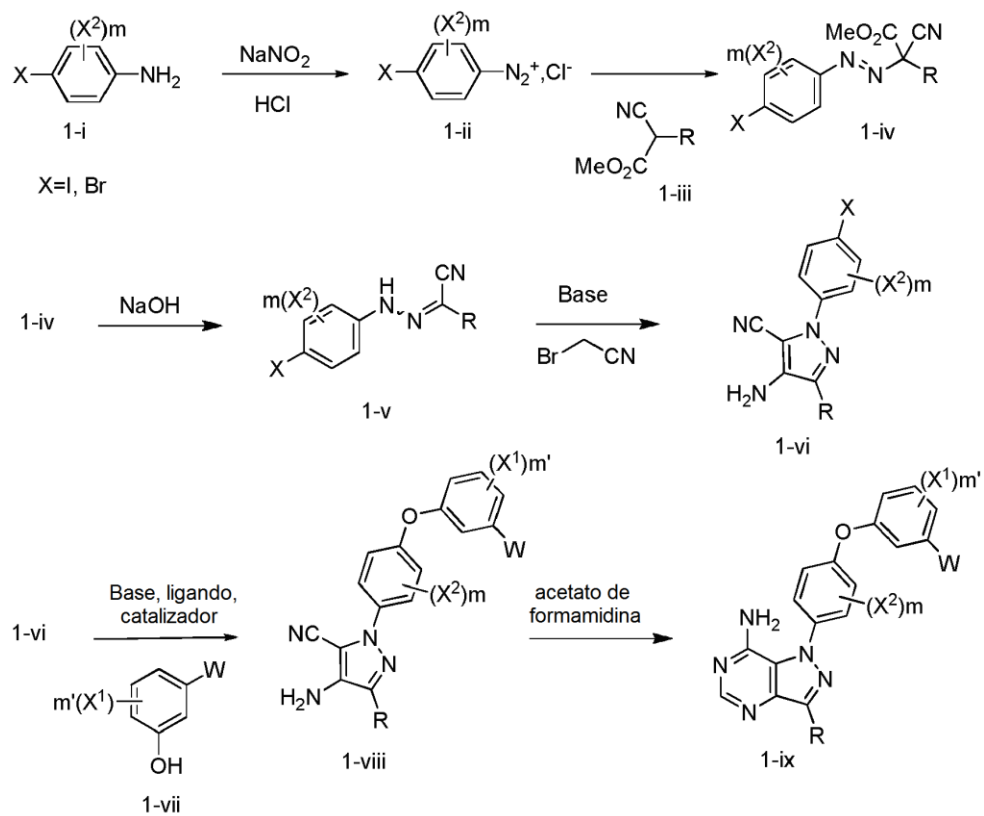
covalentemente, se puede usar para formar aductos entrelazados que pueden ser cuantificados e inhibidos por medio de un compuesto de ensayo.

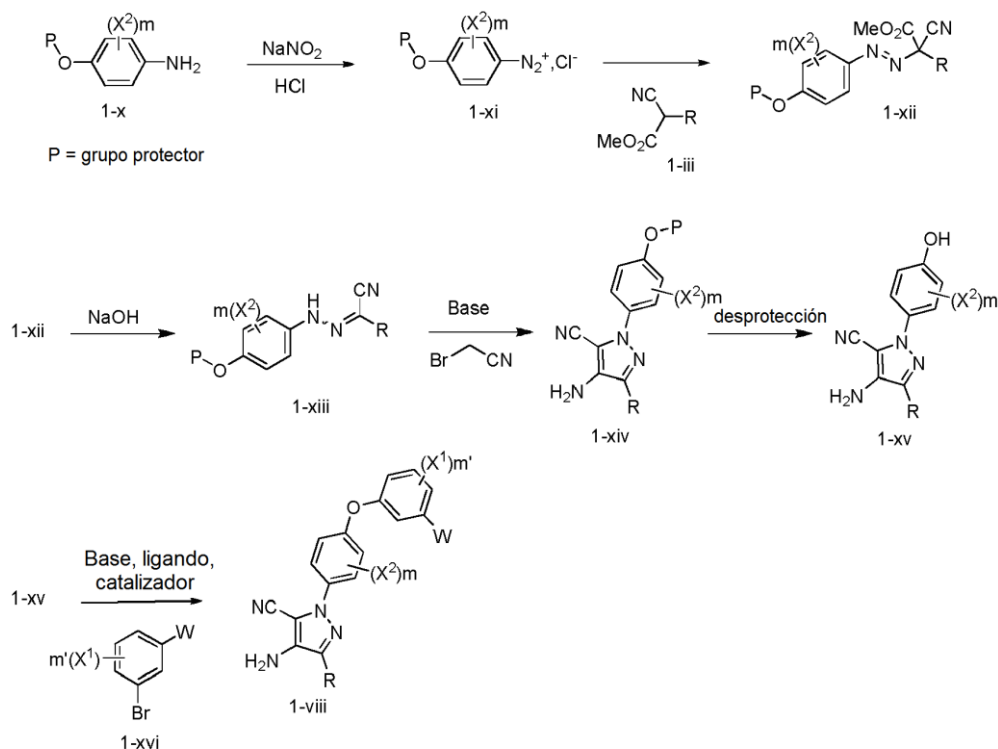
El término "sustituido" se refiere a restos que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos de la cadena principal. Se entenderá que "sustitución" o "sustituido con" incluye la condición implícita de que tal sustitución está de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que los resultados de sustitución en un compuesto estable, por ejemplo, que no sufre transformación espontáneamente tal como por transposición, ciclación, eliminación, etc. Como se usa en el presente documento, el término "sustituido" se contempla para incluir todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos. En un amplio aspecto, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos, no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes permisibles pueden ser uno o más y el mismo o diferentes para compuestos orgánicos apropiados. Para los propósitos de esta invención, los heteroátomos tales como nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualesquiera sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos descritos en el presente documento que satisfacen las valencias de los heteroátomos. Los sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, a halógeno, un hidroxilo, un carbonilo (tal como un carboxilo, un alcoxicarbonilo, un formilo, o un acilo), un tiocarbonilo (tal como un tioéster, un tioacetato, o un tioformiato), un alcoxilo, un fosforilo, un fosfato, un fosfonato, un fosfinato, un amino, un amido, una amidina, una imina, un ciano, un nitro, un azido, un sulfhidrilo, un alquiltio, un sulfato, un sulfonato, un sulfamoilo, un sulfonamido, un sulfonilo, un heterociclilo, un aralquilo, o un resto aromático o heteroaromático. Se entenderá por los expertos en la técnica que los restos sustituidos en la cadena de hidrocarburo pueden ser sustituidos, si es apropiado.

Los compuestos de la invención también incluyen todos isótopos de átomos presentes en los intermedios y/o compuestos finales. Los isótopos incluyen los átomos que tienen el mismo número atómico pero diferente número másico. Por ejemplo, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio.

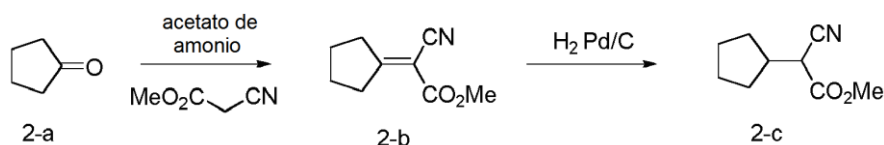
Métodos sintéticos generales

La siguiente sección describe uno o más métodos sintéticos generales que pueden ser útiles en la preparación de compuestos de la presente invención.

Método sintético general A:**Esquema 1a**

Método sintético general B:**Esquema 1b****5 Ejemplos**

Los siguientes métodos sintéticos pretenden ser representativos de la química usada para preparar compuestos de Fórmula 1 y no pretenden ser limitantes.

10 Síntesis del intermedio 2-c:**Esquema 2****Etapla 1: Intermedio 2-b**

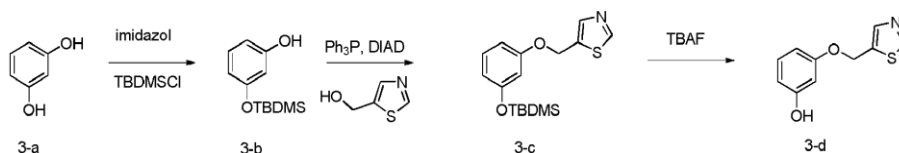
15

A una solución de ciclopentanona (12,73 g, 151,0 mmol) en benceno seco (15,2 ml) se le añadieron 2-cianoacetato de metilo (15,0 g, 151,0 mmol), acetato amónico (1,52 g, 19,68 mmol) y ácido acético (3,04 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo en un aparato Dean-Stark durante 12 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Los volátiles se retiraron al vacío. Al residuo se le añadieron agua y acetato de etilo, la capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio 2-b en forma de un aceite de color pardo.

20

Etapla 2: Intermedio 2-c

A una solución del intermedio 2-b (25,0 g, 151,0 mmol) en metanol, agitada en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió Pd al 10 %/C (3,22 g, 1,51 mmol). La mezcla de reacción se purgó con H₂, se agitó durante una noche en 1 atm de hidrógeno y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el intermedio 2-c en forma de un aceite de color amarillo.

Síntesis del intermedio 3-d:**Esquema 3****Etapla 1: Intermedio 3-b**

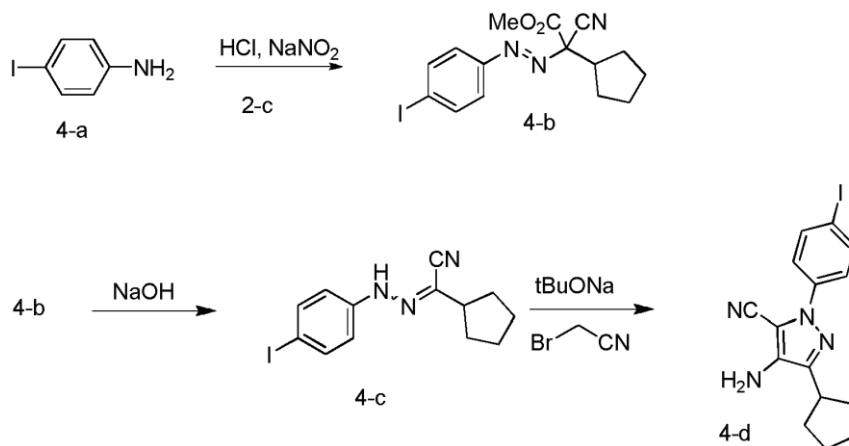
A una solución de resorcinol (11,83 g, 107 mmol) en DMF (50 ml) enfriada a 0 °C se le añadieron imidazol (15,36 g, 226 mmol) y terc-butilclorodimetilsilano (17,0 g, 113 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó 3 veces con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 3-b en forma de un aceite incoloro.

Etapla 2: Intermedio 3-c

A una solución del intermedio 3-b (1,94 g, 8,68 mmol) y tiazol-5-ilmetanol (1,0 g, 8,68 mmol) en THF (20 ml) se le añadieron secuencialmente trifenilfosfina (3,42 g, 13,0 mmol) y DIAD (2,52 ml, 13,0 mmol) y después la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Los volátiles se retiraron a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 3-c en forma de un aceite de color amarillo.

Etapla 3: Intermedio 3-d

A una solución del intermedio 3-c (1,6 g, 4,98 mmol) en THF (20 ml) se le añadió una solución 1,0 M de TBAF en THF (5,47 ml, 5,47 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió éter dietílico; se formó un precipitado y se recogió por filtración para proporcionar el intermedio 3-d en forma de un sólido de color blanco.

Síntesis del intermedio 4-d:**Esquema 4****5 Etapa 1: Intermedio 4-b**

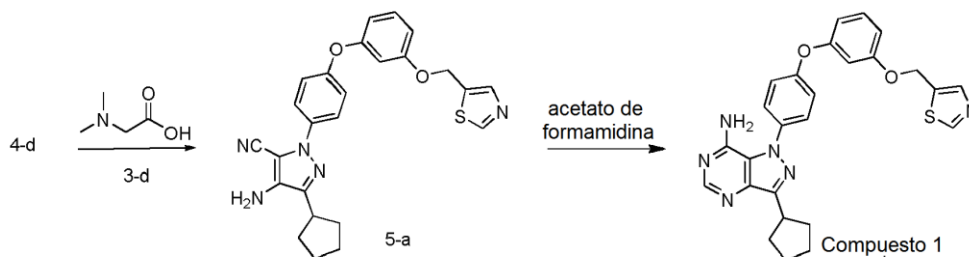
A una solución de 4-yodoanilina (13,14 g, 60,0 mmol) en HCl 1 N (150 ml) se le añadió gota a gota una solución acuosa 1,0 M de nitrito sódico (60,0 ml, 60,0 mmol) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 1 hora y después se añadió gota a gota a una solución enfriada con hielo del intermedio 2-c (5,0 g, 29,9 mmol) en etanol
 10 (41,7 ml) y agua (556 ml). El pH se mantuvo a 7 añadiendo en porciones acetato sódico. La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas y después a temperatura ambiente tras la finalización. Se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio 4-b en forma de un aceite de color beige.

15 Etapa 2: Intermedio 4-c

A una solución del intermedio 4-b (7,0 g, 17,6 mmol) en THF (176 ml) enfriada a 0 °C se le añadió NaOH acuoso 10 N (44,1 ml, 441,0 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo, la capa orgánica se separó, se lavó con ácido
 20 cítrico al 10 %, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 4-c en forma de un sólido de color amarillo.

25 Etapa 3: Intermedio 4-d

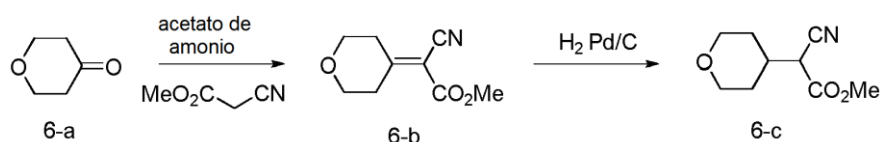
A una solución del intermedio 4-c (2,1 g, 6,19 mmol) y bromoacetonitrilo (474 µl, 6,81 mmol) en terc-butanol (31,0 ml) se le añadió una solución 1,0 M de terc-butoxido sódico en terc-butanol (6,19 ml, 6,19 mmol). Después, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se
 30 concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 4-d en forma de un sólido de color amarillo.

Síntesis del Compuesto 1:**Esquema 5****5 Etapa 1: Intermedio 2-l**

A una solución del intermedio 3-d (125 mg, 0,60 mmol) y el intermedio 4-d (200 mg, 0,60 mmol) en 1,4-dioxano se le añadieron secuencialmente N,N-dimetilglicina (37 mg, 0,36 mmol), carbonato de cesio (393 mg, 1,20 mmol) y yoduro de cobre (I) (23 mg, 0,12 mmol). La reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron agua y acetato de etilo, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio 5-a en forma de un sólido de color pardo.

Etapa 11: Compuesto 1

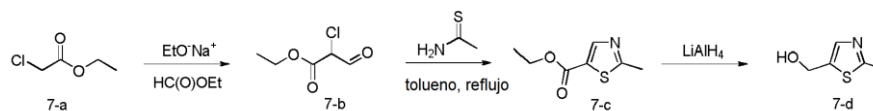
A una solución del intermedio 5-a (150 mg, 0,32 mmol) en EtOH (3,0 ml) se le añadió acetato de formamidina (265 mg, 2,54 mmol) y la reacción se agitó a 80 °C durante 3 horas, y después se enfrió a temperatura ambiente. Los volátiles se retiraron a presión reducida. La purificación por cromatografía de fase inversa eluyendo con un gradiente de HCl acuoso al 0,1 %/metanol proporcionó el compuesto 1·2HCl en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) $\text{M}+\text{H} = 485,2$

Síntesis del intermedio 6-c:**Esquema 6****Etapa 1: Intermedio 6-b**

A una solución del intermedio 6-a (5,05 g, 50,5 mmol) en benceno seco (5,0 ml) se le añadieron 2-cianoacetato de metilo (5,0 g, 50,5 mmol), acetato amónico (506 mg, 6,56 mmol) y ácido acético (1,0 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo, usando un aparato Dean-Stark, durante 12 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Los volátiles se retiraron al vacío. Al residuo se le añadieron agua y acetato de etilo, la capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio 6-b en forma de un aceite de color pardo.

Etapa 2: Intermedio 6-c

A una solución del intermedio 6-b (9,0 g, 49,7 mmol) en metanol, en una atmósfera de nitrógeno, se le añadió Pd al 10 %/C (1,06 g, 0,49 mmol). La mezcla de reacción se purgó con H₂ y se agitó durante una noche en 1 atm de hidrógeno. Después, la reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio 6-c en forma de un aceite de color amarillo.

Síntesis del intermedio 7-d:**Esquema 7****5 Etapa 1: Intermedio 7-b**

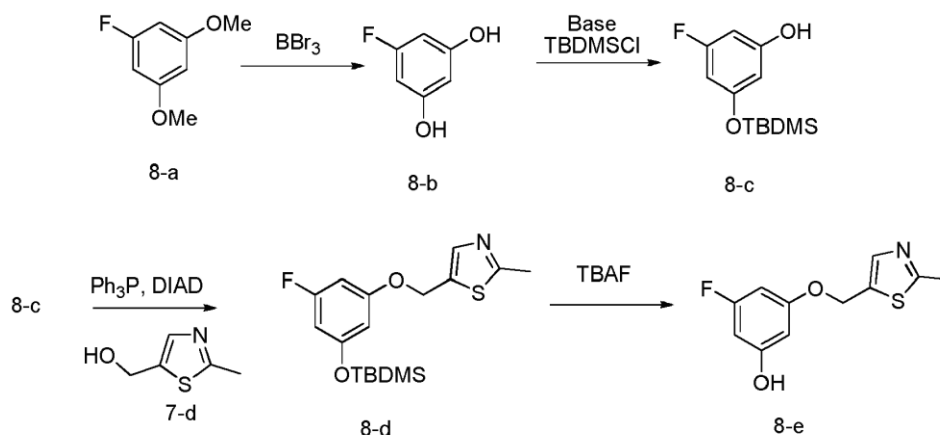
Se disolvieron cloroacetato de etilo (50,0 g, 0,41 mol) y formiato de etilo (30,2 g, 0,41 mol) en tolueno anhidro (500 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió en porciones etóxido sódico (35,1 g, 0,49 mol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 horas y después a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua (250 ml) y se lavó dos veces con éter dietílico. La capa acuosa se enfrió a 0 °C y se acidificó a pH 4-5 usando HCl acuoso 1 N. La capa acuosa se extrajo dos veces con éter dietílico y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el intermedio 7-b en forma de un aceite de color beige.

15 Etapa 2: Intermedio 7-c

A una solución de 2-cloro-3-oxopropanoato de etilo, 7-b (34,7 g, 230 mmol) en tolueno (250 ml) se le añadió tioacetamida (26,0 g, 346,0 mmol). La reacción se agitó a 90 °C durante una noche, después se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (300 ml) y después se neutralizó a pH = 7 con NaHCO₃ acuoso saturado. Se añadió acetato de etilo, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 7-c en forma de un aceite de color beige.

Etapa 3: Intermedio 7-d

A una solución del intermedio 7-c (22,2 g, 130,0 mmol) en THF (430 ml) enfriada a 0 °C se le añadió una solución 1,0 M de LiAlH₄ en THF (91,0 ml, 91,0 mmol). La solución se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se añadió lentamente agua (3,5 ml) seguido de 3,5 ml de NaOH al 15 % (3,5 ml) y agua (10,5 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La reacción se filtró a través de celite y el filtrado se recogió. Los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar el intermedio 7-d en forma de un aceite de color amarillo.

Síntesis del intermedio 8-e:**Esquema 8**

Etapla 1: Intermedio 8-b

A una solución de 1-fluoro-3,5-dimetoxibenceno (12,5 g, 80,0 mmol) en diclorometano (80 ml), enfriada a 0 °C, se le añadió una solución 1,0 M de BBr₃ en diclorometano (200 ml, 200 mmol), gota a gota durante un periodo de 30 minutos. La reacción se agitó durante 1 hora a 0 °C, después se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La reacción se enfrió a 0 °C y se interrumpió mediante la adición lenta de MeOH y agua. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora la mezcla se filtró y los volátiles se retiraron al vacío. El sólido se lavó dos veces con acetato de etilo; el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el intermedio 8-b en forma de un sólido de color naranja.

Etapla 2: Intermedio 8-c

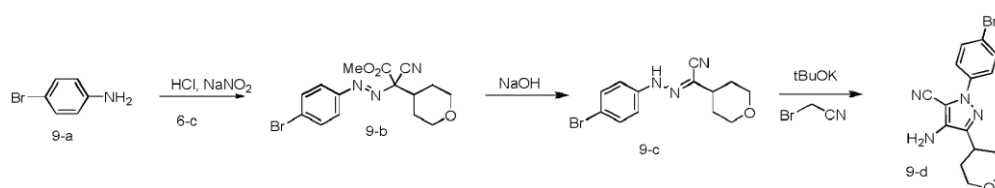
A una solución del intermedio 8-b (10,25 g, 80,0 mmol) en DMF (50 ml), enfriada a 0 °C, se le añadieron imidazol (5,99 g, 88,0 mmol) y terc-butilclorodimetilsilano (13,27 g, 88,0 mmol). Después, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó 3 veces con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 8-c en forma de un aceite de color amarillo.

Etapla 3: Intermedio 8-d

A una solución del intermedio 8-c (1,0 g, 105,0 mmol) y el intermedio 7-d (352 mg, 2,73 mmol) en THF (20 ml) se le añadieron secuencialmente trifenilfosfina (1,07 g, 4,1 mmol) y DIAD (796 µl, 4,1 mmol) a temperatura ambiente. Después, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los volátiles se retiraron a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 8-d en forma de un aceite de color amarillo.

Etapla 4: Intermedio 8-e

A una solución del intermedio 8-d (750 mg, 1,57 mmol) en THF (20 ml) se le añadió una solución 1,0 M de TBAF en THF (1,72 ml, 1,72 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió éter dietílico; se formó un precipitado y se recogió por filtración para proporcionar el intermedio 8-e en forma de un sólido de color blanco.

Síntesis del intermedio 9-d:**Esquema 9****Etapla 1: Intermedio 9-b**

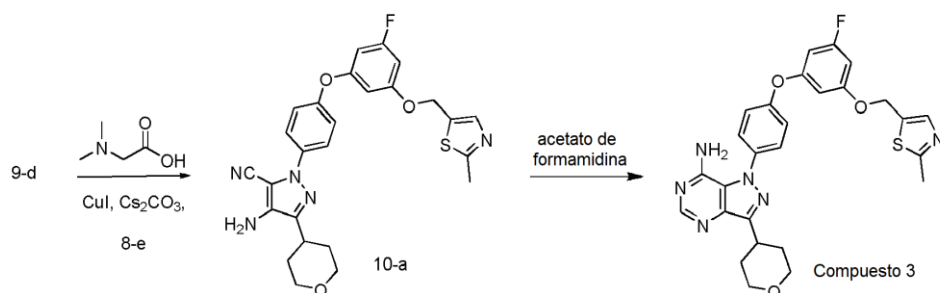
A una solución de 4-bromoanilina (8,43 g, 49,0 mmol) en HCl acuoso 1 N (123 ml) se le añadió gota a gota nitrito sódico acuoso 1,0 M (49,0 ml, 49,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora y después se añadió gota a gota a una solución enfriada con hielo del intermedio 6-c (4,5 g, 24,56 mmol) en etanol (34,30 ml) y agua (457 ml). El pH se mantuvo a 7 añadiendo en porciones acetato sódico. La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas y después a temperatura ambiente hasta la finalización. Se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio 9-b en forma de un aceite de color beige.

Etapla 2: Intermedio 9-c

A una solución del intermedio 9-b (10,0 g, 27,3 mmol) en THF (273 ml), enfriada a 0 °C, se le añadió NaOH acuoso 10 N (68,3 ml, 683,0 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo, la capa orgánica se separó, se lavó con ácido cítrico al 10 %, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 9-c en forma de un sólido de color amarillo.

10 Etapla 3: Intermedio 9-d

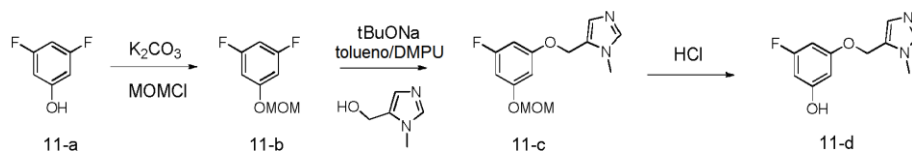
A una solución del intermedio 9-c (4,0 g, 12,98 mmol) y bromoacetronitrilo (995 µl, 14,28 mmol) en terc-butanol (64,9 ml), enfriada a 0 °C se le añadió una solución 1,0 M de terc-butoxido potásico en terc-butanol (27,3 ml, 27,3 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 9-d en forma de un sólido de color beige.

Síntesis del Compuesto 3:**Esquema 10****Etapla 1: Intermedio 10-a**

A una solución del intermedio 8-e (138 mg, 0,57 mmol) y el intermedio 9-d (200 mg, 0,57 mmol) en 1,4-dioxano se le añadieron secuencialmente N,N-dimetilglicina (36 mg, 0,35 mmol), carbonato de cesio (375 mg, 1,15 mmol) y yoduro de cobre (I) (22 mg, 0,11 mmol). La reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron agua y acetato de etilo, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio 10-a en forma de un sólido de color pardo.

Etapla 13: Compuesto 3

A una solución del intermedio 10-a (291 mg, 0,57 mmol) en EtOH (6,0 ml) se le añadió acetato de formamidina (479 mg, 4,60 mmol) y la reacción se agitó a 80 °C durante 3 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Los volátiles se retiraron a presión reducida. La purificación por cromatografía de fase inversa eluyendo con un gradiente de HCl acuoso al 0,1 %/metanol proporcionó el compuesto 3,2HCl en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+H = 533,1

Síntesis del intermedio 11-d:**Esquema 11****5 Etapa 1: Intermedio 11-b**

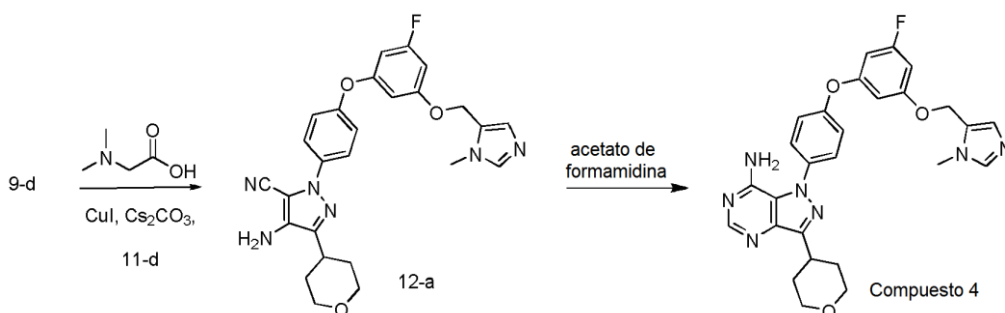
A una solución de 3,5-difluorofenol (15,0 g, 115 mmol) en acetona (200 ml) se le añadieron K_2CO_3 (23,90 g, 173 mmol) y clorometil metil éter (15,85 g, 127 mmol). Después, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio 11-b en forma de un aceite incoloro.

Etapa 2: Intermedio 11-c

A una solución de (1-metil-1H-imidazol-5-il) metanol (3,1 g, 27,6 mmol) y el intermedio 11-b (4,01 g, 23,04 mmol) en tolueno (25,0 ml) y DMPU (25,0 ml) se le añadió 2-metilpropan-2-olato sódico (4,43 g, 46,1 mmol). La reacción se agitó durante una noche a 80 °C y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo, la capa orgánica se separó, se lavó dos veces con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 11-c en forma de un aceite de color beige.

Etapa 3: Intermedio 11-d

A una solución del intermedio 11-c (3,2 g, 12,02 mmol) en MeOH (25,0 ml) se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (10,95 ml, 361,0 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Los volátiles se retiraron al vacío. Al residuo se le añadió éter dietílico; se formó un precipitado y se recogió por filtración para proporcionar el intermedio 11-d·HCl en forma de un sólido de color blanco.

Síntesis del Compuesto 4:**Esquema 12****Etapa 1: Intermedio 12-a**

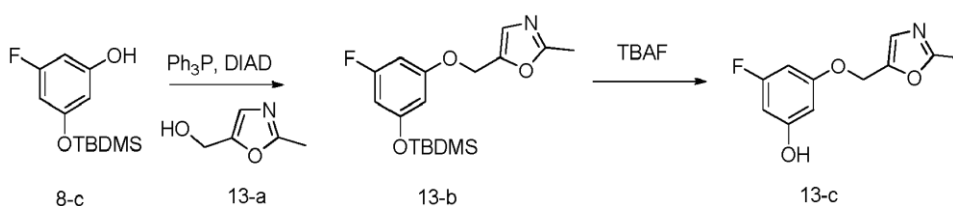
A una solución del intermedio 11-d (120 mg, 0,54 mmol) y el intermedio 9-d (187 mg, 0,54 mmol) en 1,4-dioxano se le añadieron secuencialmente N,N-dimetilglicina (167 mg, 1,62 mmol), carbonato de cesio (528 mg, 1,62 mmol) y yoduro de cobre (I) (103 mg, 0,54 mmol). La reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche y

después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo, y la reacción se filtró sobre celite. Se añadió agua al filtrado, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio 12-a en forma de un sólido de color pardo.

5 Etapa 2: Compuesto 4

A una solución del intermedio 12-a (250 mg, 0,51 mmol) en EtOH (6,0 ml) se le añadió acetato de formamida (426 mg, 4,09 mmol) y la reacción se agitó a 80 °C durante 3 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Los volátiles se retiraron a presión reducida. La purificación por cromatografía de fase inversa eluyendo con un gradiente de HCl acuoso al 0,1 %/metanol proporcionó el compuesto 4·2HCl en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+H = 516,2

Síntesis del intermedio 13-c:



Esquema 13

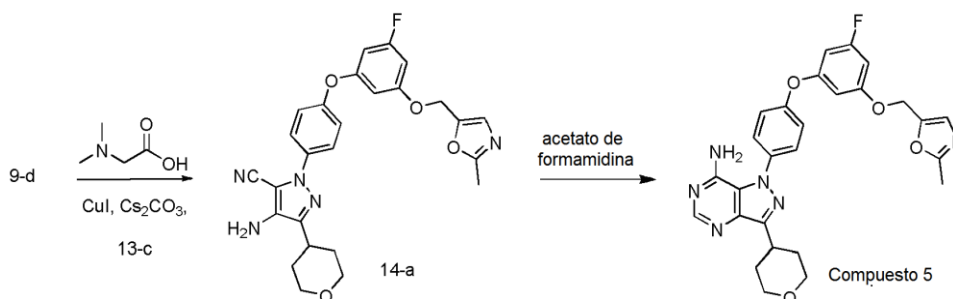
Etapa 1: Intermedio 13-b

A una solución del intermedio 8-c (1,43 g, 5,89 mmol) y (2-metiloxazol-5-il)metanol (1,0 g, 8,84 mmol) en THF (20 ml) se le añadieron secuencialmente trifenilfosfina (2,32 g, 8,84 mmol) y DIAD (1,72 ml, 8,84 mmol) a temperatura ambiente. Después, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los volátiles se retiraron a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 13-b en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 2: Intermedio 13-c

A una solución del intermedio 13-b (1,10 g, 3,26 mmol) en THF (32 ml) se le añadió una solución 1,0 M de TBAF en THF (3,59 ml, 3,59 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 13-c en forma de un sólido de color blanco.

Síntesis del Compuesto 5:



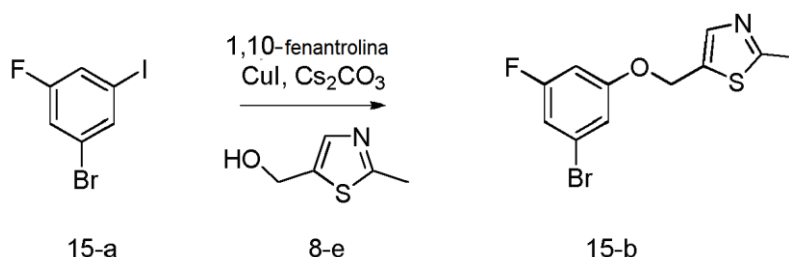
Esquema 14

Etapla 1: Intermedio 14-a

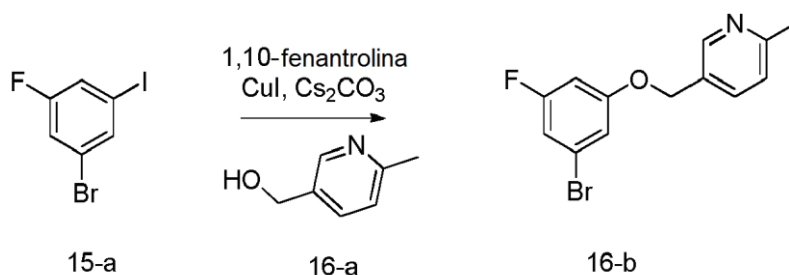
A una solución del intermedio 13-c (129 mg, 0,57 mmol) y el intermedio 9-d (200 mg, 0,57 mmol) en 1,4-dioxano se le añadieron secuencialmente N,N-dimetilglicina (36 mg, 0,34 mmol), carbonato de cesio (375 mg, 1,15 mmol) y yoduro de cobre (I) (22 mg, 0,11 mmol). La reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo, y la reacción se filtró sobre celite. Se añadió agua al filtrado, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio 14-a en forma de un sólido de color pardo.

10 Etapa 2: Compuesto 5

A una solución del intermedio 14-a (384 mg, 0,78 mmol) en EtOH (7,8 ml) se le añadió acetato de formamidina (653 mg, 6,28 mmol) y la reacción se agitó a 80 °C durante 3 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Los volátiles se retiraron a presión reducida. La purificación por cromatografía de fase inversa eluyendo con un gradiente de HCl acuoso al 0,1 %/metanol proporcionó el compuesto 5·2HCl en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+H = 517,2

Síntesis del intermedio 15-b:**Esquema 15**

A una solución de 1-bromo-3-fluoro-5-yodobenceno 15-a (7,52 g, 25,0 mmol) en 1,4-dioxano (12,50 ml) se le añadieron (2-metiltiazol-5-il)metanol 8-e (3,55 g, 27,5 mmol), 1,10-fenantrolina (901 mg, 5,0 mmol), yoduro de cobre (I) (476 mg, 2,50 mmol) y carbonato de cesio (11,40 g, 35,0 mmol). La reacción se agitó a 110 °C durante 2 días y después se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró sobre celite. Al filtrado se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, la capa orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 15-b en forma de un aceite de color beige.

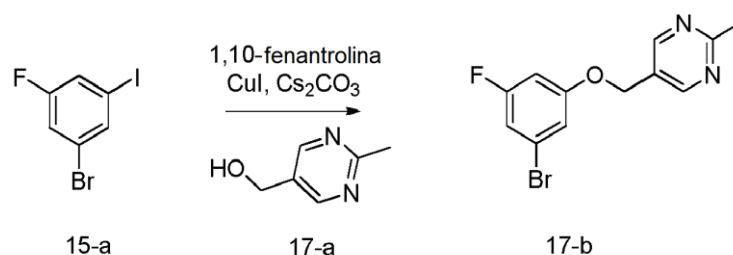
Síntesis del intermedio 16-b:**Esquema 16**

A una solución de 1-bromo-3-fluoro-5-yodobenceno 15-a (5,0 g, 16,62 mmol) en tolueno (8,3 ml) se le añadieron (6-

metilpiridin-3-il) metanol 16-a (2,25 g, 18,28 mmol), 1,10-fenantrolina (599 mg, 3,32 mmol), yoduro de cobre (I) (316 mg, 1,66 mmol) y carbonato de cesio (7,58 g, 23,26 mmol). La reacción se agitó a 110 °C durante 2 días y después se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró sobre celite. Al filtrado se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, la capa orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 16-b en forma de un sólido de color beige.

Síntesis del intermedio 17-b:

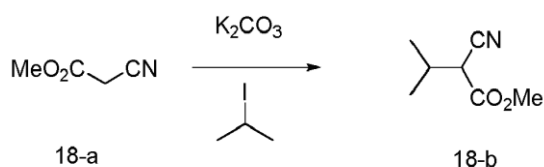
10



Esquema 17

A una solución de 1-bromo-3-fluoro-5-yodobenceno 15-a (5,0 g, 16,62 mmol) en tolueno (8,3 ml) se le añadieron (2-metilpirimidin-5-il)metanol (2,26 g, 18,28 mmol), 1,10-fenantrolina (599 mg, 3,32 mmol), yoduro de cobre (I) (316 mg, 1,66 mmol) y carbonato de cesio (7,58 g, 23,26 mmol). La reacción se agitó a 110 °C durante 2 días y después se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró sobre celite. Al filtrado se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, la capa orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 17-b en forma de un sólido de color beige.

Síntesis del intermedio 18-b:

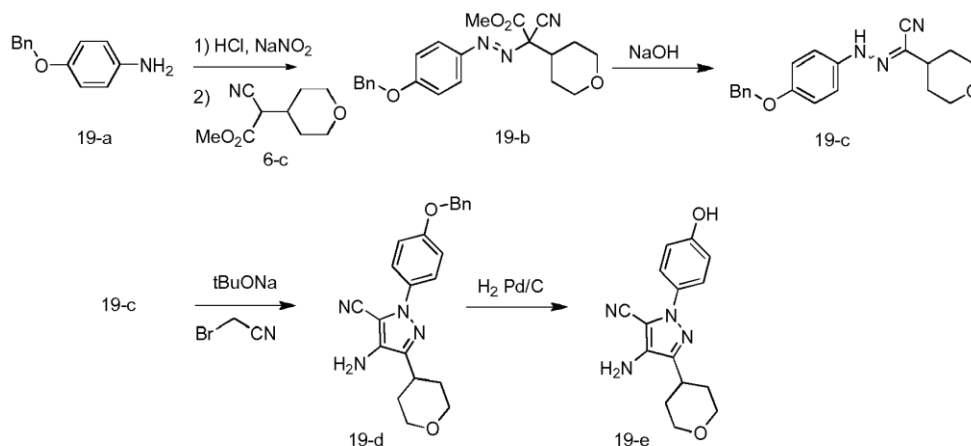


Esquema 18

25

A una solución de 2-cianoacetato de etilo 18-a (11,42 g, 101,0 mmol) en acetona (153,0 ml) se le añadieron carbonato potásico (20,94 g, 152,0 mmol) y 2-yodopropano (29,2 g, 172,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 días, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó en una mezcla 1:1 de acetato de etilo/hexanos. Se añadió agua, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio 18-b en forma de un aceite incoloro.

30

Síntesis del intermedio 19-e:**Esquema 19****5 Etapa 1: Intermedio 19-b**

A una solución de clorhidrato de 4-(benciloxi)anilina 19-a (14,3 g, 60,8 mmol) en HCl 1 N (51,4 ml) se le añadió gota a gota una solución 1,0 M de nitrito sódico en agua (76,0 ml, 76,0 mmol) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 1 hora, se filtró y después se añadió gota a gota a una solución enfriada con hielo del intermedio 6-c (10,0 g, 50,7 mmol) en etanol (13,7 ml) y agua (188,0 ml). El PH se mantuvo a 7 añadiendo en porciones acetato potásico. La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas y a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio 19-b en forma de un aceite de color beige.

Etapa 2: Intermedio 19-c

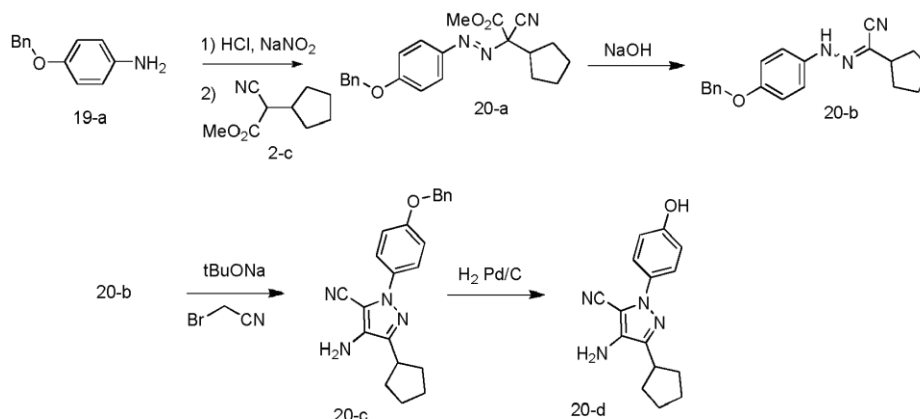
A una solución del intermedio 19-b (20,3 g, 49,8 mmol) en una mezcla 1:1 de 1,4-dioxano/agua (249,0 ml) enfriada a 0 °C se le añadió NaOH 10 N (100,0 ml, 996,0 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 19-c en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 3: Intermedio 19-d

A una solución del intermedio 19-c (6,5 g, 19,4 mmol) en terc-butanol (97,0 ml) se le añadió una solución 1,0 M de terc-butoxido potásico en terc-butanol (40,7 ml, 40,7 mmol). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió bromoacetronitrilo (3,37 ml, 48,4 mmol) y la reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo, la capa orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 19-d en forma de una espuma de color beige.

Etapa 4: Intermedio 19-e

A una solución del intermedio 19-d (6,5 g, 17,36 mmol) en acetato de etilo y agitada en una atmósfera de nitrógeno se le añadió Pd al 10 %/C (3,69 g, 1,73 mmol). La mezcla de reacción se purgó con H₂ y se agitó durante 1 hora en 1 atm de hidrógeno. Después, la reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. Los volátiles se retiraron a presión reducida para proporcionar el intermedio 19-e en forma de un sólido de color amarillo.

Síntesis del intermedio 20-d:**Esquema 20****5 Etapa 1: Intermedio 20-a**

A una solución de clorhidrato de 4-(benciloxi)anilina 19-a (10,0 g, 42,4 mmol) en HCl 1 N (60,6 ml) se le añadió gota a gota una solución 1,0 M de nitrito sódico (41,9 ml, 41,9 mmol) en agua a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 1 hora, se filtró y después se añadió gota a gota a una solución enfriada con hielo del intermedio 2-c (5,0 g, 29,9 mmol) en etanol (16,2 ml) y agua (222,0 ml). El pH se mantuvo a 7 añadiendo en porciones acetato potásico. La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas y a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio 20-a en forma de un aceite de color beige.

Etapa 2: Intermedio 20-b

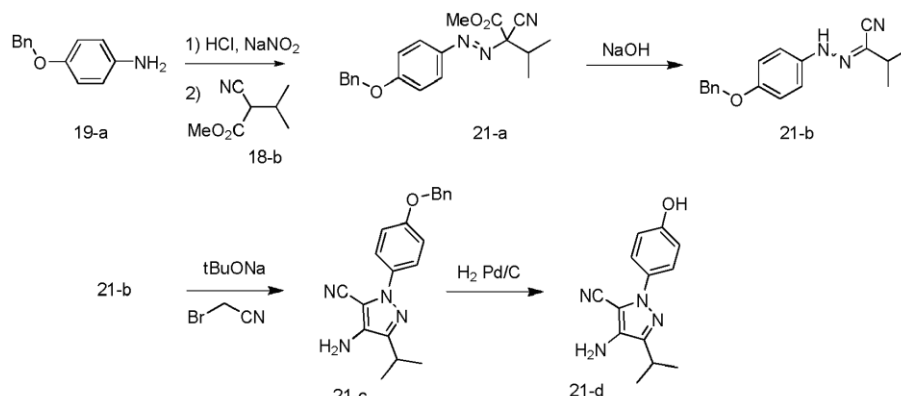
A una solución del intermedio 20-a (10,0 g, 26,5 mmol) en una mezcla 1:1 de 1,4-dioxano/agua (265,0 ml) enfriada a 0 °C se le añadió NaOH 10 N (53,0 ml, 530,0 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 20-b en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 3: Intermedio 20-c

A una solución del intermedio 20-b (8,3 g, 28,8 mmol) y bromoacetonitrilo (4,33 ml, 62,1 mmol) en terc-butanol (141,0 ml) se le añadió una solución 1,0 M de terc-butoxido sódico en terc-butanol (56,4 ml, 56,4 mmol). La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 20-c en forma de una espuma de color beige.

Etapa 4: Intermedio 20-d

A una solución del intermedio 20-c (3,72 g, 10,38 mmol) en acetato de etilo y agitada en una atmósfera de nitrógeno se le añadió Pd al 10 %/C (2,20 g, 1,03 mmol). La mezcla de reacción se purgó con H₂ y se agitó durante 1 hora en 1 atm de hidrógeno. Después, la reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. Los volátiles se retiraron a presión reducida para proporcionar el intermedio 20-d en forma de un sólido de color amarillo.

Síntesis del intermedio 21-d:**Esquema 21****5 Etapa 1: Intermedio 21-a**

A una solución de clorhidrato de 4-(benciloxi)anilina 19-a (20,0 g, 85,0 mmol) en HCl 1 N (71,8 ml) se le añadió gota a gota una solución 1,0 M de nitrito sódico (99,0 ml, 99,0 mmol) en agua a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 1 hora, se filtró y después se añadió gota a gota a una solución enfriada con hielo del intermedio 18-b (10,0 g, 70,8 mmol) en etanol (19,1 ml) y agua (263,0 ml). El pH se mantuvo a 7 añadiendo en porciones acetato sódico. La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas y a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio 21-a en forma de un aceite de color beige.

Etapa 2: Intermedio 21-b

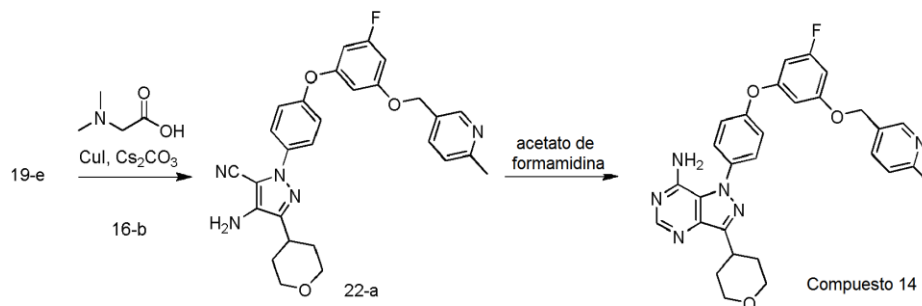
A una solución del intermedio 21-a (24,0 g, 68,3 mmol) en una mezcla 1:1 de 1,4-dioxano/agua (341,0 ml) enfriada a 0 °C se le añadió NaOH 10 N (137,0 ml, 1366,0 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio 21-b en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 3: Intermedio 21-c

A una solución enfriada con hielo de intermedio 21-b (8,28 g, 28,2 mmol) en terc-butanol (141,0 ml) se le añadió una solución 1,0 M de terc-butoxido sódico en terc-butanol (56,4 ml, 56,4 mmol). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió bromoacetronitrilo (4,33 ml, 62,1 mmol); la reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 21-c en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 4: Intermedio 21-d

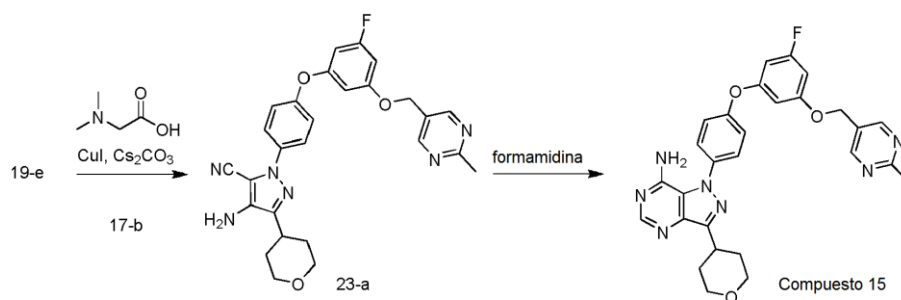
A una solución del intermedio 21-c (5,84 g, 17,57 mmol) en acetato de etilo y agitada en una atmósfera de nitrógeno se añadió Pd al 10 %/C (1,87 g, 0,87 mmol). La mezcla de reacción se purgó con H₂ y se agitó durante 1 hora en 1 atm de hidrógeno. Después, la reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 21-d en forma de un sólido de color amarillo.

Síntesis del Compuesto 14:**Esquema 22****5 Etapa 1: Intermedio 22-a**

A una solución del intermedio 19-e (375,0 mg, 1,32 mmol) en 1,4-dioxano (1,7 ml) se le añadieron el intermedio 16-b (391 mg, 1,32 mmol), N,N-dimetilglicina (272 mg, 2,64 mmol), yoduro de cobre (I) (166 mg, 0,87 mmol) y carbonato de cesio (1,72 g, 5,28 mmol). La reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 110 °C durante una noche y después se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró sobre celite. Los volátiles se retiraron a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 22-a en forma de una espuma de color beige.

Etapa 2: Compuesto 14

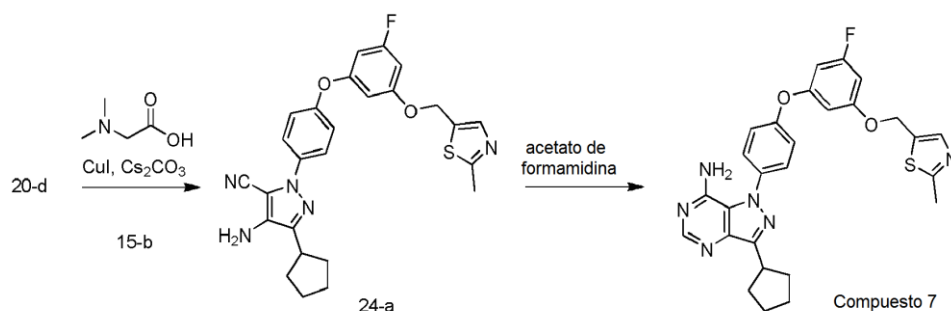
A una solución del intermedio 22-a (275 mg, 0,55 mmol) en metanol (5,5 ml) se le añadió acetato de formamidina (401 mg, 3,85 mmol) y la reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche y después se enfrió a temperatura ambiente. Los volátiles se retiraron a presión reducida. La purificación por cromatografía de fase inversa eluyendo con un gradiente de HCl acuoso al 0,1 %/metanol proporcionó el compuesto 14·2HCl en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+H = 527,2

Síntesis del Compuesto 15:**Esquema 23****Etapa 1: Intermedio 23-a**

A una solución del intermedio 19-e (375 mg, 1,32 mmol) en 1,4-dioxano (1,7 ml) se le añadieron el intermedio 17-b (392 mg, 1,32 mmol), N,N-dimetilglicina (272 mg, 2,64 mmol), yoduro de cobre (I) (166 mg, 0,87 mmol) y carbonato de cesio (1,72 g, 5,28 mmol). La reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 110 °C durante una noche y después se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró sobre celite. Los volátiles se retiraron a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 23-a en forma de una espuma de color beige.

Etapla 2: Compuesto 15

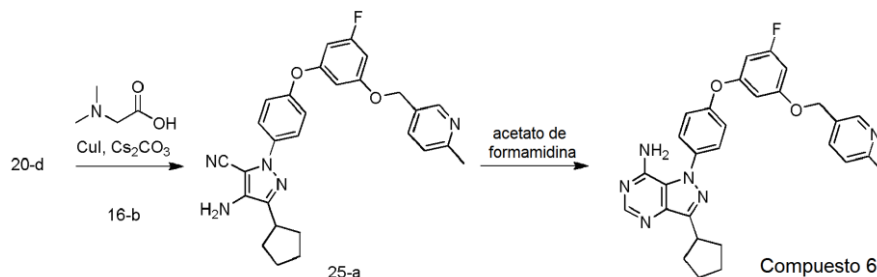
A una solución del intermedio 23-a (260 mg, 0,52 mmol) en metanol (5,2 ml) se le añadió acetato de formamidina (541 mg, 5,19 mmol) y la reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche y después se enfrió a temperatura ambiente. Los volátiles se retiraron a presión reducida. La purificación por cromatografía de fase inversa eluyendo con un gradiente de HCl acuoso al 0,1 %/metanol proporcionó el compuesto 15·2HCl en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+H = 528,1

Síntesis del Compuesto 7:**Esquema 24****Etapla 2: Intermedio 24-a**

A una solución del intermedio 20-d (533,0 mg, 1,98 mmol) en 1,4-dioxano (1,0 ml) se le añadieron el intermedio 15-b (600 mg, 1,98 mmol), N,N-dimetilglicina (410 mg, 3,97 mmol), yoduro de cobre (I) (250 mg, 1,31 mmol) y carbonato de cesio (2,59 g, 7,94 mmol). La reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 110 °C durante una noche y después se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró sobre celite. Los volátiles se retiraron a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 24-a en forma de un aceite de color beige.

Etapla 2: Compuesto 7

A una solución del intermedio 24-a (470,0 mg, 0,96 mmol) en etanol (9,60 ml) se le añadió acetato de formamidina (800 mg, 7,68 mmol) y la reacción se agitó a 80 °C durante 3 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Los volátiles se retiraron a presión reducida. La purificación por cromatografía de fase inversa eluyendo con un gradiente de HCl acuoso al 0,1 %/metanol proporcionó el compuesto 7·2HCl en forma de un sólido de color amarillo. MS (m/z) M+H = 517,1

Síntesis del Compuesto 6:**Esquema 25****Etapla 1: Intermedio 25-a**

A una solución del intermedio 20-d (200 mg, 0,74 mmol) en 1,4-dioxano (1,0 ml) se le añadieron el intermedio 16-b (221 mg, 0,74 mmol), N,N-dimetilglicina (231 mg, 3,23 mmol), yoduro de cobre (I) (142 mg, 0,74 mmol) y carbonato

de cesio (971 mg, 2,98 mmol). La reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 110 °C durante una noche y después se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró sobre celite. Los volátiles se retiraron a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 25-a en forma de una espuma de color beige.

5

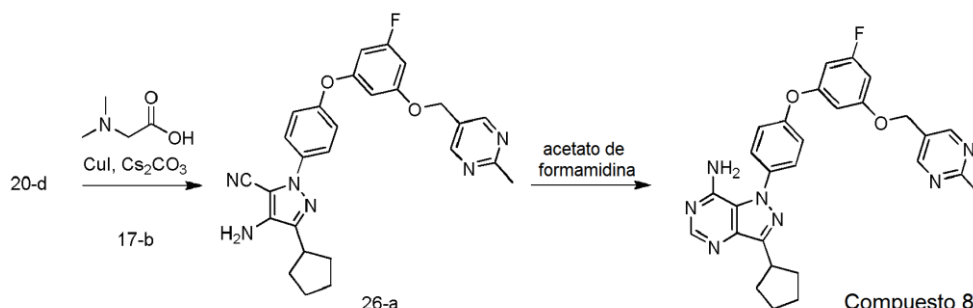
Etapa 2: Compuesto 6

A una solución del intermedio 25-a (360 mg, 0,74 mmol) en etanol (7,45 ml) se le añadió acetato de formamidina (620 mg, 5,96 mmol) y la reacción se agitó a 80 °C durante 3 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Los volátiles se retiraron a presión reducida. La purificación por cromatografía de fase inversa eluyendo con un gradiente de HCl acuoso al 0,1 %/metanol proporcionó el compuesto 6·2HCl en forma de un sólido de color amarillo. MS (m/z) M+H = 511,2

10

Síntesis del Compuesto 8:

15



Esquema 26

Etapa 1: Intermedio 26-a

A una solución del intermedio 20-d (542 mg, 2,02 mmol) en 1,4-dioxano (2,70 ml) se le añadieron el intermedio 17-b (600 mg, 2,02 mmol), N,N-dimetilglicina (416 mg, 4,04 mmol), yoduro de cobre (I) (254 mg, 1,33 mmol) y carbonato de cesio (1,97 g, 6,06 mmol). La reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 110 °C durante una noche y después se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró sobre celite. Los volátiles se retiraron a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 26-a en forma de una espuma de color beige.

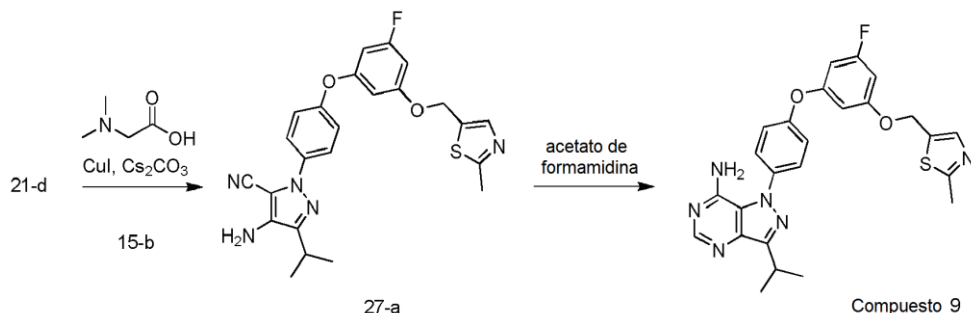
25

Etapa 2: Compuesto 8

A una solución del intermedio 26-a (420 mg, 0,86 mmol) en etanol (8,6 ml) se le añadió acetato de formamidina (722 mg, 6,93 mmol) y la reacción se agitó a 80 °C durante 3 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Los volátiles se retiraron a presión reducida. La purificación por cromatografía de fase inversa eluyendo con un gradiente de HCl acuoso al 0,1 %/metanol proporcionó el compuesto 8·2HCl en forma de un sólido de color amarillo. MS (m/z) M+H = 512,1

30

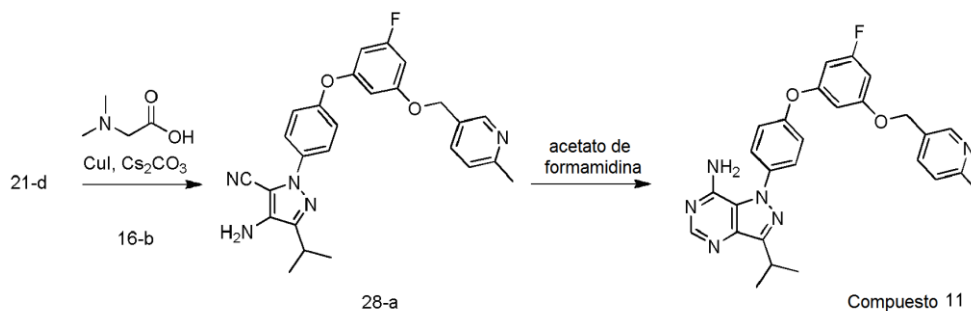
35

Síntesis del Compuesto 9:**Esquema 27****5 Etapa 1: Intermedio 27-a**

A una solución del intermedio 21-d (2,30 g, 9,49 mmol) en 1,4-dioxano (12,7 ml) se le añadieron el intermedio 15-b (2,87 g, 9,49 mmol), N,N-dimetilglicina (1,95 g, 19,0 mmol), yoduro de cobre (I) (1,19 g, 6,27 mmol) y carbonato de cesio (12,37 g, 38,0 mmol). La reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 110 °C durante una noche y después se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró sobre celite. Los volátiles se retiraron a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 27-a en forma de un aceite de color beige.

Etapa 2: Compuesto 9

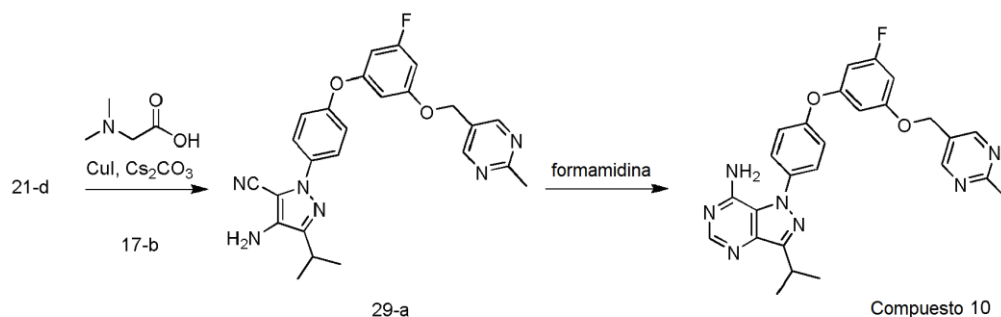
A una solución del intermedio 27-a (1,65 g, 3,56 mmol) en etanol (7,2 ml) se le añadió acetato de formamidina (741 mg, 6,93 mmol) y la reacción se agitó a 80 °C durante una noche y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron agua y acetato de etilo, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Los volátiles se retiraron a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el compuesto 9 en forma de un sólido de color blanco. El compuesto 9 se disolvió en metanol, la solución se acidificó con HCl 1 N en MeOH, se formó un precipitado y se recogió por filtración para proporcionar el compuesto 9·2HCl en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+H = 491,1

Síntesis del Compuesto 11:**Esquema 28****Etapa 1: Intermedio 28-a**

A una solución del intermedio 21-d (491 mg, 2,03 mmol) en 1,4-dioxano (2,7 ml) se le añadieron el intermedio 16-b (600 mg, 2,03 mmol), N,N-dimetilglicina (418 mg, 4,05 mmol), yoduro de cobre (I) (255 mg, 1,33 mmol) y carbonato de cesio (2,64 g, 8,10 mmol). La reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 110 °C durante una noche después se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró sobre celite. Los volátiles se retiraron a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 28-a en forma de una espuma de color beige.

Etapla 2: Compuesto 11

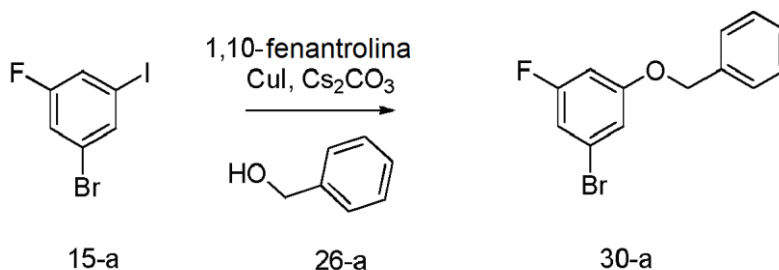
A una solución del intermedio 28-a (510 mg, 1,11 mmol) en metanol (11,1 ml) se le añadió acetato de formamidina (1,16 g, 11,15 mmol), la reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche y los volátiles se retiraron a presión reducida. La purificación por cromatografía de fase inversa eluyendo con un gradiente de HCl acuoso al 0,1 %/metanol proporcionó el compuesto 11·2HCl en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+H = 485,2

Síntesis del Compuesto 10:**Etapla 1: Intermedio 29-a**

A una solución del intermedio 21-d (2,0 g, 8,26 mmol) en 1,4-dioxano (11,0 ml) se le añadieron el intermedio 17-b (2,45 g, 8,26 mmol), N,N-dimetilglicina (1,7 g, 16,5 mmol), yoduro de cobre (I) (1,0 g, 5,45 mmol) y carbonato de cesio (10,76 g, 33,0 mmol). La reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 110 °C durante una noche después se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró sobre celite. Los volátiles se retiraron a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 29-a en forma de una espuma de color beige.

Etapla 2: Compuesto 10

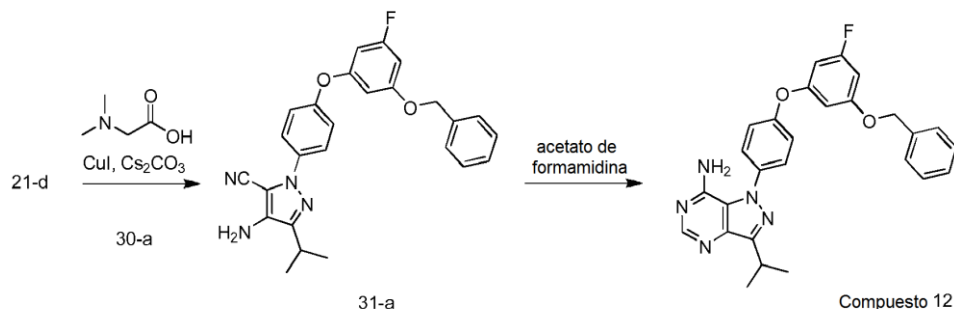
A una solución del intermedio 29-a (1,5 g, 3,27 mmol) en metanol (32,7 ml) se le añadió acetato de formamidina (3,41 g, 32,7 mmol) y la reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron agua y acetato de etilo, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Los volátiles se retiraron a presión reducida. Al residuo se le añadió metanol; se formó un precipitado y se recogió por filtración para proporcionar el compuesto 10 en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+H = 486,2

Síntesis del intermedio 30-a:

A una solución de 1-bromo-3-fluoro-5-yodobenceno 15-a (5,0 g, 16,62 mmol) en 1,4-dioxano (8,3 ml) se le añadieron alcohol bencílico 30-a (1,79 g, 16,62 mmol), 1,10-fenantrolina (599 mg, 3,32 mmol), yoduro de cobre (I) (316 mg,

1,66 mmol) y carbonato de cesio (7,58 g, 23,26 mmol). La reacción se agitó a 110 °C durante 2 días y después se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró sobre celite. Al filtrado se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, la capa orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 30-a en forma de un aceite de color beige.

Síntesis del Compuesto 12:



Esquema 31

10

Etapa 1: Intermedio 31-a

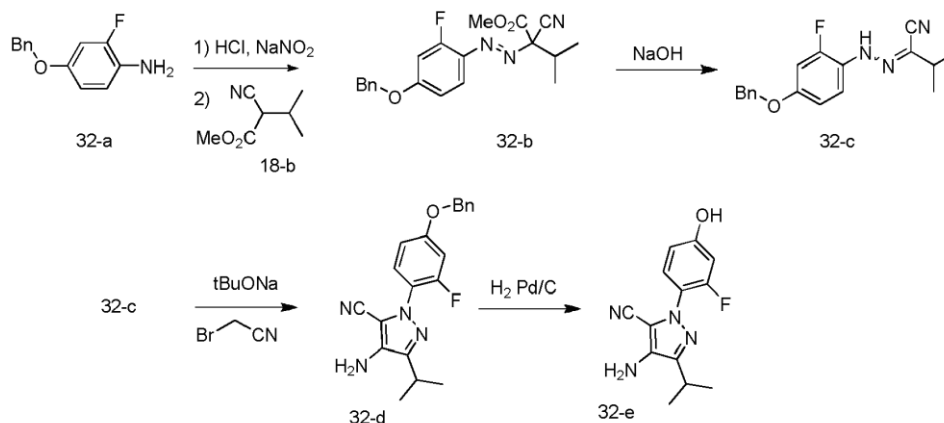
A una solución del intermedio 21-d (370 mg, 1,52 mmol) en 1,4-dioxano (11,0 ml) se le añadieron el intermedio 30-a (429 mg, 1,52 mmol), N,N-dimetilglicina (315 mg, 3,05 mmol), yoduro de cobre (I) (192 mg, 1,0 mmol) y carbonato de cesio (1,99 g, 6,11 mmol). La reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 110 °C durante una noche después se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró sobre celite. Los volátiles se retiraron a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 31-a en forma de una espuma de color beige.

20

Etapa 2: Compuesto 12

A una solución del intermedio 31-a (130 mg, 0,29 mmol) en metanol (0,5 ml) se le añadió acetato de formamidina (306 mg, 2,94 mmol) y la reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche y después se enfrió a temperatura ambiente. Los volátiles se retiraron a presión reducida. La purificación por cromatografía de fase inversa eluyendo con un gradiente de HCl acuoso al 0,1 %/metanol proporcionó el compuesto 12·HCl en forma de un sólido de color amarillo. MS (m/z) $M+H = 470,1$

25

Síntesis del intermedio 32-e:**Esquema 32****5 Etapa 1: Intermedio 32-b**

A una solución de 4-(benciloxi)-2-fluoroanilina 32-a (12,0 g, 47,3 mmol) en HCl 1 N (39,9 ml) se le añadió gota a gota una solución 1,0 M de nitrito sódico (55,2 ml, 55,2 mmol) en agua a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 1 hora, se filtró y después se añadió gota a gota a una solución enfriada con hielo del intermedio 18-b (5,56 g, 39,4 mmol) en etanol (10,6 ml) y agua (146,0 ml). El pH se mantuvo a 7 añadiendo en porciones acetato sódico. La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas y a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio 32-b en forma de un aceite de color beige.

Etapa 2: Intermedio 32-c

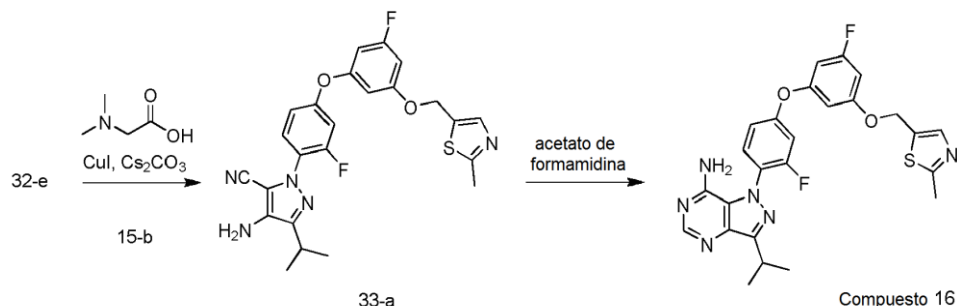
A una solución del intermedio 32-b (15,0 g, 40,6 mmol) en una mezcla 1:1 de 1,4-dioxano/agua (203,0 ml) enfriada a 0 °C se le añadió NaOH 10 N (81,0 ml, 812,0 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio 32-c en forma de un aceite de color beige.

Etapa 3: Intermedio 32-d

A una solución del intermedio 32-c (5,5 g, 17,6 mmol) en tBuOH (80 ml) a temperatura ambiente, se le añadió una solución 1,0 M de tBuOK en tBuOH (37,1 ml, 37,1 mmol). La reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y se añadió gota a gota bromoacetronitrilo (3,08 ml, 44,2 mmol). Después de completarse la adición, la reacción se agitó durante 3 horas más. Se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo, la capa orgánica se separó y la fase orgánica se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 32-d en forma de un aceite de color beige.

Etapa 4: Intermedio 32-e

A una solución del intermedio 32-d (1,0 g, 14,3 mmol) en acetato de etilo y agitada en una atmósfera de nitrógeno se le añadió Pd al 10 %/C (607 mg, 0,3 mmol). La mezcla de reacción se purgó con H₂ y se agitó durante 3 horas en 1 atm de hidrógeno. Después, la reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 32-e en forma de un sólido de color amarillo.

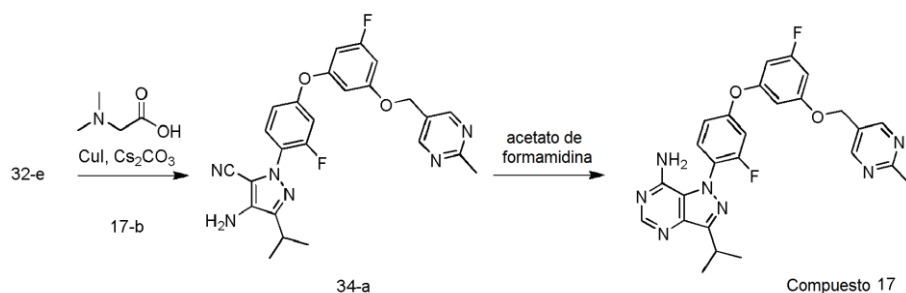
Síntesis del Compuesto 16:**Esquema 33****5 Etapa 1: Intermedio 33-a**

A una solución del intermedio 32-e (200 mg, 0,7 mmol) en 1,4-dioxano (1,0 ml) se le añadieron el intermedio 15-b (255 mg, 0,8 mmol), N,N-dimetilglicina (158 mg, 1,5 mmol), yoduro de cobre (I) (97 mg, 0,5 mmol) y carbonato de cesio (1,0 g, 3,1 mmol). La reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 110 °C durante 2 días y después se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró sobre celite. Los volátiles se retiraron a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 33-a en forma de una espuma de color beige.

Etapa 2: Compuesto 16

A una solución del intermedio 33-a (70 mg, 0,1 mmol) en isopropanol (10,0 ml) se le añadió acetato de formamidina (151 mg, 1,4 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante una noche y después se enfrió a temperatura ambiente.

Los volátiles se retiraron a presión reducida. La purificación por cromatografía de fase inversa eluyendo con un gradiente de HCl acuoso al 0,1 %/metanol proporcionó el compuesto 16·2HCl en forma de un sólido de color amarillo. MS (m/z) M+H = 509,1

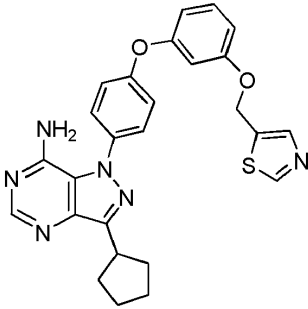
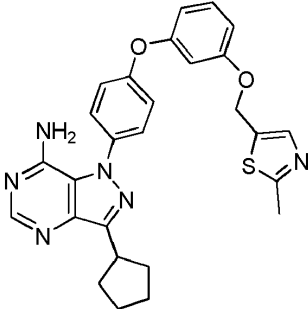
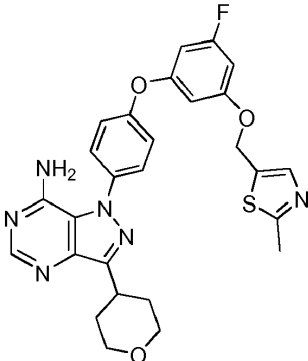
Síntesis del Compuesto 17:**Esquema 34****Etapa 1: Intermedio 34-a**

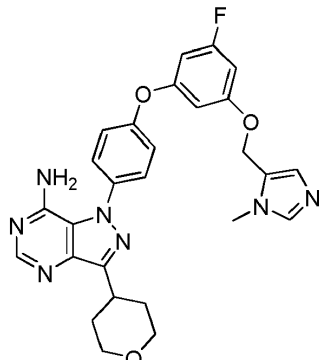
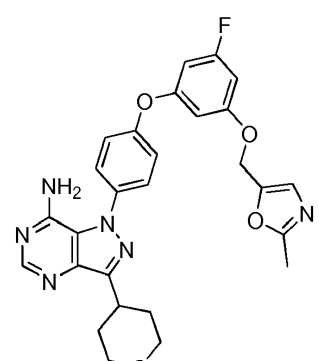
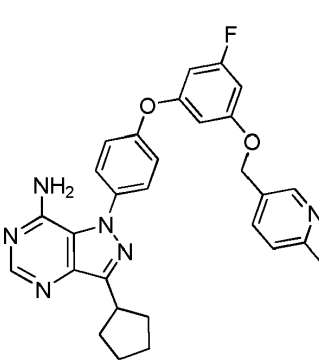
A una solución del intermedio 32-e (200 mg, 0,7 mmol) en 1,4-dioxano (1,0 ml) se le añadieron el intermedio 17-b (251 mg, 0,8 mmol), N,N-dimetilglicina (158 mg, 1,5 mmol), yoduro de cobre (I) (97 mg, 0,5 mmol) y carbonato de cesio (1,0 g, 3,1 mmol). La reacción se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 110 °C durante 2 días y después se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró sobre celite. Los volátiles se retiraron a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 34-a en forma de una espuma de color beige.

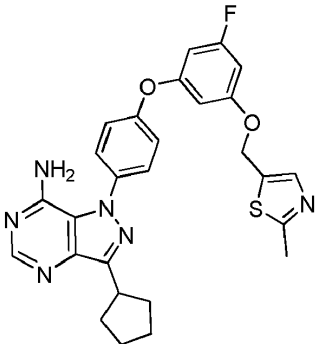
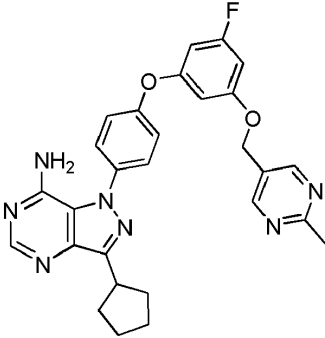
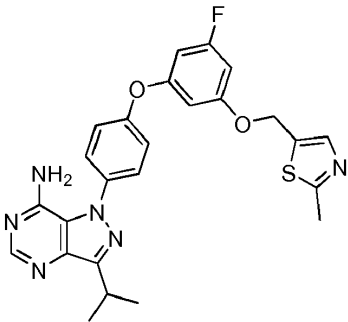
Etapa 2: Compuesto 17

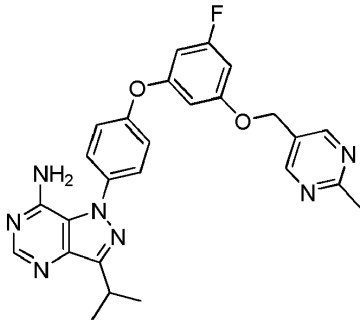
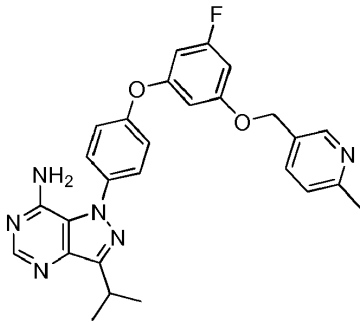
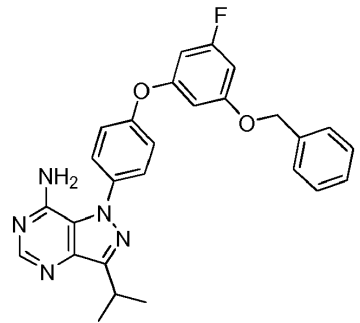
A una solución del intermedio 34-a (35 mg, 0,07 mmol) en isopropanol (10,0 ml) se le añadió acetato de formamidina (76 mg, 0,7 mmol) y la reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche y después se enfrió a temperatura ambiente. Los volátiles se retiraron a presión reducida. La purificación por cromatografía de fase inversa eluyendo con un gradiente de HCl acuoso al 0,1 %/metanol proporcionó el compuesto 17·2HCl en forma de un sólido 5 de color amarillo. MS (m/z) M+H = 504,1

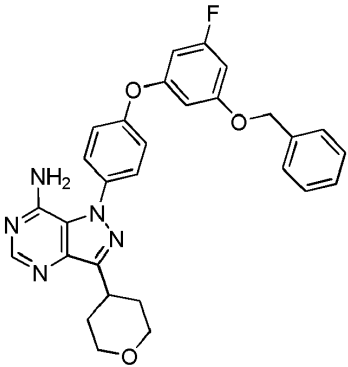
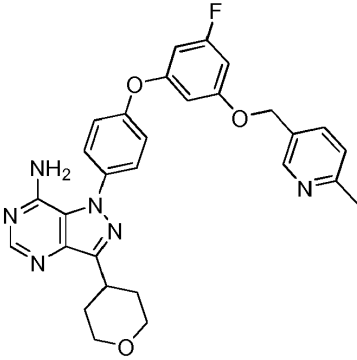
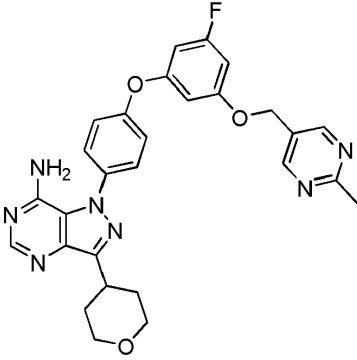
Tabla 1: Compuestos ejemplares de Fórmula 1

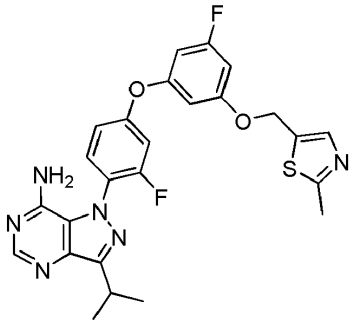
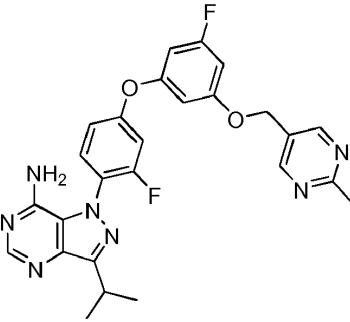
Compuesto	Estructura	MS (m/z)
1		$[M+H]^+ = 485,2$
2		$[M+H]^+ = 499,2$
3		$[M+H]^+ = 533,1$

Compuesto	Estructura	MS (m/z)
4		$[M+H]^+ = 516,2$
5		$[M+H]^+ = 517,2$
6		$[M+H]^+ = 511,2$

Compuesto	Estructura	MS (m/z)
7		$[M+H]^+ = 517,1$
8		$[M+H]^+ = 512,1$
9		$[M+H]^+ = 491,1$

Compuesto	Estructura	MS (m/z)
10		$[M+H]^+ = 486,2$
11		$[M+H]^+ = 485,2$
12		$[M+H]^+ = 470,1$

Compuesto	Estructura	MS (m/z)
13		$[M+H]^+ = 512,1$
14		$[M+H]^+ = 527,2$
15		$[M+H]^+ = 528,1$

Compuesto	Estructura	MS (m/z)
16		$[M+H]^+ = 509,1$
17		$[M+H]^+ = 504,1$

Unión a cinasa

Ensayo de inhibición de cinasa Btk

5 Los ensayos de cinasa basados en polarización de fluorescencia se realizaron en un formato de placa de 384 pocillos usando tirosina cinasa agammaglobulinemia de Bruton (Btk) de longitud completa humana recombinante etiquetada con histamina y un protocolo modificado del ensayo de fluoresceína verde KinEASE™ FP suministrado por Millipore. Se realizaron reacciones de cinasa a temperatura ambiente durante 60 minutos en presencia de 250 μ M de sustrato, ATP 10 μ M y concentraciones variables en el artículo de ensayo. La reacción se detuvo con los reactivos de detección de EDTA/cinasa y la polarización se midió en un instrumento Tecan 500. A partir de la curva dosis-respuesta obtenida, se calculó la CI_{50} utilizando Graph Pad Prism® utilizando una curva de ajuste no lineal. La K_m para ATP en cada enzima se determinó experimentalmente y los valores de K_i se calcularon usando la ecuación de Cheng-Prusoff (véase: Cheng Y, Prusoff WH. (1973) Relationship between the inhibition constant (K_i) and the concentration of inhibitor which causes 50 per cent inhibition (I_{50}) of an enzymatic reaction". Biochem Pharmacol 22 (23): 3099-108).

Los valores de k_i se notifican en las Tablas 2:

Tabla 2: Inhibición de Btk

Compuesto	k_i (nM)
1	a
2	a
3	a

Compuesto	k _i (nM)
4	a
5	a
6	a
7	a
8	a
9	a
10	a
11	a
12	a
13	a
14	a
15	a
16	-
17	-

a - Ki <100 nM; b - 100 nM<Ki<1000 nM, c - ki>1000 nM

Ensayo de proliferación de células esplénicas

- 5 Los esplenocitos se obtuvieron de ratones CD1 macho de 6 semanas de edad (Charles River Laboratories Inc.). Los bazos de ratón se alteraron manualmente en PBS y se filtraron utilizando un filtro de células de 70 µm seguido de lisis de glóbulos rojos de cloruro de amonio. Las células se lavaron, se resuspendieron en medio esplenocítico (HyClone RPMI complementado con FBS al 10 % inactivado por calor, aminoácidos no esenciales 0,5 x, HEPES 10 mM, mercaptoetanol beta 50 µM) y se incubaron a 37 °C, CO₂ al 5 % durante 2 h para retirar las células adherentes.
- 10 Las células en suspensión se sembraron en placas de 96 pocillos a 50.000 células por pocillo y se incubaron a 37 °C, CO₂ al 5 % durante 1 h. Los esplenocitos se trataron previamente por triplicado con 10.000 nM de curvas de compuestos de Fórmula 1 durante 1 h, seguido de estimulación de la proliferación de linfocitos B con 2,5 µg/ml de anti-IgM F(ab')₂ (Jackson ImmunoResearch) durante 72 h. La proliferación celular se midió mediante el ensayo
- 15 luminescente Cell Titer-Glo (Promega). Se calcularon los valores de CE₅₀ (50 % de proliferación en presencia del compuesto en comparación con los controles tratados con vehículo) a partir de curvas del compuesto de dosis-respuesta usando el software GraphPad Prism.

Los valores de CE₅₀ se notifican en la Tabla 3:

20

Tabla 3: Inhibición de proliferación de células esplénicas

Compuesto	CE ₅₀ (nM)
1	a
2	a
3	a
4	a

Compuesto	CE ₅₀ (nM)
5	a
6	a
7	a
8	a
9	a
10	a
11	a
12	a
13	a
14	a
15	-
16	-
17	-

a - CE₅₀<100 nM; b - 100 nM<CE₅₀<1000 nM, c - CE₅₀>1000 nM

Métodos: Ratón Arthus

5

Se realizaron estudios de ratón Arthus según se notifica en Braselmann S, Taylor V, Zhao H, Wang S, Sylvain C, Baluom M, Qu K, Herlaar E, Lau A, Young C, Wong BR, Lovell S, Sun T, Park G, Argade A, Jurcevic S, Pine P, Singh R, Grossbard EB, Payan DG, Masuda ES: R406 an orally available spleen tyrosine kinase inhibitor blocks fc receptor signaling and reduces immune-complex mediated inflammation. J Pharmacol Exp Ther, 2006, 319: 998-1008.

10

En resumen, los ratones Balb/c hembras (6-7 semanas a la llegada) se habituaron a la instalación de animales durante al menos 4 días. El día del experimento, los animales se trataron previamente (t = menos 1 h) con el compuesto o el vehículo en solitario por sonda gástrica (PO). A t = 0, a los animales se les inyectó por vía intravenosa (IV, 0,1 ml/ratón) con solución salina que contenía ovoalbúmina de pollo y azul de Evan (10 mg/ml de cada uno). Diez minutos más tarde (t = 10 min), los animales se anestesiaron con isoflurano, se afeitó la superficie dorsal y se inyectó por vía intradérmica un anticuerpo de ovoalbúmina de conejo anti-pollo en el lado derecho del animal (25 µg en 30 µl). A continuación, se inyectó la misma cantidad de anticuerpo de control de isotipo en el lado izquierdo.

20

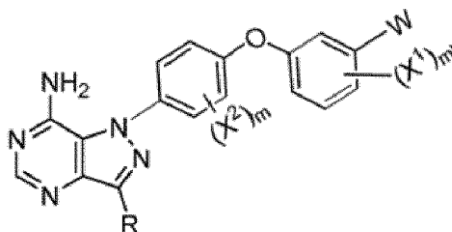
A continuación, los animales fueron devueltos a su jaula de origen y se recogieron punzonados de piel (8 mm) de cada sitio de inyección cuatro horas más tarde. Las muestras se colocaron en 1 ml de formamida durante una noche a 80 grados C (1 biopsia de piel por 1 ml formamida en un tubo de vidrio). La cantidad de azul de Evan en la solución de formamida se evaluó entonces mediante espectrofotometría (630 nm) como medida de extravasación de suero en la dermis.

25

Los compuestos 9 y 10 demostraron eficacia cuando se administraron por vía oral a 30 mg/kg.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la Fórmula 1:



Fórmula 1

5 en la que

R se selecciona del grupo que consiste en:

- 10 1) hidrógeno,
2) alquilo,
3) heteroalquilo,
4) carbociclilo,
5) heterociclilo;

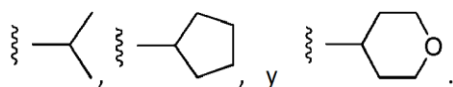
15 en la que el alquilo, heteroalquilo, carbociclilo y heterociclilo pueden estar sustituidos adicionalmente; y
X¹ y X² se seleccionan independientemente entre hidrógeno y halógeno;
n es un número entero de 0 a 2;
m es un número entero de 0 a 2;
20 m' es un número entero de 0 a 2;
W se selecciona independientemente entre:

- 25 1) halógeno,
2) aralquilo,
3) heteroaralquilo,
4) -OR³,
5) -OC(O)R⁴,
6) -OC(O)NR⁵R⁶,
7) -CH₂O-R⁴,
8) -NR⁵R⁶,
9) -NR²C(O)R⁴,
10) -NR²S(O)_nR⁴,
11) -NR²C(O)NR⁵R⁶; y

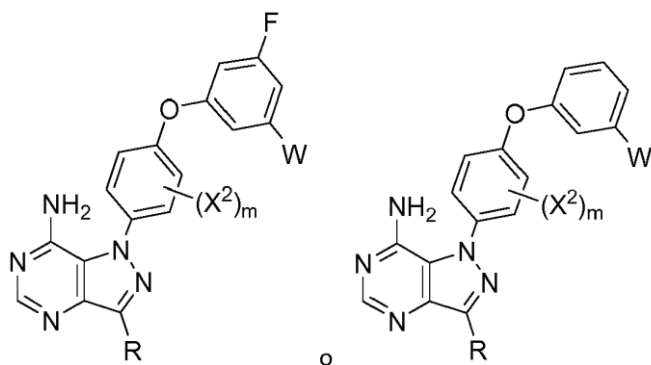
35 en la que el aralquilo y heteroaralquilo pueden estar sustituidos adicionalmente;
R² se selecciona entre hidrógeno o alquilo;
R³ se selecciona entre alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo,
aralquilo o heteroaralquilo sustituido o sin sustituir;
R⁴ se selecciona entre alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo
40 sustituido o sin sustituir;
R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo,
carbociclilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo o R⁵ y R⁶ pueden condensarse para formar un sistema anular
heterociclilo de 3 a 8 miembros.

- 45 2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que W se selecciona entre -OR³ y R³ se
selecciona del grupo que consiste en aralquilo sustituido o sin sustituir, o heteroaralquilo sustituido o sin sustituir.

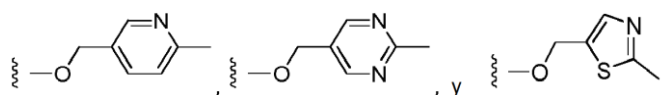
3. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R se selecciona del grupo que consiste en:



4. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la estructura

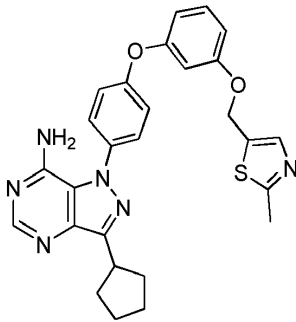
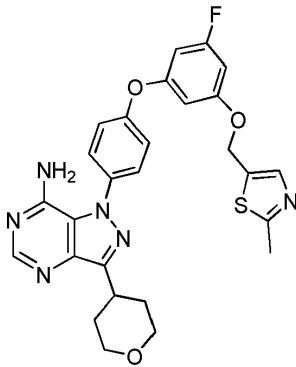
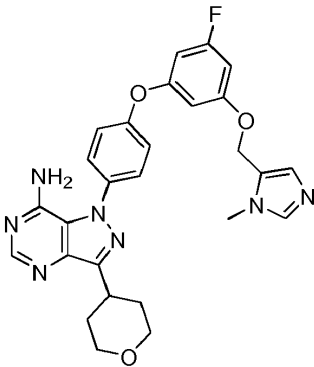


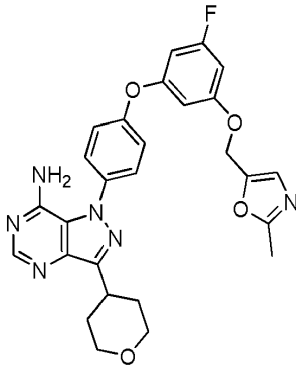
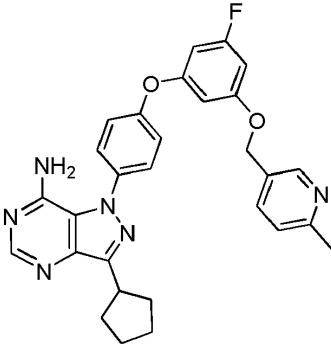
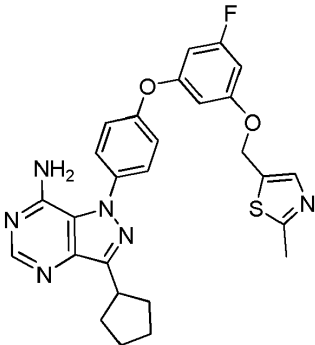
5. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que W se selecciona del grupo que consiste en

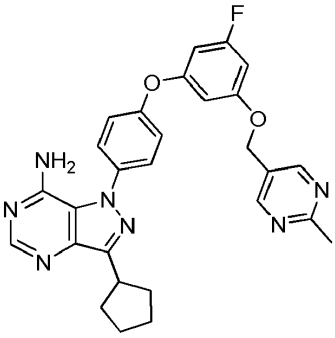
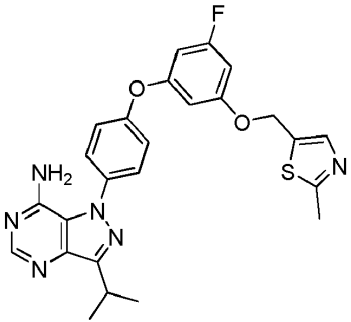
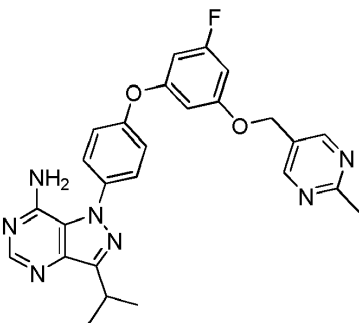
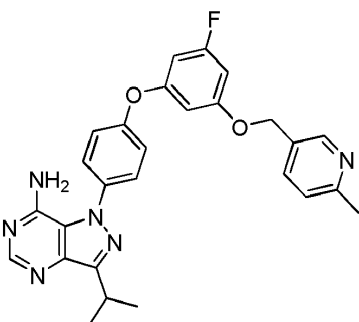


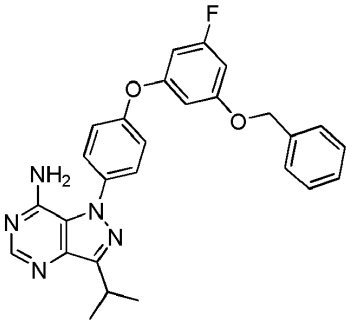
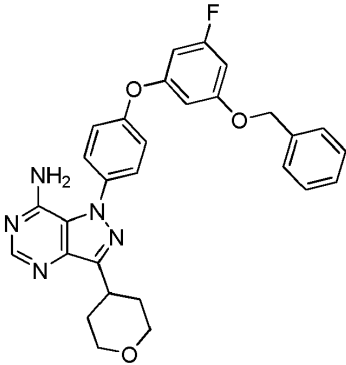
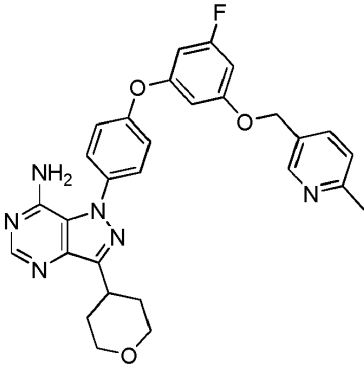
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

Compuesto	Estructura
1	

Compuesto	Estructura
2	
3	
4	

Compuesto	Estructura
5	
6	
7	

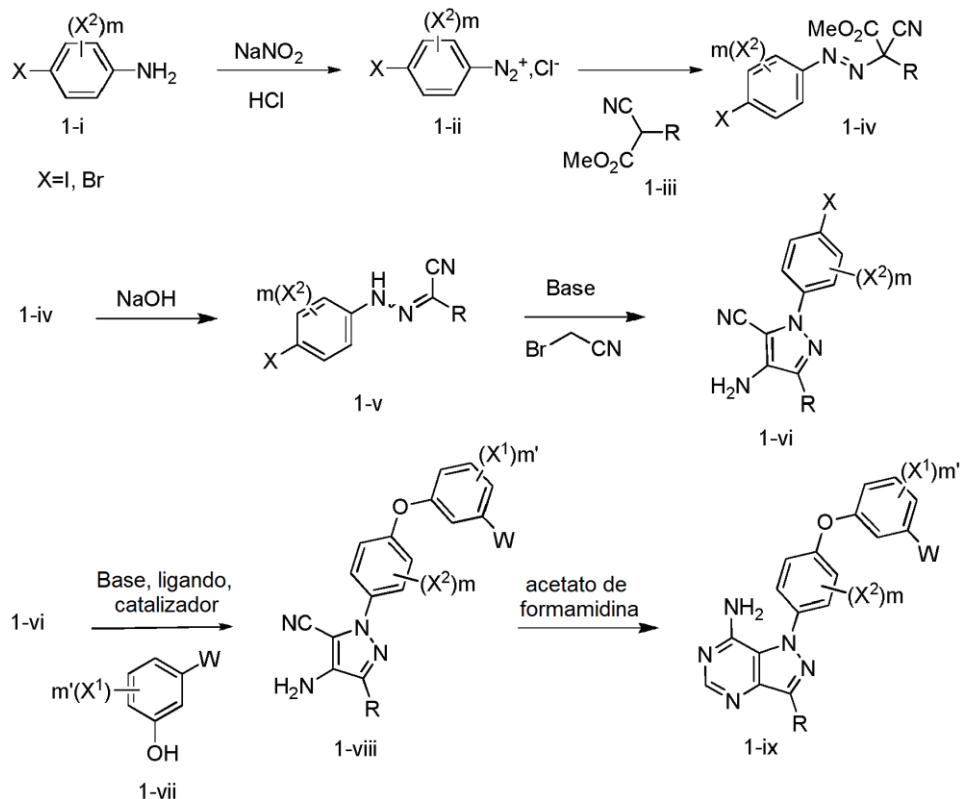
Compuesto	Estructura
8	
9	
10	
11	

Compuesto	Estructura
12	
13	
14	

Compuesto	Estructura
15	
16	
17	

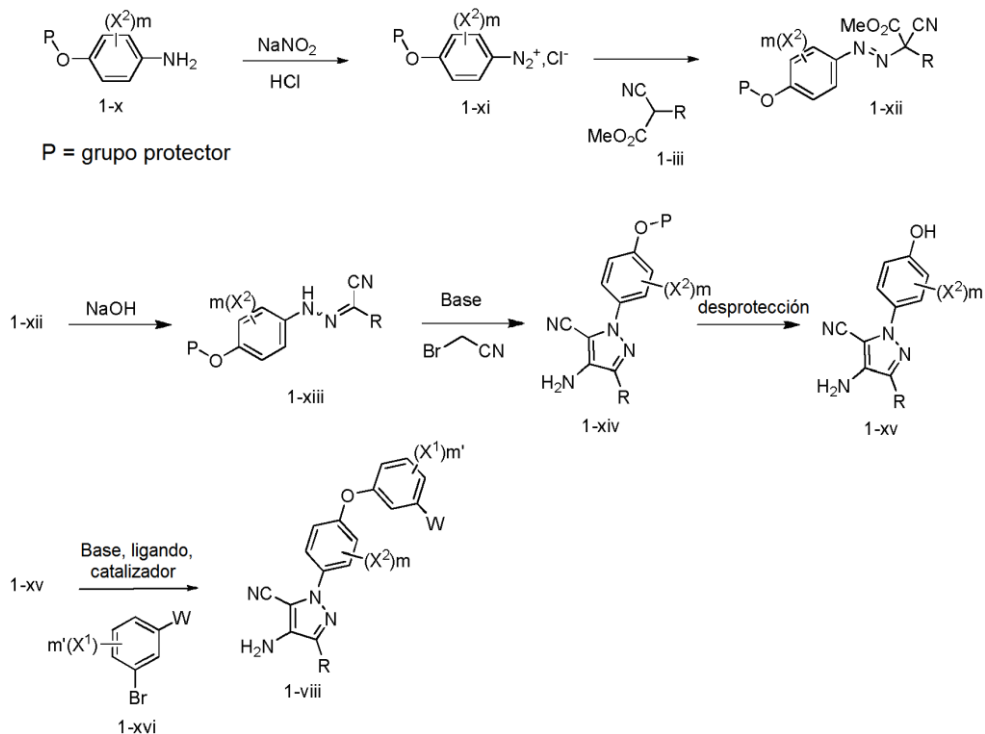
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

7. Un método de fabricación de un compuesto de Fórmula 1 de acuerdo con la reivindicación 1, teniendo
5 dicho método las siguientes etapas:



8. Un método de fabricación de un compuesto de Fórmula 1 de acuerdo con la reivindicación 1, teniendo dicho método las siguientes etapas:

5



9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 5 10. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección asociada con los miembros de la familia de cinasa Tec.
- 10 11. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección asociada con los miembros de la familia de cinasa Src.
12. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de una cualquiera de las
15 reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección asociada con cinasa Btk.
13. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento de cáncer, enfermedades inflamatorias y autoinmunes.
- 20 14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para uso en el tratamiento de tumores sólidos, neoplasias hematológicas, artritis, enfermedad de injerto contra huésped, lupus eritematoso, psoriasis, colitis, ileítis, esclerosis múltiple, uveítis, vasculopatía de la arteria coronaria, esclerosis sistémica, aterosclerosis, asma, rechazo de trasplante, alergia, dermatomiositis, pénfigo o proliferación de células cancerosas mediada por cSRC.
- 25 15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento o prevención de cáncer, un trastorno o patología, **caracterizados por** inflamación o proliferación de células cancerosas mediada por cSRC.