

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 738 416**

51 Int. Cl.:

C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.03.2015 PCT/EP2015/055228**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.09.2015 WO15140051**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.03.2015 E 15711451 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2019 EP 3119772**

54 Título: **Inhibidores heteroarílicos de SYK**

30 Prioridad:

19.03.2014 US 201461955487 P

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

22.01.2020

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
 GMBH (100.0%)
 Binger Strasse 173
 55216 Ingelheim am Rhein, DE**

72 Inventor/es:

**DAHMAN, GEORG;
 HOFFMANN, MATTHIAS;
 KLICIC, JASNA;
 LAMB, DAVID JAMES;
 MCCARTHY, CLIVE;
 NAPIER, SPENCER;
 PARRISH, KAREN;
 SCOTT, JOHN;
 SWANTEK FITZGERALD, JENNIFER L. y
 WALKER, EDWARD**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

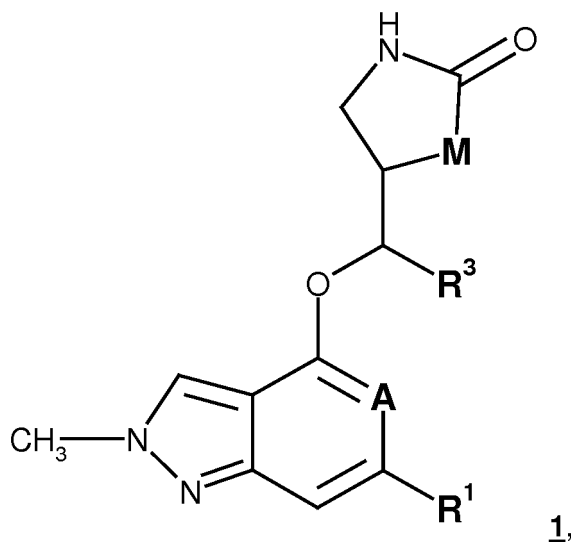
ES 2 738 416 T3

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

DESCRIPCIÓN

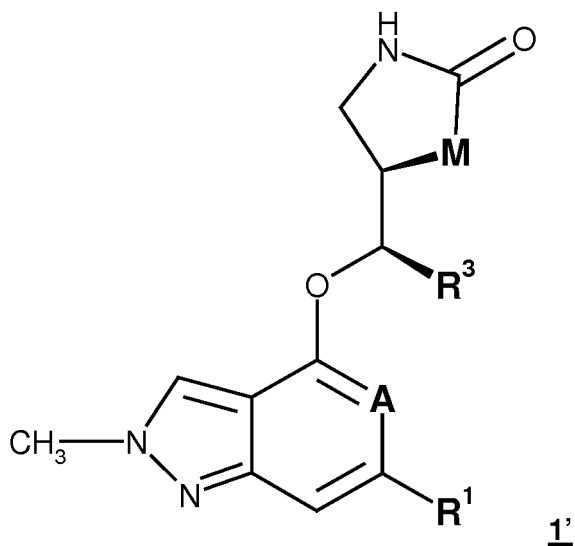
Inhibidores heteroarílicos de SYK

5 La invención se refiere a nuevos heteroarilos sustituidos de fórmula 1



o de fórmula 1'

10



en las que

15 A se selecciona del grupo que consiste en N y CH, y en las que

M, R³ y R¹ se definen como en la reivindicación 1. Además, la invención se refiere a los compuestos anteriores de fórmula 1 o de fórmula 1' para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en asma, EPOC, rinitis alérgica, dermatitis alérgica, lupus eritematoso, nefritis lúpica y artritis reumatoide.

20

1. Antecedentes de la invención

1.1 Inhibidores de SYK

25 La presente invención describe nuevos compuestos que inhiben la proteína quinasa Syk (tirosina quinasa del bazo), la preparación y formulación de los mismos, y su uso para preparar un medicamento.

Syk es una tirosina quinasa intracelular que tiene una importante función mediadora en la transducción de señales de diferentes receptores en los linfocitos B, mastocitos, monocitos, macrófagos, neutrófilos, linfocitos T, células

dendríticas y células epiteliales. Los receptores en los que Syk desempeña una función importante en la transducción de señales incluyen, por ejemplo, los receptores de IgE (FcεRI) e IgG (FcγR1) en mastocitos y linfocitos B, el receptor de linfocitos B (BCR) y el receptor de linfocitos T (TCR) en los linfocitos B y T, el receptor ICAM1 (ICAM1R) en las células epiteliales del tracto respiratorio, el receptor DAP12 en los linfocitos citolíticos naturales, células dendríticas y osteoclastos, el receptor 1 de dectina en una subpoblación de linfocitos T auxiliares (linfocitos Th-17), así como los receptores de integrinas para las integrinas β1, β2 y β3 en neutrófilos, monocitos y macrófagos (Wong *et al.*; *Expert Opin. Investig. Drugs* (2004) 13(7), 743-762; Ulanova *et al.*; *Expert Opin. Ther. Target* (2005) 9(5); 901-921; Wang *et al.*; *J. Immunol.* (2006) 177, 6859-6870; Leib y Gut-Landmann *et al.*; *Nature Immunology* (2007) 8, 630-638; Slack *et al.*, *European J. Immunol.* (2007) 37, 1600-1612). Los procesos moleculares se describen mejor para la transducción de señales del FcεRI. En los mastocitos, la unión de IgE a FcεRI causa la reticulación de los receptores de IgE y el reclutamiento y la activación de Lyn (una tirosina quinasa de la familia Src). La Lyn activa fosforila los denominados motivos ITAM, que están presentes en muchos de los receptores mencionados anteriormente y, por lo tanto, generan sitios de unión para el dominio SH2 de Syk. Como resultado de la unión al motivo ITAM, Syk se activa y luego fosforila varios sustratos que son necesarios para la liberación de mediadores alérgicos e inflamatorios, tales como, por ejemplo, la histamina y β-hexosamidasas (βHA), así como para la síntesis de mediadores lipídicos, tales como, por ejemplo, las prostaglandinas y los leucotrienos.

En vista de su función central en diferentes vías de transducción de señales, Syk se ha analizado como una diana terapéutica para diferentes enfermedades, tales como, por ejemplo, rinitis alérgica, asma, enfermedades autoinmunitarias, artritis reumatoide, osteopenia, osteoporosis, EPOC y diversas leucemias y linfomas (Wong *et al.*; *Expert Opin. Investig. Drugs* (2004) 13(7), 743-762; Ulanova *et al.*; *Expert Opin. Ther. Target* (2005) 9(5); 901-921; Sigh y Masuda. *Annual Reports in Medicinal Chemistry* (2007) Vol 42; 379-391; Bajpai *et al.*; *Expert Opin. Investig. Drugs* (2008) Vol 15 (5); 641-659; Masuda y Schmitz; *PPT* (2008) Vol 21; 461-467; Riccaboni *et al.*, *Drug Discovery Today* (2010) Vol 00 (0); 517-530; Efremov y Luarenti, *Expert Opin Investig Drugs.* (2011) 20(5):623-36).

La rinitis alérgica y el asma son enfermedades asociadas con reacciones alérgicas y procesos inflamatorios que implican diferentes tipos de células, eosinófilos, linfocitos T y células dendríticas. Tras haberse producido la exposición a alérgenos, los receptores de inmunoglobulina de alta afinidad de IgE (FcεRI) e IgG (FcγR1) se activan e inducen la liberación de mediadores proinflamatorios y broncoconstrictores. Por lo tanto, un inhibidor de la actividad de la quinasa Syk debería poder inhibir estas etapas.

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmunitaria, en la que las estructuras de los huesos y los ligamentos que rodean las articulaciones se van destruyendo progresivamente. En la fisiopatología de la AR, los linfocitos B desempeñan un papel importante, como se ha demostrado, por ejemplo, mediante el uso terapéutico de rituximab, un anticuerpo que destruye los linfocitos B. Además de la función de Syk en la transducción de señales del BCR (que tras su estimulación también induce la liberación de mediadores proinflamatorios), Syk también desempeña un papel importante en la maduración y proliferación de los linfocitos B (Cheng *et al.* *Nature* (1995) 378, 303-306, Cornall *et al.*, *PNAS* (2000) 97(4), 1713-1718). Un inhibidor de la actividad de la quinasa Syk puede ofrecer, por tanto, una opción terapéutica para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias tales como la AR y enfermedades con un aumento de la proliferación de los linfocitos B, tales como, por ejemplo, linfomas de linfocitos B.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por un deterioro sucesivo de la función pulmonar y por la inflamación crónica de las vías respiratorias, que es iniciada y producida por sustancias nocivas de todo tipo y que contribuye al mantenimiento del curso de la enfermedad. A nivel celular, en la EPOC, hay, en particular, una multiplicación de los linfocitos T, neutrófilos, granulocitos y macrófagos. En particular, hay un aumento en el número de linfocitos positivos en CD8, que está directamente relacionado con el deterioro de la función pulmonar. Otra característica de la EPOC es el deterioro agudo de la función pulmonar (agravamientos), caracterizado por infecciones víricas (por ejemplo, rinovirus) o bacterianas (por ejemplo, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*).

En vista de la función proinflamatoria de Syk en los macrófagos, linfocitos T y neutrófilos como se ha descrito anteriormente (véase: Wong *et al.*; *Expert Opin. Investig. Drugs* (2004) 13(7), 743-762; y referencias citadas en dicho documento), un inhibidor de la actividad de la quinasa Syk podría ser un nuevo enfoque terapéutico para el tratamiento de los procesos inflamatorios que subyacen a la EPOC. También se ha demostrado que Syk, en las células epiteliales del tracto respiratorio, participa en la captación mediada por ICAM1R y la posterior replicación del rinovirus, y que un ARNip contra Syk bloquea estas etapas (Wang *et al.*; *J. Immunol.* (2006) 177, 6859-6870; Lau *et al.*; *J. Immunol.* (2008) 180, 870-880). Por tanto, también se podría usar un inhibidor de la actividad de la quinasa Syk terapéuticamente en los agravamientos causados por los rinovirus.

Varios estudios sugieren que Syk participa en la transformación maligna de los linfocitos (resumido en Sigh y Masuda, *Annual Reports in Medicinal Chemistry* (2007) Vol. 42; 379-391). Una proteína de fusión TEL-Syk con una actividad constitutiva de Syk transformó los linfocitos B de un paciente con síndrome mielodisplásico, se aisló una proteína de fusión constitutivamente activa ITK-Syk de pacientes con linfomas de linfocitos T periféricos (PTCL). Por otra parte, se encontró Syk constitutivamente activa en células de linfoma de linfocitos B de pacientes, en especial, en la leucemia linfoblástica aguda de linaje B (B-ALL), linfoma folicular (FL), linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL), linfomas de células del manto y linfomas no Hodgkin de linfocitos B (LNH), así como en la leucemia mieloide aguda (LMA).

Basándose en estos datos, parece que Syk es un proto-oncogén en células hematopoyéticas y representa una posible diana para el tratamiento de ciertas leucemias y linfomas.

La púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) es una enfermedad autoinmunitaria en la que autoanticuerpos IgG contra antígenos presentes en las plaquetas se unen y destruyen las plaquetas. Los pacientes con PTI tienen un aclaramiento acelerado de las plaquetas recubiertas con IgG en circulación a través de los macrófagos del bazo y del hígado. En vista de la función mediada por FcγR proinflamatoria de Syk en los macrófagos, se considera que un inhibidor de Syk tiene un beneficio terapéutico en las citopenias mediadas por FcγR como la PTI. De hecho, el inhibidor de Syk R788 (R406) mejoró los recuentos de plaquetas en un estudio sin ocultación, de un solo centro, en pacientes con PTI (Podolanczuk *et al*; *Blood* (2009) 113, 3154-3169).

El penfigoide buloso (Ujii *et al. Journal of Dermatology* 2010; 37: 194-204) es una enfermedad cutánea crónica, autoinmunitaria, subepidérmica y con ampollas, que rara vez afecta a las membranas mucosas. El penfigoide buloso se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos de inmunoglobulina G (IgG) específicos de los antígenos del penfigoide buloso hemidesmosómicos BP230 (BPAg1) y BP180 (BPAg2). El penfigo vulgar (Venugopal *et al. Dermatol. Clin.* 2011; 29:373-80) es una enfermedad crónica con formación de ampollas en la piel con lesiones en la piel que rara vez son pruríticas, pero que suelen ser dolorosas. El penfigo vulgar es una enfermedad autoinmunitaria causada por autoanticuerpos IgG dirigidos tanto contra la desmogleína 1 como la desmogleína 3, que produce la pérdida de cohesión entre los queratinocitos de la epidermis. Se caracteriza por extensas ampollas flácidas y erosiones mucocutáneas. En ambas enfermedades, los autoanticuerpos IgG se unen al receptor Fc gamma (Fcγ), y activan Fcγ y la señalización cadena abajo a través de la quinasa Syk. Por tanto, se podría usar terapéuticamente un inhibidor de la actividad de la quinasa Syk que bloquea la señalización cadena abajo de FcRγ para tratar a los pacientes con penfigoide buloso y penfigo vulgar.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmunitaria crónica que puede afectar básicamente a cualquier órgano del cuerpo. Se caracteriza por una inflamación multisistémica del sistema microvascular y la presencia de autoanticuerpos. Los ratones deficientes en FcγR están protegidos de varios aspectos del LES en modelos preclínicos relacionados con la enfermedad, lo que sugiere que un inhibidor de Syk puede tener un beneficio terapéutico en el LES en vista de la función mediada por FcγR proinflamatoria de Syk en diversas células.

1.2 Técnica anterior

Las 1,6-naftiridinas se conocen como inhibidores de SYK. Por ejemplo, las patentes de EE. UU. n.º US 3.928.367, US 4.017.500, US 4.115.395 y US 4.260.759 describen 5-amino-1,6-naftiridinas con actividad antifúngica y antibacteriana. Además, el documento WO 9918077 describe 5-piperazinil-1,6-naftiridinas como antagonistas de la serotonina. Es más, la patente de EE.UU. n.º 7.321.041 describe 1,6-naftiridinas sustituidas como inhibidores de SYK, sin embargo, estas 1,6-naftiridinas tienen un patrón de sustitución completamente diferente de los compuestos de acuerdo con la invención. También el documento WO 2011092128 desvela 1,6-naftiridinas que están sustituidas en las posiciones 5 y 7.

En los documentos WO 2012/167733, WO 2012/167423 y WO 2012/123312 se han desvelado otros derivados de naftiridina, tales como pirido[3,4-*b*]pirazinas, que también estaban sustituidos en la posición 5 y en la posición 7, como inhibidores de SYK.

Además, el documento WO 01/83485 desvela imidazopirimidinas y triazolopirimidinas sustituidas como inhibidores de SYK, mientras que el documento WO 2008/113469 desvela imidazo- y triazolopirimidinas sustituidas como inhibidores de GSK 3β.

También las quinolonas son conocidas como inhibidores de SYK. Por ejemplo, los documentos WO 2006038041 y WO 2013014060 desvelan compuestos de quinolina que están sustituidos en las posiciones 5 y 7, sin embargo, el patrón de sustitución, en particular, en la posición 7, es completamente diferente del de los compuestos de fórmula 1 de la presente invención.

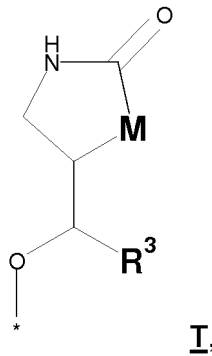
Asimismo, el documento WO 2015/017610A1 (publicado el 5 de febrero de 2015) desvela inhibidores de SYK estructuralmente similares, en los que el átomo del anillo de la posición 2 es obligatoriamente C sustituido por R² (sin embargo, en los compuestos de la presente solicitud el átomo del anillo de la posición 2 es obligatoriamente N sustituido por metilo). Por consiguiente, los compuestos del documento WO 2015/017610A1 son estructuralmente similares, pero no se solapan con los compuestos de la presente solicitud. Funcionalmente, los compuestos de la presente solicitud muestran una buena selectividad hacia SYK.

Sorprendentemente, ahora se ha encontrado que los compuestos de fórmulas 1 y 1' y, en particular, los compuestos de fórmulas 1a, 1a', 1c, 1c', son particularmente adecuados para el tratamiento de afecciones respiratorias, enfermedades alérgicas, osteoporosis, gastroenteropatías, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias y enfermedades del sistema nervioso central o periférico, en particular, para el tratamiento del asma, rinitis alérgica, artritis reumatoide, dermatitis alérgica, lupus eritematoso (LES) y EPOC, en particular, porque todos estos compuestos de la presente invención muestran las siguientes capacidades deseadas:

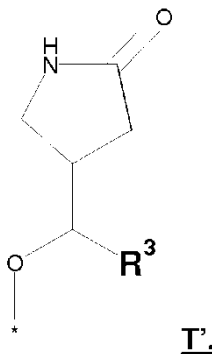
- alta inhibición de SYK (reflejada por valores "bajos" de CI_{50} con respecto a la inhibición de SYK)
 - muy baja inhibición de la quinasa Aurora B (reflejada por valores "altos" de CI_{50} con respecto a la inhibición de AURB)
- 5
- baja inhibición de la quinasa FLT-3 (reflejada por valores "altos" de CI_{50} con respecto a la inhibición de FLT-3)
 - baja inhibición de la quinasa GSK3 β (reflejada por valores "altos" de CI_{50} con respecto a la inhibición de GSK3 β).

10 Esto fue completamente sorprendente para un experto en la materia, ya que los compuestos de fórmula 1 y 1' de la presente invención tienen varias diferencias estructurales significativas en comparación con los compuestos de la técnica anterior conocidos previamente. Por ejemplo, los compuestos de fórmula 1 y 1' de la presente invención difieren de las 1,6 naftiridinas, quinolonas, pirido[3,4-*b*]pirazinas, imidazopirimidinas y triazolopirimidinas conocidas anteriormente en que combinan las siguientes características:

- 15
- todos ellos poseen diversas modificaciones del núcleo en el sistema de anillo heteroaromático bicíclico central (por ejemplo, modificaciones del núcleo que dan lugar a benzopirazoles, etc.)
 - que todos tienen una sustitución del grupo metilo unida a la posición E en la fórmula 1 y/o 1', y
 - que todos poseen un resto de fórmula I

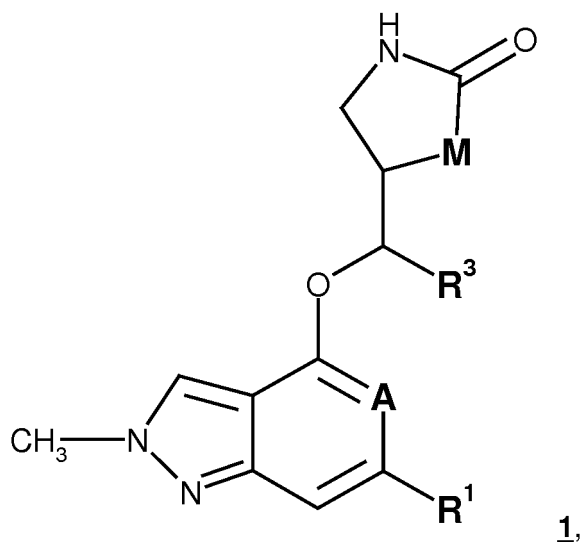


20 Preferentemente, un resto de fórmula T'



25 2. Descripción de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula 1

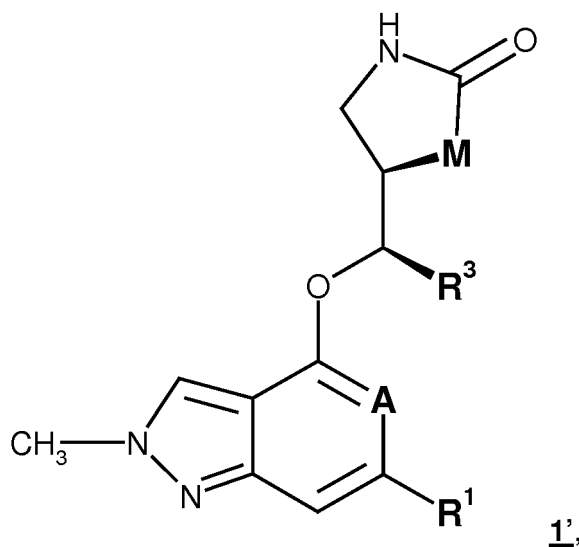


en la que

- 5 A se selecciona del grupo que consiste en N y CH
y en la que
- M se selecciona del grupo que consiste en -CH₂-, -O-, -NH- y -N(alquilo C₁₋₄)-;
- 10 R³ se selecciona del grupo que consiste en metilo y etilo;
- R¹ se selecciona del grupo que consiste en
- 15 arilo C₆₋₁₀, Het y Hetarilo;
que está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes Z,
por lo que cada Z es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en
- 20 -OH, oxo, -CN, halógeno, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo de tres a siete elementos, Het,
Hetarilo, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(alquilen C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -O-Het,
que está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes X,
- 25 por lo que cada X se selecciona del grupo que consiste en halógeno, -OH, oxo, -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -
haloalquilo C₁₋₄, -O-(alquilen C₁₋₄)-Het, Het, Hetarilo, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂,
- 30 por lo que el sustituyente X está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes de un grupo
seleccionado de oxo, -OH, halógeno y alquilo C₁₋₃,
- y en las que
- Het se selecciona del grupo que consiste en
- 35 un heterociclo monocíclico de cinco a seis elementos con 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, seleccionados cada uno
independientemente entre sí de N, S y O,
- un heterociclo bicíclico de nueve a once elementos con 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, seleccionados cada uno
independientemente entre sí de N, S y O;
- 40 Hetarilo se selecciona del grupo que consiste en
- un heteroaromático monocíclico de cinco a seis elementos con 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, seleccionados cada uno
independientemente entre sí de N, S y O;
- 45 un heteroaromático bicíclico de nueve a once elementos con 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, seleccionados cada uno
independientemente entre sí de N, S y O;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados anteriormente.

5 Una realización preferida de la presente invención se refiere a los compuestos anteriormente mencionados de fórmula 1'



10 en la que los restos A, Het, Heterilo, R¹ y R³ se definen como se ha mencionado anteriormente, y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados anteriormente.

En una realización preferida adicional, la presente invención se refiere a los compuestos mencionados anteriormente de fórmula 1 o de fórmula 1', en las que

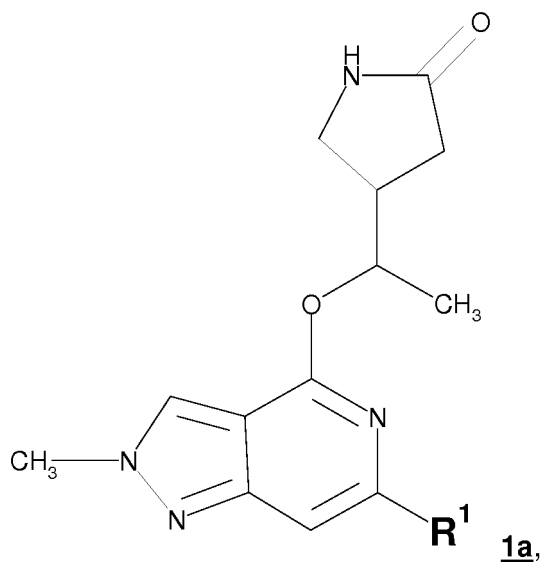
15 M es -CH₂-
y en las que
R³ es metilo,
y en las que
R¹

20 se selecciona del grupo que consiste en
fenilo, Het y Heterilo;

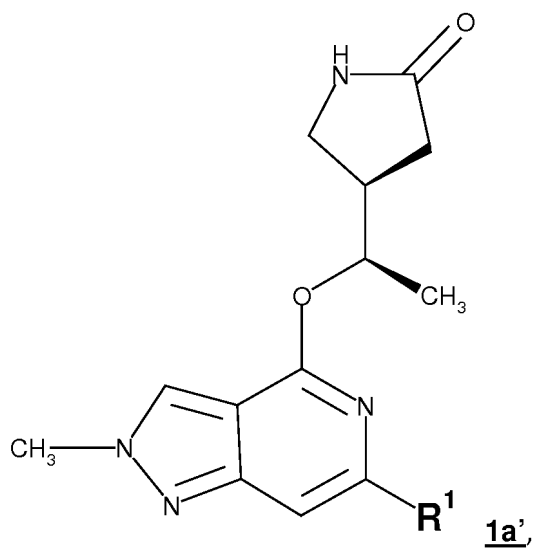
que está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes Z,
por lo que cada Z es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en
-OH, oxo, -CN, halógeno, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo de tres a siete elementos, Het,
Heterilo, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(alquilen C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -O-Het,
25 que está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes X,
por lo que cada X se selecciona del grupo que consiste en halógeno, oxo, -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -haloalquilo C₁₋₄,
-O-(alquilen C₁₋₄)-Het, Het, Heterilo, -NH₂,

30 por lo que el sustituyente X está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes de un grupo
seleccionado de oxo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo y *terc*-butilo,
y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados anteriormente.

En otra realización preferida, la presente invención se refiere a los compuestos mencionados anteriormente de fórmula 1a



o de fórmula 1a'.



5

en las que

- 10 R¹ se selecciona del grupo que consiste en
 fenilo, Het y Heterilo;
 que está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes Z,
 15 por lo que cada Z es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en
 -OH, oxo, -CN, halógeno, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo de tres a siete elementos, Het,
 Heterilo, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(alquilen C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -O-Het,
 20 que está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes X,
 por lo que cada X se selecciona del grupo que consiste en halógeno, oxo, -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -haloalquilo
 C₁₋₄, -O-(alquilen C₁₋₄)-Het, Het, Heterilo, -NH₂,
 25 por lo que el sustituyente X está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes de un grupo
 seleccionado de oxo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo y *terc*-butilo,
 y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados anteriormente.

En una realización preferida adicional, la invención se refiere a compuestos de fórmula 1a o de fórmula 1a' mencionadas anteriormente, en las que R¹ es

- 5 A) bien seleccionado del grupo que consiste en Het y Hetarilo;
que está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes Z,
por que cada Z es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH, oxo, -CN, halógeno, -alquilo C₁₋₆,
-O-alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo de tres a siete elementos, Het, Hetarilo, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -
10 CO-NH₂, -(alquilen C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -O-Het,
que está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes X,
por lo que cada X se selecciona del grupo que consiste en halógeno, oxo, -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -haloalquilo
C₁₋₄, -O-(alquilen C₁₋₄)-Het, Het, Hetarilo, -NH₂,
por lo que el sustituyente X está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes de un grupo
15 seleccionado de oxo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo y *terc*-butilo,
o las que R¹ es
b) fenilo,
que está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes Z,
por lo que cada Z es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -CN, halógeno, -alquilo C₁₋₆, -(alquilen
C₁₋₃)-Hetarilo, -(alquilen C₁₋₃)-Het, -haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo de tres a siete elementos, Het, Hetarilo,
20 que está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes X,
por lo que cada X se selecciona del grupo que consiste en halógeno, oxo y -alquilo C₁₋₄,
y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados anteriormente.

En otra realización preferida, la invención se refiere a compuestos de fórmula 1a o de fórmula 1a' mencionadas
25 anteriormente, en las que

R¹
es bien

- 30 un heteroaromático monocíclico de cinco a seis elementos con 1, 2 o 3 heteroátomos, seleccionados cada uno
independientemente entre sí del grupo que consiste en N, O y S,
o un heteroaromático bicíclico de 9 a 11 elementos con 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, seleccionados cada uno
independientemente entre sí del grupo que consiste en N, O y S,

- en las que este resto R¹ está unido a la molécula restante a través de un átomo de C o a través de un átomo de N, y
35 está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes Z,
por que cada Z es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH, oxo, -CN, halógeno, -metilo, -etilo, *n*-
propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, -O-alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo de tres a siete elementos,
Het, Hetarilo, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(alquilen C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -O-Het,
40 que está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes X,
por lo que cada X se selecciona del grupo que consiste en halógeno, oxo, -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -haloalquilo C₁₋₄,
-O-(alquilen C₁₋₄)-Het, Het, Hetarilo, -NH₂,
por lo que el sustituyente X está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes de un grupo
seleccionado de oxo,
metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo y *terc*-butilo,
45 y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados anteriormente.

En una realización preferida adicional, la invención se refiere a los compuestos anteriores de fórmula 1a o de fórmula
1a' mencionadas anteriormente, en las que

- 50 R¹ se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiofenilo,
furanilo, pirazolopiridinilo, indazolilo, tiazolilo, Imidazo-piridinilo e indolilo,
en las que este resto R¹ está unido a la molécula restante a través de un átomo de C o a través de un átomo de N, y
está opcionalmente

- sustituido además por un, dos o tres sustituyentes Z,
por lo que cada Z es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en
55 -OH, oxo, -CN, halógeno, -metilo, -etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, -O-metilo, -O-etilo, O-
propilo, O-butilo, -haloalquilo C₁₋₃, cicloalquilo de tres, cuatro, cinco o seis elementos, Het, Hetarilo, -CO-N(CH₃)₂, -CO-
NHCH₃, -CO-NH₂, -(alquilen C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -O-Het,
que está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes X,
por lo que cada X se selecciona del grupo que consiste en halógeno, oxo, -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -haloalquilo C₁₋₄,
60 -O-(alquilen C₁₋₄)-Het, Het, Hetarilo, -NH₂,
por lo que el sustituyente X está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes de un grupo
seleccionado de oxo,
metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo y *terc*-butilo,
y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados anteriormente.

65 En otra realización preferida, la invención se refiere a los compuestos anteriores de fórmula 1a o de fórmula 1a'

mencionadas anteriormente, en las que

R¹ es fenilo,

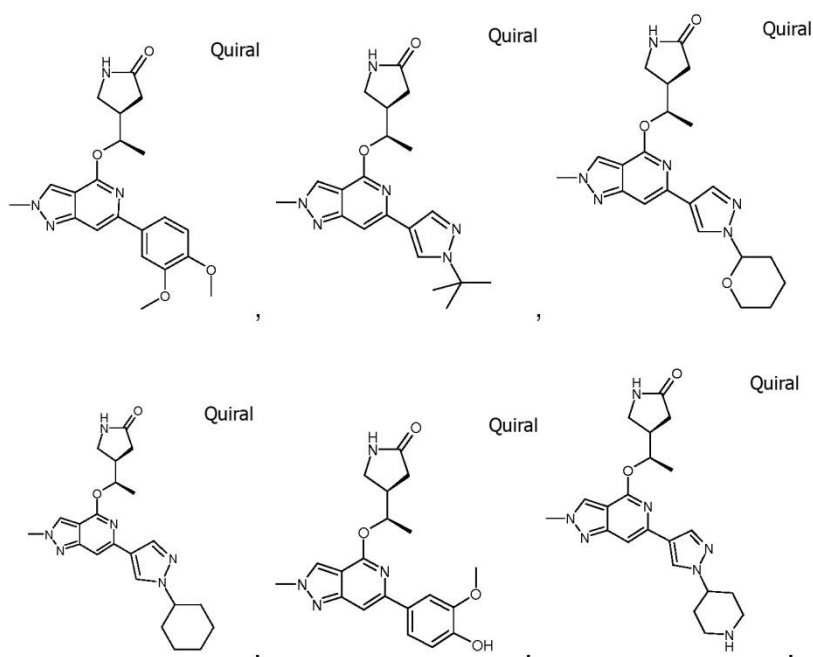
que está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes Z,

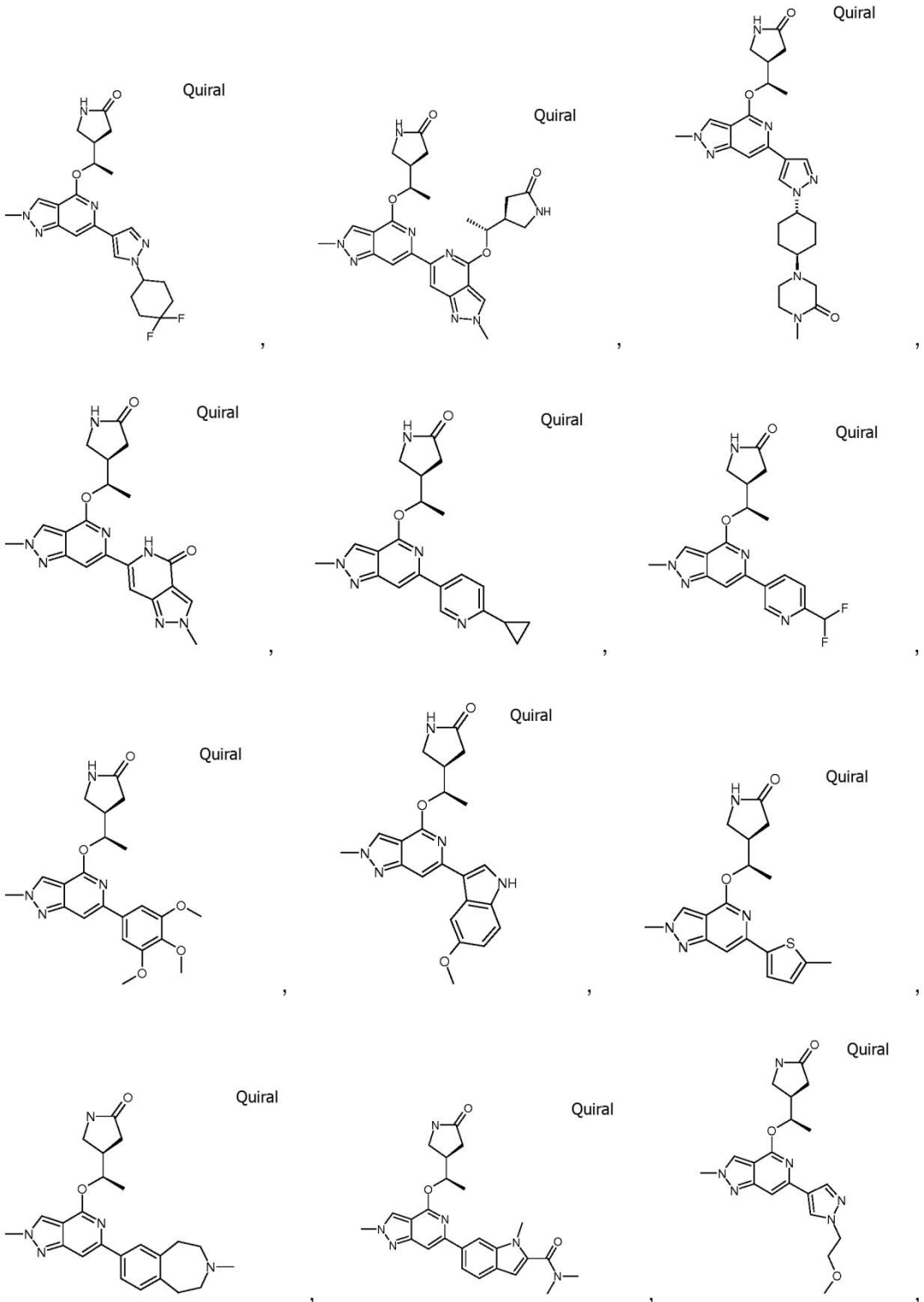
por lo que cada Z es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en

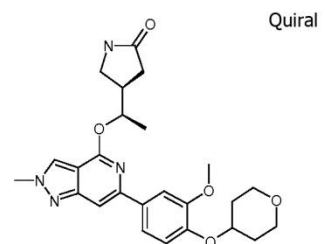
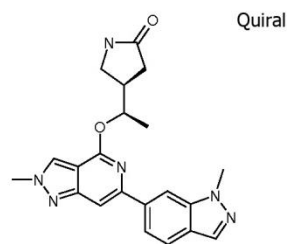
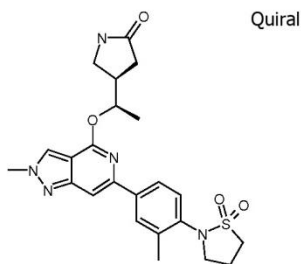
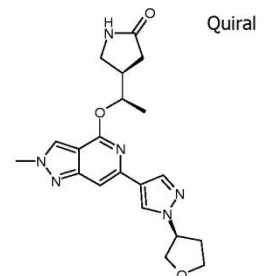
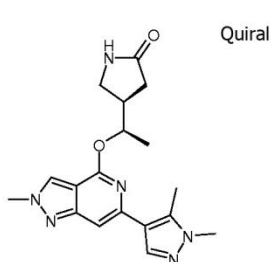
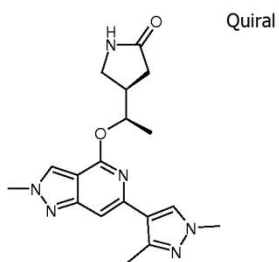
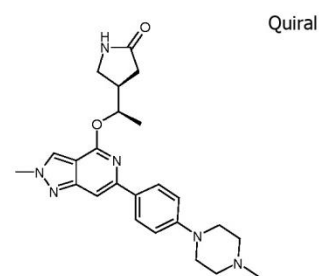
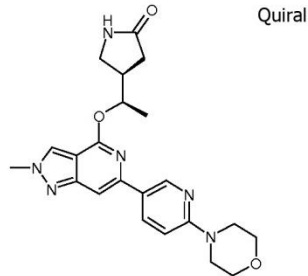
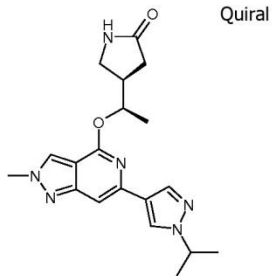
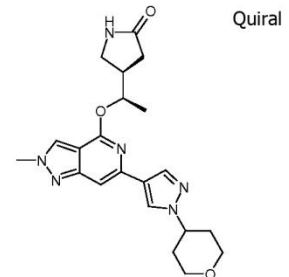
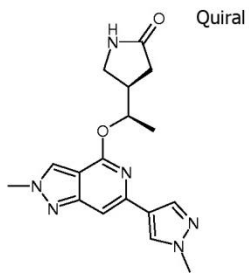
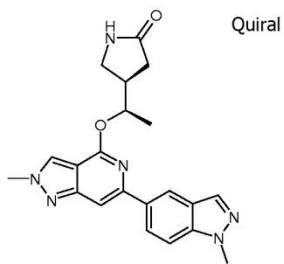
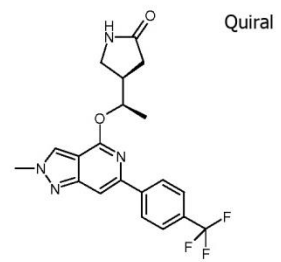
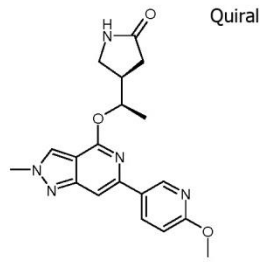
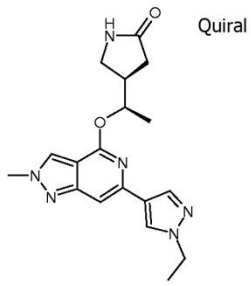
- 5 -OH, oxo, -CN, halógeno, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo de tres a siete elementos, Het, Hetarilo, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(alquilen C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -O-Het, que está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes X, por lo que cada X se selecciona del grupo que consiste en halógeno, oxo, -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -haloalquilo C₁₋₄, -O-(alquilen C₁₋₄)-Het, Het, Hetarilo, -NH₂,
- 10 por lo que el sustituyente X está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes de un grupo seleccionado de oxo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo y *terc*-butilo, y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados anteriormente.

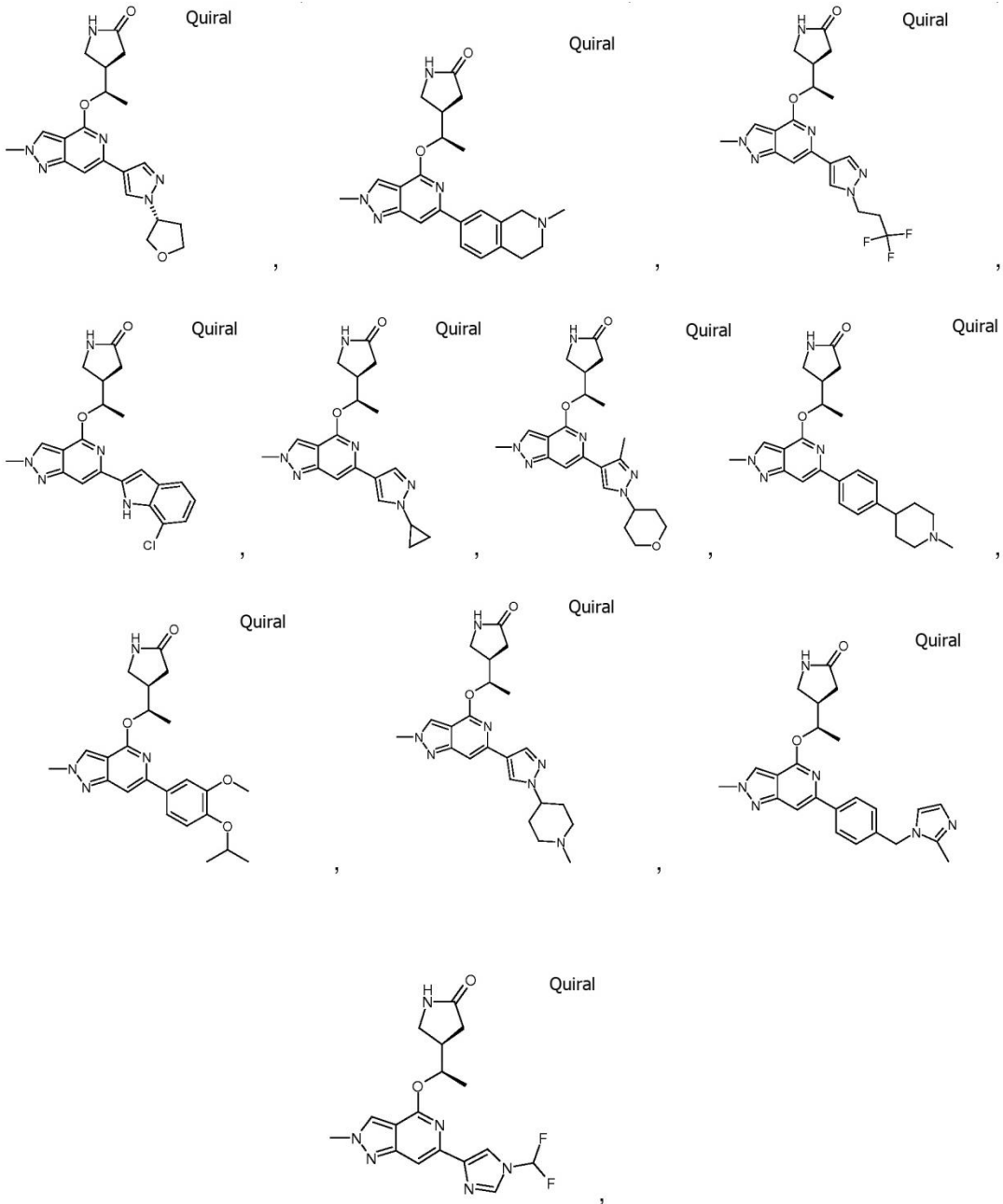
En una realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a los compuestos anteriores de fórmula

- 15 1a o de fórmula 1a' mencionadas anteriormente, que se selecciona del grupo que consiste en







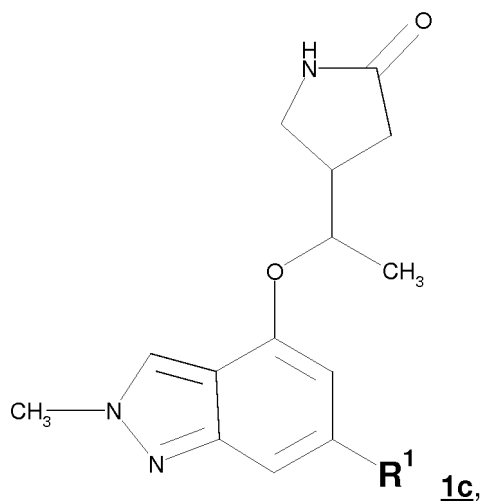


y

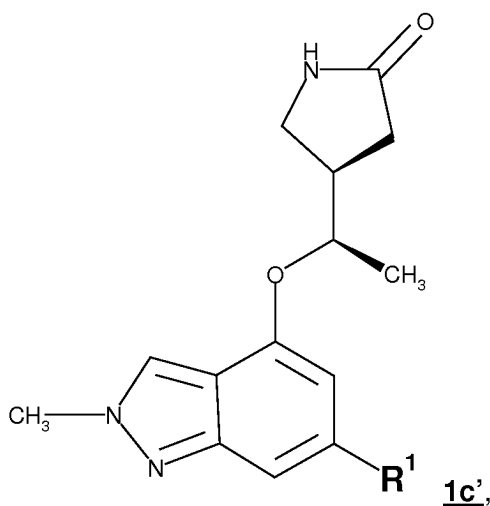
5

y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados anteriormente.

En otra realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula 1c



o de fórmula 1c'



5

en las que

10

R¹ se selecciona del grupo que consiste en

fenilo, Het y Heterilo;

15

que está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes Z, por lo que cada Z es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en

-OH, oxo, -CN, halógeno, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo de tres a siete elementos, Het, Heterilo, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(alquilen C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -O-Het,

20

que está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes X,

por lo que cada X se selecciona del grupo que consiste en halógeno, oxo, -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -haloalquilo C₁₋₄, -O-(alquilen C₁₋₄)-Het, Het, -NH₂,

25

por lo que el sustituyente X está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes de un grupo seleccionado de oxo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo y *terc*-butilo,

y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados anteriormente.

30

En una realización preferida adicional, la invención se refiere a los compuestos anteriores de fórmula 1c o de fórmula 1c' mencionadas anteriormente, en las que R¹ es

a) bien seleccionado del grupo que consiste en Het y Heterilo;

que está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes Z,
 por que cada Z es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH, oxo, -CN, halógeno, -alquilo
 C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo de tres a siete elementos, Het, Hetarilo, -CO-N(CH₃)₂, -CO-
 5 NHCH₃, -CO- NH₂, -(alquilen C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -O-Het,
 que está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes X,
 por lo que cada X se selecciona del grupo que consiste en halógeno, oxo, -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -
 haloalquilo C₁₋₄, -O-(alquilen C₁₋₄)-Het, Het, Hetarilo, -NH₂,
 10 por lo que el sustituyente X está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes de un grupo
 seleccionado de oxo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo y *terc*-butilo,

o en las que R¹ es

b) fenilo,

15 que está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes Z,
 por lo que cada Z es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -CN, halógeno, -alquilo C₁₋₆, -
 (alquilen C₁₋₃)-Hetarilo, -(alquilen C₁₋₃)-Het, -haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo de tres a siete elementos, Het, Hetarilo,
 que está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes X,
 20 por lo que cada X se selecciona del grupo que consiste en halógeno, oxo y -alquilo C₁₋₄,

y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados anteriormente.

En otra realización preferida adicional, la invención se refiere a los compuestos anteriores de fórmula 1c o de fórmula
 25 1c' mencionadas anteriormente, en las que
 R¹ es bien

un heteroaromático monocíclico de cinco a seis elementos con 1, 2 o 3 heteroátomos, seleccionados cada uno
 independientemente entre sí del grupo que consiste en N, O y S,
 30 o un heteroaromático bicíclico de 9 a 11 elementos con 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, seleccionados cada uno
 independientemente entre sí del grupo que consiste en N, O y S,

en las que este resto R¹ está unido a la molécula restante a través de un átomo de C o a través de un átomo de N, y
 está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes Z,
 35 por lo que cada Z es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en
 -OH, oxo, -CN, halógeno, -metilo, -etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, -O-alquilo C₁₋₆, -haloalquilo
 C₁₋₆, cicloalquilo de tres a siete elementos, Het, Hetarilo, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(alquilen C₁₋₃)-O-
 (alquilo C₁₋₃), -O-Het,
 que está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes X,
 40 por lo que cada X se selecciona del grupo que consiste en halógeno, oxo, -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -haloalquilo C₁₋₄,
 -O-(alquilen C₁₋₄)-Het, Het, -NH₂,
 por lo que el sustituyente X está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes de un grupo
 seleccionado de oxo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo y *terc*-butilo,
 y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados anteriormente.

45 En una realización preferida adicional, la invención se refiere a los compuestos anteriores de fórmula 1c o de fórmula
1c' mencionadas anteriormente, en las que

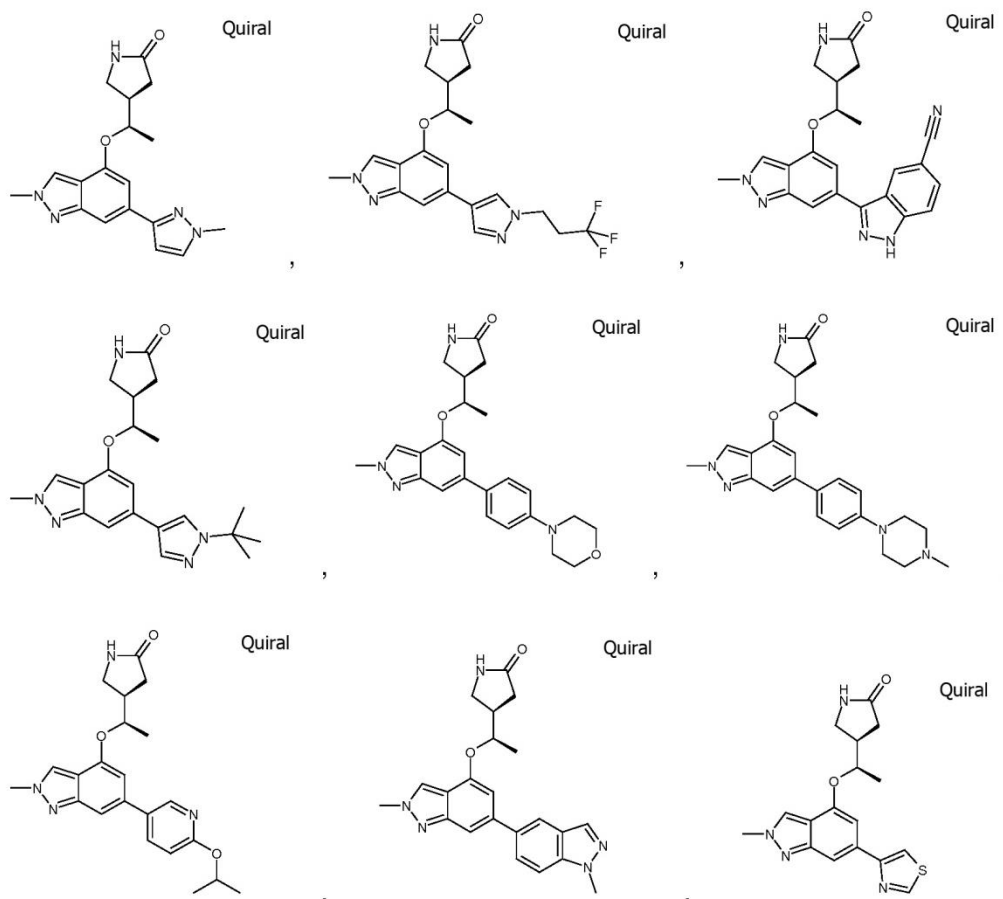
R¹ se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiofenilo,
 furanilo, pirazolopiridinilo, indazolilo, tiazolilo, Imidazo-piridinilo e indolilo,
 50 en las que este resto R¹ está unido a la molécula restante mediante un átomo de C o mediante un átomo de N, y está
 opcionalmente sustituido además por uno, dos o tres sustituyentes Z,
 por lo que cada Z es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en
 -OH, oxo, -CN, halógeno, -metilo, -etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, -O-metilo, -O-etilo, O-
 propilo, O-butilo, -haloalquilo C₁₋₃, cicloalquilo de tres, cuatro, cinco o seis elementos, Het, Hetarilo, -CO-N(CH₃)₂, -CO-
 55 NHCH₃, -CO-NH₂, -(alquilen C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -O-Het,
 que está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes X,
 por lo que cada X se selecciona del grupo que consiste en halógeno, oxo, -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -haloalquilo C₁₋₄,
 -O-(alquilen C₁₋₄)-Het, Het, -NH₂,
 60 por lo que el sustituyente X está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes de un grupo
 seleccionado de oxo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo y *terc*-butilo,
 y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados anteriormente.

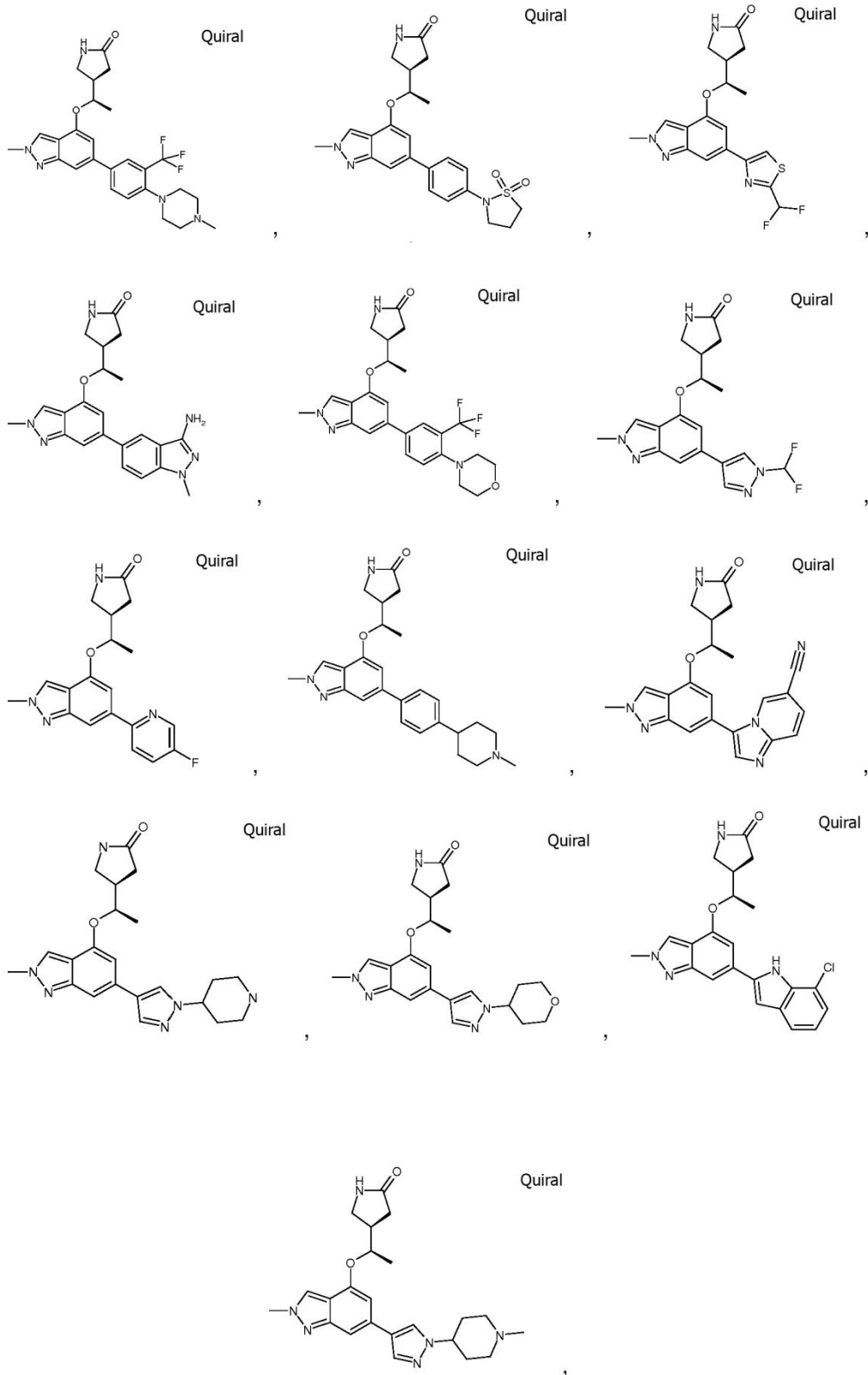
En una realización preferida adicional, la presente invención se refiere a los compuestos anteriores de fórmula 1c o
 de fórmula 1c' mencionadas anteriormente, en las que
 65 R¹ es fenilo,
 que está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes Z,

por lo que cada Z es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH, oxo, -CN, halógeno, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo de tres a siete elementos, Het, Hetarilo, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(alquilen C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -O-Het, que está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes X,

5 por lo que cada X se selecciona del grupo que consiste en halógeno, oxo, -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -haloalquilo C₁₋₄, -O-(alquilen C₁₋₄)-Het, Het, -NH₂, por lo que el sustituyente X está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes de un grupo seleccionado de oxo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo y *terc*-butilo, y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados anteriormente.

10 En una realización particularmente preferida, la presente invención se refiere a los compuestos anteriores de fórmula 1c o de fórmula 1c' mencionadas anteriormente, que se selecciona del grupo que consiste en

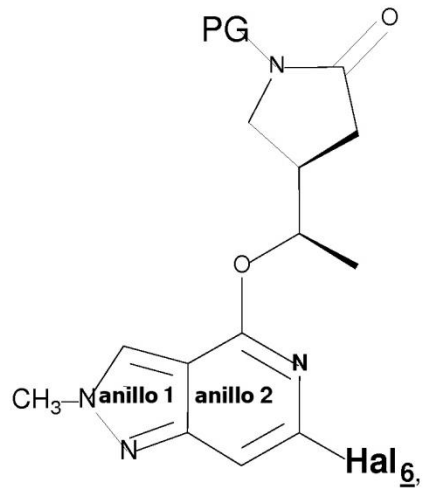




5

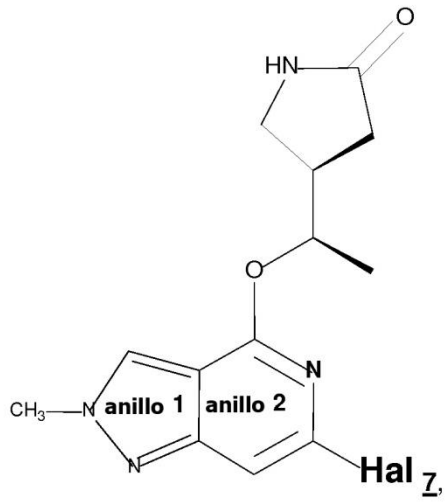
y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados anteriormente.

10 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un compuesto intermedio seleccionado del grupo que consiste en de fórmula 6

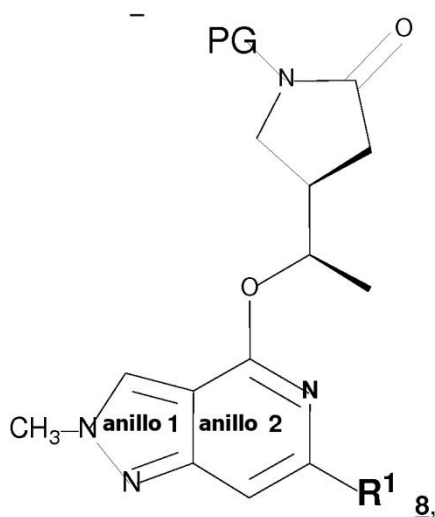


de fórmula 7

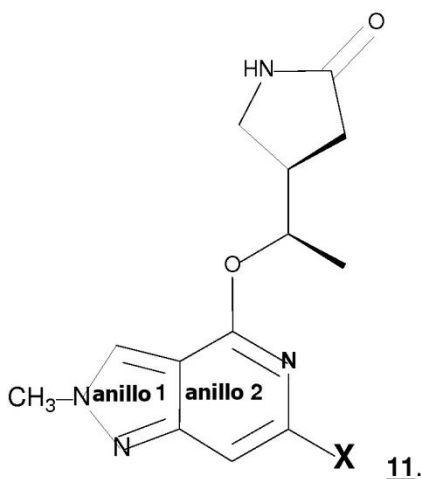
5



de fórmula 8



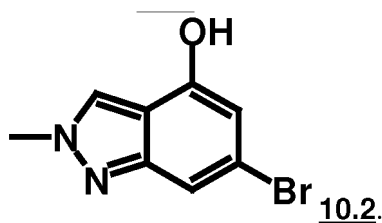
y de fórmula 11



5

en las que R¹ se define como anteriormente o como se define en la reivindicación 1, y en las que Hal es Cl o Br y en las que PG es un grupo protector seleccionado del grupo que consiste en bencilo, 1-feniletilo, 1-(4-metoxifenil)etilo.

10 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un compuesto intermedio de fórmula 10.2



15 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a uno de los compuestos mencionados anteriormente de fórmula 1 o 1' (o de cualquiera de las subfórmulas 1a, 1a', 1c, 1c') para el tratamiento de una enfermedad que puede tratarse mediante la inhibición de la enzima SYK.

20 En otro aspecto preferido, la presente invención se refiere a uno de los compuestos mencionados anteriormente de fórmula 1 o 1' (o de cualquiera de las subfórmulas 1a, 1a', 1c, 1c') para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en rinitis alérgica, asma, EPOC, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, bronquitis, linfoma de linfocitos B, dermatitis y dermatitis de contacto, dermatitis alérgica, rinoconjuntivitis alérgica, artritis reumatoide, síndrome antifosfolípido, enfermedad de Berger, síndrome de Evans, colitis ulcerosa, glomerulonefritis

5 basada en anticuerpos alérgicos, granulocitopenia, síndrome de Goodpasture, hepatitis, púrpura de Henoch-Schönlein, vasculitis por hipersensibilidad, anemia inmuno-hemolítica, anemia hemolítica autoinmunitaria, púrpura trombocitopénica idiopática, síndrome de Kawasaki, conjuntivitis alérgica, lupus eritematoso, nefritis por lupus, linfoma de células capsulares, neutropenia, esclerosis lateral no familiar, arteriosclerosis, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, miastenia grave, osteoporosis, enfermedades osteolíticas, osteopenia, psoriasis, síndrome de Sjögren, esclerodermia, linfoma de linfocitos T, urticaria / angioedema, granulomatosis de Wegener y enfermedad celíaca.

10 En otro aspecto preferido, la presente invención se refiere a los compuestos mencionados anteriormente de fórmula 1 o 1' (o de cualquiera de las subfórmulas 1a, 1a', 1c, 1c') para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en asma, EPOC, rinitis alérgica, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, bronquitis, dermatitis alérgica, dermatitis de contacto, púrpura trombocitopénica idiopática, artritis reumatoide, lupus eritematoso, nefritis lúpica y rinoconjuntivitis alérgica.

15 En otro aspecto particularmente preferido, la presente invención se refiere a los compuestos mencionados anteriormente de fórmula 1 o 1' (o de cualquiera de las subfórmulas 1a, 1a', 1c, 1c') para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en asma, EPOC, rinitis alérgica, dermatitis alérgica, lupus eritematoso, nefritis lúpica y artritis reumatoide.

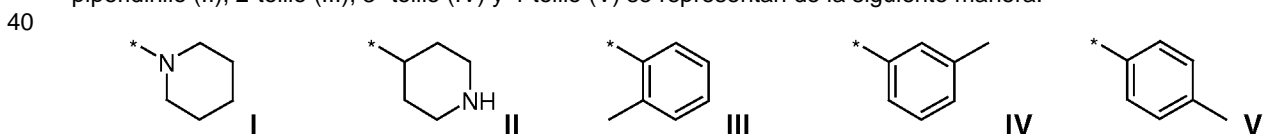
20 En otro aspecto preferido, la presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de fórmula 1 o 1' mencionados anteriormente (o de cualquiera de las subfórmulas 1a, 1a', 1c, 1c') y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 En otro aspecto preferido, la presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de los compuestos mencionados anteriormente de fórmula 1 o 1' (o de cualquiera de las subfórmulas 1a, 1a', 1c, 1c') en combinación con una sustancia activa seleccionada del grupo que consiste en anticolinérgicos, betamiméticos, corticoesteroides, inhibidores de PDE4, inhibidores de EGFR, antagonistas de LTD4, inhibidores de CCR3, inhibidores de iNOS, antagonistas de CRTH2, inhibidores de la HMG-CoA reductasa y AINE.

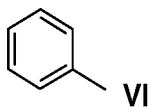
30 3. Términos y definiciones usados

A menos que se indique otra cosa, todos los sustituyentes son independientes entre sí. Si, por ejemplo, varios grupos alquilo C₁₋₆ son posibles sustituyentes en un grupo, en el caso de tres sustituyentes, por ejemplo, alquilo C₁₋₆ podría representar, independientemente entre sí, un metilo, un *n*-propilo y un *tert*-butilo.

35 Dentro del alcance de la presente solicitud, en la definición de posibles sustituyentes, estos también pueden presentarse en forma de una fórmula estructural. Un asterisco (*) en la fórmula estructural del sustituyente debe entenderse como el punto de enlace con el resto de la molécula. Además, el átomo del sustituyente que sigue al punto de enlace se entiende como el átomo de la posición número 1. Así pues, por ejemplo, los grupos *N*-piperidinilo (I), 4-piperidinilo (II), 2-tolilo (III), 3-tolilo (IV) y 4-tolilo (V) se representan de la siguiente manera:



45 Si no hay un asterisco (*) en la fórmula estructural del sustituyente, cada átomo de hidrógeno puede retirarse en el sustituyente y la valencia así liberada puede servir como un sitio de unión al resto de una molécula. Por tanto, por ejemplo, VI



50 puede representar 2-tolilo, 3-tolilo, 4-tolilo y bencilo.

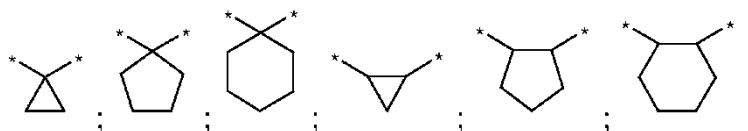
Como alternativa al * dentro del alcance de la presente solicitud, X₁ también se entiende como el punto de enlace del grupo R¹ con la estructura de fórmula 1 y X₂ como el punto de enlace del grupo R² con la estructura de fórmula 1.

55 Por el término "alquilo C₁₋₆" (incluyendo los que forman parte de otros grupos) se entiende grupos alquilo ramificados y no ramificados con de 1 a 6 átomos de carbono, y por el término "alquilo C₁₋₃" se entiende grupos alquilo ramificados y no ramificados con de 1 a 3 átomos de carbono. "Alquilo C₁₋₄" denota, por consiguiente, grupos alquilo ramificados y no ramificados con de 1 a 4 átomos de carbono. Se prefieren los grupos alquilo con de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de estos incluyen: metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, iso-butilo, *sec*-butilo, *tert*-butilo, *n*-pentilo, iso-pentilo, *neo*-pentilo o hexilo. Las abreviaturas Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, *i*-Bu, *t*-Bu, etc., también pueden usarse
60 opcionalmente para los grupos mencionados anteriormente. A menos que se indique otra cosa, las definiciones de

propilo, butilo, pentilo y hexilo incluyen todas las formas isoméricas posibles de los grupos en cuestión. Por tanto, por ejemplo, propilo incluye *n*-propilo e *iso*-propilo, butilo incluye *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo, etc.

5 Por el término "alquileo C₁₋₆" (incluyendo los que forman parte de otros grupos) se entiende grupos alquileo ramificados y no ramificados con de 1 a 6 átomos de carbono, y por el término "alquileo C₁₋₄" se entiende grupos alquileo ramificados y no ramificados con de 1 a 4 átomos de carbono. Se prefieren los grupos alquileo con de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de estos incluyen: metileno, etileno, propileno, 1-metiletileno, butileno, 1-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno, 1,2-dimetiletileno, pentileno, 1,1-dimetilpropileno, 2,2-dimetilpropileno, 1,2-dimetilpropileno, 1,3-dimetilpropileno o hexileno. A menos que se indique otra cosa, las definiciones de propileno, 10 butileno, pentileno y hexileno incluyen todas las posibles formas isoméricas de los grupos en cuestión con el mismo número de átomos de carbono. Por tanto, por ejemplo, propilo incluye también 1-metiletileno y butileno incluye 1-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno, 1,2-dimetiletileno.

15 Si la cadena de carbono está sustituida por un grupo que junto con uno o dos átomos de carbono de la cadena de alquileo forma un anillo carbocíclico con 3, 5 o 6 átomos de carbono, esto incluye, entre otros, los siguientes ejemplos de los anillos:



20 Por el término "alqueno C₂₋₆" (incluyendo los que forman parte de otros grupos) se entiende grupos alqueno ramificados y no ramificados con de 2 a 6 átomos de carbono, y por el término "alqueno C₂₋₄" se entiende grupos alqueno ramificados y no ramificados con de 2 a 4 átomos de carbono, siempre que tengan al menos un doble enlace. Se prefieren los grupos alqueno con de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen: etenilo o vinilo, propenilo, 25 butenilo, pentenilo o hexenilo. A menos que se indique otra cosa, las definiciones de propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo incluyen todas las posibles formas isoméricas de los grupos en cuestión. Por tanto, por ejemplo, propenilo incluye 1-propenilo y 2-propenilo, butenilo incluye 1-, 2- y 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, etc.

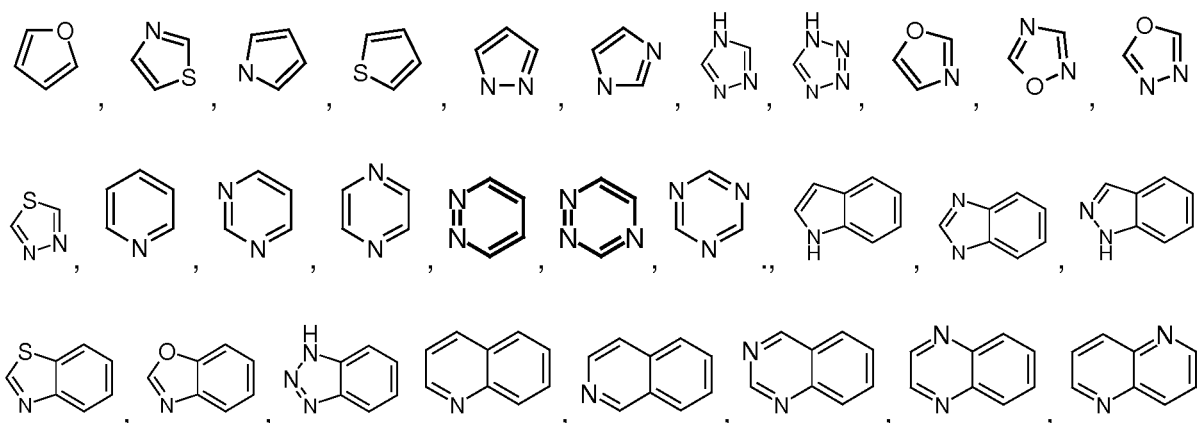
30 Por el término "alquencileno C₂₋₆" (incluyendo los que forman parte de otros grupos) se entiende grupos alquencileno ramificados y no ramificados con de 2 a 6 átomos de carbono, y por el término "alquencileno C₂₋₄" se entiende grupos alquencileno ramificados y no ramificados con de 2 a 4 átomos de carbono. Se prefieren los grupos alquencileno con de 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de estos incluyen: etenileno, propenileno, 1-metiletenileno, butenileno, 1-metilpropenileno, 1,1-dimetiletenileno, 1,2-dimetiletenileno, pentenileno, 1,1-dimetilpropenileno, 2,2-dimetilpropenileno, 1,2-dimetilpropenileno, 1,3-dimetilpropenileno o hexenileno. A menos que se indique otra cosa, las definiciones de propenileno, butenileno, pentenileno y hexenileno incluyen todas las posibles formas isoméricas de los 35 grupos en cuestión con el mismo número de átomos de carbono. Por tanto, por ejemplo, el propenilo también incluye 1-metiletenileno, y el butenileno incluye 1-metil-propenileno, 1,1-dimetiletenileno, 1,2-dimetiletenileno.

40 Por el término "arilo" (incluyendo los que forman parte de otros grupos) se entiende sistemas de anillos aromáticos con de 6 o 10 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen: fenilo o naftilo, siendo el grupo arilo preferido fenilo. A menos que se indique lo contrario, los grupos aromáticos pueden estar sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre metilo, etilo, *iso*-propilo, *terc*-butilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo y yodo.

45 Por el término "aril-alquileo C₁₋₆" (incluyendo los que forman parte de otros grupos) se entiende grupos alquileo ramificados y no ramificados con de 1 a 6 átomos de carbono, que están sustituidos por un sistema de anillo aromático con de 6 o 10 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen: bencilo, 1- o 2-feniletilo o 1- o 2-naftiletilo. A menos que se indique lo contrario, los grupos aromáticos pueden estar sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre metilo, etilo, *iso*-propilo, *terc*-butilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo y yodo.

50 Por el término "heteroaril-alquileo C₁₋₆" (incluyendo los que forman parte de otros grupos) se entiende, aunque ya están incluidos en "aril-alquileo C₁₋₆", los grupos alquileo ramificados y no ramificados con de 1 a 6 átomos de carbono, que están sustituidos por un heteroarilo.

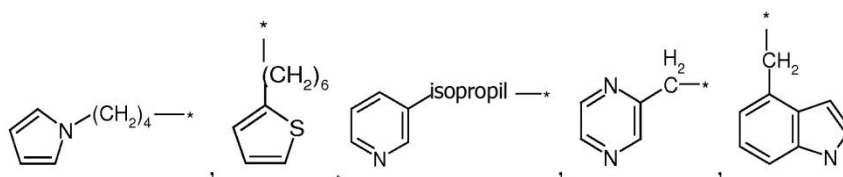
55 Si no se define específicamente de otro modo, un heteroarilo de este tipo incluye grupos aromáticos heterocíclicos de cinco o seis elementos o anillos heteroarílicos bicíclicos de 5-10 elementos que pueden contener uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y contienen tantos enlaces dobles conjugados que se forma un sistema aromático. Los siguientes son ejemplos de grupos aromáticos heterocíclicos de cinco o seis elementos o anillos heteroarílicos bicíclicos:



A menos que se indique lo contrario, estos heteroarilos pueden estar sustituidos por uno o más grupos seleccionados entre metilo, etilo, etilo, *iso*-propilo, *terc*-butilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo y yodo.

5

Los siguientes son ejemplos de heteroaril-alquilenos C₁₋₆:



10 Por el término "haloalquilo C₁₋₆" (incluyendo los que forman parte de otros grupos) se entiende grupos alquilo ramificados y no ramificados con de 1 a 6 átomos de carbono, que están sustituidos con uno o más átomos de halógeno. Por el término "alquilo C₁₋₄" se entiende grupos alquilo ramificados y no ramificados con de 1 a 4 átomos de carbono, que están sustituidos con uno o más átomos de halógeno. Se prefieren los grupos alquilo con de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen: CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃.

15

Por el término "cicloalquilo C₃₋₇" (incluyendo los que forman parte de otros grupos) se entiende grupos alquilo cíclicos con de 3 a 7 átomos de carbono, si no se define específicamente de otro modo. Los ejemplos incluyen: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. A menos que se indique lo contrario, los grupos alquilo cíclicos pueden estar sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre metilo, etilo, *iso*-propilo, *terc*-butilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo y yodo.

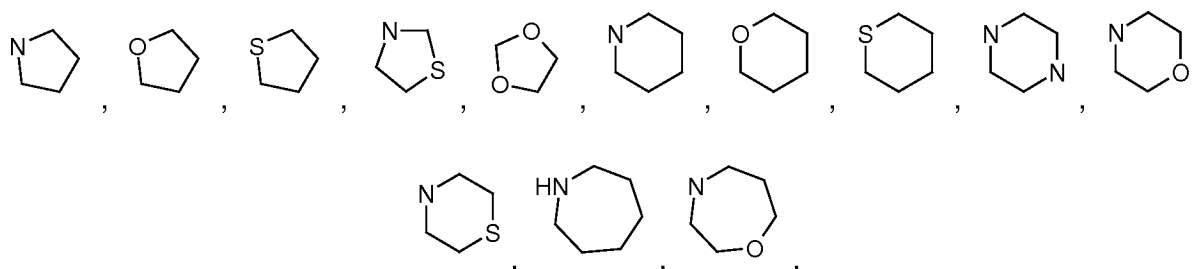
20

Si no se define específicamente de otro modo, por el término "cicloalquilo C₃₋₁₀" también se entiende grupos alquilo monocíclicos con de 3 a 7 átomos de carbono y también grupos alquilo bicíclicos con de 7 a 10 átomos de carbono, o grupos alquilo monocíclicos que están unidos por al menos un puente de carbono C₁₋₃.

25

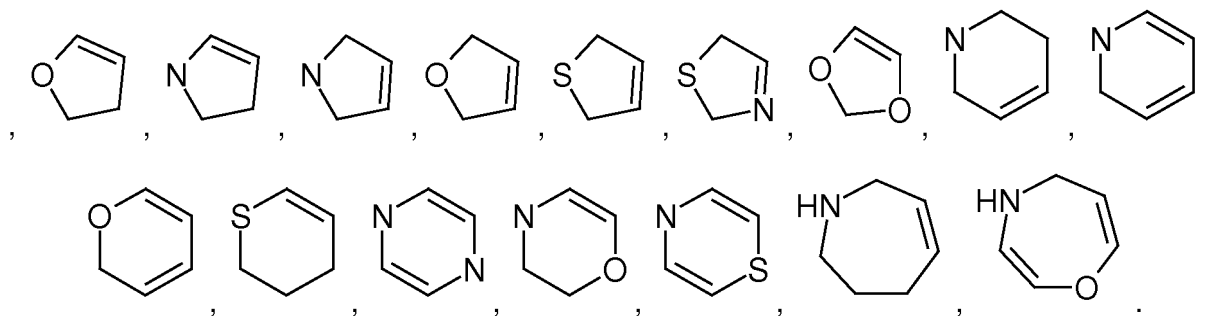
Por la expresión "anillos heterocíclicos" o el término "heterociclo" se entiende, a menos que se indique otra cosa, anillos heterocíclicos de cinco, seis o siete elementos, saturados, parcialmente saturados o insaturados que pueden contener un, dos o tres heteroátomos, seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, mientras que el anillo puede estar enlazado a la molécula a través de un átomo de carbono o a través de un átomo de nitrógeno, si lo hay. Aunque está incluida por la expresión "anillos heterocíclicos" o por el término "heterociclos", la expresión "anillo heterocíclico saturado" se refiere a anillos saturados de cinco, seis o siete elementos. Los ejemplos incluyen:

30

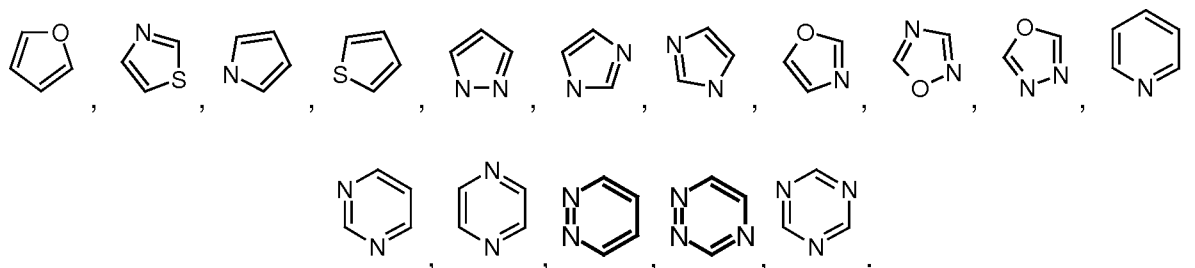


35 Aunque está incluida por la expresión "anillos heterocíclicos" o por el término "grupo heterocíclico", la expresión "grupo heterocíclico parcialmente saturado" se refiere a anillos parcialmente saturados de cinco, seis o siete elementos que contienen uno o dos dobles enlaces, sin que se produzcan tantos dobles enlaces de manera que se forma un sistema

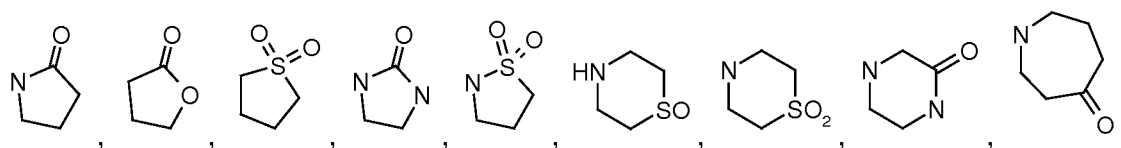
aromático, salvo que se defina específicamente de otra manera. Los ejemplos incluyen:



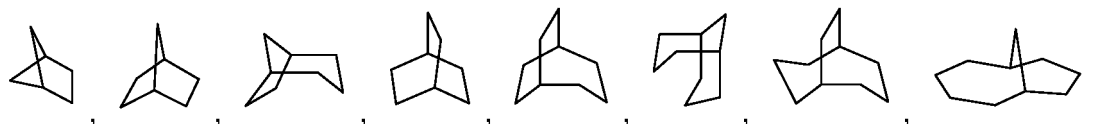
Aunque está incluida por la expresión "anillos heterocíclicos" o por el término "heterociclos", la expresión "anillos aromáticos heterocíclicos", "grupo heterocíclico insaturado" o "heteroarilo" se refiere a grupos aromáticos heterocíclicos de cinco o seis elementos o anillos heteroarílicos bicíclicos de 5 a 10 miembros, que pueden contener uno, dos, tres o cuatro heteroátomos, seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y contienen tantos dobles enlaces conjugados que se forma un sistema aromático, a menos que no se especifique lo contrario. Los ejemplos de grupos aromáticos heterocíclicos de cinco o seis elementos incluyen:



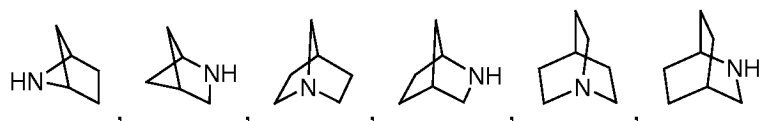
A menos que se mencione lo contrario, un anillo heterocíclico (o heterociclo) puede estar dotado de un grupo ceto. Los ejemplos incluyen:



Aunque está cubierta por el término "cicloalquilo", La expresión "cicloalquilos bicíclicos" indica, en general, anillos de átomos de carbono bicíclicos de ocho, nueve o diez elementos. Los ejemplos incluyen



Aunque ya está incluida por el término "heterociclo", La expresión "heterociclos bicíclicos" indica, en general, anillos bicíclicos de ocho, nueve o diez elementos que pueden contener uno o más heteroátomos, preferentemente 1-4, más preferentemente 1-3, incluso más preferentemente 1-2, en particular, un heteroátomo, seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, a menos que no se especifique lo contrario. El anillo puede estar unido a la molécula a través de un átomo de carbono del anillo o a través de un átomo de nitrógeno del anillo, si lo hay. Los ejemplos incluyen:

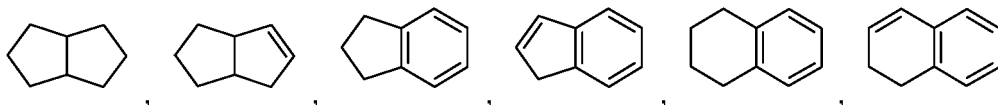


Aunque ya está incluida por el término "arilo", la expresión "arilo bicíclico" denota un anillo de arilo bicíclico de 5-10 elementos que contiene suficientes dobles enlaces conjugados para formar un sistema aromático. Un ejemplo de un arilo bicíclico es naftilo.

Aunque ya está incluida en "heteroarilo", la expresión "heteroarilo bicíclico" denota un anillo de heteroarilo bicíclico de

5-10 elementos que puede contener uno, dos, tres o cuatro heteroátomos, seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y contiene suficientes dobles enlaces conjugados para formar un sistema aromático, salvo que se defina específicamente de otra manera.

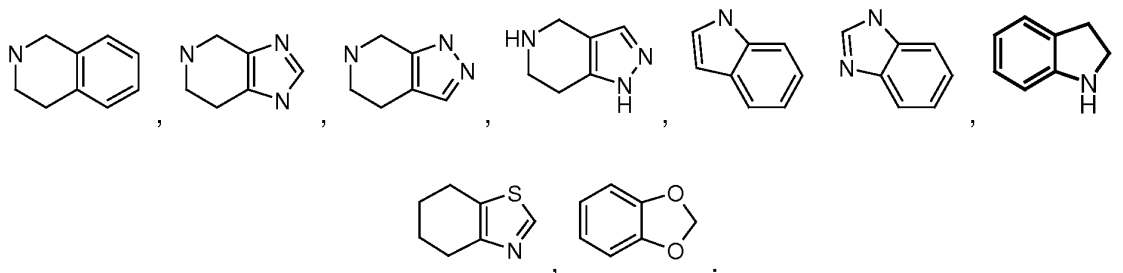
- 5 Aunque incluida por la expresión "cicloalquilos bicíclicos" o "arilo bicíclico", La expresión "cicloalquilo condensado" o "arilo condensado" denota anillos bicíclicos en los que el puente que separa los anillos denota un enlace sencillo directo. Los siguientes son ejemplos de un cicloalquilo bicíclico condensado:



10

Aunque incluida por la expresión "heterociclos bicíclicos" o "heteroarilos bicíclicos", la expresión "heterociclos bicíclicos condensados" de "heteroarilos bicíclicos condensados" denota heteroarilos bicíclicos de 5-10 elementos que contienen uno, dos, tres o cuatro heteroátomos, seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, y en los que el puente que separa los anillos denota un enlace sencillo directo. Los "heteroarilos bicíclicos condensados" además contienen suficientes dobles enlaces conjugados para formar un sistema aromático. Los ejemplos incluyen pirrolizina, indol, indolizina, isoindol, indazol, purina, quinolina, isoquinolina, benzoimidazol, benzofurano, benzopirano, benzotiazol, benzotiazol, benzoisotiazol, piridopirimidina, pteridina, pirimidopirimidina,

15



20

"Halógeno" dentro del alcance de la presente invención denota flúor, cloro, bromo o yodo. Salvo que se indique lo contrario, el flúor, el cloro y el bromo se consideran halógenos preferidos.

- 25 Los compuestos de fórmulas generales 1 o 1' pueden tener grupos ácidos, principalmente grupos carboxilo, y/o grupos básicos tales como, por ejemplo, funciones amino. Por lo tanto, los compuestos de fórmulas generales 1 o 1' pueden estar presentes como sales internas, como sales con ácidos inorgánicos farmacéuticamente utilizables tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido sulfónico o ácidos orgánicos (tales como, por ejemplo, ácido maleico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido acético) o como sales con bases farmacéuticamente utilizables tales como hidróxidos o carbonatos de metales alcalinos o alcalinotérreos, hidróxidos de cinc o amonio, o aminas orgánicas tales como, por ejemplo, dietilamina, trietilamina, trietanolamina, entre otros.

30

Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de fórmulas 1 o 1' se pueden convertir en las sales de los mismos, en particular, para un uso farmacéutico, en las sales fisiológica y farmacológicamente aceptables de los mismos. Estas sales pueden estar presentes, por una parte, como sales de adición de ácido fisiológica y farmacológicamente aceptables de los compuestos de fórmula 1 con ácidos inorgánicos u orgánicos. Por otro lado, el compuesto de fórmulas 1 o 1', cuando R es hidrógeno, se puede convertir mediante la reacción con bases inorgánicas en sales fisiológica y farmacológicamente aceptables con cationes de metales alcalinos o alcalinotérreos como contraión. Las sales de adición de ácido pueden prepararse, por ejemplo, usando ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico. También es posible usar mezclas de los ácidos mencionados anteriormente. Para preparar las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos de los compuestos de fórmulas 1 o 1', en las que R significa hidrógeno, es preferible usar los hidróxidos e hidruros de metales alcalinos y alcalinotérreos, de cuyos hidróxidos e hidruros de los metales alcalinos, se prefieren, en particular, el sodio y el potasio, siendo particularmente preferidos el hidróxido de sodio y potasio.

45

Los compuestos de fórmulas generales 1 o 1' pueden convertirse opcionalmente en sus sales, particularmente, para un uso farmacéutico, en las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables con un ácido inorgánico u orgánico. Los ejemplos de ácidos adecuados para este fin incluyen ácido succínico, ácido bromhídrico, ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido láctico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido tartárico o ácido cítrico. También es posible usar mezclas de los ácidos mencionados anteriormente.

50

La invención se refiere a los compuestos de fórmula 1 en cuestión, opcionalmente, en forma de isómeros ópticos

individuales, mezclas de enantiómeros o racematos individuales, en forma de tautómeros, así como en forma de bases libres o las sales de adición de ácido correspondientes con ácidos farmacológicamente aceptables, tales como, por ejemplo, sales de adición de ácido con ácidos hidrohálicos, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico, o ácidos orgánicos, tales como, por ejemplo, ácido oxálico, fumárico, diglicólico o metanosulfónico.

5 Los compuestos de fórmula 1, 1a y 1c de acuerdo con la invención pueden estar opcionalmente presentes en forma de racematos, pero también pueden obtenerse en forma de enantiómeros puros, es decir, en la forma (*R*) o (*S*). Se prefieren los compuestos con la estereoquímica específica de fórmula 1', en particular, los compuestos con la estereoquímica específica de una de las fórmulas 1a' y 1c'.

10 La invención se refiere a los compuestos en cuestión, opcionalmente, en forma de isómeros ópticos individuales, diastereómeros, mezclas de diastereómeros, mezclas de enantiómeros o racematos individuales, en forma de tautómeros, así como en forma de bases libres o las sales de adición de ácido correspondientes con ácidos farmacológicamente aceptables, tales como, por ejemplo, sales de adición de ácido con ácidos hidrohálicos, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico, o ácidos orgánicos, tales como, por ejemplo, ácido oxálico, fumárico, diglicólico o metanosulfónico.

15 La invención se refiere a los respectivos compuestos de fórmulas 1 o 1' en forma de las sales farmacológicamente aceptables de los mismos. Estas sales farmacológicamente aceptables de los compuestos de fórmulas 1 o 1' también pueden estar presentes en forma de sus respectivos hidratos (por ejemplo, monohidratos, dihidratos, etc.), así como en forma de sus respectivos solvatos.

20 Por un hidrato del compuesto de acuerdo con las fórmulas 1 o 1' se entiende, para los fines de la invención, una sal cristalina del compuesto de acuerdo con las fórmulas 1 o 1', que contiene agua de cristalización.

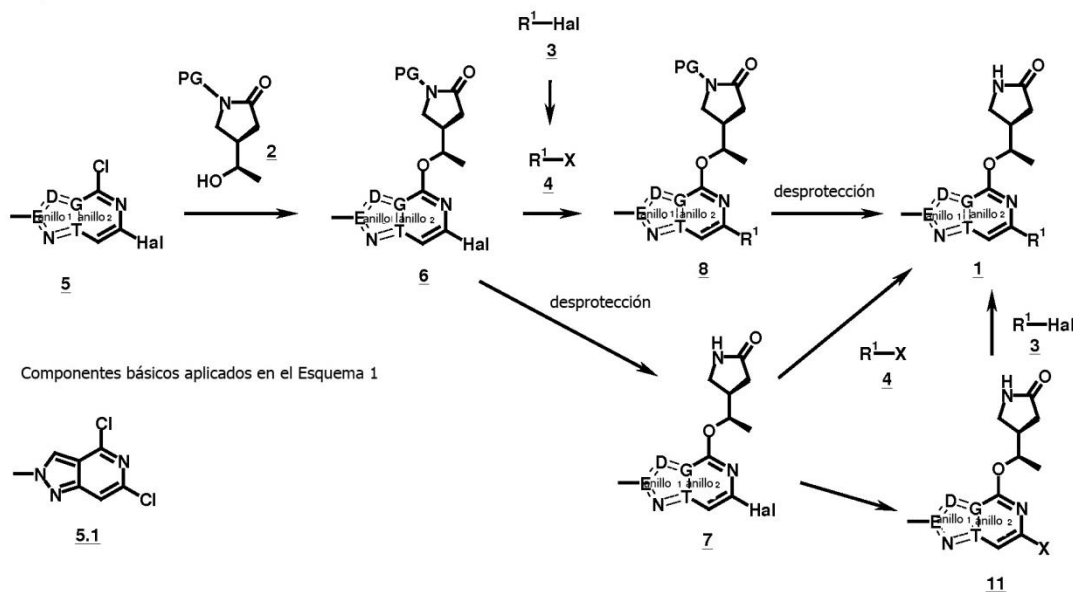
25 Por un solvato del compuesto de acuerdo con las fórmulas 1 o 1' se entiende, para los fines de la invención, una sal cristalina del compuesto de acuerdo con las fórmulas 1 o 1', que contiene moléculas de disolvente (por ejemplo, etanol, metanol, etc.) en la red cristalina.

30 El experto estará familiarizado con los métodos convencionales de obtención de hidratos y solvatos (por ejemplo, recristalización en el disolvente correspondiente o en agua).

4. MÉTODOS DE PREPARACIÓN

35 Los ejemplos de acuerdo con la invención se prepararon como se muestra en los Esquemas 1, 2 o 3.

Esquema 1:

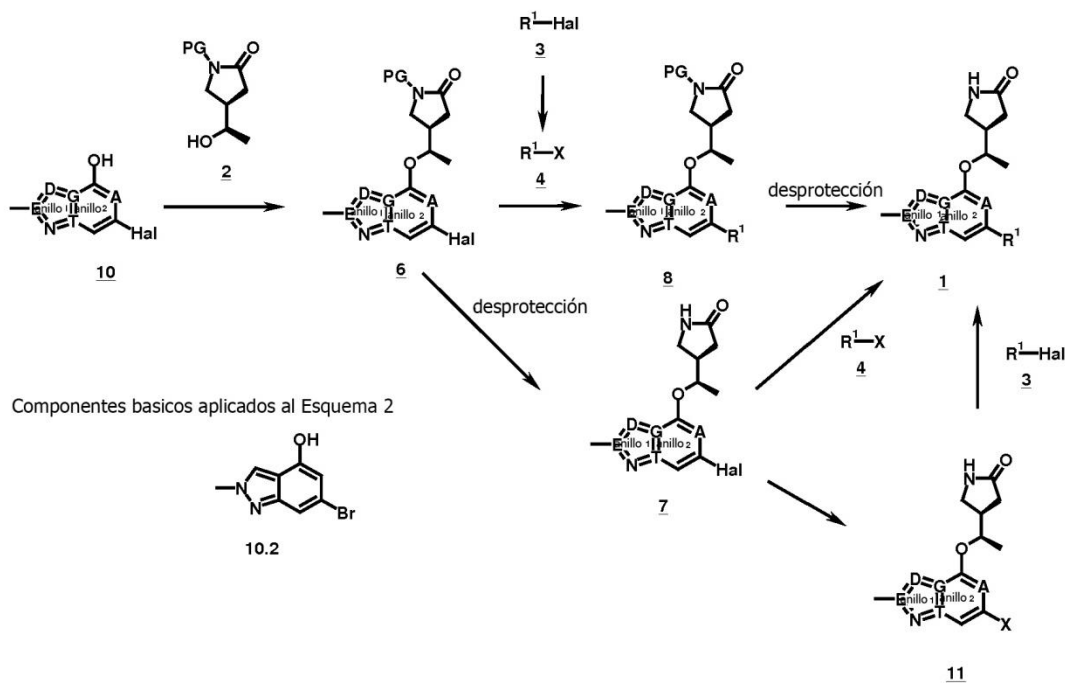


40 D es CH,
G es C o N
T es C
E es C o N, preferentemente, N

Hal es Br o Cl
 siendo X -B(OH)₂, pinacoléster de ácido borónico, -trifluoroborato o -SnBu₃
 PG es un grupo protector (por ejemplo, bencilo, 1-feniletilo, 1-(4-metoxifenil)etilo)
 y R¹ es como se ha definido anteriormente en el presente documento.

5

Esquema 2:



D es CH,
 G es C o N
 T es C
 E es C o N, preferentemente, N
 A es CH o N
 Hal es Br o Cl

10

siendo X -B(OH)₂, pinacoléster de ácido borónico, -trifluoroborato o -SnBu₃
 PG es un grupo protector (por ejemplo, bencilo, 1-feniletilo, 1-(4-metoxifenil)etilo)
 y R¹ es como se ha definido anteriormente en el presente documento.

15

4.1. Materiales de partida de fórmulas 2, 3, 4, 5 y 10

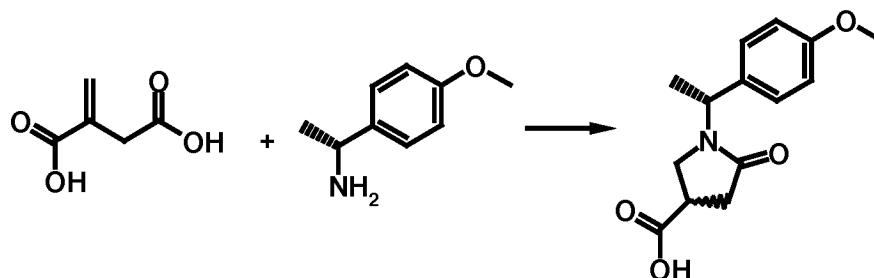
4.1.1. Síntesis de las lactamas 2 de los Esquemas 1 y 2

20

Síntesis de (R)-4-[(R)-1-hidroxietil]-1-[(S)-1-(4-metoxifenil)-etil]-pirrolidin-2-ona 2.1 para los Ejemplos 1-3, 7-13, 17, 50-84 y (R)-4-[(S)-1-hidroxietil]-1-[(S)-1-(4-metoxifenil)-etil]-pirrolidin-2-ona 2.2 para los Ejemplos 4-6, 14-16, 18-49.

Etapas 1: Síntesis de ácido (1'R,3R/S)-1-(1'-(4-metoxifenil)etil)-5-oxo-3-pirrolidin-carboxílico (mezcla de diastereoisómeros)

25



Se calentó una suspensión de 100 g de (R)-1-(4-metoxi-fenil)-etilamina y 95 g ácido itacónico en 0,5 l de 1-metil-2-

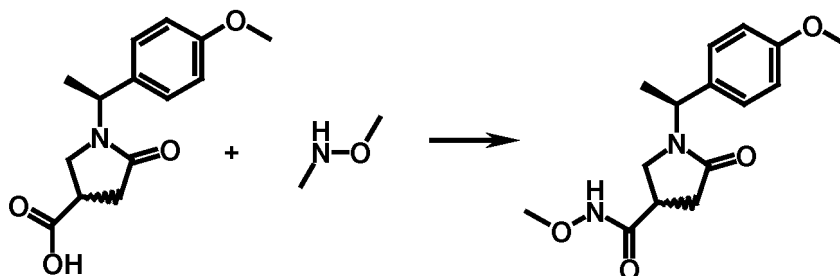
30

pirrolidinona hasta 80 °C durante 1 hora. Se agitó la solución durante 4 horas más a 120 °C. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 25 °C y se vertió en 1,5 l de agua desmineralizada. Se filtró el precipitado, se lavó con agua desmineralizada y se secó a 50 °C.

- 5 Rendimiento: sólido de 195 g (rendimiento cuantitativo) como una mezcla de diastereoisómeros Análisis (método G):
Rt: 2,6 min y 2,7 min, (M+H)+: 264

Etapa 2: Síntesis de (*R/S*)-*N*-metoxi-5-oxo-1-[(*S*)-1-(4-metoxifenil)-etil]-pirrolidin-3-carboxamida como una mezcla de diastereoisómeros

10



Se añadieron 260 g de 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI) a una solución de 285 g de ácido (*1'R,3R/S*)-1-(1'-(4-metoxifeniletil)-5-oxo-3-pirrolidin-carboxílico (mezcla de diastereoisómeros) en 1,4 l de 2-metiltetrahydrofurano a 20 °C. Se agitó la suspensión a 20 °C durante 80 minutos. Se añadieron 235 ml de etildiisopropilamina (DIPEA) y 130 g de clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina. Se agitó la suspensión durante 3 horas a 20 °C. Bajo enfriamiento, se añadieron 850 ml de ácido clorhídrico 4 M. Se separó la fase orgánica y se lavó dos veces con 500 ml de ácido clorhídrico 1 N. Se volvió a extraer la fase acuosa dos veces con 500 ml de acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato sódico. Tras la filtración, se evaporó el disolvente a presión reducida.

15

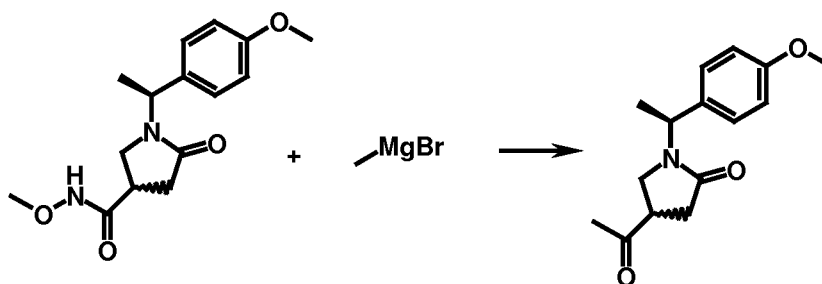
20

Rendimiento: 271 g (82 % de teoría) de (*R/S*)-*N*-Metoxi-5-oxo-1-[(*S*)-1-(4-metoxifenil)-etil]-pirrolidin-3-carboxamida (mezcla de diastereoisómeros) en forma de un aceite.

Análisis (método H): Rt: 11,1 min (41 % del área) y 13,8 min (59 % del área), (M+H)+: 307

25

Etapa 3: Síntesis de (*R/S*)-4-acetil-1-[(*S*)-1-(4-metoxifenil)-etil]-pirrolidin-2-ona como una mezcla de diastereoisómeros



- 30 Se añadieron 530 ml de una solución 3 M de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico lentamente a una solución enfriada de 271 g de (*R/S*)-*N*-metoxi-5-oxo-1-[(*S*)-1-(4-metoxifenil)-etil]-pirrolidin-3-carboxamida (mezcla de diastereoisómeros) en 1,4 l de 2-metiltetrahydrofurano, de manera que la temperatura permaneció por debajo de 0 °C. Una vez completada la adición, se mantuvo la temperatura durante 75 minutos a 0 °C y luego se calentó hasta 20 °C. Se agitó la suspensión durante 16 horas a 20 °C. Bajo enfriamiento, se añadieron 650 ml de un ácido clorhídrico 4 M.
- 35 Se separó la fase orgánica y se lavó con 500 ml de solución saturada de carbonato de sodio y con 500 ml de salmuera saturada. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Tras la filtración, se evaporó el disolvente a presión reducida.

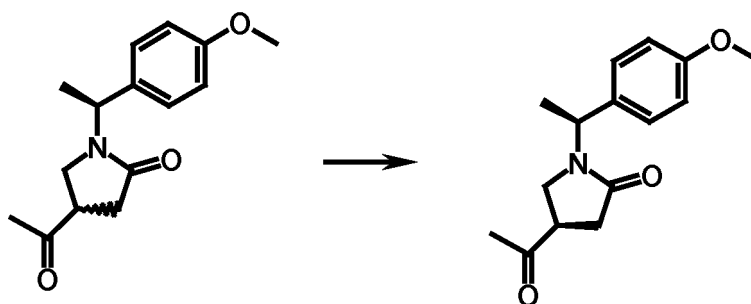
Rendimiento: 188 g (81 % de teoría) de (*R/S*)-4-acetil-1-[(*S*)-1-(4-metoxifenil)-etil]-pirrolidin-2-ona (mezcla de diastereoisómeros) en forma de un aceite.

40

Análisis (método H): Rt: 7,4 min y 9,6 min, (M+H)+: 262

Etapa 4: Cristalización de (*R*)-4-acetil-1-[(*S*)-1-(4-metoxifenil)-etil]-pirrolidin-2-ona en condiciones de epimerización inducidas por una base

45



Se disolvieron 103 g de una mezcla de diastereoisómeros (*R/S*)-4-acetil-1-[(*S*)-1-(4-metoxifenil)-etil]-pirrolidin-2-ona en 155 ml de 1-butanol a 25 °C. Se añadieron 18 ml de hidróxido de benciltrimetilamonio (solución al 40 % en metanol).

5 Se agitó la solución durante 30 minutos a 25 °C. Se enfrió la solución hasta 0 °C. Se inició la precipitación. Se agitó la suspensión durante 15 minutos a 0 °C. Se añadieron lentamente 100 ml de *n*-heptano, y se agitó la suspensión durante 30 minutos a 0 °C. Se repitió la adición de porciones de 100 ml de *n*-heptano 4 veces con la agitación subsiguiente de la suspensión a 0 °C durante 30 minutos. Se aisló el precipitado, se lavó con *n*-heptano y se secó a 50 °C.

10 Rendimiento: 77,1 g de un sólido de color beige (75 % de teoría) con una pureza diastereoisomérica de ~95:5 (método H).

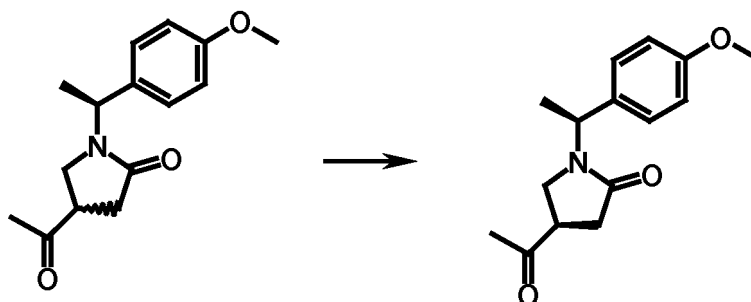
Para una purificación adicional, se disolvió el producto en bruto en 310 ml de 2-metil-2-butanol a 40 °C (temperatura <50 °C). Se enfrió lentamente la solución hasta 0 °C. Se inició la precipitación. A 0 °C, se añadieron 385 ml de *n*-heptano, y se agitó la suspensión durante 1 hora. Se filtró el precipitado, se lavó con *n*-heptano y se secó a 50 °C.

15 Rendimiento: 68,7 g (67 % de teoría) de un sólido incoloro con una pureza diastereoisomérica de > 99:1.

Rendimiento: 68,7 g (67 % de teoría) de un sólido incoloro con una pureza diastereoisomérica de > 99:1.

Análisis (método H): R_t : 6,8 min, (M+H)⁺: 262

20 Etapa 4: Cristalización de (*R*)-4-acetil-1-[(*S*)-1-(4-metoxifenil)-etil]-pirrolidin-2-ona en condiciones de epimerización inducidas por una base



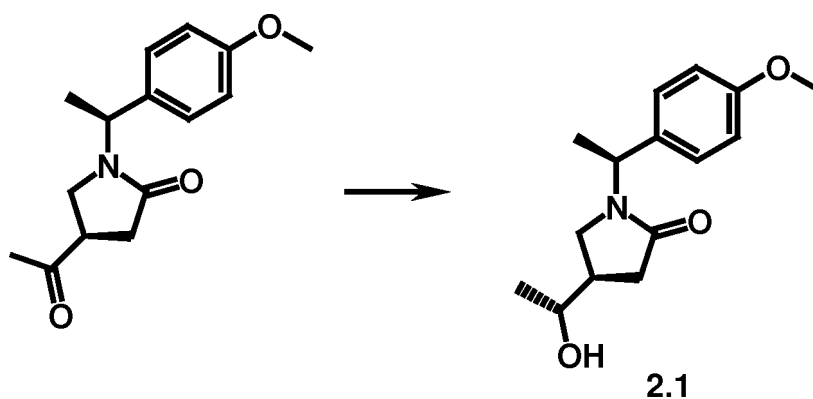
25 Se disolvieron 13,2 g de una mezcla de diastereoisómeros (*R/S*)-4-acetil-1-[(*S*)-1-(4-metoxifenil)-etil]-pirrolidin-2-ona en 18 ml de 1-butanol a 25 °C. Se enfrió la solución hasta 3 °C y se trató con 100 mg de (*R*)-4-acetil-1-[(*S*)-1-(4-metoxifenil)-etil]-pirrolidin-2-ona.

30 Se agitó la mezcla resultante durante 15 min a 3 °C; momento en el que, se añadieron 2,3 ml de hidróxido de benciltrimetilamonio (solución al 40 % en metanol). Se agitó la solución durante 30 minutos a 3 °C. Se añadieron lentamente 64 ml de *n*-heptano durante 1 h a 0 a 3 °C y se agitó la suspensión durante 60 minutos a 0 °C. El precipitado se aisló, se lavó con *n*-heptano y se secó a 30 °C.

35 Rendimiento: 10,6 g de un sólido beige (80 % de teoría) con una pureza diastereomérica de ~98:2 (método H).

Análisis (método H): R_t : 6,8 min, (M+H)⁺: 262

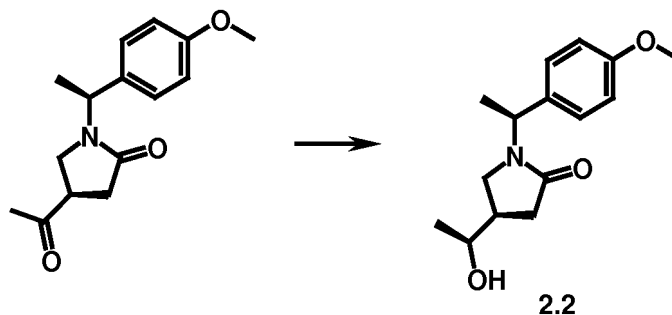
40 Etapa 5: Síntesis de (*R*)-4-[(*R*)-1-hidroxietil]-1-[(*S*)-1-(4-metoxifenil)-etil]-pirrolidin-2-ona 2.1



Se disolvieron 94,6 mg de dímero de dicloro(pentametilciclopentadienil)-iridio (III) y 105 mg de (*S,S*)-*N*-(*p*-toluenosulfonil)-1,2-difeniletildiamina [(*R,R*)-TsDPEN] en 20 ml de acetonitrilo, y luego, se cargaron a una suspensión de 50 g de (*R*)-4-acetil-1-[(*S*)-1-(4-metoxifenil)-etil]-pirrolidin-2-ona y 65 g de formiato de sodio en 500 ml de agua a 25 °C. Se calentó la suspensión hasta 60 °C y se agitó a esta temperatura mientras se rociaba con nitrógeno durante 3 h. Se diluyó la reacción a 60 °C con 500 ml de acetato de isopropilo y, posteriormente, se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se separaron las capas y se lavó la porción orgánica dos veces con 300 ml de agua. Se concentró la porción orgánica, obteniéndose un sólido aceitoso. Se cristalizó el material residual tres veces en acetato de etilo y hexanos, seguido del secado en un horno de vacío con una corriente de nitrógeno a 30 °C.

25,4 g de un sólido beige con una pureza diastereomérica de > 99:1

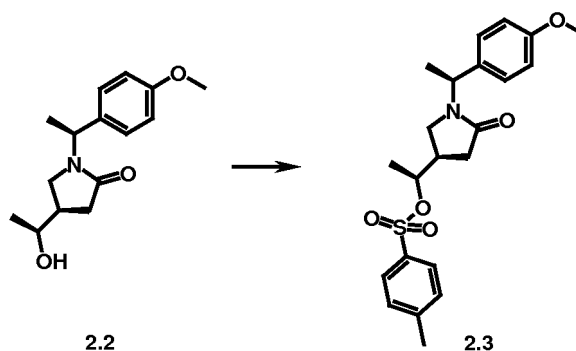
Etapa 5: Síntesis de (*R*)-4-[(*S*)-1-hidroxi-etil]-1-[(*S*)-1-(4-metoxifenil)-etil]-pirrolidin-2-ona **2.2**



Se disolvieron 9,46 mg de dímero de dicloro(pentametilciclopentadienil)-iridio (III) y 10,52 mg de (*R,R*)-*N*-(*p*-toluenosulfonil)-1,2-difeniletildiamina [(*R,R*)-TsDPEN] en 1 ml de acetonitrilo, y luego, se cargaron a una suspensión de 5 g de (*R*)-4-acetil-1-[(*S*)-1-(4-metoxifenil)-etil]-pirrolidin-2-ona y 6,5 g de formiato de sodio en 50 ml de agua a 25 °C. Se calentó la suspensión hasta 60 °C y se agitó a esta temperatura mientras se rociaba con nitrógeno durante 3 h. Se diluyó la reacción a 60 °C con 50 ml de acetato de isopropilo y, posteriormente, se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se separaron las capas y se lavó la porción orgánica con 20 ml de agua. La porción orgánica se concentró en un aceite. Se disolvió el aceite en 8 ml de acetato de isopropilo a reflujo. Se enfrió la solución hasta la temperatura ambiente donde ocurrió la cristalización. Se diluyó la mezcla gota a gota con 10 ml de heptano a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se recogieron los sólidos mediante filtración, se lavaron con una solución al 20 % en volumen de acetato de isopropilo en heptano y se secaron en un horno de vacío con una corriente de nitrógeno a 55 °C. 3,82 g de un sólido beige con una pureza diastereomérica de 99:1.

Análisis (método I): *R*_t: 12,9 min, (M+H)⁺: 264

Síntesis de [(1*S*)-1-[(3*R*)-1-[(1*S*)-1-(4-metoxifenil)etil]-5-oxo-pirrolidin-3-il]etil]4-metilbencenosulfonato **2.3**



5 A una mezcla de 20,0 g de (*R*)-4-[(*S*)-1-hidroxiethyl]-1-[(*S*)-1-(4-metoxifenil)-etil]-pirrolidin-2-ona 2.2, 21,67 g cloruro de *p*-toluenosulfonilo y 0,92 g de *N,N*-dimetilpiridin-4-amina, se añadieron 42 ml de piridina y 42 ml de diclorometano (DCM). Se agitó la mezcla resultante a 34 °C durante 18 h en atmósfera de argón. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de isopropilo, y se lavó con agua y ácido clorhídrico 2 M. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se recogió en acetato de isopropilo y *n*-heptano. Se separó el precipitado por filtración, se lavó con *n*-heptano/acetato de isopropilo y se secó, proporcionando 19,83 g de [(1*S*)-1-[(3*R*)-1-[(1*S*)-1-(4-metoxifenil)etil]-5-oxo-pirrolidin-3-il]etil] 4-metilbencenosulfonato 2.3 en forma de un sólido.

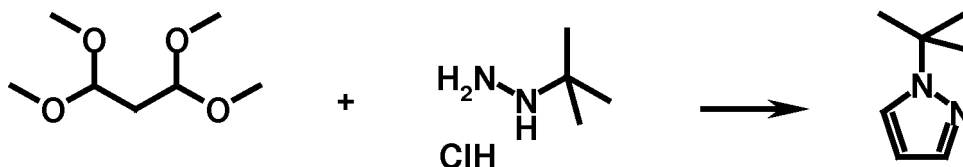
Análisis: HPLC-MS: $R_t = 0,680$ min (método J), $M+H = 418$

4.1.2. Síntesis de ácidos borónicos, ésteres borónicos, boratos de BF_3 y estanoanos con fórmula 4

X.1.2.1. Síntesis de R^1 -Hal 3

Síntesis de 4-bromo-1-*tert*-butil-pirazol 3.1 para los Ejemplos 2, 18,

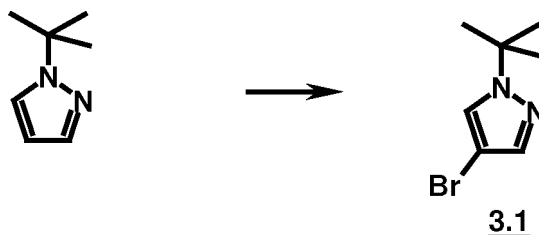
20 Etapa 1: Síntesis de 1-*tert*-butil-pirazol



25 A una mezcla agitada de 34,48 g de 1,1,3,3-tetrametoxi-propano y 26,20 g de clorhidrato de *tert*-butilhidrazina en 230 ml de etanol, se añadieron 40,0 ml de ácido clorhídrico conc. gota a gota por debajo de 50 °C, luego se agitó la mezcla a reflujo durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua. Se retiró casi todo el disolvente por destilación y se extrajo el residuo acuoso con éter dietílico. Se basificaron las fases acuosas combinadas con solución de hidróxido sódico 10 N y se extrajeron con éter dietílico. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando 21,90 g de 1-*tert*-butil-pirazol en forma de aceite.

Análisis: HPLC-MS: $R_t = 0,412$ min (método A), $M+H = 125$

35 Etapa 2: Síntesis de 4-bromo-1-*tert*-butil-pirazol



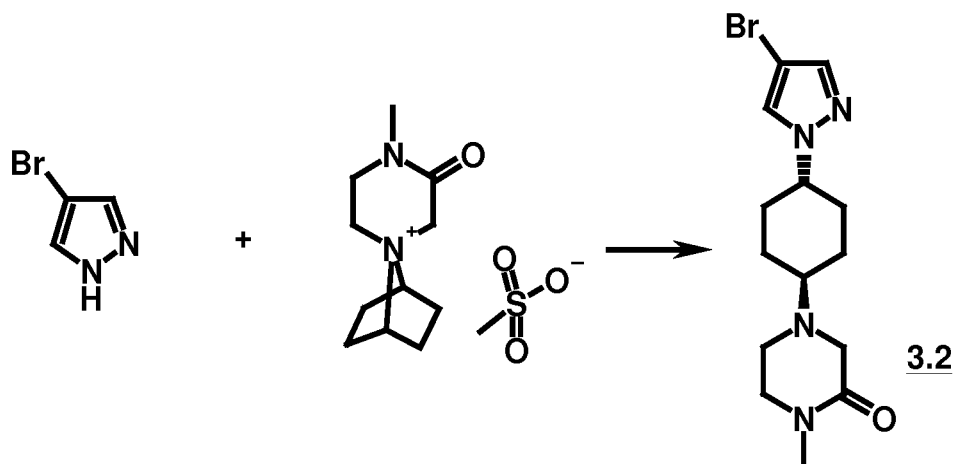
40 A una mezcla de 21,9 g de 1-*tert*-butil-pirazol en 150 ml de DCM, se añadieron 31,5 g de *N*-bromosuccinimida en porciones entre 0 y 10 °C. Se agitó la mezcla resultante durante 30 min. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. Se separó el precipitado por filtración y se lavó con DCM. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua y salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando 34,0 g de 4-bromo-1-*tert*-butil-pirazol en forma de aceite.

Análisis: HPLC-MS: $R_t = 1,35$ min (método B), $M+H = 203 / 205$

Síntesis de *trans*-4-[4-(4-bromo-pirazol-1-il)-ciclohexil]-1-metil-piperazin-2-ona 3.2 para el Ejemplo 12

5

El material de partida 1-espiro[7-azoniabicyclo[2,2,1]heptan-7,4'-[1'-metil-2'-oxo-4'-piperazinio]metano-sulfonato] se obtuvo como se describe en el documento WO2011092128.



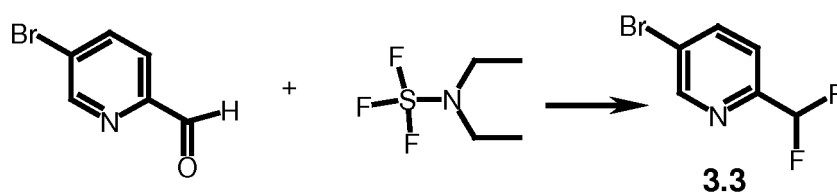
10

A una solución de 506 mg de 4-bromopirazol en 7,5 ml de dimetilacetamida (DMA), se añadieron 91 mg de hidruro de sodio (NaH). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 min, antes de añadirse 1,0 g de 1-espiro[7-azoniabicyclo[2,2,1]heptan-7,4'-[1'-metil-2'-oxo-4'-piperazinio]metano-sulfonato] y se agitó la mezcla a 100 °C durante 40 min. Se añadieron 70 mg más de NaH y se agitó la mezcla de reacción a 120 °C durante 40 min. Se retiró el disolvente mediante destilación, y el residuo se recogió en MeOH y se purificó mediante rpHPLC (XbridgeC18, acetonitrilo/agua, amoníaco), proporcionando, después de la liofilización, 850 mg de *trans*-4-[4-(4-bromo-pirazol-1-il)-ciclohexil]-1-metilpiperazin-2-ona en forma de sólido.

15

Análisis: HPLC-MS: $R_t = 0,45$ min (método C), $M+H = 341 / 343$ Síntesis de 5-bromo-2-(difluorometil)piridina 3.3 para el Ejemplo 51

20



Se enfrió una solución de 1 g de 5-bromopiridin-2-carbaldehído en 50 ml de DCM hasta -70 °C, luego se añadieron gota a gota 1,55 ml de dietilaminosulfurtrifluoruro durante 20 minutos. Se agitó la suspensión durante 30 minutos a temperatura ambiente, luego se añadieron 10 ml de agua a 0 °C, seguidos de la adición lenta de 20 ml de NaHCO₃ saturado (formación de gas). Se separaron las fases y se añadieron 2 ml de HCl 4 M en dioxano a la fase orgánica que se concentró al vacío, proporcionando 1,06 g de producto en forma de un sólido amarillo.

25

Análisis: HPLC-MS: $R_t = 0,72$ min (método D), $M+H = 208 / 210$.

30

Síntesis de 7-bromo-3-metil-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzacepina 3.4 para el Ejemplo 55

La 7-bromo-3-metil-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzacepina se puede obtener como se describe en Shah, Unmesh; Lankin, Claire M.; Boyle, Craig D.; Chackalamannil, Samuel; Greenlee, William J.; Neustadt, Bernard R.; Cohen-Williams, Mary E.; Higgins, Guy A.; Ng, Kwokei; Varty, Geoffrey B.; Zhang, Hongtao; Lachowicz, Jean E. *Bioorganic y Medicinal Chemistry letters*, 2008, 18, 4204 - 4209.

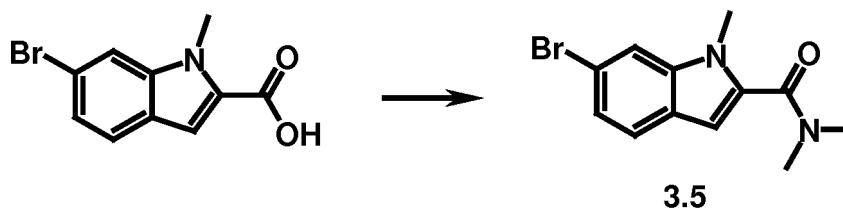
35



40

Síntesis de 6-bromo-*N,N*,1-trimetil-indol-2-carboxamida 3.5 para el Ejemplo 56

3.4

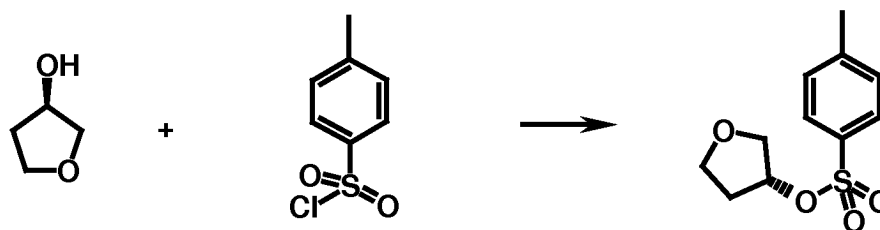


5 Se agitó una mezcla de 0,68 g de ácido 6-bromo-1-metil-indol-2-carboxílico, 1,1 g de 2-(1*H*-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluroniohexafluorofosfato (HATU) y 0,55 ml de trietilamina in 2 ml de *N*-metil-2-pirrolidiona (NMP) y 3 ml de tetrahidrofurana (THF) a temperatura ambiente durante 2 h, seguido de la adición de 4,0 ml de solución de dimetilamina 2 M en THF. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 min. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se concentraron las fases orgánicas combinadas al vacío. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (DCM → DCM: metanol 90:10), proporcionando 0,66 g de 6-bromo-*N,N*-1-trimetil-indol-2-carboxamida 3.5 en forma de aceite.

Análisis: HPLC-MS: $R_t = 0,85$ min (método E), $M+H = 281 / 283$

15 Síntesis de 4-bromo-1-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]pirazol 3.6 para el Ejemplo 70

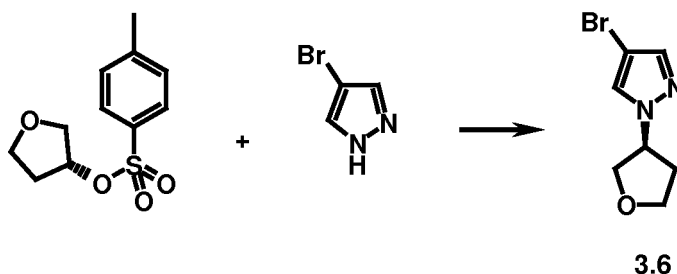
Etapa 1: Síntesis de [(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]4-metilbencenosulfonato



20 A una solución de 25,43 g de (*R*)-tetrahidro-furan-3-ol en 60 ml de piridina y 250 ml de DCM, se añadieron 73,0 g de cloruro de 4-metil-bencenosulfonilo, seguidos por 1,0 g de *N,N*-dimetilpiridin-4-amina. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM y se lavó con ácido clorhídrico 2 M y agua. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (DCM → DCM: metanol 95:5), proporcionando 59,46 g de [(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]4-metilbencenosulfonato en forma de aceite.

Análisis: MS: $M+H = 243$

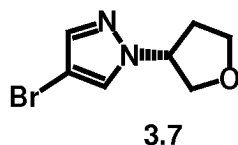
30 Etapa 2: Síntesis de 4-bromo-1-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]pirazol 3.6



35 Se agitó una mezcla de 650 mg de [(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]4-metilbencenosulfonato, 400 mg de 4-bromo-1*H*-pirazol y 1,40 g de carbonato de cesio en 10 ml de *N,N*-dimetilformamida (DMF) a 65 °C durante 6 h. Se añadieron 20 mg más de 4-bromo-1*H*-pirazol y se agitó la mezcla de reacción a 65 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (ciclohexano/acetato de etilo 9: 1 → 1: 1), proporcionando 476 mg de 4-bromo-1-[(3*S*)-tetrahidrofuran-3-il]pirazol 3.6 en forma de un sólido.

40 Análisis: MS: $M+H = 217 / 219$

Síntesis de 4-bromo-1-[(3*R*)-tetrahidrofuran-3-il]pirazol 3.7 para el Ejemplo 74

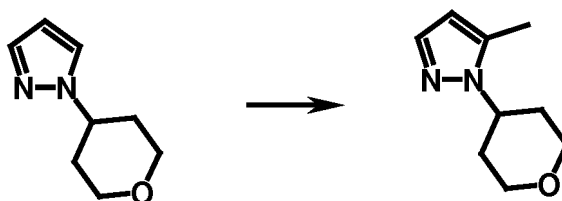


5 Este producto intermedio se preparó a partir de (S)-tetrahydro-furan-3-ol en dos etapas de acuerdo con la preparación de 4-bromo-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]pirazol 3.6.

Análisis: MS: M+H = 217 / 219

10 Síntesis de 4-bromo-5-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol 3.8 para el Ejemplo 79

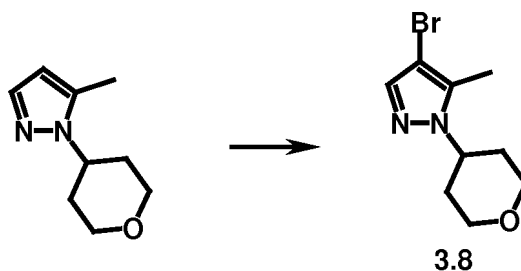
Etapa 1: Síntesis de 5-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol



15 A una mezcla agitada de 2,26 g de 1-tetrahidropiran-4-il-pirazol en 20 ml de THF, se añadieron 11,14 ml de solución 1,6 M de *N*-butil-litio en hexano gota a gota a -50 °C bajo atmósfera de argón. Se agitó la mezcla entre -20 °C y -15 °C durante 1,5 h, antes de añadirse gota a gota 1,11 ml de yoduro de metilo. Se agitó la mezcla resultante entre -20 °C y -15 °C durante 1,5 h. Se añadieron 10 ml de agua gota a gota y se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante rPHPLC (básico), proporcionando después de la liofilización 1,51 g de 5-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol en forma de un sólido.

25 Análisis: HPLC-MS: $R_t = 0,61$ min (método F), M+H = 167

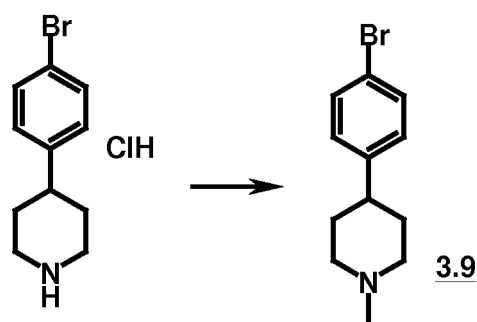
Etapa 2: Síntesis de 4-bromo-5-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol 3.8



30 A una mezcla de 1,0 g de 5-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol en 20 ml de THF y 20 ml de acetato de etilo, se añadieron 1,09 g de bromosuccinimida en porciones entre 10 y 20 °C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos y luego se detuvo con una solución acuosa saturada de carbonato de potasio. Se evaporó el disolvente y el residuo se purificó mediante rPHPLC (básico), proporcionando tras la liofilización 1,20 g de 4-bromo-5-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol 3.8 en forma de un sólido.

35 Análisis: HPLC-MS: $R_t = 0,65$ min (método F), M+H = 245 / 247

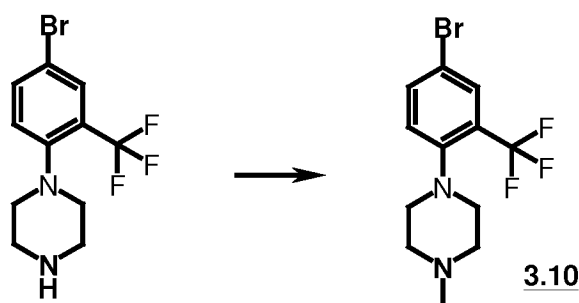
Síntesis de 4-(4-bromofenil)-1-metil-piperidina 3.9 para el Ejemplo 80



5 A una mezcla de 100 mg de clorhidrato de 4-(4-bromofenil)-piperidina y 100 mg de acetato de sodio en 3 ml de DCM y 0,5 ml de metanol, se añadieron 50 μ l de formaldehído (acuoso al 37 %). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 min, antes de añadirse 155 mg de triacetoxiborohidruro de sodio. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas y se detuvo con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de la extracción con DCM. Se concentraron las fases orgánicas combinadas al vacío, proporcionando 88 mg de 4-(4-bromofenil)-1-metilpiperidina 3.9 en forma de un sólido.

10 Análisis: HPLC-MS: $R_t = 0,38$ min (método J), M+H = 254 / 256

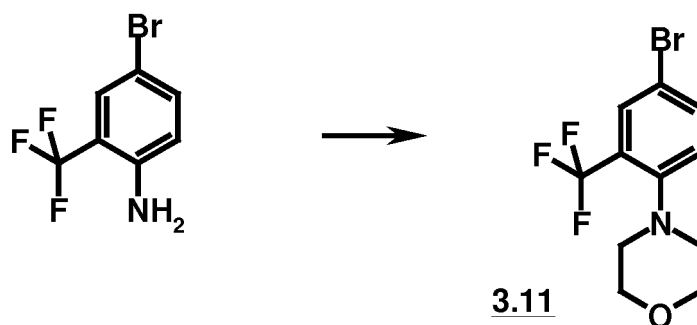
Síntesis de 4-(4-bromo-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-piperidina 3.10 para el Ejemplo 32



15 A una solución de 640 mg de 4-(4-bromo-3-trifluorometil-fenil)-piperidina en 16,3 ml de DCM y 2,9 ml de metanol, se añadieron 6,40 ml de formaldehído (acuoso al 37 %). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, antes de enfriarse hasta 0 °C, y se añadieron 1,02 g de triacetoxiborohidruro de sodio en porciones. Luego, se dejó calentar la reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. Se inactivó la mezcla de reacción con una solución acuosa saturada de carbonato de potasio, seguido de la extracción con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (heptano/acetato de etilo/metanol), proporcionando 650 mg de 4-(4-bromo-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-piperidina 3.10 en forma de aceite.

25 Análisis: HPLC-MS: $R_t = 1,37$ min (método K), M+H = 323 / 325

Síntesis de 4-(4-bromo-2-trifluorometil-fenil)-morfolina 3.11 para el Ejemplo 38



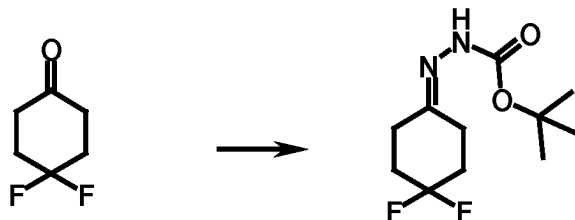
30 Se agitó una mezcla de 1,0 g de 4-bromo-2-(trifluorometil) anilina, 786 μ l de bis(2-bromoetil)éter y 1,45 ml de diisopropilamina en 3 ml de DMA en un tubo cerrado herméticamente a 140 °C durante 2 días. Se vertió la mezcla de reacción en agua y se extrajo con TBME. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (heptano/acetato de etilo/metanol), proporcionando 833 mg

(84 % según la HPLC) de 4-(4-bromo-2-trifluorometil-fenil)-morfolina 3.11 en forma de aceite.

Análisis: HPLC-MS: $R_t = 2,37$ min (método K), $M+H = 310 / 312$

5 Síntesis de 4-bromo-1-(4,4-difluorociclohexil)pirazol 3.12 para el Ejemplo 10

Etapa 1: Síntesis de *tert*-butiléster de ácido *N'*-(4,4-difluoro-ciclohexiliden)-hidrazincarboxílico



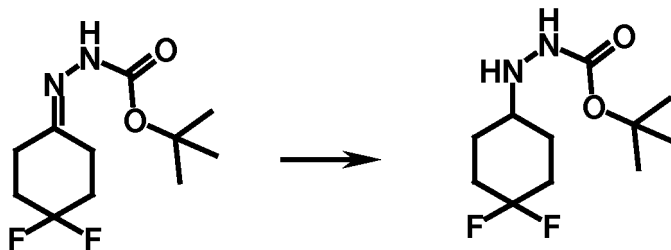
10

Se añadió gota a gota una solución de 0,99 g de *tert*-butiléster de ácido hidrazincarboxílico en 5 ml de metanol a una solución de 1,0 g de 4,4-difluoro-ciclohexanona en 5 ml de metanol. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Se retiró el disolvente mediante destilación, proporcionando 1,76 g de *tert*-butiléster de ácido *N'*-(4,4-difluoro-ciclohexiliden)-hidrazincarboxílico en forma de sólido.

15

Análisis: MS: $M+H = 249$

Etapa 2: Síntesis de *tert*-butiléster de ácido *N'*-(4,4-difluoro-ciclohexil)-hidrazincarboxílico



20

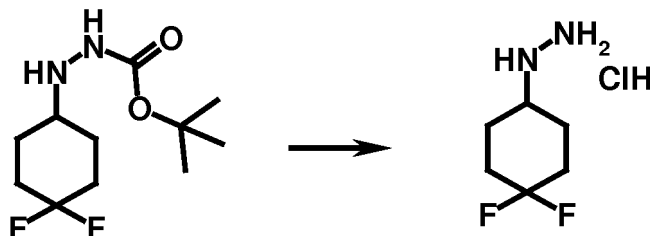
Se hidrogenó una mezcla de 8,0 g de *tert*-butiléster de ácido *N'*-(4,4-difluoro-ciclohexiliden)-hidrazincarboxílico y 800 mg de paladio sobre carbono en 48 ml de metanol a 40 °C durante 16 h a 1 MPa (10 bar). Se retiró el catalizador mediante filtración y el disolvente se evaporó al vacío, proporcionando 7,82 g de *tert*-butiléster de ácido *N'*-(4,4-difluoro-ciclohexil)-hidrazincarboxílico.

25

Análisis: MS: $M-H = 249$

Etapa 3: Síntesis de clorhidrato de (4,4-difluoro-ciclohexil)-hidrazina

30

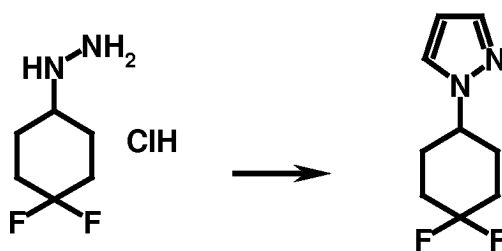


A una mezcla de 5,0 g de *tert*-butiléster de ácido *N'*-(4,4-difluoro-ciclohexil)-hidrazincarboxílico en 20 ml de DCM, se añadieron 40 ml de ácido clorhídrico 6 M en isopropanol, y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 12 h. Se evaporó el disolvente y el residuo se trituró con tolueno. Se separó el precipitado mediante filtración y se secó, proporcionando 3,72 g de clorhidrato de (4,4-difluoro-ciclohexil)-hidrazina en forma de un sólido.

35

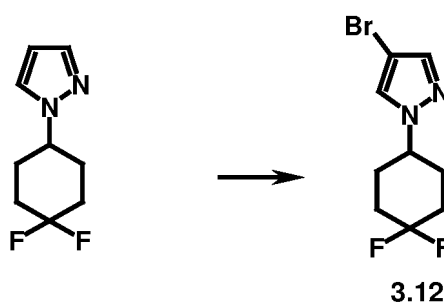
Análisis: ESI-MS: $M+H = 151$

40 Etapa 4: Síntesis de 1-(4,4-difluorociclohexil)pirazol



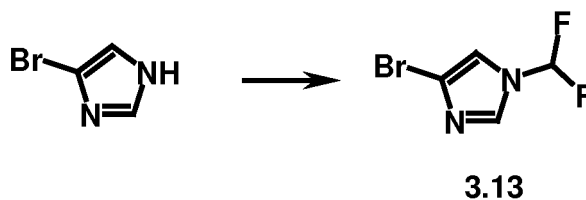
- Se añadió una mezcla de 2,04 g de clorhidrato de (4,4-difluoro-ciclohexil)-hidrazina en 15 ml de etanol, 3,50 ml ácido clorhídrico conc. seguido de 1,80 g de 1,1,3,3-tetrametoxipropano, luego se sometió la mezcla a reflujo durante 1 h.
- 5 Se diluyó la mezcla de reacción con agua, Se retiró el etanol mediante destilación. Se alcalinizó el residuo con una solución acuosa de hidróxido sódico (30 %) y se extrajo con dietiléter. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando 2,02 g de 1-(4,4-difluorociclohexil)pirazol en forma de aceite.
- 10 Análisis: HPLC-MS: $R_t = 0,46$ min (método C), M+H = 187

Etapa 5: Síntesis de 4-bromo-1-(4,4-difluorociclohexil)pirazol



- 15 A una solución de 2,0 g de 1-(4,4-difluorociclohexil)pirazol en 5 ml de DCM, se añadieron 0,55 ml de bromo a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se retiró el disolvente mediante destilación y se recogió el residuo en DCM y se lavó con salmuera semisaturada. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando 2,81 g de 4-bromo-1-(4,4-difluorociclohexil)pirazol 3.12 en forma de sólido.
- 20 Análisis: HPLC-MS: $R_t = 0,60$ min (método C), M+H = 265 / 267

Síntesis de 4-bromo-1-(difluorometil)imidazol 3.13 para el Ejemplo 83



- 30 A una mezcla de 10,0 g de 4-bromo-1H-imidazol en 60 ml de DMF, se pasaron 30 g de clorodifluorometano bajo enfriamiento con hielo seco, luego se añadieron 15,0 g de carbonato de potasio y se calentó la mezcla de reacción hasta 110 °C durante la noche en un tubo cerrado herméticamente (1,9 MPa [19 bar]). Se añadieron 30 g adicionales de clorodifluorometano y 5 g de carbonato de potasio, y la mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C durante la noche (0,9 MPa [9 bar]). Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente, luego se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante rpHPLC (Sunfire C18, acetonitrilo/agua/ácido trifluoroacético), proporcionando 3,07 g de 4-bromo-1-(difluorometil)imidazol.
- 35 Análisis: HPLC-MS: $R_t = 0,371$ min (método J), M+H = 197/199

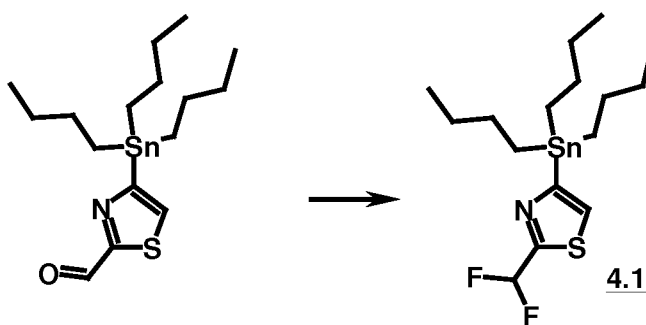
Los siguientes bromuros se encontraban disponibles en el mercado:

- 3-Bromoimidazo[1,2-a]piridin-6-carbonitrilo 3.14 para el Ejemplo 43,
- 4-Bromo-1-(3,3,3-trifluoro-propil)pirazol 3.15 para el Ejemplo 15, 76

- 3-Bromo-1*H*-indazol-5-carbonitrilo 3.16 para el Ejemplo 16
- 2-Bromo-5-fluoro-piridina 3.17 para el Ejemplo 41
- 4-(4-Bromofenil)-1-metil-piperidina 3.18 para el Ejemplo 42
- 1,1-Dióxido de 2-(4-bromo-2-metil-fenil)-1,2-tiazolidina 3.19 para el Ejemplo 71
- 5 • 7-Bromo-2-metil-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolina 3.20 para el Ejemplo 75
- 4-Bromo-1-isopropoxi-2-metoxi-benceno 3.22 para el Ejemplo 81
- 5-Bromo-1-metil-indazol-3-amina 3.23 para el Ejemplo 36,
- 1,1-Dióxido de 2-(4-bromofenil)-1,2-tiazolidina 3.24 para el Ejemplo 33
- 4-Bromo-1-(difluorometil)pirazol 3.25 para el Ejemplo 40
- 10 • 4-Bromo-1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol 3.26 para el Ejemplo 3
- 1-[(4-Bromofenil)metil]-2-metil-1*H*-imidazol 3.27 para el Ejemplo 17

4.1.3. Síntesis de compuestos de fórmula 4 (R¹-X) (Esquema 1 y 2)

- 15 Síntesis de tributil-[2-(difluorometil)tiazol-4-il]estano 4.1 para el Ejemplo 35



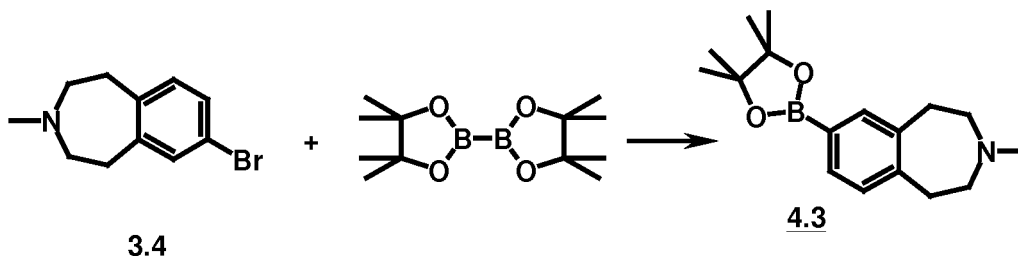
- 20 A una mezcla de 500 mg de 4-tributilestanioltiazol-2-carbaldehído en 5 ml de DCM se añadieron lentamente 1,01 ml de solución de trifluoruro de[bis(2-metoxietil)amino]azufre 2,7 M (en tolueno) a 0 °C, luego se dejó calentar la mezcla hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se diluyó la mezcla de reacción con DCM y se lavó con agua. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (heptano/acetato de etilo/metanol), obteniéndose 440 mg (82 % según la HPLC) de tributil-[2-(difluorometil)tiazol-4-il]estano 4.1 en forma de aceite.

- 25 Análisis: HPLC-MS: R_t = 2,72 min (método M), M+H = 425

El siguiente estano se encontraba disponible en el mercado:

- 30 • Tributil(tiazol-4-il)estano 4.2 para el Ejemplo 29

Síntesis de 3-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzacepina 4.3 para el Ejemplo 55



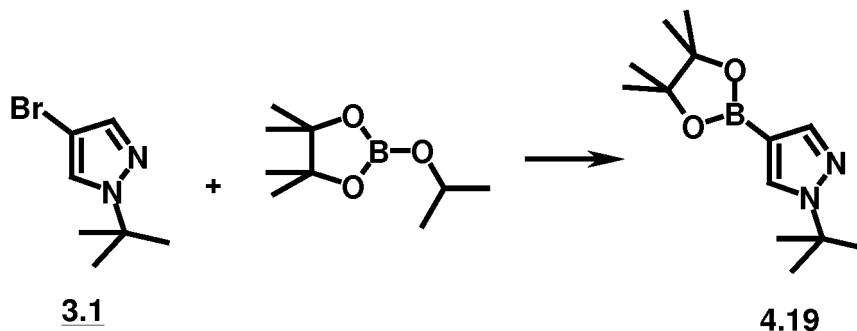
- 35 Se suspendieron 100 mg de 7-bromo-3-metil-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzacepina, 127 mg de bis-(pinacolato)-diboro, 20 mg de 1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocenodichloropaldio (N) y 123 mg de acetato de potasio en 2 ml de dioxano, y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1,25 h. Se diluyó la mezcla después de enfriar con dioxano, se filtró a través de Celite, se lavó con dioxano, y se evaporó el disolvente al vacío, proporcionándose 220 mg (92 %, contenido del 50 %) de 3-metil-7-(4,4,5,5- tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzacepina 4.3 como sólido, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 45 Análisis: HPLC-MS: R_t = 0,45 min (método N), M+H = 288

Los siguientes ésteres borónicos se sinterizaron de manera análoga y se usaron sin purificación adicional:

- 1-metil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-ciclohexil]-piperazin-2-ona 4.4 partiendo de 3.2 (para el Ejemplo 12). Condiciones de reacción: 4 h, 100 °C. Rendimiento: 81 % (contenido del 36 %). Análisis: HPLC-MS: $R_t = 0,41$ min (método O), $M+H = 389$
- 5 • 2-Difluorometil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridina 4.5 partiendo de 3.3 (para el Ejemplo 51). Condiciones de reacción: 45 min, 100 °C. Rendimiento: 82 % (contenido del 40 %). Análisis: HPLC: $R_t = 0,25$ min (método N); MS: $M+H = 256$
- 10 • *N,N*,1-Trimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indol-2-carboxamida 4.6 partiendo de 3.5 (para el Ejemplo 56). Condiciones de reacción: 3 h, 100 °C. Rendimiento: 84 % (contenido del 50 %). Análisis: HPLC-MS: $R_t = 0,69$ min (método N), $M+H = 329$
- 15 • 1-[(3*S*)-Tetrahidrofuran-3-il]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol 4.7 partiendo de 3.6 (para el Ejemplo 70). Condiciones de reacción: 3 h, 100 °C. Rendimiento: 59 % (contenido del 50 %). Análisis: HPLC-MS: $R_t = 0,49$ min (método N), $M+H = 265$
- 1,1-Dióxido de 2-[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,2-tiazolidina 4.8 partiendo de 3.19 (para el Ejemplo 71). Condiciones de reacción: 3 h, 100 °C. Rendimiento: 86 % (contenido del 50 %). Análisis: HPLC-MS: $R_t = 0,64$ min (método N), $M+H = 338$
- 20 • 1-[(3*R*)-Tetrahidrofuran-3-il]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol 4.9 partiendo de 3.7 (para el Ejemplo 74). Condiciones de reacción: 5 h, 100 °C. Rendimiento: 43 % (contenido del 38 %). Análisis: HPLC-MS: $R_t = 0,54$ min (método J), $M+H = 265$
- 2-Metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1*H*-isoquinolina 4.10 partiendo de 3.20 (para el Ejemplo 75). Condiciones de reacción: 2 h, 100 °C. Rendimiento: 99 % (contenido del 43 %). Análisis: HPLC-MS: $R_t = 0,41$ min (método J), $M+H = 274$
- 25 • 4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(3,3,3-trifluoropropil)pirazol 4.11 partiendo de 3.15 (para el Ejemplo 76). Condiciones de reacción: 4 h, 100 °C. Rendimiento: 29 % (contenido del 25 %). Análisis: HPLC-MS: $R_t = 0,61$ min (método J), $M+H = 291$
- 1-Metil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidina 4.12 partiendo de 3.9 (para el Ejemplo 80). Condiciones de reacción: 4 h, 100 °C. Rendimiento: 84 % (contenido del 50 %). Análisis: HPLC-MS: $R_t = 0,47$ min (método J), $M+H = 302$
- 30 • 2-(4-Isopropoxi-3-metoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano 4.13 partiendo de 3.22 (para el Ejemplo 81). Condiciones de reacción: 3 h, 100 °C. Rendimiento: 87 % (contenido del 40 %). Análisis: HPLC-MS: $R_t = 0,75$ min (método J), $M+H = 293$
- 1,1-Dióxido de 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,2-tiazolidina 4.14 partiendo de 3.24 (para el Ejemplo 33). Condiciones de reacción: 2,5 h, 80 °C, en DMF. Rendimiento: 68 % (contenido del 95 %). Análisis: HPLC-MS: $R_t = 2,04$ min (método K), $M+H = 324$
- 35 Los siguientes ejemplos se sintetizaron de forma análoga al ejemplo descrito, pero usando cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II) (0,05 eq.) en lugar de 1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocenodichloropaladio (II) como catalizador (véase la descripción anterior):
- 40 • 1-Metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indazol-3-amina 4.15 partiendo de 3.23 (para el Ejemplo 36). Condiciones de reacción: 1 h, 95 °C. Rendimiento: 89 % (contenido del 85 %). Análisis: HPLC-MS: $R_t = 1,76$ min (método K), $M+H = 274$
- 1-Metil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenil]piperazina 4.16 partiendo de 3.10 (para el Ejemplo 32). Condiciones de reacción: 1,5 h, 95 °C. Rendimiento: 61 % (contenido del 95 %). Análisis: HPLC-MS: $R_t = 1,66$ min (método K), $M+H = 371$
- 45 • 1-(Difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol 4.17 partiendo de 3.25 (para el Ejemplo 40). Condiciones de reacción: 2,5 h, 95 °C. Rendimiento: 70 % (contenido del 95 %). Análisis: HPLC-MS: $R_t = 1,97$ min (método K), $M+H = 245$
- 50 • 4-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenil]morfolina 4.18 partiendo de 3.11 (para el Ejemplo 38). Condiciones de reacción: 1 h, 95 °C. Rendimiento: 99 % (contenido del 78 %). Análisis: HPLC-MS: $R_t = 2,67$ min (método K), $M+H = 358$

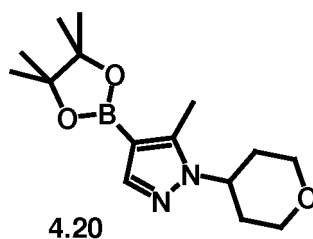
Síntesis de 1-*tert*-butil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol 4.19 para los Ejemplos 2,18,



A una mezcla agitada de 50 g de 4-bromo-1-*terc*-butil-pirazol 3.1 en 230 ml de THF, se añadieron gota a gota 100 ml de solución 2,5 M de *N*-butil-litio en hexano bajo atmósfera de argón por debajo de -60 °C, luego se agitó la mezcla a esta temperatura durante 5 min, antes de añadirse 52 ml de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano gota a gota por debajo de -60 °C. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. Se enfrió la mezcla con un baño de hielo y se diluyó con solución acuosa de tampón fosfato y se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 2 M. Se retiró el disolvente orgánico mediante destilación y el residuo se extrajo con DCM. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando 44,26 g de 1-*terc*-butil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol en forma de sólido.

10 Análisis: HPLC-MS: $R_t = 0,904$ min (método F), M+H = 251

Síntesis de 5-metil-1-tetrahidropiran-4-il-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol 4.20 para el Ejemplo 79

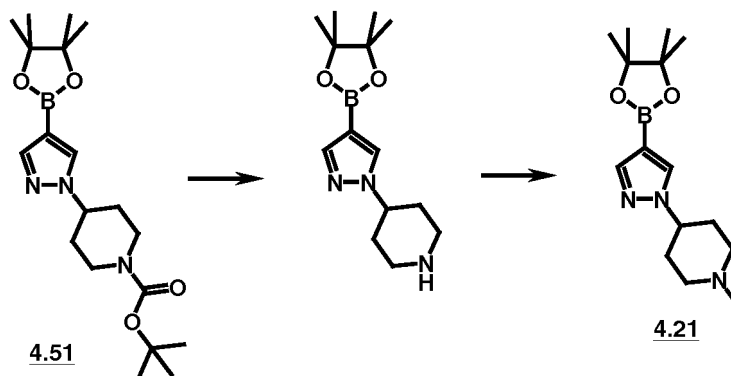


15 Este producto intermedio se preparó a partir de 4-bromo-5-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol 3.8 de acuerdo con la preparación de 1-*terc*-butil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol 4.19.

Rendimiento: 94 % de 4.20

20 Análisis: HPLC-MS: $R_t = 0,58$ min (método J), M+H = 293

Síntesis de 1-metil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-1-il]piperidina 4.21 para el Ejemplo 49



25 Se agitó una mezcla de 250 mg de *terc*-butiléster de ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-1-il]piperidin-1-carboxílico 4.51 y 0,5 ml de ácido trifluoroacético en 2 ml de DCM a temperatura ambiente durante 1 h. Se retiró el disolvente mediante destilación y el residuo se recogió en 10 ml de DCM. Se siguió con la adición de 494 μ l de formaldehído (acuoso al 37 %). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, antes de añadirse 421 mg de triacetoxiborohidruro de sodio. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 min, se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando 99 mg de 1-metil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-1-il]piperidina 4.21 en forma de sólido.

35 Análisis: HPLC-MS: $R_t = 1,25$ min (método K), M+H = 292

Los siguientes ácidos borónicos, ésteres borónicos y boratos de BF_3 estaban disponibles en el mercado:

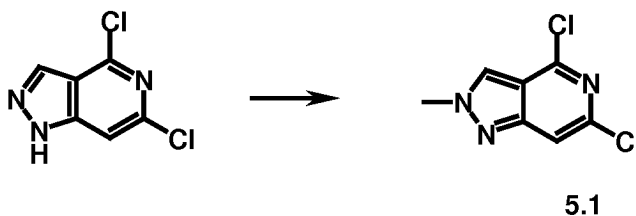
- 40
- Ácido (3,4-dimetoxifenil)borónico 4.22 para el Ejemplo 1
 - 2-Ciclopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina 4.23 para el Ejemplo 50
 - 2-Metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol 4.24 para los Ejemplos 8, 73
 - Ácido (3,4,5-trimetoxifenil)borónico 4.25 para el Ejemplo 52
 - *terc*-Butil-5-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indol-1-carboxilato 4.26 para el Ejemplo 53
- 45
- 1-(2-Metoxietil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol 4.27 para el Ejemplo 57
 - 1-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol 4.28 para el Ejemplo 58

- Ácido [6-(trifluorometil)-3-piridil]borónico [4.29](#) para los Ejemplos 4, 61
- Ácido (1-metilindazol-5-il)borónico [4.30](#) para el Ejemplo 62
- 1-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol [4.31](#) para el Ejemplo 63
- 1-Tetrahidropiran-4-il-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol [4.32](#) para los Ejemplos 47, 64
- 5 • 1-Isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol [4.33](#) para el Ejemplo 65
- 4-[5-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]morfolina [4.34](#) para el Ejemplo 66
- 1-Metil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperazina [4.35](#) para los Ejemplos 26, 67
- 1,3-Dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol [4.36](#) para el Ejemplo 68
- 1,5-Dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol [4.37](#) para el Ejemplo 69
- 10 • Ácido (1-metilindazol-6-il)borónico [4.38](#) para el Ejemplo 72
- 7-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indol [4.39](#) para los Ejemplos 48, 77
- 1-Ciclopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol [4.40](#) para el Ejemplo 78
- *tert*-Butil 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato [4.41](#) para los Ejemplos 9, 45, 82
- 15 • 5-Metil-2-tiofentri-fluoroborato de potasio [4.42](#) para el Ejemplo 54
- 6-Metoxi-3-piridiltrifluoroborato de potasio [4.43](#) para el Ejemplo 59
- 4-Trifluorometil)feniltrifluoroborato de potasio [4.44](#) para el Ejemplo 60
- 5-Fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina [4.45](#)
- Ácido (4-morfolinofenil)borónico [4.46](#) para el Ejemplo 22
- 20 • Ácido (1-metilindazol-5-il)borónico [4.47](#) para los Ejemplos 28
- 2-Isopropoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina [4.48](#) para el Ejemplo 27
- 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol [4.49](#) para el Ejemplo 14
- 1-Ciclohexil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-pirazol [4.50](#) para el Ejemplo 7
- *tert*-Butiléster de ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]piperidin-1-carboxílico [4.51](#) para el Ejemplo 49

4.1.4. Síntesis de los compuestos heterocíclicos 5 y 10 del Esquema 1 y 2

Síntesis de 4,6-dicloro-2-metil-pirazolo[4,3-*c*]piridina (5,1) para los Ejemplos 1-3, 7-13, 17, 50-83

30



A una mezcla de 9,5 g de tetrafluoroborato de trimetiloxonio en 300 ml de DCM, se añadieron 10,0 g de 4,6-dicloro-3*aH*-pirazolo[4,3-*c*]piridina (disponible en el mercado en Sphinx Scientific Laboratory Corporation) bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron 2,7 g más de tetrafluoroborato de trimetil-oxonio y 2,0 ml de etildiisopropilamina (DIPEA), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con agua, se filtró, y la fase orgánica se concentró al vacío. Se recogió el material en bruto en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se separó el precipitado por filtración, se lavó con agua y se secó, se obtuvieron 8,2 g de 4,6-dicloro-2-metil-pirazolo[4,3-*c*]piridina [5.1](#) en forma de un sólido.

35

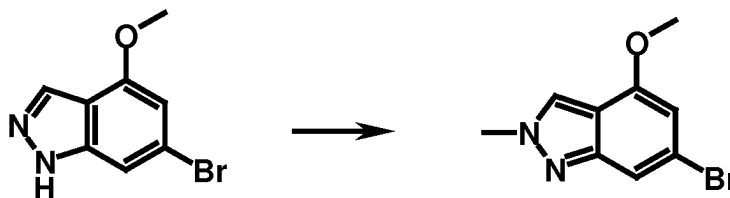
40

Análisis: HPLC-MS: $R_t = 0,45$ min (método C), $M+H = 202 / 204$

Síntesis de 6-bromo-2-metil-indazol-4-ol [10.2](#) para los Ejemplos 14-16, 18, 22, 26-29, 32, 33, 35, 36, 38, 40-43, 45, 47-49

45

Etapa 1: Síntesis de 6-Bromo-4-metoxi-2-metil-indazol



50

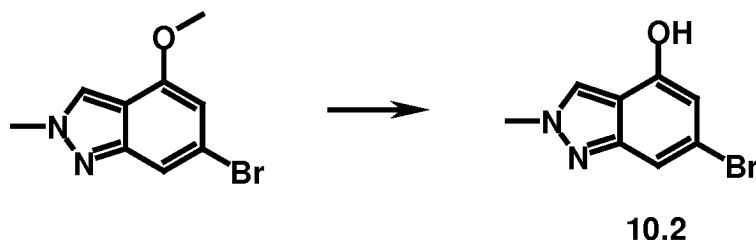
A una solución de 5,0 g de 6-bromo-4-metoxi-1*H*-indazol en 50 ml de 1,4-dioxano, se añadieron 4,23 g de tetrafluoroborato de trimetiloxonio a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a 40 °C durante 3 h y se

dejó en reposo durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en agua. Se separó el precipitado mediante filtración, se lavó con agua y se secó, obteniéndose 4,26 g de 6-bromo-4-metoxi-2-metil-indazol en forma de un sólido.

Análisis: HPLC-MS: $R_t = 1,78$ min (método K), M+H = 241 / 243

5

Etapa 2: Síntesis de 6-bromo-2-metil-indazol-4-ol 10.2



10 A una suspensión de 4,26 g de 6-bromo-4-metoxi-2-metil-indazol en 42,6 ml de DCM, se añadieron 53,06 ml de solución de tribromuro de boro (1 M en DCM) a 0 °C. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 3 días. Se añadieron 10 ml más de solución de tribromuro de boro (1 M en DCM), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla se vertió en agua. Se separó el precipitado por filtración y se trituroó con acetonitrilo, produciéndose 2,8 g de 6-bromo-2-metil-indazol-4-ol 10.2 en forma de un sólido.

15 Se combinó el filtrado de acetonitrilo con la capa de DCM y se concentró al vacío. E trituroó el residuo con acetonitrilo, obteniéndose 1,08 g de 6-bromo-2-metil-indazol-4-ol 10.2 en forma de un sólido. Se combinaron los dos sólidos, proporcionándose 3,88 g de 6-bromo-2-metil-indazol-4-ol 10.2 en forma de un sólido.

Análisis: HPLC-MS: $R_t = 1,49$ min (método K), M+H = 227 / 229 4.2.

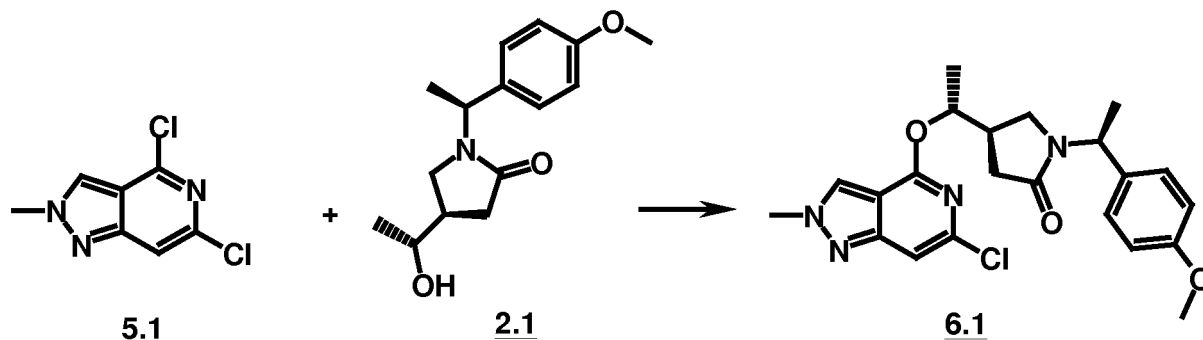
20

Síntesis de los productos intermedios 6, 7, 8 y 11 del Esquema 1 y 2

Síntesis de (4*R*)-4-[(1*R*)-1-(6-cloro-2-metil-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-il)oxietil]pirrolidin-2-ona (7.1) para los Ejemplos 1-3, 7-13, 17, 50-83

25

Etapa 1: Síntesis de (4*R*)-4-[(1*R*)-1-(6-cloro-2-metil-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-il)oxietil]-1-[(1*S*)-1-(4-metoxifenil)etil]pirrolidin-2-ona



30

A una mezcla de 20,0 g de 4,6-dicloro-2-metil-pirazolo[4,3-*c*]piridina 5.1 y 30,1 g de (*R*)-4-[(*R*)-1-hidroxietyl]-1-[(*S*)-1-(4-metoxifenil)-etyl]-pirrolidin-2-ona 2.1 en 1 l de dioxano, se añadieron 4,51 g de NaH en aceite mineral (60 %). Se agitó la mezcla resultante a 100 °C durante 15 h. Se retiró el disolvente mediante destilación hasta 1/3. Se recogió el residuo en DCM y se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio y agua. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando 44,8 g (88 % según la HPLC) de (*R*)-4-[(*R*)-1-(6-cloro-2-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-iloxy)-etyl]-1-[(*S*)-1-(4-metoxi-fenil)-etyl]-pirrolidin-2-ona en forma de sólido.

35

Análisis: HPLC-MS: $R_t = 0,65$ min (método J), M+H = 429

40

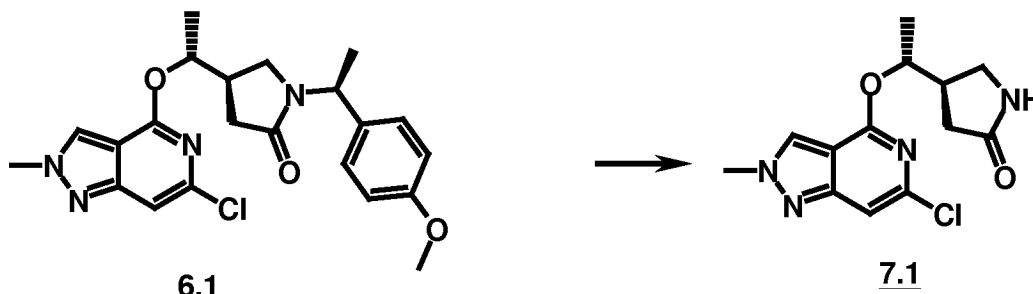
Como alternativa, 6.1 se puede sintetizar de la siguiente manera:

Se añadió una solución de 20,0 g de 4,6-dicloro-2-metil-pirazolo[4,3-*c*]piridina 5.1 y 25,4 g (*R*)-4-[(*R*)-1-hidroxietyl]-1-[(*S*)-1-(4-metoxifenil)-etyl]-pirrolidin-2-ona 2.1 en 250 ml de dioxano a una suspensión de 9,6 g de NaH en aceite mineral (60 %) en 50 ml de dioxano a 20 °C. Se agitó la mezcla resultante a 40 °C durante 5,5 h. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente y se detuvo mediante la adición lenta de 36 ml de HCl 4 M en dioxano. Se diluyó la mezcla de reacción con 200 ml de acetato de isopropilo y agua (100 ml). Se separaron las capas y se extrajo la porción acuosa dos veces con 100 ml de acetato de isopropilo. Se analizaron las porciones orgánicas mostrando 40,78 g de (4*R*)-4-

45

5 [(1*R*)-1-(6-cloro-2-metil-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-il)oxietil]-1-[(1*S*)-1-(4-metoxifenil)etil]pirrolidin-2-ona en una masa de solución de 796,3 g para un rendimiento del 99 %. La purificación de 6.1 se puede llevar a cabo mediante la concentración de una solución de acetato de isopropilo en bruto de 50 g de 6.1 al vacío, proporcionándose 200 ml, en la que los sólidos cristalizaron. Se cargaron lentamente 500 ml de heptano en la suspensión a 20 °C y se agitó la mezcla durante 2 h. Se recogieron los sólidos mediante filtración, se lavaron con heptano y se secaron a 30 °C. Se aislaron 46,9 g de 6.1 en forma de un sólido de color beige con una recuperación del 92 %.

Etapa 2: Síntesis de (4*R*)-4-[(1*R*)-1-(6-cloro-2-metil-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-il)oxietil]pirrolidin-2-ona 7.1



10

Se agitó una mezcla de 1,0 g de (*R*)-4-[(*R*)-1-(6-cloro-2-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-iloxi)-etil]-1-[(*S*)-1-(4-metoxifenil)-etil]-pirrolidin-2-ona 6.1 y 1 ml de anisol en 5 ml ácido trifluoroacético (TFA) a 80 °C durante 17 h. Se eliminó el disolvente mediante destilación. Se recogió el residuo en DCM y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se concentraron las fases orgánicas combinadas al vacío y el residuo se trituró con éter dietílico. El precipitado se filtró y se secó, proporcionando 0,37 g de (*R*)-4-[(*R*)-1-(6-cloro-2-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-iloxi)-etil]-pirrolidin-2-ona 7.1 en forma de sólido.

15

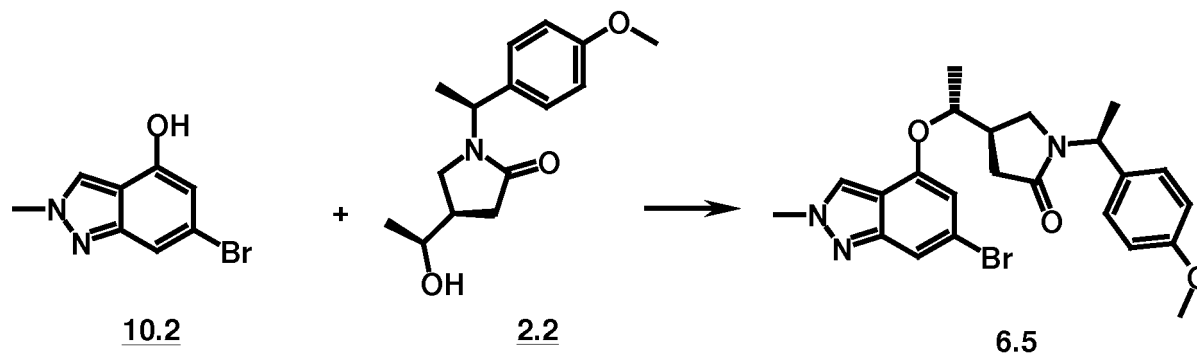
Análisis: HPLC-MS: $R_t = 0,47$ min (método J), M+H = 295

20

Síntesis de (4*R*)-4-[(1*R*)-1-(6-bromo-2-metil-indazol-4-il)oxietil]pirrolidin-2-ona (7.5) para los Ejemplos 14-16, 18, 22, 26-29, 32, 33, 35, 36, 38, 40-43, 45, 47-49

Etapa 1: Síntesis de (4*R*)-4-[(1*R*)-1-(6-bromo-2-metil-indazol-4-il)oxietil]-1-[(1*S*)-1-(4-metoxifenil)etil]pirrolidin-2-ona

25



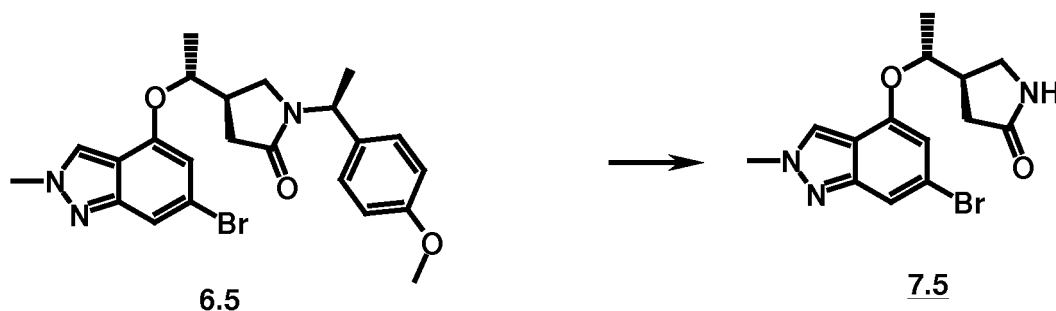
A una mezcla de 1,46 g de 6-bromo-2-metil-indazol-4-ol 10.2, 1,86 g de (*R*)-4-[(*S*)-1-hidroxi-etil]-1-[(*S*)-1-(4-metoxifenil)-etil]-pirrolidin-2-ona 2.2 y 5,06 g de trifetilfosfina en 36,5 ml de THF, se añadieron 4,44 g de azodicarboxilato di-*tert*-butílico (DBAD) durante 30 min. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 18 h. Se evaporó el disolvente y el residuo se trituró con TBME. Se separó el precipitado por filtración y se lavó con TBME. Se concentró el filtrado al vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (heptano/acetato de etilo/metanol), proporcionando 2,36 g (54 % según la HPLC) de (4*R*)-4-[(1*R*)-1-(6-bromo-2-metil-indazol-4-il)oxietil]-1-[(1*S*)-1-(4-metoxifenil)etil]pirrolidin-2-ona 6.5 en forma de sólido.

30

35

Análisis: HPLC-MS: $R_t = 2,00$ min (método K), M+H = 472 / 474

Etapa 2: Síntesis de (4*R*)-4-[(1*R*)-1-(6-bromo-2-metil-indazol-4-il)oxietil]pirrolidin-2-ona 7.5

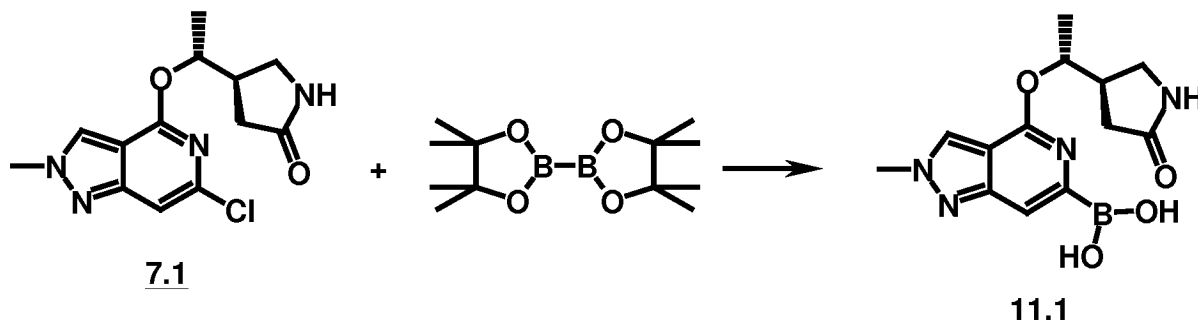


5 Se agitó una mezcla de 583 mg (63 % según la HPLC) de (4*R*)-4-[(1*R*)-1-(6-bromo-2-metil-indazol-4-il)oxietil]-1-[(1*S*)-1-(4-metoxifenil)etil]pirrolidin-2-ona **6.5** en 10 ml de TFA a 70 °C durante 18 h. Se eliminó el disolvente mediante destilación. Se recogió el residuo en DCM, se vertió en solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó el material en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (heptano/acetato de etilo/metanol), proporcionando 321 mg (84 % según la HPLC) de (4*R*)-4-[(1*R*)-1-(6-bromo-2-metil-indazol-4-il) oxietil]pirrolidin-2-ona **7.5**.

10 Análisis: HPLC-MS: $R_t = 1,63$ min (método K), $M+H = 338 / 340$

4.1.6. Síntesis de ácidos borónicos y ésteres borónicos **11** del Esquema 1 y 2

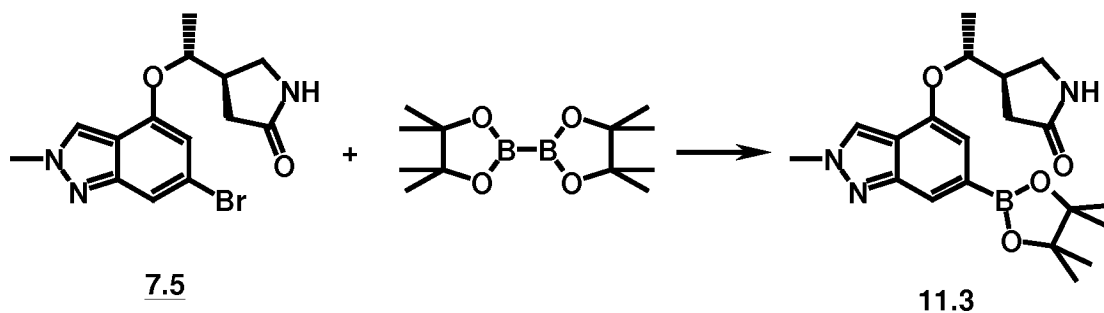
15 Síntesis de ácido [2-metil-4-[(1*R*)-1-[(3*R*)-5-oxopirrolidin-3-il]etoxi]pirazolo[4,3-*c*]piridin-6-il]borónico **11.1** para los Ejemplos 3, 10, 13, 17, 83



20 Se suspendieron 400 mg de (*R*)-4-[(*R*)-1-(6-cloro-2-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-iloxi)-etil]-pirrolidin-2-ona **7.1**, 620 mg de bis-(pinacolato)-diboro, 122 mg de 1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocenodichloropaladio (II) y 360 mg de acetato de potasio en 4 ml de dioxano y se agitó la mezcla a 100 °C durante 1 h. Se diluyó la mezcla con dioxano, se filtró a través de Celite, se lavó con dioxano, y el disolvente se evaporó al vacío, proporcionando 1,09 g (en bruto) de ácido [2-metil-4-[(1*R*)-1-[(3*R*)-5-oxopirrolidin-3-il]etoxi]pirazolo[4,3-*c*] piridin-6-il]borónico **11.1** en forma de aceite, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 Análisis: HPLC-MS: $R_t = 0,26$ min (método S), $M+H = 305$

30 Síntesis de (4*R*)-4-[(1*R*)-1-[2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indazol-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona **11.3** para los Ejemplos 15,16, 41, 42, 43



35 Se suspendieron 500 mg de (4*R*)-4-[(1*R*)-1-(6-bromo-2-metil-indazol-4-il)oxietil]pirrolidin-2-ona **7.5**, 563 mg de bis-(pinacolato)-diboro, 52 mg de cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II) y 435 mg de acetato de potasio en 5 ml de dioxano, y la mezcla resultante se agitó a 95 °C durante 1 h. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura

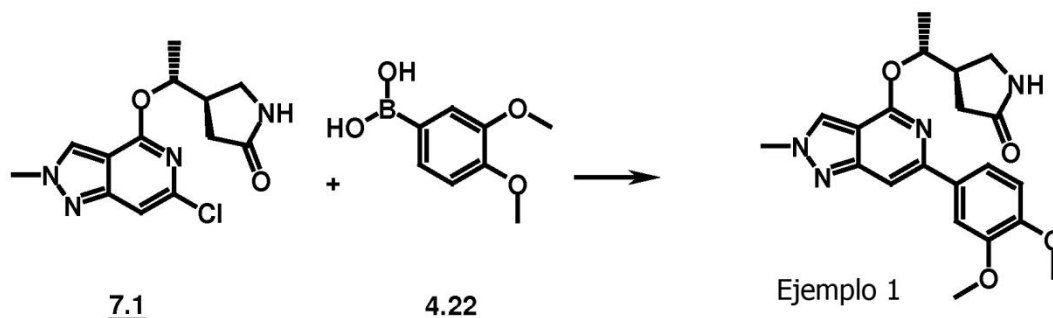
ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (heptano/acetato de etilo/metanol), proporcionando 505 mg (78 % según la HPLC) de (4*R*)-4-[(1*R*)-1-[2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indazol-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona 11.3.

5

Análisis: HPLC-MS: $R_t = 1,76$ min (método K), $M+H = 387$

4.3 Síntesis de los ejemplos de la patente de fórmula 1

10 Síntesis de (4*R*)-4-[(1*R*)-1-[6-(3,4-dimetoxifenil)-2-metil-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona (Ejemplo 1)

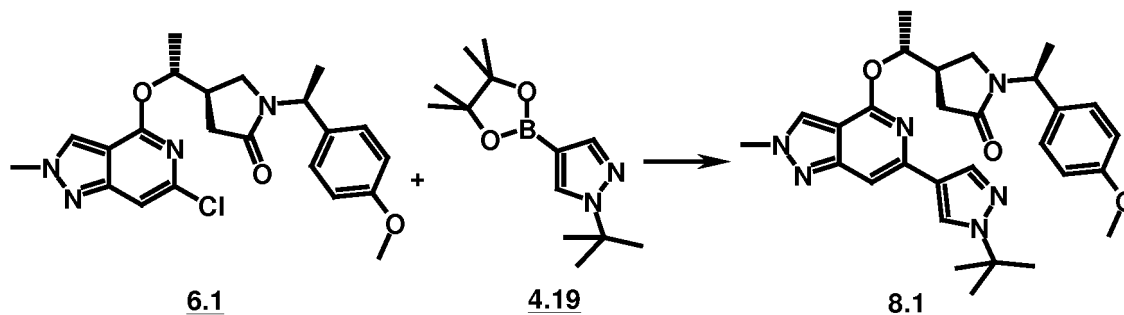


15 Se agitó una mezcla de 150 mg de (4*R*)-4-[(1*R*)-1-(6-cloro-2-metil-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona 7.1, 139 mg de ácido (3,4-dimetoxifenil)borónico 4.22, 17,9 mg de cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II) y 764 μ l de solución acuosa de carbonato de sodio 2 M en 1,7 ml de DMF a 90 °C durante 20 h. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se purificó mediante rpHPLC, proporcionando, tras la liofilización, 42 mg del Ejemplo 1.

20 Análisis: HPLC-MS: $R_t = 3,72$ min (método T), $M+H = 397$

Síntesis de (4*R*)-4-[(1*R*)-1-[6-(1-*tert*-butilpirazol-4-il)-2-metil-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona (Ejemplo 2)

25 Etapa 1: Síntesis de (4*R*)-4-[(1*R*)-1-[6-(1-*tert*-butilpirazol-4-il)-2-metil-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-il]oxietil]-1-[(1*S*)-1-(4-metoxifenil)etil]pirrolidin-2-ona



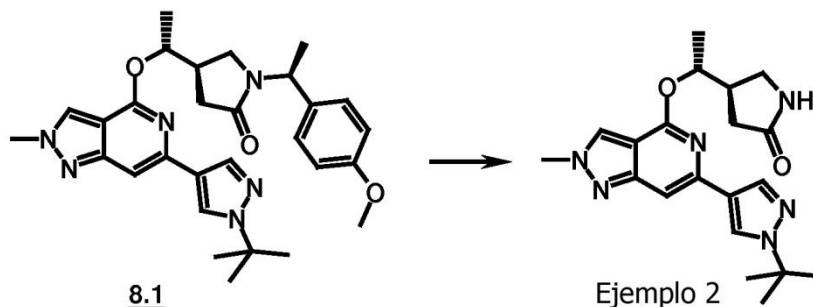
30 A una mezcla de 1,0 g de (4*R*)-4-[(1*R*)-1-(6-cloro-2-metil-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-il]oxietil]-1-[(1*S*)-1-(4-metoxifenil)etil]pirrolidin-2-ona 6.1, 790 mg de 1-*tert*-butil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) 4.19 y 170 mg de 1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocenodichloropaladio (II) (complejo con DCM (1:1)) en 6 ml de dioxano, se añadieron 5,0 ml de solución acuosa de carbonato de sodio 2 M. Se agitó la mezcla resultante en un tubo cerrado herméticamente a 140 °C durante 1 h. Se vertió la mezcla de reacción en DCM. El precipitado se separó por filtración. El filtrado se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/metanol = 1/0 \rightarrow 9/1), proporcionando 1,0 g (50 % según la RMN) de (4*R*)-4-[(1*R*)-1-[6-(1-*tert*-butilpirazol-4-il)-2-metil-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-il]oxietil]-1-[(1*S*)-1-(4-metoxifenil)etil]pirrolidin-2-ona 8.1 en forma de aceite.

35

Análisis: HPLC-MS: $R_t = 0,63$ min (método C), $M+H = 517$

40

Etapa 2: Síntesis de (4*R*)-4-[(1*R*)-1-[6-(1-*tert*-butilpirazol-4-il)-2-metil-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona (Ejemplo 2)

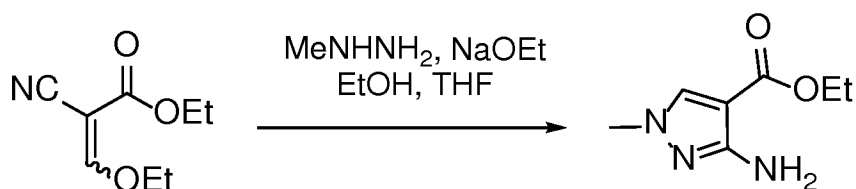


Se agitó una mezcla de 3,90 g (36 % según la HPLC) de (4*R*)-4-[(1*R*)-1-[6-(1-*terc*-butilpirazol-4-il)-2-metil-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-il]oxietil]-1-[(1*S*)-1-(4-metoxifenil)etil]pirrolidin-2-ona **8.1** en 25 ml de TFA a 80 °C durante 3 h. Se purificó la mezcla de reacción mediante rpHPLC (SunfireC18, acetonitrilo/agua, TFA y XbridgeC18, acetonitrilo/agua, amoníaco) y se liofilizaron las fracciones deseadas. Se trituró el residuo con TBME y una pequeña cantidad de acetona. Se eliminó el disolvente mediante destilación y se secó el residuo, proporcionando 410 mg de Ejemplo 2 en forma de sólido.

Análisis: HPLC-MS: $R_t = 0,52$ min (método C), M+H = 383

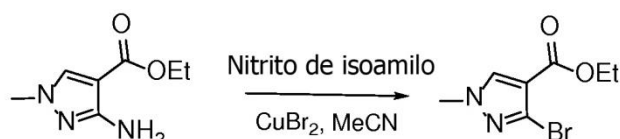
Como alternativa, **8.1** se puede sintetizar de la siguiente manera:

Síntesis de 3-amino-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo



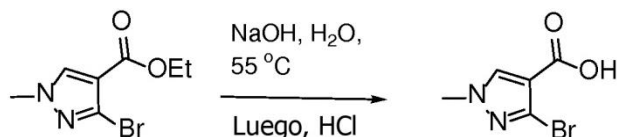
Se cargó una solución de 2-ciano-3-etoxiacrilato de etilo (5,0 g, 30 mmol) en THF anhidro (10 ml) gota a gota a una mezcla de etóxido de sodio (4,02 g, 59 mmol) y metilhidrazina (1,36 g, 30 mmol) en etanol absoluto (10 ml) a 0 °C bajo nitrógeno. Tras envejecer la mezcla agitada durante 90 min, se cargó una solución de ácido clorhídrico anhidro (3,22 M en CPME, 28 ml, 90 mmol) en la reacción gota a gota. Después, se concentró la reacción al vacío, obteniéndose un sólido, se diluyó con acetato de isopropilo (20 ml) y se concentró, obteniéndose un sólido. Se suspendió la pasta en bruto en acetato de isopropilo caliente (75 ml) y se filtró en caliente. Se concentró el filtrado al vacío hasta aproximadamente 15 ml, y cristalizó un sólido al enfriarse hasta la temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla mediante la adición gota a gota de heptano (30 ml). Se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente. Se aisló 3-amino-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo mediante filtración, se lavó con heptano y se secó al vacío, proporcionando 3,7 g en forma de un sólido de color naranja amarillento en un rendimiento del 74 %. RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) $\delta = 7,87$ (s, 1H), 5,3 (s a, 2H), 4,15 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,60 (s, 3H), 1,23 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Síntesis de 3-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo



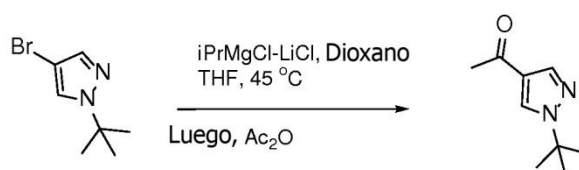
Se cargó nitrito de isoamilo (420 mg, 3,6 mmol) gota a gota a una mezcla agitada de 3-amino-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (400 mg, 2,4 mmol) y bromuro de cobre (II) (660 mg, 3,0 mmol) en acetonitrilo anhidro (10 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la reacción durante una hora; momento en el que, Se diluyó la reacción con acetato de isopropilo (100 ml). Se lavó la mezcla con agua (100 ml) y se concentró hasta obtenerse un residuo aceitoso. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice con *t*-butiléter de metilo y hexanos proporcionó 3-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (350 mg) en forma de un sólido blanco en un rendimiento del 64 %. RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 7,83$ (s, 1H), 4,30 (c, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,35 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Síntesis de ácido 3-bromo-1-metil-1*H*-pirazol-4-carboxílico



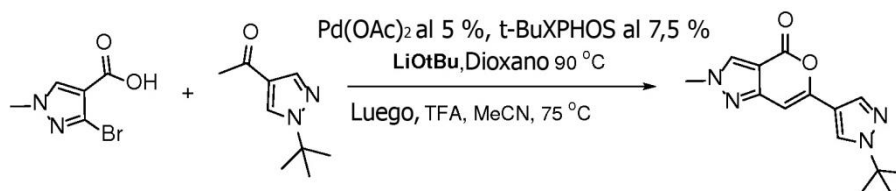
Se cargó una solución acuosa de hidróxido de sodio (2 M, 10 ml, 20 mmol) a una mezcla de 3-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (2,0 g, 8,6 mmol) en etanol (20 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la reacción a 50 °C durante 1 h; momento en el que, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se cargó una solución acuosa de ácido clorhídrico (3 M, 6,7 ml, 20 mmol) gota a gota a la reacción para inducir la cristalización. Se recogieron los sólidos del ácido 3-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico mediante filtración, se lavaron con agua seguida de heptano y se secaron, proporcionando 1,4 g en forma de un sólido blando en un rendimiento del 79 %. RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d⁶) δ = 12,59 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 3,85 (s, 3H).

Síntesis de 1-(1-(*terc*-butil)-1H-pirazol-4-il)etan-1-ona



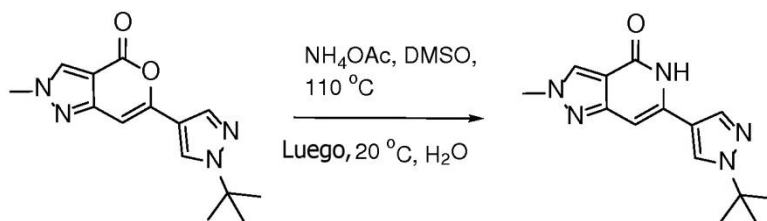
Se cargó complejo de cloruro de litio y cloruro de isopropilmagnesio (1,3 M en THF, 28,4 ml, 37 mmol) a una solución de 4-bromo-1-(*terc*-butil)-1H-pirazol (5,0 g, 25 mmol) en THF anhidro (25 ml) bajo argón a temperatura ambiente. Se cargó dioxano anhidro (3,3 g, 37 mmol) a la reacción, y la reacción se agitó a 45 °C durante 4 h. Se enfrió la mezcla resultante a temperatura ambiente y se cargó en una solución anhidra de anhídrido acético (7,5 g, 73 mmol) en THF (25 ml) a -20 °C. Se calentó la mezcla resultante a temperatura ambiente y se concentró hasta obtenerse un residuo. Se disolvió la mezcla en *t*-butiléter de metilo (50 ml) y se lavó con agua (25 ml). Se concentró la porción orgánica, proporcionando 1-(1-(*terc*-butil)-1H-pirazol-4-il)etan-1-ona en forma de un aceite (7,6 g, 36 % en peso) y 67 % de rendimiento. La cristalización en una mezcla de *t*-butiléter de metilo y heptano proporcionó material analíticamente puro. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ = 7,96 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,55 (s, 9H).

Síntesis de 6-(1-(*terc*-butil)-1H-pirazol-4-il)-2-metilpirano[4,3-*c*]pirazol-4(2H)-ona



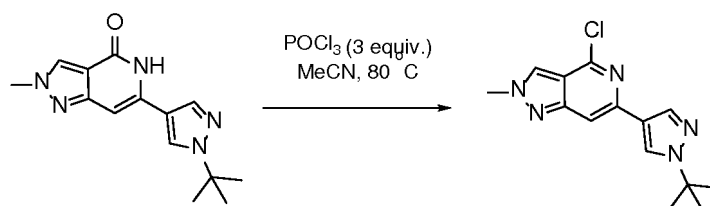
Se agitó una mezcla de *terc*-butóxido de litio (0,970 g, 12 mmol), acetato de paladio (II) (27 mg, 0,12 mmol) y di-*terc*-butil(2,4,6-trisopropilbifenil-2-il)fosfina (77 mg, 18 mmol) en 1,4-dioxano anhidro y desgasificado (4 ml) bajo argón a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se calentó la mezcla hasta 90 °C y se agitó a esta temperatura durante 5 minutos. Se cargó una solución de ácido 3-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (500 mg, 2,4 mmol) y 1-(1-(*terc*-butil)-1H-pirazol-4-il)etan-1-ona (490 mg, 2,9 mmol) en 1,4-dioxano (7 ml) anhidro y desgasificado bajo argón a la suspensión de la base de catalizadores a 90 °C gota a gota durante 50 minutos. Se agitó la reacción a 90 °C durante 30 minutos. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente y se detuvo mediante la adición de ácido trifluoroacético (5 ml). Se concentró la reacción hasta obtenerse un sólido aceitoso. Se suspendió la mezcla en una mezcla de acetonitrilo (20 ml) y ácido trifluoroacético (20 ml). Se agitó la mezcla a 75 °C durante 14 h, luego se concentró, obteniéndose un sólido aceitoso. Se suspendió la mezcla en acetato de isopropilo (70 ml) y se lavó dos veces con agua (40 ml). Se concentró la porción orgánica hasta un sólido. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo y hexanos proporcionó 6-(1-(*terc*-butil)-1H-pirazol-4-il)-2-metilpirano[4,3-*c*]pirazol-4(2H)-ona en forma de un sólido naranja (650 mg) en un rendimiento del 98 %. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ = 8,06 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 1,60 (s, 9H).

Síntesis de 6-(1-(*terc*-butil)-1H-pirazol-4-il)-2-metil-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona



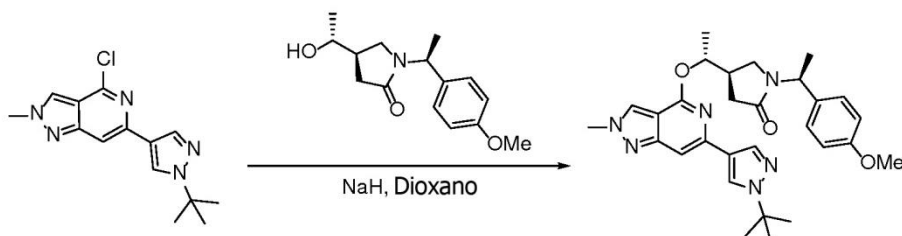
Se agitó una mezcla de 6-(1-(*tert*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-metilpirano[4,3-*c*]pirazol-4(2*H*)-ona (980 mg, 3,6 mmol) y acetato de amonio (1,11 g, 14 mmol) en DMSO anhidro (4 ml) a 110 °C durante 4 h; momento en el que, se cargó más acetato de amonio (1,11 g, 3,6 mmol) a la reacción. Tras la agitación durante otras 4 h a 110 °C, se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente y se diluyó con agua (20 ml). Se aislaron los sólidos de 6-(1-(*tert*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-2,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona mediante filtración, se lavaron con agua y se secaron, proporcionando 880 mg para un rendimiento del 90 %. RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*⁶) δ = 10,59 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 1,53 (s, 9H).

Síntesis de 6-(1-(*tert*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-cloro-2-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina



Se cargó oxiclورو de fósforo (V) (848 mg, 5,53 mmol) a una mezcla de 6-(1-(*tert*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-2,5-dihidro-4*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (500 mg, 1,84 mmol) en acetonitrilo anhidro (5 ml) bajo argón. Se agitó la reacción a 75-80 °C durante 3 h; momento en el que, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se vertió la reacción lentamente en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (45 ml). Se agitó la mezcla durante 20 min y se concentró al vacío, eliminando el disolvente acetonitrilo. Se diluyó la suspensión acuosa resultante con acetato de isopropilo (50 ml) y se lavó con agua (2 x 20 ml). Se concentró la porción orgánica, obteniéndose un aceite que solidificó al reposar, proporcionando 6-(1-(*tert*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-cloro-2-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina en forma de un sólido amarillo (690 mg, 73 % en peso) en un rendimiento del 92 %. Se obtuvo material analíticamente puro mediante cristalización en *n*-propanol y heptano. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ = 8,08 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,20 (s, 3H), 1,62 (s, 9H).

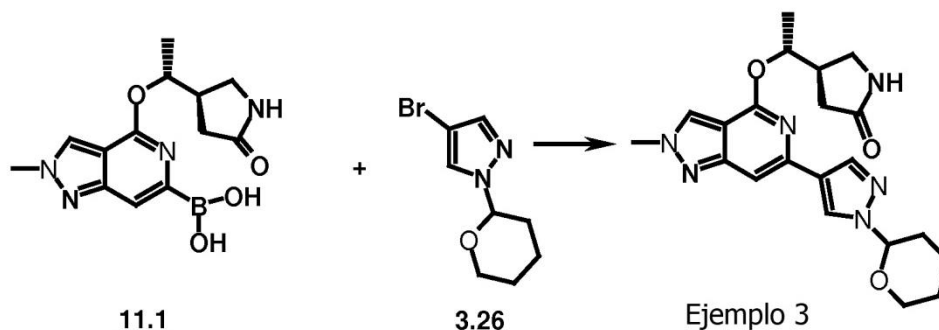
Síntesis de (*R*)-4-((*R*)-1-((6-(1-(*tert*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-il)oxi)etil)-1-((*S*)-1-(4-metoxifenil)etil)pirrolidin-2-ona (8.1)



Se agitó una mezcla de (*R*)-4-((*R*)-1-hidroxi)etil)-1-((*S*)-1-(4-metoxifenil)etil)pirrolidin-2-ona (173 mg, 0,66 mmol), 6-(1-(*tert*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-4-cloro-2-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina (190 mg, 66 mmol) e hidruro de sodio (60 %, en peso, 66 mg, 1,6 mmol) en 1,4 dioxano (3 ml) anhidro bajo argón a 50-70 °C durante 18 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición lenta de una solución de cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 0,245 ml, 0,98 mmol). Se diluyó la reacción con acetato de isopropilo (20 ml) y agua (20 ml). Se separaron las capas y se extrajo la porción acuosa dos veces con acetato de isopropilo (20 ml). Se concentraron las capas orgánicas combinadas hasta obtenerse un aceite. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice con metanol y *tert*-butiléter de metilo proporcionó (*R*)-4-((*R*)-1-((6-(1-(*tert*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-metil-2*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-il)oxi)etil)-1-((*S*)-1-(4-metoxifenil)etil)pirrolidin-2-ona (185 mg) en forma de una espuma blanca en el rendimiento del 55 %. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ = 7,94 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, *J*

= 8,8 Hz, 2H), 6,57 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 5,48 (dddd, $J = 4,8; 6,1; 6,1; 6,1$ Hz, 1H), 5,43 (c, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,47 (t, $J = 9,0$ Hz, 1H), 2,96 (dd, $J = 5,1; 9,8$ Hz, 1H), 2,74-2,66 (m, 1H), 2,66-2,57 (m, 2H), 1,64 (s, 9H), 1,48 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,33 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H).

- 5 Síntesis de (4*R*)-4-[(1*R*)-1-[6-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol-4-il]-2-metil-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona (Ejemplo 3)



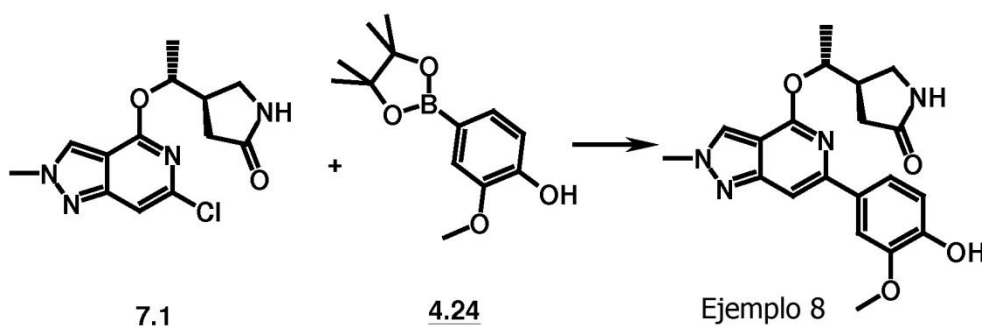
- 10 A una mezcla de 50 mg de ácido [2-metil-4-[(1*R*)-1-[(3*R*)-5-oxopirrolidin-3-il]etoxi]pirazolo[4,3-*c*]piridin-6-il]borónico 11.1, 46,2 mg de 4-bromo-1-(tetrahidro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-pirazol 3.26 y 20 mg de paladio-X-fos, se añadieron 3 ml de dioxano y 65 μ l de solución acuosa de carbonato de sodio 5 M. Se calentó la mezcla resultante hasta 110 °C durante 14 h. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente y se purificó mediante rpHPLC. Se liofilizaron las fases orgánicas combinadas, proporcionando el Ejemplo 3 en 21 mg.

15 Análisis: HPLC-MS: $R_t = 0,86$ min (método Z1), M+H = 411

El Ejemplo 17 se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 3, usando 1-[(4-bromofenil)metil]-2-metil-1*H*-imidazol 3.27.

20 Análisis: HPLC-MS: $R_t = 0,73$ min (método Z1), M+H = 431

Síntesis de (4*R*)-4-[(1*R*)-1-[6-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-2-metil-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona (Ejemplo 8)



- 25 A una mezcla de 100 mg de (4*R*)-4-[(1*R*)-1-(6-cloro-2-metil-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-il)oxietil]pirrolidin-2-ona 7.1, 110 mg de 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol 4.24 y 37 mg de 1,1'-bis(difenilfos-

- 30 Pino)ferroceno-dicloropaladio (II) (complejo con DCM (1:1)) en 1 ml de dioxano y 0,5 ml de metanol, se añadieron 400 μ l de solución acuosa de carbonato de sodio 2 M. Se agitó la mezcla de reacción a 140 °C durante 15 min con irradiación con microondas. Se filtró la mezcla de reacción a través de $rpSiO_2$, se lavó con metanol y se purificó mediante rpHPLC, proporcionando, tras la liofilización, 80 mg (rendimiento: 68 %) del Ejemplo 8 en forma de sólido.

35 Análisis: HPLC-MS: $R_t = 0,47$ min (método S), M+H = 383

Los siguientes ejemplos se sintetizaron de manera análoga a Ejemplo 8.

Ejemplo	Ácido borónico/éster o boratos de BF ₃ (correspondientes a la fórmula 4)	Rendimiento	Análisis
Ejemplo 7 (<i>R</i>)-4-((<i>R</i>)-1-(6-(1-ciclohexil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)-2-metil-2 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-iloxi)etil)pirrolidin-2-ona	1-ciclohexil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazol 4.50	50 mg (47 %)	HPLC-MS: R _t = 0,72 min (método U), M+H = 409
Ejemplo 53 (4 <i>R</i>)-4-[(1 <i>R</i>)-1-[6-(5-metoxi-1 <i>H</i> -indol-3-il)-2-metil-pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	5-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indol-1-carboxilato <i>terc</i> -butílico 4.26	51 mg (51 %)	HPLC-MS: R _t = 0,64 min (método U), M+H = 406 NMR de ¹ H (DMSO, 400 MHz) δ = 1,42 (3H, d), 2,20 -2,36 (2H, m), 2,75 -2,89 (1H, m), 3,12 (dd, 1H), 3,40(1H, t), 3,82 (3H, s), 4,12 (3H,s), 5,58-5,68 (1H,m), 6,79 (1H,d), 7,32 (1H, d), 7,41 (1H,s), 7,53 (1H, s), 7,80 (1H,s), 7,96 (1H, s), 8,42 (s, 1H), 11,2 (1H,s).
Ejemplo 54 (4 <i>R</i>)-4-[(1 <i>R</i>)-1-[2-metil-6-(5-metil-2-tienil)pirazolo-[4,3- <i>c</i>]piridin-4-il]oxietil]-pirrolidin-2-ona	5-Metil-2-tiofen-trifluoroborato de potasio 4.42	36 mg (67 %)	HPLC-MS: R _t = 0,68 min (método V), M+H = 357
Ejemplo 55 (4 <i>R</i>)-4-[(1 <i>R</i>)-1-[2-metil-6-(3-metil-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-7-il)pirazolo-[4,3- <i>c</i>]piridin-4-il]oxietil]-pirrolidin-2-ona	3-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzacepina 4.3	29 mg (46 %)	HPLC-MS: R _t = 0,62 min (método V), M+H = 420
Ejemplo 56 <i>N,N</i> ,1-trimetil-6-[2-metil-4-[(1 <i>R</i>)-1-[(3 <i>R</i>)-5-oxopirrolidin-3-il]etoxi]pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-6-il]indol-2-carboxamida	<i>N,N</i> ,1-trimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indol-2-carboxamida 4.6	34 mg (49 %)	HPLC-MS: R _t = 0,59 min (método V), M+H = 461
Ejemplo 59 (4 <i>R</i>)-4-[(1 <i>R</i>)-1-[6-(6-metoxi-3-piridil)-2-metil-pirazolo-[4,3- <i>c</i>]piridin-4-il]oxietil]-pirrolidin-2-ona	6-metoxi-3-piridil-trifluoroborato de potasio 4.44	37 mg (66 %)	HPLC-MS: R _t = 0,57 min (método V), M+H = 368
Ejemplo 60 (4 <i>R</i>)-4-[(1 <i>R</i>)-1-[2-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]-pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-il]-oxietil]pirrolidin-2-ona	4-(trifluorometil)feniltrifluoroborato de potasio 4.44	19 mg (31 %)	HPLC-MS: R _t = 0,75 min (método V), M+H = 405
Ejemplo 64 (4 <i>R</i>)-4-[(1 <i>R</i>)-1-[2-metil-6-(1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-il)pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-il]oxietil]-pirrolidin-2-ona	1-tetrahidropiran-4-il-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) pirazol 4.32	48 mg (76 %)	HPLC-MS: R _t = 0,57 min (método W), M+H = 411

(continuación)

Ejemplo	Ácido borónico/éster o boratos de BF ₃ (correspondientes a la fórmula 4)	Rendimiento	Análisis
Ejemplo 65 (4 <i>R</i>)-4-[(1 <i>R</i>)-1-[6-(1-iso-propilpirazol-4-il)-2-metil-pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-il]-oxietil]pirrolidin-2-ona	1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol 4.33	31 mg (55 %)	HPLC-MS: R _t = 0,61 min (método W), M+H = 369 RMN de ¹ H (DMSO, 400 MHz) δ = 1,35 (3H, d), 1,46 (6H,d), 2,20 - 2,32 (2H, m), 2,72 - 2,83 (1H, m), 3,12 (m, 1H), 3,38(1H, t), 4,10 (3H,s), 4,48-4,59 (1H,m), 5,50-5,60 (1H,m), 7,30 (1H, s), 7,51 (1H, s), 7,99 (1H, s), 8,21 (1H, s), 8,41 (s, 1H).
Ejemplo 66 (4 <i>R</i>)-4-[(1 <i>R</i>)-1-[2-metil-6-(6-morfolin-3-piridil)-pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]-morfolina 4.34	49 mg (76 %)	HPLC-MS: R _t = 0,46 min (método W), M+H = 423
Ejemplo 67 (4 <i>R</i>)-4-[(1 <i>R</i>)-1-[2-metil-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	1-metil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-piperazina 4.35	20 mg (24 %)	HPLC-MS: R _t = 0,46 min (método W), M+H = 435
Ejemplo 68 (4 <i>R</i>)-4-[(1 <i>R</i>)-1-[6-(1,3-dimetilpirazol-4-il)-2-metil-pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	1,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) pirazol 4.36	36 mg (67 %)	HPLC-MS: R _t = 0,52 min (método W), M+H = 355
Ejemplo 69 (4 <i>R</i>)-4-[(1 <i>R</i>)-1-[6-(1,5-dimetilpirazol-4-il)-2-metil-pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	1,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) pirazol 4.37	39 mg (72 %)	HPLC-MS: R _t = 0,52 min (método W), M+H = 355
Ejemplo 70 (4 <i>R</i>)-4-[(1 <i>R</i>)-1-[2-metil-6-[1-[(3 <i>S</i>)-tetrahydrofuran-3-il]pirazol-4-il]pirazolo[4,3- <i>c</i>] piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	1-[(3 <i>S</i>)-tetrahydrofuran-3-il]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol 4.7	14 mg (23 %)	HPLC-MS: R _t = 0,55 min (método W), M+H = 397
Ejemplo 71 (4 <i>R</i>)-4-[(1 <i>R</i>)-1-[6-[4-(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)-3-metil-fenil]-2-metil-pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	1,1-dióxido de 2-[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) fenil]-1,2-tiazolidina 4.8	42 mg (58 %)	HPLC-MS: R _t = 0,66 min (método W), M+H = 470
Ejemplo 72 (4 <i>R</i>)-4-[(1 <i>R</i>)-1-[2-metil-6-(1-metilindazol-6-il)pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	ácido (1-metilindazol-6-il)borónico 4.38	34 mg (57 %)	HPLC-MS: R _t = 0,67 min (método W), M+H = 391

(continuación)

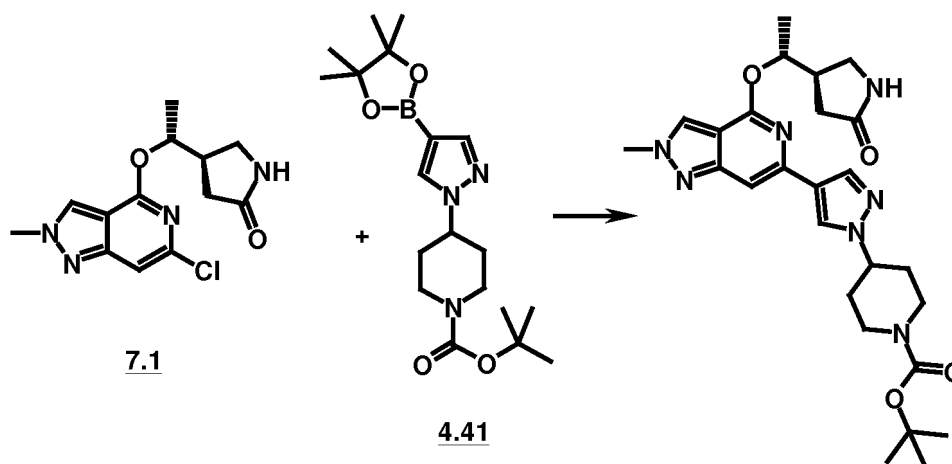
Ejemplo	Ácido borónico/éster o boratos de BF ₃ (correspondientes a la fórmula 4)	Rendimiento	Análisis
Ejemplo 74 (4 <i>R</i>)-4-[(1 <i>R</i>)-1-[2-metil-6-[1-[(3 <i>R</i>)-tetrahidrofuran-3-il]pirazol-4-il]pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-il]oxietil]-pirrolidin-2-ona	1-[(3 <i>R</i>)-tetrahidrofuran-3-il]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol 4.9	13 mg (25 %)	HPLC-MS: R _t = 0,47 min (método V), M+H = 397
Ejemplo 75 (4 <i>R</i>)-4-[(1 <i>R</i>)-1-[2-metil-6-(2-metil-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolin-7-il)pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-il]oxietil]-pirrolidin-2-ona	2-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isoquinolina 4,10	18 mg (23 %)	HPLC-MS: R _t = 0,61 min (método V), M+H = 406
Ejemplo 76 (4 <i>R</i>)-4-[(1 <i>R</i>)-1-[2-metil-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-pirazol-4-il]pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-il]oxietil]-pirrolidin-2-ona	4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(3,3,3-trifluoropropil)pirazol 4.11	17 mg (25 %)	HPLC-MS: R _t = 0,44 min (método X), M+H = 423
Ejemplo 77 (4 <i>R</i>)-4-[(1 <i>R</i>)-1-[6-(7-cloro-1 <i>H</i> -indol-2-il)-2-metil-pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	7-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1 <i>H</i> -indol 4.39	27 mg (32 %)	HPLC-MS: R _t = 0,59 min (método X), M+H = 410
Ejemplo 78 (4 <i>R</i>)-4-[(1 <i>R</i>)-1-[6-(1-ciclopropilpirazol-4-il)-2-metil-pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	1-ciclopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol 4.40	40 mg (51 %)	HPLC-MS: R _t = 0,40 min (método X), M+H = 367
Ejemplo 79 (4 <i>R</i>)-4-[(1 <i>R</i>)-1-[2-metil-6-(3-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-il)pirazolo-[4,3- <i>c</i>]piridin-4-il]oxietil]-pirrolidin-2-ona	5-metil-1-tetrahidropiran-4-il-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol 4.20	26 mg (28 %)	HPLC-MS: R _t = 0,39 min (método Y), M+H = 425
Ejemplo 80 (4 <i>R</i>)-4-[(1 <i>R</i>)-1-[2-metil-6-[4-(1-metil-4-piperidil)-fenil]pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	1-Metil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-piperidina 4.12	24 mg (32 %)	HPLC-MS: R _t = 0,50 min (método Y), M+H = 434
Ejemplo 81 (4 <i>R</i>)-4-[(1 <i>R</i>)-1-[6-(4-isopropoxi-3-metoxifenil)-2-metil-pirazolo-[4,3- <i>c</i>]piridin-4-il]oxietil]-pirrolidin-2-ona	2-(4-isopropoxi-3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano 4.13	35 mg (35 %)	HPLC-MS: R _t = 0,51 min (método Y), M+H = 425

Los siguientes ejemplos se sintetizaron de forma análoga al Ejemplo 8, pero usando diferentes disolventes de reacción:

Ejemplo	Ácido borónico/éster (correspondiente a la fórmula 4)	Rendimiento	Análisis
		Disolvente	
Ejemplo 11 (4S)-4-[(1R)-1-[2-metil-6-[2-metil-4-[(1R)-1-[(3R)-5-oxopirrolidin-3-il]etoxi]pirazolo[4,3-c]piridin-6-il]pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]oxetil]prolidin-2-ona		11 mg (9 %)	HPLC-MS: R _t = 0,463 min (método C) M+H = 519
		dioxano	
Ejemplo 12 1-metil-4-[4-[4-[2-metil-4-[(1R)-1-[(3R)-5-oxopirrolidin-3-il]etoxi]pirazolo[4,3-c]piridin-6-il]pirazol-1-il]-ciclohexil] piperazin-2-ona	<i>trans</i> -1-metil-4-{4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-ciclohexil}-piperazin-2-ona 4,4	13 mg (10 %)	HPLC-MS: R _t = 0,423 min (método C) M+H = 521
		dioxano	
Ejemplo 62 (4R)-4-[(1R)-1-[2-metil-6-(1-metilindazol-5-il)pirazolo [4,3-c]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	ácido (1-metilindazol-5-il)borónico 4.30	33 mg (50 %)	HPLC-MS: R _t = 0,55 min (método V), M+H = 391 RMN de ¹ H (DMSO, 400 MHz) δ = 1,42 (3H, d), 2,20 - 2,38 (2H, m), 2,75 - 2,88 (1H, m), 3,18 (dd, 1H), 3,40(1H, t), 4,08 (3H,s), 4,13 (3H,s), 5,59-5,68 (1H,m), 7,53 (1H, s), 7,65 (1H,s), 7,70 (1H, d), 7,80 (1H,s), 8,12 (1H, s), 8,16 (1H, d).
		DMA	

Síntesis de (4R)-4-[(1R)-1-[2-metil-6-[1-(4-piperidil)pirazol-4-il]pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona (Ejemplo 9)

- 5 **Etapas 1:** Síntesis de *terc*-butil 4-[4-[2-metil-4-[(1R)-1-[(3R)-5-oxopirrolidin-3-il]etoxi]pirazolo[4,3-c]piridin-6-il]pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato

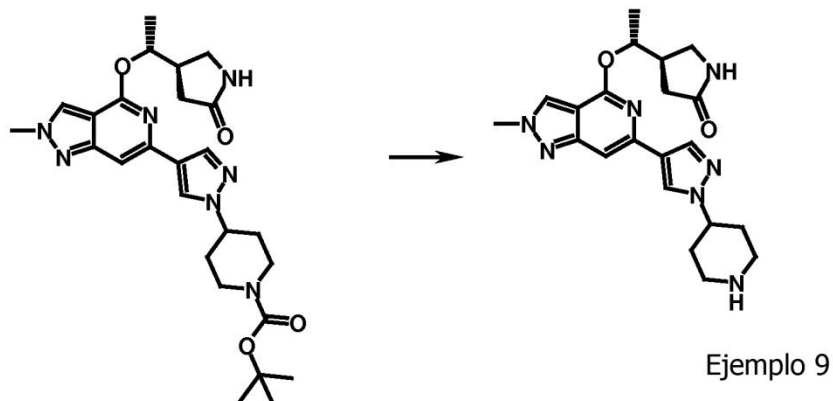


- 10 A una mezcla de 100 mg de (4R)-4-[(1R)-1-(6-cloro-2-metil-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)oxietil]pirrolidin-2-ona **7.1**, 170 mg de 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato *terc*-butilico **4.41** y 37 mg de 1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocenodichloropaladio (II) (complejo con DCM (1:1)) en 1 ml de dioxano y 0,5 ml de metanol, se añadieron 400 µl de solución acuosa de carbonato de sodio 2 M. Se agitó la mezcla de reacción a 140 °C durante 15 min con irradiación con microondas. Se filtró la mezcla de reacción a través de rpSiO₂, se lavó con metanol y se purificó mediante rpHPLC (XbridgeC18, acetonitrilo / agua, amoníaco), proporcionando, tras la liofilización, 90 mg (80% según la RMN) de 4-[4-[2-metil-4-[(1R)-1-[(3R)-5-oxopirrolidin-3-il]etoxi]pirazolo-[4,3-c]piridin-6-il]pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilico en forma de sólido.

Análisis: HPLC-MS: $R_t = 0,45$ min (método J), M+H = 510

Etapla 2: Síntesis de (4*R*)-4-[(1*R*)-1-[2-metil-6-[1-(4-piperidil)pirazol-4-il]pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona (Ejemplo 9)

5

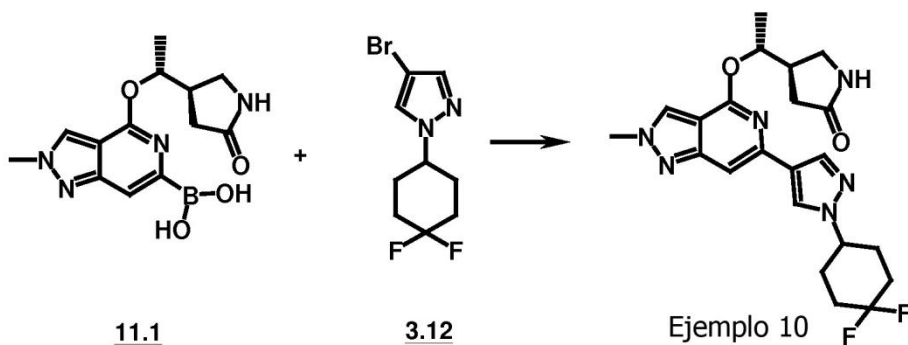


Se agitó una solución de 90 mg (80 % según la RMN) de 4-[4-[2-metil-4-[(1*R*)-1-[(3*R*)-5-oxopirrolidin-3-il]etoxi]pirazolo[4,3-*c*]piridin-6-il]pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato *tert*-butílico en 2 ml de TFA a temperatura ambiente durante 15 min. Se purificó la mezcla de reacción mediante rpHPLC (SunfireC18, acetonitrilo/agua, TFA), proporcionando, tras la liofilización, 83 mg del Ejemplo 9 en forma de sólido.

10

Análisis: HPLC-MS: $R_t = 0,32$ min (método J), M+H = 410

15 Síntesis de (4*R*)-4-[(1*R*)-1-[6-[1-(4,4-difluorociclohexil)pirazol-4-il]-2-metil-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona (Ejemplo 10)



20 Se agitó una mezcla de 100 mg de ácido [2-metil-4-[(1*R*)-1-[(3*R*)-5-oxopirrolidin-3-il]etoxi]pirazolo[4,3-*c*]piridin-6-il]borónico 11.1, 87 mg de 4-bromo-1-(4,4-difluoro-ciclohexil)pirazol 3.12, 27 mg de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaldio (II) (complejo con DCM (1:1)) y 493 μ l de solución acuosa de carbonato de sodio 2 M en 2 ml de dioxano a 120 °C durante 15 min bajo irradiación de microondas. Se filtró la mezcla de reacción y se purificó mediante rpHPLC, proporcionando, tras la liofilización, 23 mg del Ejemplo 10 en forma de sólido.

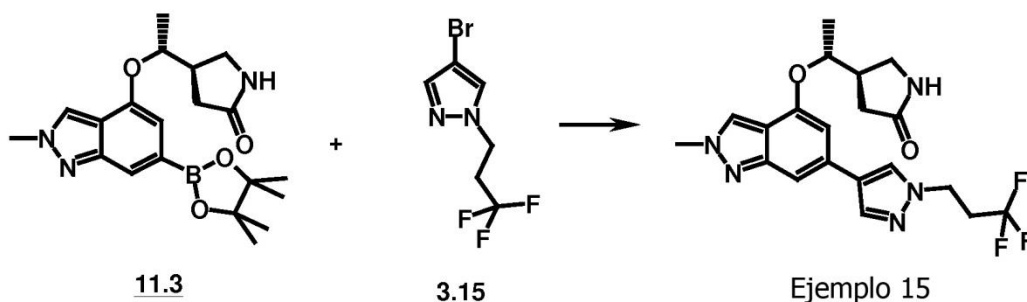
25

Análisis: HPLC-MS: $R_t = 0,535$ min (método C), M+H = 445

RMN de ^1H (DMSO, 400 MHz) $\delta = 1,38$ (3H, d), 1,58 (9H, s), 2,00 - 2,20 (10H, m), 2,73 - 2,86 (1H, m), 3,11-3,16 (m, 1H), 3,38(1H, t), 4,09 (3H,s), 4,39-4,49 (1H,m), 5,50-5,61 (1H,m), 7,31 (1H, s), 7,50 (1H, s), 8,00 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,40 (s, 1H).

30

Síntesis de (4*R*)-4-[(1*R*)-1-[2-metil-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)pirazol-4-il]indazol-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona (Ejemplo 15)



5 A una mezcla de 100 mg de (4*R*)-4-[(1*R*)-1-[2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indazol-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona 11.3, 95 mg de 4-bromo-1-(3,3,3-trifluoropropil)pirazol 3.15 y 9,1 mg de cloruro de 1,1'-bis(trifenilfosfin)paladio (II) en 1,5 ml de etanol (80 % con tolueno), se añadieron 389 μ l de solución acuosa de carbonato de sodio 2 M. Se agitó la mezcla de reacción a 100 °C durante 1 h en irradiación de microondas. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con DCM. Se concentraron las fases orgánicas combinadas al vacío. Se purificó el residuo en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (heptano/acetato de etilo/metanol) y mediante rpHPLC, proporcionando 27 mg (rendimiento: 25 %) del Ejemplo 15 en forma de sólido.

10

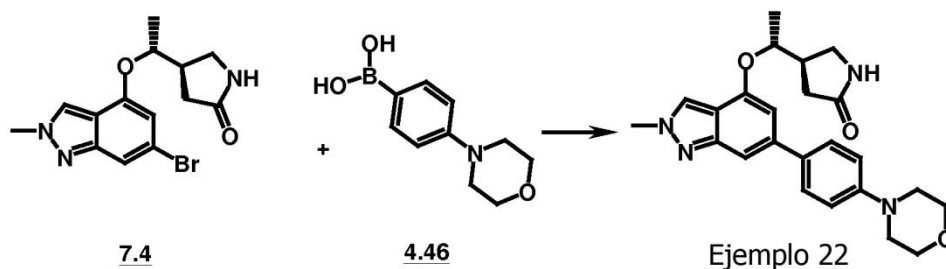
Análisis: HPLC-MS: $R_t = 2,33$ min (método R), M+H = 422

Los siguientes ejemplos se sintetizaron de manera análoga a Ejemplo 15.

Ejemplo	Bromuro (correspondiente a la fórmula 3)	Rendimiento	Análisis
Ejemplo 16 3-[2-metil-4-[(1 <i>R</i>)-1-[(3 <i>R</i>)-5-oxopirrolidin-3-il]etoxi]indazol-6-il]-1 <i>H</i> -indazol-5-carbonitrilo	3-bromo-1 <i>H</i> -indazol-5-carbonitrilo 3.16	12 mg (12 %)	HPLC-MS: $R_t = 2,20$ min (método R), M+H = 401
Ejemplo 41 (4 <i>R</i>)-4-[(1 <i>R</i>)-1-[6-(5-fluoro-2-piridil)-2-metil-indazol-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	2-bromo-5-fluoro-piridina 3.17	19 mg (27 %)	HPLC-MS: $R_t = 2,23$ min (método R), M+H = 355
Ejemplo 42 (4 <i>R</i>)-4-[(1 <i>R</i>)-1-[2-metil-6-[4-(1-metil-4-piperidil)fenil]indazol-4-il]oxietil]-pirrolidin-2-ona	4-(4-bromofenil)-1-metilpiperidina 3.18	34 mg (40 %)	HPLC-MS: $R_t = 1,53$ min (método R), M+H = 433
Ejemplo 43 3-[2-metil-4-[(1 <i>R</i>)-1-[(3 <i>R</i>)-5-oxopirrolidin-3-il]etoxi]indazol-6-il]imidazo[1,2- <i>a</i>]piridina-6-carbonitrilo	3-bromoimidazo-[1,2- <i>a</i>]piridina-6-carbonitrilo 3.14	21 mg (26 %)	HPLC-MS: $R_t = 1,65$ min (método R), M+H = 401

15

Síntesis de (4*R*)-4-[(1*R*)-1-[2-metil-6-(4-morfolinofenil)indazol-4-il]oxietil]-pirrolidin-2-ona (Ejemplo 22)



20 A una mezcla de 105 mg (4*R*)-4-[(1*R*)-1-[6-bromo-2-metil-indazol-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona 7.4, 96 mg de ácido (4-morfolinofenil)borónico 4.46 y 10,9 mg de cloruro de 1,1'-bis(trifenilfosfin)paladio (II) en 1,58 ml de etanol (80 % con

tolueno), se añadieron 466 µl de solución acuosa de carbonato de sodio 2 M. Se agitó la mezcla resultante a 95 °C durante 1 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con DCM. Se concentraron las fases orgánicas combinadas al vacío. Se purificó el residuo en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (heptano/acetato de etilo/metanol) y mediante rpHPLC, proporcionando 74 mg (rendimiento: 56 %) del Ejemplo 22 en forma de sólido.

5

Análisis: HPLC-MS: $R_t = 2,35$ min (método R), $M+H = 421$

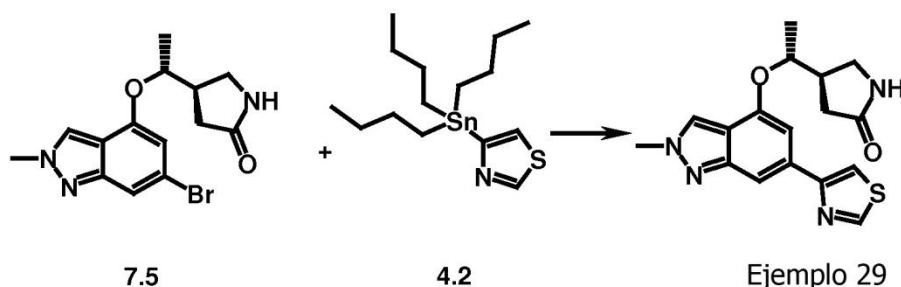
Los siguientes ejemplos se sintetizaron de manera análoga al Ejemplo 22, pero con el tiempo de reacción modificado.

Ejemplo	Ácido borónico/éster (correspondiente a la fórmula 4)	Rendimiento	Análisis
		Tiempo de reacción	
Ejemplo 14	1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-	49 mg (66 %)	HPLC-MS:
(4R)-4-[(1R)-1-[2-metil-6-(1-metilpirazol-3-il) indazol-4-il]oxietil]-pirrolidin-2-ona	dioxaborolan-2-il)pirazol <u>4.49</u>	2 h	$R_t = 1,86$ min (método R), $M+H = 340$
Ejemplo 18 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(1-terc-butilpirazol-4-il)-2-metil-indazol-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	1-terc-butil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol <u>4.19</u>	95 mg (80 %) 1 h	HPLC-MS: $R_t = 2,35$ min (método R), $M+H = 382$ RMN de 1H (DMSO, 500 MHz) $\delta = 1,28$ (3H, d, $J = 6,1$ Hz), 1,56 (9H, s), 2,19 - 2,35 (2H, m), 2,74 (1H, h, $J = 8,2$ Hz), 3,12 (1H, dd, $J = 9,6, 6,8$ Hz), 3,37 (1H, t, $J = 9,0$ Hz), 4,08 (3H, s), 4,76 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 6,71 (1H, s), 7,34 (1H, s), 7,57 (1H, s), 7,91 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,29 (1H, s)
Ejemplo 26 (4R)-4-[(1R)-1-[2-metil-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]indazol-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	1-metil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-piperazina <u>4.35</u>	97 mg (72 %) 1,5 h	HPLC-MS: $R_t = 1,43$ min (método R), $M+H = 434$
Ejemplo 27 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(6-isopropoxi-3-piridil)-2-metil-indazol-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	2-isopropoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina <u>4.48</u>	78 mg (90 %) 1,5 h	HPLC-MS: $R_t = 2,75$ min (método R), $M+H = 395$
Ejemplo 28 (4R)-4-[(1R)-1-[2-metil-6-(1-metilindazol-5-il) indazol-4-il]oxietil] pirrolidin-2-ona	ácido (1-metilindazol-5-il)borónico <u>4.47</u>	67 mg (78 %) 1,5 h	HPLC-MS: $R_t = 2,30$ min (método R), $M+H = 390$
Ejemplo 32 (4R)-4-[(1R)-1-[2-metil-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-indazol-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	1-metil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenil]piperazina a <u>4.16</u>	75 mg (67 %) 1 h	HPLC-MS: $R_t = 1,75$ min (método R), $M+H = 502$

(continuación)

Ejemplo	Ácido borónico/éster (correspondiente a la fórmula 4)	Rendimiento	Análisis
		Tiempo de reacción	
Ejemplo 33 1,1-Dióxido de 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,2-tiazolidina	1,1-Dióxido de 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,2-tiazolidina <u>4.14</u>	45 mg (45 %) 1 h	HPLC-MS: R _t = 2,25 min (método R), M+H = 455
Ejemplo 36 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(3-amino-1-metil-indazol-5-il)-2-metil-indazol-4-il]oxetil]pirrolidin-2-ona	1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indazol-3-amina <u>4.15</u>	66 mg (73 %) 1 h	HPLC-MS: R _t = 1,97 min (método R), M+H = 405
Ejemplo 38 (4R)-4-[(1R)-1-[2-metil-6-[4-morfolin-3-(trifluorometil)fenil] indazol-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)-fenil] morfolina <u>4.18</u>	43 mg (40 %) 1 h	HPLC-MS: R _t = 3,11 min (método R), M+H = 489
Ejemplo 40 (4R)-4-[(1R)-1-[6-[1-(difluorometil)pirazol-4-il]-2-metil-indazol-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	1-(difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) pirazol <u>4.17</u>	53 mg (63 %) 1 h	HPLC-MS: R _t = 2,16 min (método R), M+H = 376
Ejemplo 47 (4R)-4-[(1R)-1-[2-metil-6-(1-tetrahidropiran-4-ilpirazol-4-il)indazol-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	1-tetrahidropiran-4-il-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) pirazol <u>4.32</u>	68 mg (75 %) 1,5 h	HPLC-MS: R _t = 1,95 min (método R), M+H = 410 RMN de ¹ H (DMSO, 500 MHz) δ = 1,29 (3H, d, J = 6,1 Hz), 1,92 - 2,08 (4H, m), 2,18 - 2,35 (2H, m), 2,75 (1H, dt, J = 14,9; 7,6 Hz), 3,12 (1H, dd, J = 9,5; 6,8 Hz), 3,38 (1H, t, J = 9,1 Hz), 3,48 (2H, td, J = 11,4; 3,1 Hz), 3,98 (2H, d, J = 11,2 Hz), 4,08 (3H, s), 4,40 (1H, tt, J = 10,1; 5,1 Hz), 4,74 (1H, p, J = 6,0 Hz), 6,69 (1H, s), 7,33 (1H, s), 7,58 (1H, s), 7,94 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,31 (1H, s)
Ejemplo 48 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(7-cloro-1H-indol-2-il)-2-metil-indazol-4-il] oxietil]-pirrolidin-2-ona	7-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol <u>4.39</u>	65 mg (71 %) 1 h bajo irradiación de microondas	HPLC-MS: R _t = 3,05 min (método R), M+H = 409 / 411
Ejemplo 49 (4R)-4-[(1R)-1-[2-metil-6-[1-(1-metil-4-piperidil)-pirazol-4-il] indazol-4-il]-oxietil]pirrolidin-2-ona	1-metil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-1-il]piperidina <u>4.21</u>	64 mg (68 %) 1 h	HPLC-MS: R _t = 1,25 min (método R), M+H = 423

Síntesis de (4R)-4-[(1R)-1-(2-metil-6-tiazol-4-il-indazol-4-il)oxietil]pirrolidin-2-ona (Ejemplo 29)



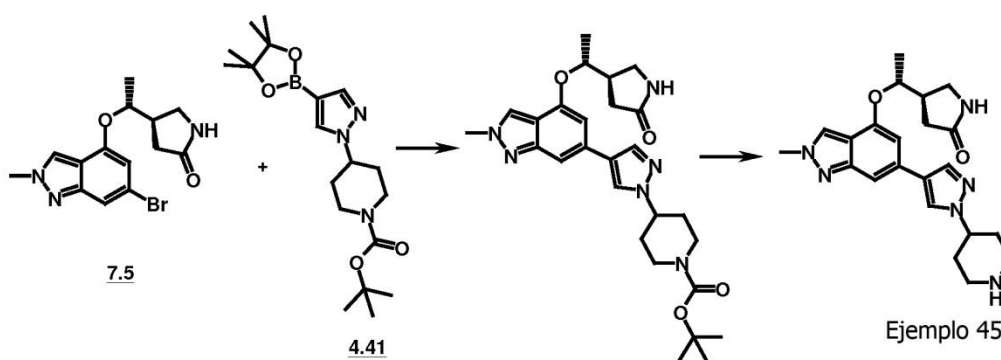
5 Se agitó una mezcla de 75 mg de (4R)-4-[(1R)-1-(6-bromo-2-metil-indazol-4-il)oxietil]pirrolidin-2-ona (9,2), 102 µl de tributil(tiazol-4-il)estano y 7,8 mg de cloruro de 1,1'-bis(trifenilfosfin) paladio (II) en 1,5 ml de dioxano a 95 °C durante 18 h. Se concentró la mezcla de reacción al vacío. Se purificó el residuo en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (heptano/acetato de etilo/metanol) y mediante rpHPLC, proporcionando 13 mg (rendimiento: 19 %) del Ejemplo 29 en forma de sólido.

Análisis: HPLC-MS: $R_t = 1,98$ min (método R), M+H = 343

El siguiente ejemplo se sintetizó de manera análoga al Ejemplo 29, pero con el tiempo de reacción modificado.

Ejemplo	Estano (correspondiente a la fórmula 4)	Rendimiento	Análisis
		Tiempo de reacción	
Ejemplo 35 (4R)-4-[(1R)-1-[6-[2-(difluorometil)tiazol-4-il]-2-metil-indazol-4-il]-oxietil]pirrolidin-2-ona	2-difluorometil-4-tributilestananil-tiazol <u>4.1</u>	49 mg (42 %)	HPLC-MS: $R_t = 2,50$ min (método R), M+H = 393
		1 h	

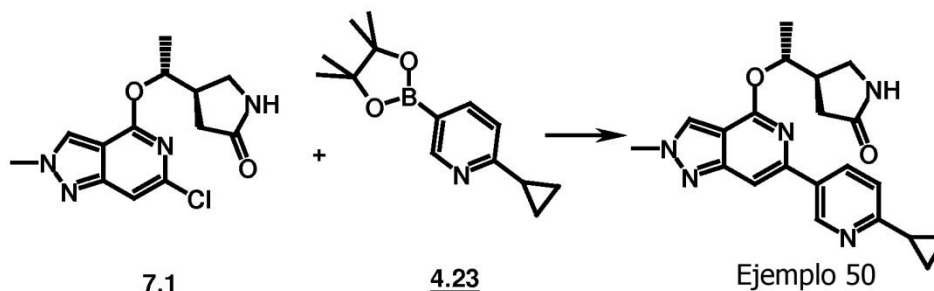
Síntesis de (4R)-4-[(1R)-1-[2-metil-6-[1-(4-piperidil)pirazol-4-il]indazol-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona (Ejemplo 45)



20 A una mezcla de 125 mg de (4R)-4-[(1R)-1-(6-bromo-2-metil-indazol-4-il)oxietil]pirrolidin-2-ona 7.5, 167 mg de 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato *terc*-butílico 4.41 y 13 mg de cloruro de 1,1'-bis(trifenilfosfin)paladio (II) en 1,88 ml de etanol (80 % con tolueno), se añadieron 554 µl de solución acuosa de carbonato de sodio 2 M. Se agitó la mezcla resultante a 95 °C durante 1 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con DCM. Se concentraron las fases orgánicas combinadas al vacío. Se purificó el residuo en bruto mediante cromatografía ultrarrápida (heptano/acetato de etilo/metanol). Se disolvió el residuo en 2 ml de DCM, se añadieron 500 µl de TFA y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Se purificó la mezcla de reacción mediante cromatografía ultrarrápida (DCM/metanol/amoniaco) y mediante elución a través de una columna de SCX (Biotage SCX-3) y la posterior rpHPLC, proporcionando 92 mg (rendimiento: 61 %) de Ejemplo 45 en forma de sólido.

Análisis: HPLC-MS: $R_t = 1,25$ min (método R), M+H = 409

Síntesis de (4*R*)-4-[(1*R*)-1-[6-(6-ciclopropil-3-piridil)-2-metil-pirazolo[4,3-*c*]piridina-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona (Ejemplo 50)



5

A una mezcla de 50 mg de (4*R*)-4-[(1*R*)-1-(6-cloro-2-metil-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-il)oxietil]pirrolidin-2-ona 7.1, 94 mg de 2-ciclopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina 4.23 y 20 mg de cloruro de 1,1'-bis(trifenilfosfin)paladio (II) en 1 ml de DMA, se añadieron 400 μ l de solución acuosa de carbonato de sodio 2 M. Se agitó la mezcla de reacción a 130 °C durante 25 min con irradiación de microondas. Se filtró la mezcla de reacción a través de rpSiO_2 , se lavó con metanol y se purificó mediante rpHPLC, proporcionando, tras la liofilización, 22 mg (rendimiento: 37 %) del Ejemplo 50 en forma de sólido.

10

Análisis: HPLC-MS: $R_t = 0,69$ min (método U), $M+H = 378$

15

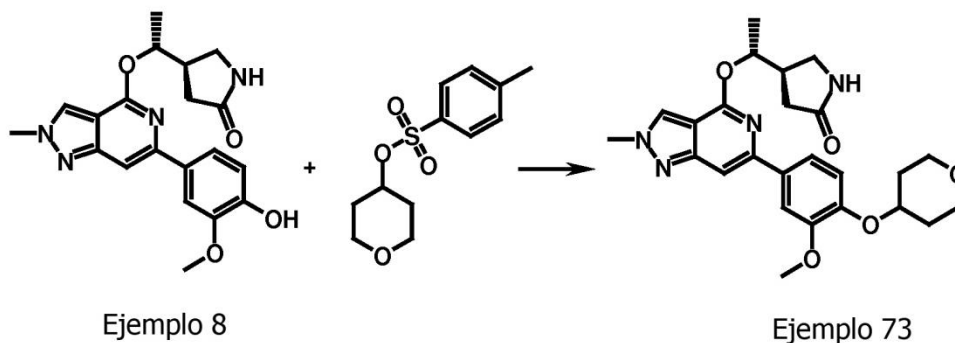
Los siguientes ejemplos se sintetizaron de manera análoga al Ejemplo 50.

Ejemplo	Ácido borónico/éster (correspondiente a la fórmula 4)	Rendimiento	Análisis
Ejemplo 2 (4 <i>R</i>)-4-[(1 <i>R</i>)-1-[6-(1- <i>terc</i> -butilpirazol-4-il)-2-metil-pirazolo [4,3- <i>c</i>]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	1- <i>terc</i> -butil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol <u>4.19</u>	1,11 g (54 %)	HPLC-MS: $R_t = 0,50$ min (método C), $M+H = 383$ RMN de ^1H (DMSO, 400 MHz) $\delta = 1,38$ (3H, d), 1,58 (9H, s), 2,20-2,34 (2H, m), 2,73-2,85 (1H, m), 3,11-3,19 (m, 1H), 3,38(1H, t), 4,10 (3H,s), 5,50-5,60 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,52 (1H, s), 7,98 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,41 (s, 1H).
Ejemplo 51 (4 <i>R</i>)-4-[(1 <i>R</i>)-1-[6-[6-(difluorometil)-3-piridil]-2-metil-pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	2-difluorometil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridina <u>4.5</u>	24 mg (40 %)	HPLC-MS: $R_t = 0,65$ min (método U), $M+H = 388$
Ejemplo 52 (4 <i>R</i>)-4-[(1 <i>R</i>)-1-[2-metil-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	ácido (3,4,5-trimetoxifenil)borónico <u>4.25</u>	35 mg (54 %)	HPLC-MS: $R_t = 0,67$ min (método W), $M+H = 427$
Ejemplo 57 (4 <i>R</i>)-4-[(1 <i>R</i>)-1-[6-[1-(2-metoxietil)pirazol-4-il]-2-metil-pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	1-(2-metoxietil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol <u>4.27</u>	36 mg (62 %)	HPLC-MS: $R_t = 0,53$ min (método W), $M+H = 385$

(continuación)

Ejemplo	Ácido borónico/éster (correspondiente a la fórmula 4)	Rendimiento	Análisis
Ejemplo 58 (4 <i>R</i>)-4-[(1 <i>R</i>)-1-[6-(1-etilpirazol-4-il)-2-metil-pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	1-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) pirazol <u>4.28</u>	31 mg (45 %)	HPLC-MS: $R_t = 0,48$ min (método V), M+H = 355
Ejemplo 61 (4 <i>R</i>)-4-[(1 <i>R</i>)-1-[2-metil-6-[6-(trifluorometil)-3-piridil] pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	ácido [6-(trifluorometil)-3-piridil]borónico <u>4.29</u>	15 mg (23 %)	HPLC-MS: $R_t = 0,65$ min (método V), M+H = 406
Ejemplo 63 (4 <i>R</i>)-4-[(1 <i>R</i>)-1-[2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il) pirazol <u>4.31</u>	26 mg (50 %)	HPLC-MS: $R_t = 0,44$ min (método V), M+H = 341

Síntesis de (4*R*)-4-[(1*R*)-1-[6-(3-metoxi-4-tetrahidropiran-4-iloxi-fenil)-2-metil-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona (Ejemplo 73)



5

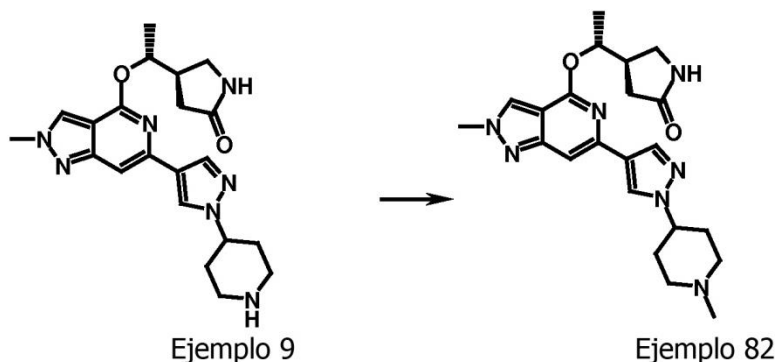
Se agitó una mezcla de 68 mg del Ejemplo 8, 59 mg de tetrahidropiran-4-il-4-metilbencenosulfonato y 39 mg de carbonato de potasio en 2 ml de DMF a 80 °C durante 3 h y a 100 °C durante 10 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con DCM. Se concentraron las fases orgánicas combinadas al vacío. Se purificó el residuo resultante mediante rHPLC, proporcionando, tras la liofilización, 37 mg del Ejemplo 73 en forma de sólido.

10

Análisis: HPLC-MS: $R_t = 0,70$ min (método W), M+H = 467

Síntesis de (4*R*)-4-[(1*R*)-1-[2-metil-6-[1-(1-metil-4-piperidil)pirazol-4-il]pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona (Ejemplo 82)

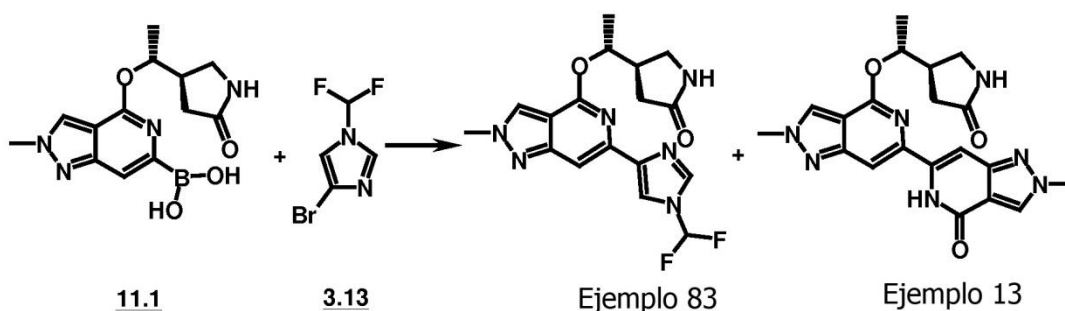
15



A una mezcla de 68 mg de Ejemplo 9 y 31 mg de acetato de sodio en 3 ml de DCM y 0,5 ml de metanol, se añadieron 17 µl de formaldehído (acuoso al 37 %). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 10 min, antes de añadirse 46 mg de triacetoxiborohidruro de sodio. Se agitó la mezcla de reacción durante 1,75 h antes de inactivarse con agua. Se eliminó el disolvente orgánico mediante destilación. Se purificó el residuo resultante mediante rpHPLC, proporcionando, tras la liofilización, 64 mg del Ejemplo 82 en forma de sólido.

Análisis: HPLC-MS: $R_t = 0,28$ min (método X), M+H = 424

- 10 Síntesis de (4*R*)-4-[(1*R*)-1-[6-[1-(difluorometil)imidazol-4-il]-2-metil-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona (Ejemplo 83) y 2-metil-6-[2-metil-4-[(1*R*)-1-[(3*R*)-5-oxopirrolidin-3-il]etoxi]pirazolo[4,3-*c*]piridin-6-il]-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-ona (Ejemplo 13)



- 15 A una mezcla de 300 mg (en bruto) de ácido [2-metil-4-[(1*R*)-1-[(3*R*)-5-oxopirrolidin-3-il]etoxi]pirazolo[4,3-*c*]piridin-6-il]borónico 11.1, 60 mg de 4-bromo-1-(difluorometil)imidazol y 41 mg de 1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocenodicloro paladio (II) (complejo con DCM (1:1)) en 2 ml de dioxano y 0,5 ml de metanol, se añadieron 670 µl de solución acuosa de carbonato de sodio 2 M. Se agitó la mezcla de reacción a 140 °C durante 15 min con irradiación con microondas. Se filtró la mezcla de reacción a través de MP-SPE PL-Tirol de Agilent, se lavó con metanol y se purificó mediante rpHPLC, obteniéndose, tras la liofilización, 9 mg del Ejemplo 83 y 4 mg del Ejemplo 13 en forma de sólidos.

Análisis (Ejemplo 83): HPLC-MS: $R_t = 0,43$ min (método C), M+H = 377

Análisis (Ejemplo 13): HPLC-MS: $R_t = 0,38$ min (método C), M+H = 408

4.5 Métodos analíticos

Los compuestos ilustrativos preparados de acuerdo con los esquemas de síntesis anteriores se caracterizaron mediante los siguientes métodos cromatográficos y/o espectroscopia de RMN.

4.5.1 Métodos cromatográficos (métodos HPLC-MS)

Método A

Columna:			Xbridge BEH C18, 2,1 x 30 mm, 1,7 µm	
Proveedor de la columna:			Waters	
Gradiente/Tiempo del disolvente [min]	% Sol [H ₂ O, NH ₃ al 0,1 %]	% Sol [Acetonitrilo]	Caudal [ml/min]	Temp. [°C]
0,00	99	1	1,3	60
0,02	99	1	1,3	60
1,00	0	100	1,3	60
1,10	0	100	1,3	60

ES 2 738 416 T3

Método B:

Columna:			Sunfire C18, 3 x 30 mm, 2,5 µm	
Proveedor de la columna:			Waters	
Gradiente/Tiempo del disolvente [min]	% Sol [H ₂ O, TFA al 0,1 %]	% Sol [Metanol]	Caudal [ml/min]	Temp. [°C]
0,0	95	5	1,8	60
0,25	95	5	1,8	60
1,70	0	100	1,8	60
1,75	0	100	2,5	60
1,90	0	100	2,5	60

Método C:

5

Columna:		Xbridge BEH C18, 2,1 x 30 mm, 1,7 µm		
Proveedor de la columna:		Waters		
Gradiente/Tiempo del disolvente [min]	% Sol [H ₂ O, NH ₃ al 0,1 %]	% Sol [Acetonitrilo]	Caudal [ml/min]	Temp. [°C]
0,00	95	5	1,3	60
0,02	95	5	1,3	60
1,00	0	100	1,3	60
1,10	0	100	1,3	60

Método D:

Columna:		XBridge C18, 2,1 x 20 mm, 2,5 µm		
Proveedor de la columna:		Waters		
Gradiente/Tiempo del disolvente [min]	% Sol [H ₂ O, TFA al 0,10 %]	% Sol [Metanol]	Caudal [ml/min]	Temp. [°C]
0,0	95	5	1,4	60
0,05	95	5	1,4	60
1,00	0	100	1,4	60
1,1	0	100	1,4	60

10 Método E:

Columna:			Sunfire C18, 2,1 x 20 mm, 2,5 µm	
Proveedor de la columna:			Waters	
Gradiente/Tiempo del disolvente [min]	% Sol [H ₂ O, TFA al 0,10 %]	% Sol [Metanol]	Caudal [ml/min]	Temp. [°C]
0,00	99	1	1,3	60
0,15	99	1	1,3	60
1,10	0	100	1,3	60
1,25	0	100	1,3	60

Método F:

ES 2 738 416 T3

Columna:			XBridge C18, 3 x 30 mm, 2,5 µm	
Proveedor de la columna:			Waters	
Gradiente/Tiempo del disolvente [min]	% Sol [H ₂ O, NH ₃ al 0,1 %]	% Sol [Acetonitrilo]	Caudal [ml/min]	Temp. [°C]
0,00	97	3	2,2	60
0,20	97	3	2,2	60
1,20	0	100	2,2	60
1,25	0	100	3	60
1,40	0	100	3	60

Método G:

Eluyente A: Agua / KH₂PO₄ al 0,2 % a pH = 3

5 Eluyente B: Acetonitrilo

tiempo [min]	% de A	% de B	Caudal [ml/min]
0,00	80	20	1,50
5,00	20	80	1,50
8,00	20	80	1,50

La fase estacionaria usada fue una Inertsil C8-3 (GL Sciences), 5 µm; dimensión: 100 x 4,0 mm, (temperatura de la columna: constante a 30 °C). Detección UV 220 nm.

10

Método H:

Eluyente A: Hexano

15 Eluyente B: 2-Propanol

tiempo [min]	% de A	% de B	Caudal [ml/min]
00,00	90	10	1,0
20,00	90	10	1,0

La fase estacionaria usada fue una Chiralpak AD-H (Daicel), 5 µm; dimensión: 150 x 4,6 mm, (temperatura de la columna: constante a 10 °C). Detección DAD 225 nm.

20

Método I:

Eluyente A: Hexano

25 Eluyente B: 2-Propanol

tiempo [min]	% de A	% de B	Caudal [ml/min]
00,00	90	10	1,0
25,00	90	10	1,0

La fase estacionaria usada fue una Chiralpak AD-H (Daicel), 5 µm; dimensión: 150 x 4,6 mm, (temperatura de la columna: constante a 10 °C).

30

Detección DAD 225 nm.

ES 2 738 416 T3

Método J:

Columna:			Sunfire C18, 2,1 x 30 mm, 2,5 µm	
Proveedor de la columna:			Waters	
Gradiente/Tiempo del disolvente [min]	% Sol [H ₂ O, TFA al 0,1 %]	% Sol [Acetonitrilo]	Caudal [ml/min]	Temp. [°C]
0,0	99	1	1,5	60
0,02	99	1	1,5	60
1,00	0	100	1,5	60
1,10	0	100	1,5	60

Método K:

5

Columna: Waters Atlantis dC18 (2,1 x 50 mm, columna de 3 µm) Caudal: 1 ml/min

Disolvente A: Ácido fórmico al 0,1 % / agua

Disolvente B: Ácido fórmico al 0,1 %/acetonitrilo

10

Volumen de inyección: 3 µl

Temperatura de la columna: 40 °C

Longitud de onda de detección UV: 215 nm

15

Eluyente: de 0 a 2,5 minutos, gradiente constante de 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B a 100 % de disolvente B; de 2,5 a 2,7 minutos, 100 % de disolvente B; de 2,71 a 3,0 minutos, 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B.

Detección de MS usando Waters LCT Premier, QT de micro, ZQ o Shimadzu LCMS2010EV

Detección UV usando la matriz de fotodiodos Waters 2996, matriz de fotodiodos Waters 2998, UV Waters 2487 o PDA Shimadzu SPD-M20A

20

Método L:

Columna:			XBridge C18, 4,6 x 30 mm, 3,5 µm	
Proveedor de la columna:			Waters	
Gradiente/Tiempo del disolvente [min]	% Sol [H ₂ O, NH ₃ al 0,1 %]	% Sol [ACN]	Caudal [ml/min]	Temp. [°C]
0,0	97	3	5	60
0,2	97	3	5	60
1,6	0	100	5	60
1,7	0	100	5	60

Método M:

25 Columna: Waters SymmetryShield RP8 (2,1 x 50 mm, columna de 3,5 µm)

Caudal: 1 ml/min

Disolvente A: Ácido fórmico al 0,1 % / agua

Disolvente B: Ácido fórmico al 0,1 %/acetonitrilo

30

Volumen de inyección: 3 µl

Temperatura de la columna: UV a 40 °C

Longitud de onda de detección: 215 nm

35

Eluyente: de 0 a 2,2 minutos, gradiente constante de 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B a 100 % de disolvente B; de 2,2 a 2,7 minutos, 100 % de disolvente B; de 2,71 a 3,0 minutos, 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B.

Detección de MS usando Waters LCT Premier, QT de micro, ZQ o Shimadzu LCMS2010EV

Detección UV usando la matriz de fotodiodos Waters 2996, matriz de fotodiodos Waters 2998, UV Waters 2487 o PDA Shimadzu SPD-M20A

40

Método N:

ES 2 738 416 T3

Columna:			Xbridge BEH C18, 2,1 x 30 mm, 1,7 µm	
Proveedor de la columna:			Waters	
Gradiente/Tiempo del disolvente [min]	% Sol [H ₂ O, TFA al 0,1 %]	% Sol [Acetonitrilo]	Caudal [ml/min]	Temp. [°C]
0,0	99	1	1,6	60
0,02	99	1	1,6	60
1,00	0	100	1,6	60
1,10	0	100	1,6	60

Método O:

Columna:			Xbridge BEH Phenyl, 2,1 x 30 mm, 1,7 µm	
Proveedor de la columna:			Waters	
Gradiente/Tiempo del disolvente [min]	% Sol [H ₂ O, NH ₃ al 0,1 %]	% Sol [Acetonitrilo]	Caudal [ml/min]	Temp. [°C]
0,00	95	5	1,3	60
0,02	95	5	1,3	60
1,00	0	100	1,3	60
1,10	0	100	1,3	60

5 Método P:

Columna: Supelco Ascentis Express (2,1 x 30 mm, columna de 2,7 µm)

Caudal: 1 ml/min

Disolvente A: Ácido fórmico al 0,1 % / agua

10 Disolvente B: Ácido fórmico al 0,1 %/acetonitrilo

Volumen de inyección: 3 µl

Temperatura de la columna: UV a 40 °C

Longitud de onda de detección: 215 nm

15 Eluyente: de 0 a 1,5 minutos, gradiente constante de 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B a 100 % de disolvente B; de 1,5 a 1,6 minutos, 100 % de disolvente B; de 1,60 a 1,61 minutos, gradiente constante de 100 % de disolvente B a 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B; de 1,61 a 2,00 minutos, 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B.

Detección de MS usando Waters LCT Premier, QT de micro, ZQ o Shimadzu LCMS2010EV

Detección UV usando la matriz de fotodiodos Waters 2996, matriz de fotodiodos Waters 2998, UV Waters 2487 o PDA Shimadzu SPD-M20A

20

Método Q

Columna: Atlantis d C18; 50 x 3 mm; 3 µ

Caudal: 0,6 ml/min

25 Disolvente A: Ácido fórmico al 0,1 % en agua

Disolvente B: Ácido fórmico al 0,1 % en acetonitrilo

Volumen de inyección: 5 µl

Temperatura de la columna: 35 °C

Longitud de onda de detección UV: λ máx espectral (con exploración en la región de 200-400 nm)

30 Eluyente: de 0 a 3,5 minutos, gradiente constante de 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B a 100 % de disolvente B; de 3,5 a 3,8 minutos, 100 % de disolvente B; de 3,8 a 3,9 minutos, gradiente constante de 100 % de disolvente B a 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B; de 3,9 a 4,5 minutos, 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B.

Detección de MS usando Waters 3100, Detector SQ, Modos positivo y negativo de ES (Tensión cónica: 30 V, Tensión capilar de 3,0 KV) detección UV usando la matriz de fotodiodos Waters 2996

35

Método R:

Columna: Phenomenex Kinetex-XB C18 (columna de 2,1 x 100 mm, 1,7 µm)

ES 2 738 416 T3

Caudal: 0,6 ml/min

Disolvente A: Ácido fórmico al 0,1 % / agua

Disolvente B: Ácido fórmico al 0,1 %/acetonitrilo

Volumen de inyección: 3 µl

5 Temperatura de la columna: 40 °C

Longitud de onda de detección UV: 215 nm

Eluyente: de 0 a 5,3 minutos, gradiente constante de 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B a 100 % de disolvente B; de 5,3 a 5,8 minutos, 100 % de disolvente B; de 5,80 a 5,82 minutos, gradiente constante de 100 % de disolvente B a 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B; de 5,82 a 7 min, 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B

10 MS usando detección UV SQD de Waters usando la matriz de fotodiodos Waters Acquity

Método S:

Columna:			Sunfire C18, 2,1 x 30 mm, 2,5 µm	
Proveedor de la columna:			Waters	
Gradiente/Tiempo del disolvente [min]	% Sol [H ₂ O, TFA al 0,1 %]	% Sol [Acetonitrilo]	Caudal [ml/min]	Temp. [°C]
0,0	99	1	1,3	60
0,02	99	1	1,3	60
1,00	0	100	1,3	60
1,10	0	100	1,3	60

15 Método T:

Columna: Phenomenex Gemini C18 (columna de 2,0 mm x 100 mm, 3 µm)

Caudal: 0,5 ml/min

20 Disolvente A: Bicarbonato de amonio 2 mM modificado hasta pH 10 con hidróxido de amonio/agua

Disolvente B: Acetonitrilo

Volumen de inyección: 3 µl

Temperatura de la columna: 40 °C

25 Longitud de onda de detección UV: 215 nm

Eluyente: de 0 a 5,5 minutos, gradiente constante de 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B a 100 % de disolvente B; de 5,5 a 5,9 minutos, 100 % de disolvente B; de 5,90 a 5,92 minutos, gradiente constante de 100 % de disolvente B a 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B; de 5,92 a 9,00 minutos, 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B.

30 Método U:

Columna:			XBridge C18_3,0 x 30 mm, 2,5 µm	
Productor de la columna:			Waters	
Descripción:				
Gradiente/Tiempo del disolvente [min]	% Sol [H ₂ O, NH ₄ OH al 0,1 %]	% Sol [Acetonitrilo]	Caudal [ml/min]	Temp. [°C]
0,0	98,0	2,0	2,0	60,0
1,2	0,0	100,0	2,0	60,0
1,4	0,0	100,0	2,0	60,0

ES 2 738 416 T3

Método V:

Columna:			XBridge C18 de 3,0 x 30 mm, 2,5 µm	
Productor de la columna:			Waters	
Gradiente/Tiempo del disolvente [min]	% Sol [H ₂ O, NH ₄ OH al 0,1 %]	% Sol [Acetonitrilo]	Caudal [ml/min]	Temp. [°C]
0,0	98,0	2,0	2,0	60,0
1,2	0,0	100,0	2,0	60,0
1,4	0,0	100,0	2,0	60,0

Método W:

5

Columna:			Sunfire C18_3,0 x 30 mm, 2,5 µm	
Productor de la columna:			Waters	
Descripción:				
Gradiente/Tiempo del disolvente [min]	% Sol [H ₂ O, TFA al 0,1 %]	% Sol [Acetonitrilo]	Caudal [ml/min]	Temp. [°C]
0,0	98,0	2,0	2,0	60,0
1,2	0,0	100,0	2,0	60,0
1,4	0,0	100,0	2,0	60,0

Método X:

Columna:			Sunfire C18_2,1 x 50 mm, 2,5 µm	
Productor de la columna:			Waters	
Descripción:				
Gradiente/Tiempo del disolvente [min]	% Sol [H ₂ O, TFA al 0,1 %]	% Sol [Acetonitrilo] TFA al 0,08 %]	Caudal [ml/min]	Temp. [°C]
0,0	95,0	5,0	1,5	60,0
0,75	0,0	100,0	1,5	60,0
0,85	0,0	100,0	1,5	60,0

10 Método Y:

Descripción del dispositivo:			Waters Acquity con 3.100 MS	
Columna:			XBridge BEH C18_3,0 x 30 mm, 1,7 µm	
Productor de la columna:			Waters	
Descripción:				
Gradiente/Tiempo del disolvente [min]	% Sol [H ₂ O, NH ₄ OH al 0,1 %]	% Sol [Acetonitrilo]	Caudal [ml/min]	Temp. [°C]
0,0	95,0	5,0	1,5	60,0
0,7	0,1	99,9	1,5	60,0
0,8	0,1	99,9	1,5	60,0

ES 2 738 416 T3

(continuación)

Gradiente/Tiempo del disolvente [min]	% Sol [H ₂ O, NH ₄ OH al 0,1 %]	% Sol [Acetonitrilo]	Caudal [ml/min]	Temp. [°C]
0,81	95,0	5,0	1,5	60,0
1,1	95,0	5,0	1,5	60,0

Método Z:

Columna: Waters Atlantis dC18 (2,1 x 100 mm, columna de 3 µm)

- 5 Caudal: 0,6 ml/min
 Disolvente A: Ácido fórmico al 0,1 % / agua
 Disolvente B: Ácido fórmico al 0,1 %/acetonitrilo
 Volumen de inyección: 3 µl
 Temperatura de la columna: 40 °C
- 10 Longitud de onda de detección UV: 215 nm
 Eluyente: de 0 a 5 minutos, gradiente constante de 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B a 100 % de disolvente B; de 5 a 5,4 minutos, 100 % de disolvente B; de 5,4 a 5,42 minutos, gradiente constante de 100 % de disolvente B a 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B; de 5,42 a 7,00 minutos, 95 % de disolvente A + 5 % de disolvente B.
 Detección de MS usando Waters LCT Premier, QT de micro, ZQ o Shimadzu LCMS2010EV
- 15 Detección UV usando la matriz de fotodiodos Waters 2996, Matriz de fotodiodos Waters 2998, UV Waters 2487 o PDA Shimadzu SPD-M20A

Método Z1:

Nombre del método:				
Columna:			Sunfire, 3 x 30 mm, 2,5 µm	
Proveedor de la columna:			Waters	
Gradiente/Tiempo del disolvente [min]	% Sol [H ₂ O, TFA al 0,1 %]	% Sol [Acetonitrilo]	Caudal [ml/min]	Temp. [°C]
0,00	97	3	2,2	60
0,20	97	3	2,2	60
1,20	0	100	2,2	60
1,25	0	100	3	60
1,40	0	100	3	60

20

4.5.2 Espectroscopia de RMN

Configuración de la RMN de 500 MHz Bruker DRX

- 25 Espectrómetro de RMN digital de alto rendimiento, consola Microbay de 2 canales y estación de trabajo host de Windows XP que ejecuta Topspin versión 1.3.

Dotada de:

- 30
- Imán de Oxford instruments 11.74 Tesla (frecuencia de resonancia de protones de 500 MHz)
 - Controlador de temperatura B-VT 3000
 - Accesorio de espectroscopia de gradiente GRASP II para la adquisición rápida de secuencias de pulsos 2D
 - Interruptor de bloqueo de deuterio para la regulación del gradiente
- 35
- Sonda de resonancia doble de geometría inversa de banda ancha de 5 mm con ajuste y apareamiento automáticos (BBI ATMA). Permite la observación de ¹H con pulsos/desacoplamiento de núcleos en el intervalo de frecuencia ¹⁵N y ³¹P con bloqueo de ²H y bobinas de gradiente z blindadas.

Configuración de la RMN de 400 MHz Bruker DPX

- 40 Consola de espectrómetro de RMN de dos canales digital de 400 MHz Bruker de alto rendimiento y una estación de trabajo host de Windows XP que ejecuta XwinNMR versión 3.5.

Dotada de:

- Imán de Oxford instruments 9.39 Tesla (frecuencia de resonancia de protones de 400 MHz)
- Unidad de controlador de temperatura variable B-VT 3300
- Sonda conmutable de cuatro núcleos (QNP) para la observación de ^1H , ^{13}C , ^{19}F y ^{31}P con bloqueo de ^2H

5

Configuración de la RMN de 500 MHz Bruker

Espectrómetro de RMN digital de alto rendimiento, Consola One Bay de 2 canales y estación de trabajo host de Linux que ejecuta Topspin versión 2.1 PL6.

10

Dotada de:

- Imán 500A Bruker-Biospin AVANCE III 11.75 Tesla (frecuencia de resonancia de protones de 500 MHz)
- Controlador de temperatura B-VT 3000
- Sonda de observación de flúor de banda ancha multinuclear (BBFO) de 5 mm con ajuste digital que cubre el intervalo de ^{15}N y ^{31}P , así como de ^{19}F con desacoplamiento de ^1H .

15

Configuración de la RMN de 400 MHz Bruker DPX

Espectrómetro de RMN digital de alto rendimiento, Consola Microbay de 2 canales y estación de trabajo host de Linux que ejecuta Topspin versión 2.1 PL6

20

Dotada de:

- Imán DPX400C Bruker-Biospin AVANCE III 9.40 Tesla (frecuencia de resonancia de protones de 400 MHz)
- Unidad de controlador de temperatura variable B-VT 3200

25

Sonda de observación de flúor de banda ancha multinuclear (BBFO) de 5 mm con ajuste digital que cubre el intervalo de ^{15}N y ^{31}P , así como de ^{19}F con desacoplamiento de ^1H .

30

5. Ejemplos

Los siguientes ejemplos se prepararon de manera análoga a los métodos de síntesis descritos anteriormente. Estos compuestos son adecuados como inhibidores de SYK y tienen valores de CI_{50} con respecto a la inhibición de SYK inferiores o iguales a $1\ \mu\text{mol}$. Además, estos compuestos presentan una muy buena selectividad hacia SYK, lo que significa que, mientras que SYK se inhibe de manera eficaz, otras quinasas tales como Aurora B (AURB), FLT-3 y GSK 3β no son o casi no son inhibidas en absoluto. Por consiguiente, se minimizan los efectos secundarios no deseados de estos inhibidores de SYK eficaces de la invención.

35

AURB fosforila a Ser10 y Ser28 en la histona H3, un hecho clave en la mitosis y la proliferación celular. La inhibición de AURB, por lo tanto, tiene el potencial de bloquear la proliferación celular y podría comprometer los tejidos que presenten un alto recambio celular, tal como el intestino o la médula ósea. Por lo tanto, se desea evitar la inhibición paralela de AURB de un inhibidor de SYK eficaz para mejorar el perfil de seguridad clínica global del compuesto. Por consiguiente, todos los compuestos ilustrativos muestran valores de CI_{50} con respecto a la inhibición de Aurora B superiores a $1\ \mu\text{M}$, preferentemente, superiores a $6\ \mu\text{M}$, más preferentemente, superiores a $10\ \mu\text{M}$, más preferentemente, superiores a $30\ \mu\text{M}$, más preferentemente, superiores a $45\ \mu\text{M}$, de manera particularmente preferente, superiores a $50\ \mu\text{M}$. Las proporciones de CI_{50} de AURB/ CI_{50} de SYK de todos los compuestos ilustrativos son preferentemente superiores a 30, más preferentemente, superiores a 100.

40

45

FLT-3 es un receptor de tirosina quinasa. Cuando un ligando de FLT-3 se une al receptor, se activa la actividad tirosina quinasa intrínseca del receptor, que, a su vez, fosforila y activa las moléculas de transducción de señales (tales como SHC) que, a su vez, propaga la señal en la célula. La señalización a través de FLT-3 desempeña un papel en la supervivencia, proliferación y diferenciación de las células, y es importante para el desarrollo de linfocitos (linfocitos B y linfocitos T). Por lo tanto, se desea evitar la inhibición paralela de FLT-3 de un inhibidor de SYK eficaz para mejorar el perfil de seguridad clínica global del compuesto. Por consiguiente, todos los compuestos ilustrativos de la presente invención muestran valores de CI_{50} con respecto a la inhibición de FLT-3 superiores a $0,30\ \mu\text{M}$, preferentemente, superiores a $1\ \mu\text{M}$, más preferentemente, superiores a $10\ \mu\text{M}$, de manera particularmente preferente, superiores a $30\ \mu\text{M}$. Las proporciones de CI_{50} de FLT-3/ CI_{50} de SYK de todos los compuestos ilustrativos son preferentemente superiores a 10, más preferentemente, superiores a 30.

50

55

60

La glucógeno sintasa quinasa 3 beta (GSK 3β) es una serina-treonina quinasa dirigida por prolina que es prominente en las vías de señalización intracelular de TGF- β y Wnt. GSK 3β facilita una serie de vías de señalización intracelular, incluyendo la activación del complejo de β -catenina. En adultos, GSK 3β participa en la proliferación celular y en el metabolismo energético, mientras que en los neonatos participa en el desarrollo de células neuronales y la formación de patrones corporales. Por lo tanto, se desea evitar la inhibición paralela de GSK 3β de un inhibidor de SYK eficaz para mejorar el perfil de seguridad clínica global del compuesto. Por consiguiente, todos los compuestos ilustrativos

65

de la invención muestran valores de CI_{50} con respecto a la inhibición de GSK 3 β superiores a 1 μ M, preferentemente, superiores a 10 μ M.

5 Además, es deseable que un inhibidor de SYK tenga cierta estabilidad microsomal en el hígado humano (correspondiente a $CI < 60$ % de Q_h ; % Q_h = porcentaje de flujo sanguíneo hepático). De lo contrario, será difícil alcanzar un nivel en plasma adecuado del inhibidor de SYK en el paciente que se vaya a tratar.

10 Los valores de CI_{50} con respecto a la inhibición de SYK, con respecto a la inhibición de Aurora B, con respecto a la inhibición de FLT3 y con respecto a la inhibición de GSKbeta, así como las estabilidades microsomales en el hígado humano (CI [% Q_h]) para cada una de las sustancias ilustrativas individuales se muestran en la siguiente Tabla 1 y se determinaron experimentalmente de la siguiente manera:

5.1 Ensayo de quinasa Syk

15 Se expresó la quinasa Syk recombinante humana (aminoácidos 342-635) como una proteína de fusión con un marcador GST N-terminal, se purificó por afinidad y se congeló a una concentración de aprox. 50-100 μ M en tampón de almacenamiento (HEPES 25 mM, pH 7,5; $MgCl_2$ 25 mM; $MnCl_2$ 5 mM; KCl 50 mM; BSA al 0,2 %; CHAPS al 0,01 %; Na_3NO_4 100 μ M; DTT 0,5 mM, glicerol al 10 %) a -80 °C hasta su uso.

20 Se determinó la actividad catalítica de la proteína de fusión quinasa Syk marcada con GST usando el ensayo de quinasa Glo® Luminescence Kinase (Promega; V6712). En este ensayo homogéneo, se cuantifica la cantidad de ATP que queda después de la reacción de la quinasa mediante una reacción de luciferina-luciferasa usando luminiscencia. La señal de luminiscencia obtenida se correlaciona con la cantidad de ATP todavía presente y, por lo tanto, es inversamente proporcional a la actividad de la quinasa.

25

Método

30 Se disolvieron los compuestos de ensayo en DMSO al 100 % a una concentración de 10 mM y se diluyeron en DMSO a una concentración de 1 mM. Se realiza la dilución en serie en DMSO al 100 %. Todas las diluciones adicionales de las sustancias se llevaron a cabo con tampón de ensayo (HEPES 25 mM, pH 7,5; $MgCl_2$ 25 mM; $MnCl_2$ 5 mM; KCl 50 mM; HSA al 0,2 %; CHAPS al 0,01 %; Na_3NO_4 100 μ M; DTT 0,5 mM). Las etapas de dilución y el intervalo de concentración se adaptaron según las necesidades. Se transfirieron partes alícuotas de 7 μ l de estas diluciones a una placa Optiplate de 384 pocillos (Perkin Elmer, n.º 6007290). Se diluyó GST-Syk a 12 nM en el tampón de ensayo y se usaron 5 μ l de esta dilución en el ensayo de quinasa (concentración final de Syk = 4 nM en un volumen total de 15 μ l).

35 Tras 15 minutos de incubación a temperatura ambiente, se añadieron a cada pocillo 3 μ l de una mezcla de ATP 750 nM y 100 μ g/ml de poli(ácido L-glutámico L-tirosina 4:1), Fluka n.º 81357) en tampón de ensayo y se prosiguió con la incubación durante 60 minutos más a temperatura ambiente.

40 Los controles positivos son las mezclas de reacción que no contienen sustancia de ensayo; los controles negativos (blancos) son mezclas de reacción que no contienen quinasa.

45 Tras 60 minutos, se añadieron 10 μ l de solución de Kinase-Glo® (Promega, Cat. n.º V6712) (calentada hasta la temperatura ambiente) a cada pocillo y se continuó la incubación durante 15 minutos más. Se leyeron las placas en el lector Envision Luminescence Reader (Perkin-Elmer).

Evaluación de datos y cálculo:

50 El archivo de resultados del lector es un archivo csv que contiene el número de pocillo y las unidades de luz relativas (ULR) medidas. Para la evaluación y el cálculo de los datos, la medición del control negativo se estableció como el 100 % de control y la medición del control positivo se estableció como el 0 % de control. Basándose en estos valores, se calculó el valor del % para la medición de la concentración de cada sustancia usando un software Assay Explorer (Accelrys). Normalmente, los valores de % de control calculados están entre los valores del 0 % y 100 %, pero también pueden estar fuera de estos límites en casos individuales según la variabilidad o las características de los compuestos. Los valores de CI_{50} se calcularon a partir de los valores de % control, usando el software Assay Explorer. Cálculo:

55 $[y=(a-d)/(1+(x/c)^b)+d]$ a = valor bajo, d = valor alto; x = conc. M.; C= CI_{50} M; b = pendiente; y = % de control.

5.2 Ensayo de la quinasa Aurora B

60 Se expresó Aurora B recombinante humana (aminoácidos 1-344, número de clon DU1773, peso molecular de 40,2 kDa, Universidad de Dundee) como una proteína de fusión con un marcador His N-terminal, se purificó por afinidad y se congeló en profundidad a una concentración de aprox. 0,25-0,5 mg/ml en tampón de almacenamiento (Tris-HCl 50 mM, pH 8; Na- β -glicerofosfato 25 mM; EGTA 0,1 mM; NaCl 150 mM; Brij-35 al 0,03 %; DTT 1 mM, glicerol al 10 %) a -80 °C hasta su uso.

65 Se determinó la actividad de la proteína quinasa Aurora B usando el ensayo de luminiscencia de quinasa ADP Glo® (Promega; V9103X). En este ensayo homogéneo, se cuantifica la cantidad de ADP que queda después de la reacción

de la quinasa mediante una reacción de luciferina-luciferasa usando luminiscencia. La señal de luminiscencia obtenida se correlaciona con la cantidad de ADP todavía presente y, por lo tanto, se correlaciona con la actividad de la quinasa.

Método

5 Se disolvieron los compuestos de ensayo en DMSO al 100 % a una concentración de 10 mM y se diluyeron en DMSO a una concentración de 5 mM. Se realiza la dilución en serie por etapas de 1:10 en DMSO al 100 %. Todas las diluciones adicionales de las sustancias se llevaron a cabo con tampón de ensayo (Hepes 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM, ATP ultra puro 60 μM, Brij35 al 0,01 %, BSA al 0,1 %, β-glicerofosfato 5 mM) hasta se alcanzó
10 una concentración que era 2,5 veces superior a la concentración final del ensayo (concentración final de los compuestos: de 50 μM a 0,005 nM). Se transfirieron partes alícuotas de 4 μl de estas diluciones a una placa Optiplate de 384 pocillos (Perkin Elmer, n.º 6007290). Se diluyó His-Aurora B hasta 125 nM en el tampón de ensayo y se usaron 4 μl de esta dilución en el ensayo de quinasa (concentración final de Aurora B = 50 nM en un volumen total de 10 μl).
15 Tras 15 minutos de incubación a temperatura ambiente, se añadieron a cada pocillo 2 μl de sustrato 250 μM ([LRRLSLGLRRLSLGLRRLSLGLRRLSLG]; Universidad de Dundee) en tampón de ensayo y se prosiguió con la incubación durante 60 minutos más a temperatura ambiente.

Los controles positivos son las mezclas de reacción que no contienen sustancia de ensayo; los controles negativos (blancos) son mezclas de reacción que no contienen quinasa.

20 Tras 60 minutos, se añadieron 10 μl de solución ADP-Glo® (reactivo ADP-Glo n.º V912B Promega) (calentada a temperatura ambiente) a cada pocillo y se continuó la incubación durante 40 minutos más. Luego se añadieron 20 μl de la mezcla de detección de quinasa (tampón de detección n.º V913B Promega; Sustrato de detección de quinasa n.º V914B Promega) y se incubaron durante 40 minutos a temperatura ambiente. Se leyeron las placas en el lector
25 Envision Luminescence Reader (Perkin-Elmer).

Evaluación de datos y cálculo:

30 El archivo de resultados del lector es un archivo csv que contiene el número de pocillo y las ULR medidas. Para la evaluación y el cálculo de los datos, la medición del control negativo se estableció como el 0 % de control y la medición del control positivo se estableció como el 100 % de control. Basándose en estos valores, se calculó el valor del % para la medición de la concentración de cada sustancia usando un software Assay Explorer (Accelrys). Normalmente, los valores de % de control calculados están entre los valores del 0 % y 100 %, pero también pueden estar fuera de estos límites en casos individuales según la variabilidad o las características de los compuestos. Los valores de C₁₅₀ se
35 calcularon a partir de los valores de % control, usando el software Assay Explorer. Cálculo: $[y=(a-d)/(1+(x/c)^b)+d]$, a = valor bajo, d = valor alto; x = conc. M.; C = C₁₅₀ M; b = pendiente; y = % de control.

5.3 Ensayo de quinasa FLT3

40 FLT3 se obtiene de Invitrogen en Tris 50 mM (pH 7,5); NaCl 100 mM; EDTA 0,05 mM, NP-40 al 0,05 %, DTT 2 mM; Glicerol al 50 % n.º PV3182; Lote 286671; véase la secuencia más adelante). Se diluye la enzima a 720 nM (35 μg/ml) en tampón de dilución de enzima y se almacenan alícuotas de 10 μl a -80 °C.

Se mide la actividad de FLT3 usando la tecnología de ensayo Z'-LYTETM de Invitrogen (n.º PV3191)

Método

50 El ensayo se realiza en 384 placas negras de Corning (n.º 3676) en un volumen final de 10 μl mediante la adición de 5 μl de mezcla de péptidos quinasa y 2,5 μl de dilución del compuesto. La reacción se inicia mediante la adición de 2,5 μl de la solución de ATP x4.

Concentración final en el ensayo: FLT3 2 nM, péptido Tyr2 4 μM, ATP 470 μM (ATP Km para FLT3)

Los controles positivos son mezclas de reacción que no contienen compuesto de ensayo; los controles negativos (blancos) son mezclas de reacción que no contienen quinasa. Como control adicional, se añade la solución de fosfopéptido a los pocillos sin quinasa (= control de fosforilación del 100 %). La reacción de la quinasa no inhibida dará
55 lugar a una fosforilación correspondiente al 20 %-30 % del control de fosforilación.

La reacción se realiza durante 1 hora a temperatura ambiente antes de añadirse 5 μl de la solución de desarrollo. Después de una incubación adicional durante 1 hora a temperatura ambiente, se añadieron 5 μl del reactivo de detención. Las placas se leen en un Flex Station II 384 (Molecular Devices).

60 Para controlar cualquier posible inhibición de la proteasa presente en la solución de desarrollo, se incubó el fosfopéptido con la solución de desarrollo en presencia de la concentración más alta del compuesto de ensayo (en general de 100 μM o 10 μM).

65 Evaluación de datos y cálculo:

El archivo de texto de resultados se evalúa en un "MS-Excel - VB -Makro" y se usa "GraphPadPrism" (Versión 5) (GraphPad Software Inc.) para calcular los resultados. Los datos para la inhibición de FLT3 se presentan en M. Los datos para la inhibición de la proteasa se presentan en % de control.

5

5.4 Ensayo de quinasa GSK 3β

Se obtiene GSK3beta humana (expresada y purificada a partir de células SF21) de la Universidad Dundee/Escocia (Dr. James Hastie, Departamento de Bioquímica) en Tris 50 mM (pH 7,5); NaCl 150 mM; EGTA 0,1 mM, Sacarosa 270 mM, β-mercaptoetanol al 0,1 %, benzamidina 1 mM, PMSF 0,2 mM; véase la secuencia más adelante). Se diluye la enzima a 3,56 nM (168 µg/ml) en tampón de dilución de enzima y se almacenan alícuotas de 6 µl a -80 °C.

10

La actividad de la proteína quinasa GSK3β se mide usando la tecnología de ensayo Z'-LYTETM de Invitrogen (n.º PV3324).

15

Método:

El ensayo se realiza en 384 placas negras de Corning (n.º 3676) en un volumen final de 10 µl mediante la adición de 5 µl de mezcla de péptidos quinasa y 2,5 µl de dilución del compuesto. La reacción se inicia mediante la adición de 2,5 µl de la solución de ATP x4.

20

Concentración final en el ensayo: GSK3β 5 nM, Péptido Ser/Thr9 2 µM, ATP 7 µM (ATP Km para GSK3β)

Los controles positivos son mezclas de reacción que no contienen compuesto de ensayo; los controles negativos (blancos) son mezclas de reacción que no contienen ATP. Como control adicional, se añade la solución de fosfopéptido a los pocillos sin quinasa y sin ATP (= control de fosforilación del 100 %). La reacción de la quinasa no inhibida dará lugar a una fosforilación correspondiente al 20 %-30 % del control de fosforilación.

25

La reacción se realiza 1 h a temperatura ambiente. Tras 1 h, se añaden 5 µl de la solución de desarrollo. Después de una incubación adicional durante 1 hora a temperatura ambiente, se añadieron 5 µl del reactivo de detención. Finalmente, se leen las placas en un Flex Station II 384 (Molecular Devices).

30

Para controlar cualquier posible inhibición de la proteasa presente en la solución de desarrollo, se incuba el fosfopéptido con la solución de desarrollo en presencia de la concentración más alta del compuesto de ensayo (en general de 100 µM).

35

Evaluación de datos y cálculo:

El archivo de texto de resultados se evalúa en un "MS-Excel - VB -Makro" y se usa "GraphPadPrism" (Versión 5) (GraphPad Software Inc.) para calcular los resultados. Los datos para la inhibición de GSK3beta se presentan en M. Los datos para la inhibición de la proteasa se presentan en % de control.

40

5.5 Ensayo de estabilidad microsomal en el hígado humano

Además, es deseable que un inhibidor de SYK que sea lo suficientemente específico hacia SYK como se describe anteriormente tenga cierta estabilidad microsomal en el hígado humano (correspondiente a CI < 60 % de Q_h; % Q_h= porcentaje de flujo sanguíneo hepático). De lo contrario, será difícil alcanzar un nivel en plasma adecuado del inhibidor de SYK en el paciente que se vaya a tratar.

45

Método:

La degradación metabólica para un inhibidor de SYK específico se realiza a 37 °C con microsomas hepáticos humanos combinados (los microsomas hepáticos humanos están disponibles en el mercado como "BD UltraPool™" de Corning Life Sciences, Fogostraat 12, 1060 LJ Amsterdam, Países Bajos). El volumen de incubación final de 100 µl por punto de tiempo contiene tampón TRIS a pH 7,6 (0,1 M), cloruro de magnesio (5 mM) proteína microsomal (1 mg/ml) y el compuesto de ensayo a una concentración final de 1 µM.

55

Tras un corto período de preincubación a 37 °C, se inicia la reacción mediante la adición de beta-nicotinamida adenina dinucleótido fosfato en su forma reducida (NADPH, 1 mM) y se termina transfiriendo una alícuota al disolvente después de diferentes puntos de tiempo. Además, la degradación independiente de NADPH se controla en incubaciones sin NADPH, se termina en el último punto temporal.

60

Se sedimentan las incubaciones inactivadas (terminadas) por centrifugación (10000 g, 5 min).

Se ensaya una alícuota del sobrenadante mediante LC-MS/MS para la cantidad de compuesto original restante. La semivida (t_{1/2} *in vitro*) está determinada por la pendiente de la gráfica semilogarítmica del perfil de concentración-

65

tiempo.

Evaluación de datos y cálculo:

5 El aclaramiento intrínseco (CL_INTRINSIC) se calcula considerando la cantidad de proteína en la incubación:

$$\text{CL_INTRINSIC} [\mu\text{l}/\text{min}/\text{mg de proteína}] = (\text{Ln } 2 / (t_{1/2} \text{ in vitro} [\text{min}] * \text{ contenido de proteína} [\text{mg}/\text{ml}])) * 1000$$

10 El contenido de proteína [mg/ml] se determinó con el "Kit de ácido bicinconínico" de Sigma Aldrich (disponible en el mercado).

El aclaramiento intrínseco aumentado a escala (CL_UP_INT) se calcula considerando el peso del hígado [g de hígado/kg de peso corporal] y la recuperación microsomal [mg de proteína/g de hígado]:

15 $\text{CL_UP_INT} [\text{ml}/\text{min}/\text{kg}] = 0,001 * \text{CL_INTRINSIC} * \text{peso del hígado} * \text{recuperación microsomal}$

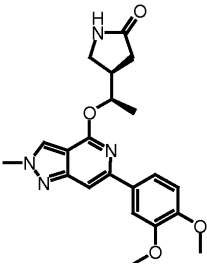
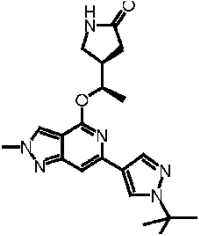
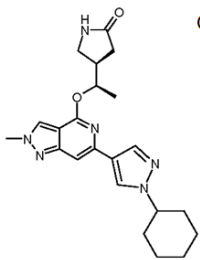
con recuperación microsomal = 45 mg de proteína/g de hígado con peso hepático = 25,7 g de hígado/kg de peso corporal

20 El porcentaje de flujo sanguíneo hepático (% Q_h) finalmente se calcula considerando el flujo sanguíneo hepático humano Q [ml/min/kg]:

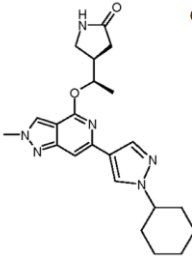
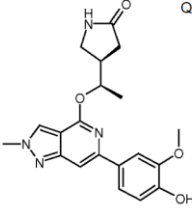
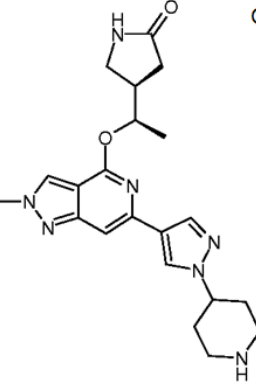
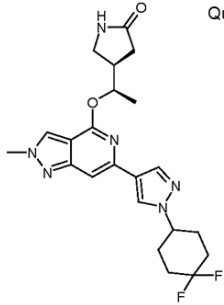
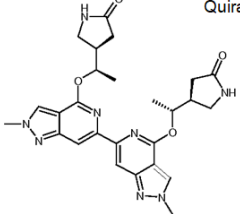
25 $\% Q_h [\%] = (Q * \text{CL_UP_INT}) / (Q + \text{CL_UP_INT}) / Q * 100$

con el flujo sanguíneo hepático (Q) = 20,7 ml/ min/kg.

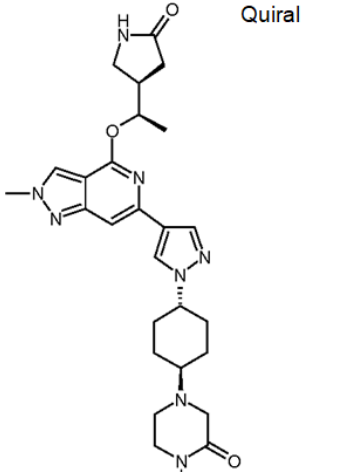
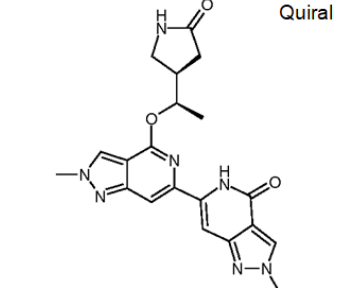
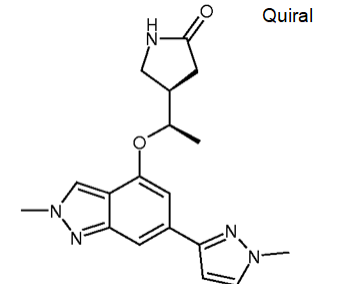
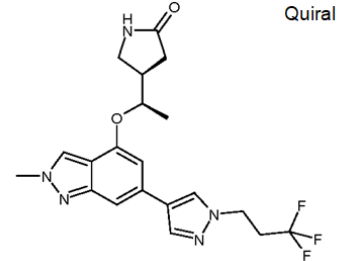
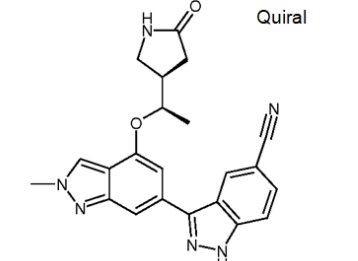
Tabla 1:

Ejemplo n.º	Estructura	Valor de Cl ₅₀ de inhibición de SYK [µM]	Valor de Cl ₅₀ de inhibición de AURB [µM]	Valor de Cl ₅₀ de inhibición de FLT3 [µM]
1		0,0160	>50	3,99
2		0,0144	>50	14,84
3	 Quiral	0,0466	>50	17,45
4	sin definir	sin definir	sin definir	sin definir

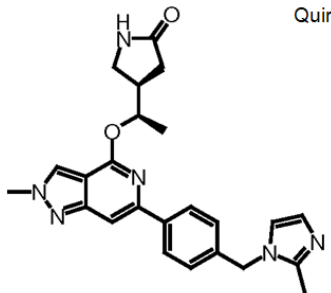
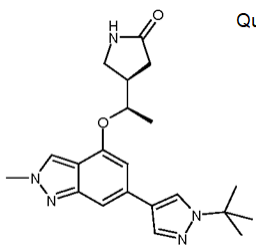
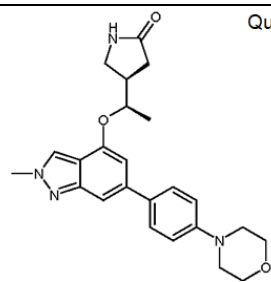
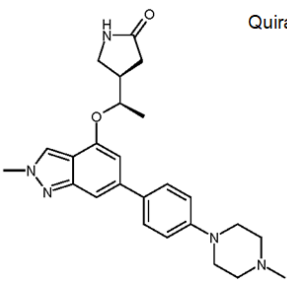
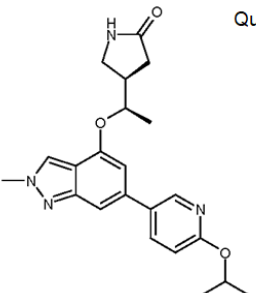
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Valor de CI ₅₀ de inhibición de SYK [µM]	Valor de CI ₅₀ de inhibición de AURB [µM]	Valor de CI ₅₀ de inhibición de FLT3 [µM]
5	sin definir	sin definir	sin definir	sin definir
6	sin definir	sin definir	sin definir	sin definir
7	 <p>Quiral</p>	0,0147	37,30	5,77
8	 <p>Quiral</p>	0,0274	>50	13,50
9	 <p>Quiral</p>	0,0424	>50	3,67
10	 <p>Quiral</p>	0,0218	36,00	8,03
11	 <p>Quiral</p>	0,9352	>50	37,38

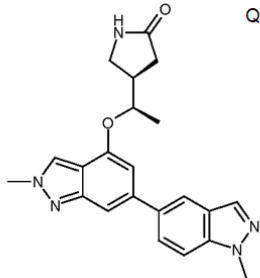
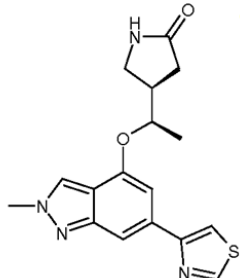
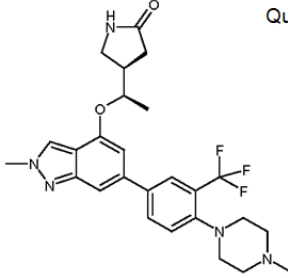
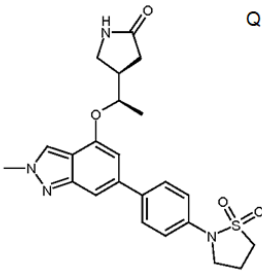
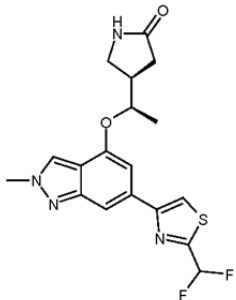
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Valor de CI_{50} de inhibición de SYK [μM]	Valor de CI_{50} de inhibición de AURB [μM]	Valor de CI_{50} de inhibición de FLT3 [μM]
12	<p>Quiral</p> 	0,0123	34,09	8,33
13	<p>Quiral</p> 	0,8310	>50	>50
14	<p>Quiral</p> 	0,0421	>50	40,80
15	<p>Quiral</p> 	0,0187	33,40	10,08
16	<p>Quiral</p> 	0,0065	>50	10,60

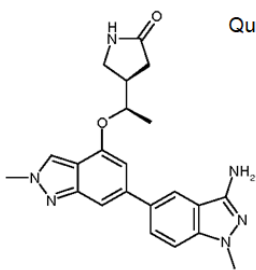
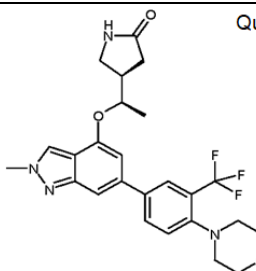
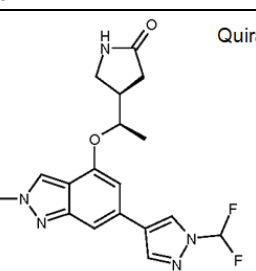
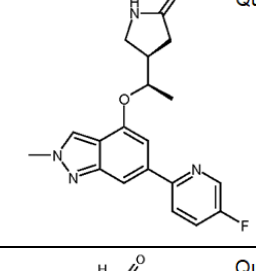
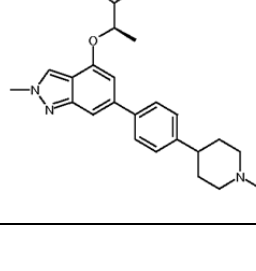
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Valor de CI_{50} de inhibición de SYK [μM]	Valor de CI_{50} de inhibición de AURB [μM]	Valor de CI_{50} de inhibición de FLT3 [μM]
17	 Quiral	0,0316	>50	1,61
18	 Quiral	0,0046	>50	13,40
19	sin definir	sin definir	sin definir	sin definir
20	sin definir	sin definir	sin definir	sin definir
21	sin definir	sin definir	sin definir	sin definir
22	 Quiral	0,0128	46,90	1,17
23	sin definir	sin definir	sin definir	sin definir
24	sin definir	sin definir	sin definir	sin definir
25	sin definir	sin definir	sin definir	sin definir
26	 Quiral	0,0258	>50	0,95
27	 Quiral	0,1382	>50	26,64

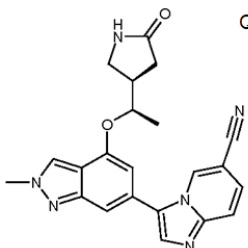
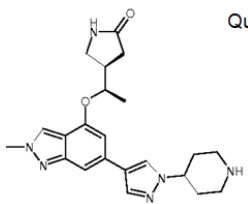
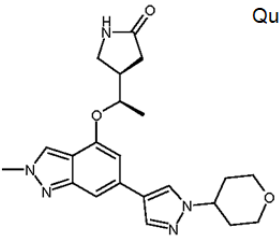
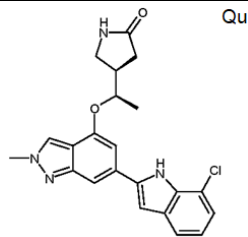
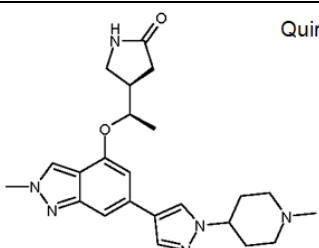
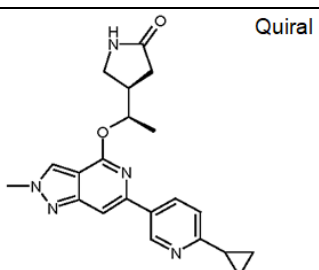
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Valor de CI_{50} de inhibición de SYK [μM]	Valor de CI_{50} de inhibición de AURB [μM]	Valor de CI_{50} de inhibición de FLT3 [μM]
28	 <p>Quiral</p>	0,0335	>50	3,69
29	 <p>Quiral</p>	0,0492	>50	20,56
30	sin definir	sin definir	sin definir	sin definir
31	sin definir	sin definir	sin definir	sin definir
32	 <p>Quiral</p>	0,0272	>50	2,35
33	 <p>Quiral</p>	0,0245	>50	3,88
34	sin definir	sin definir	sin definir	sin definir
35	 <p>Quiral</p>	0,0345	>50	19,66

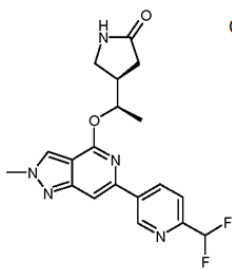
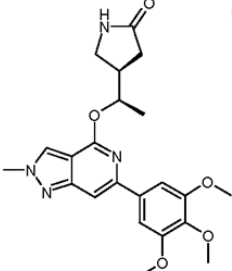
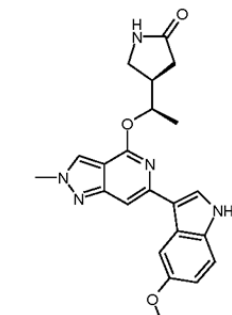
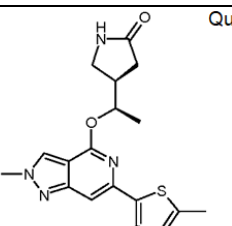
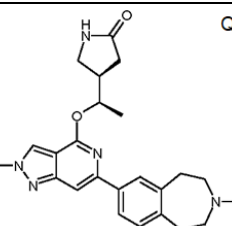
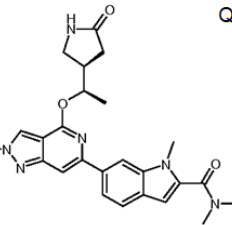
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Valor de CI_{50} de inhibición de SYK [μM]	Valor de CI_{50} de inhibición de AURB [μM]	Valor de CI_{50} de inhibición de FLT3 [μM]
36	 <p>Quiral</p>	0,0172	35,22	2,39
37	sin definir	sin definir	sin definir	sin definir
38	 <p>Quiral</p>	0,0609	47,10	11,35
39	sin definir	sin definir	sin definir	sin definir
40	 <p>Quiral</p>	0,0343	31,43	8,95
41	 <p>Quiral</p>	0,1638	>50	42,82
42	 <p>Quiral</p>	0,0167	>50	0,55

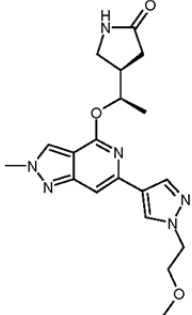
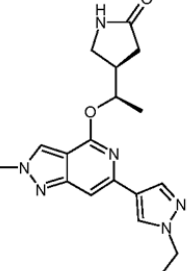
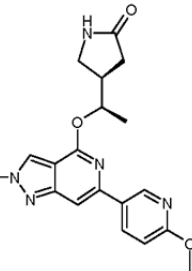
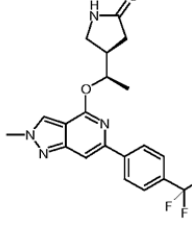
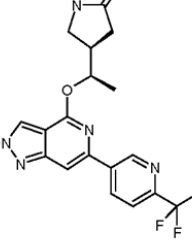
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Valor de CI_{50} de inhibición de SYK [μM]	Valor de CI_{50} de inhibición de AURB [μM]	Valor de CI_{50} de inhibición de FLT3 [μM]
43	 <p>Quiral</p>	0,0649	>50	15,05
44	sin definir	sin definir	sin definir	sin definir
45	 <p>Quiral</p>	0,0147	45,21	2,04
46	sin definir	sin definir	sin definir	sin definir
47	 <p>Quiral</p>	0,0067	25,97	4,77
48	 <p>Quiral</p>	0,0556	>50	16,86
49	 <p>Quiral</p>	0,0148	>50	2,78
50	 <p>Quiral</p>	0,0554	47,95	9,52

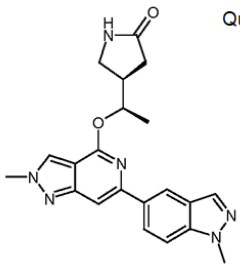
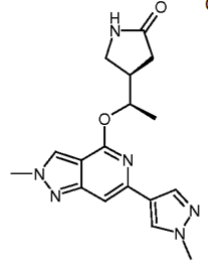
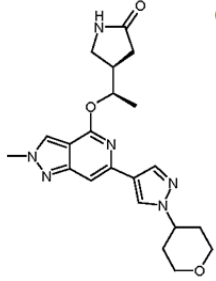
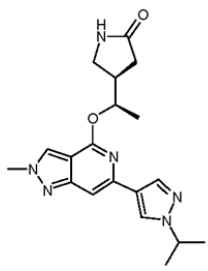
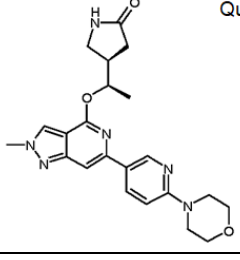
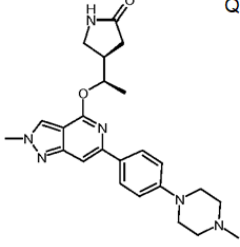
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Valor de CI ₅₀ de inhibición de SYK [μM]	Valor de CI ₅₀ de inhibición de AURB [μM]	Valor de CI ₅₀ de inhibición de FLT3 [μM]
51	 <p>Quiral</p>	0,3660	49,83	20,87
52	 <p>Quiral</p>	0,0413	>50	>50
53	 <p>Quiral</p>	0,0139	>50	34,12
54	 <p>Quiral</p>	0,0892	>50	16,00
55	 <p>Quiral</p>	0,0436	>50	3,07
56	 <p>Quiral</p>	0,0939	>50	8,94

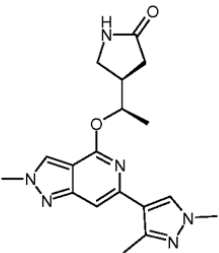
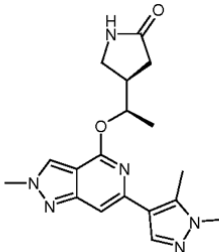
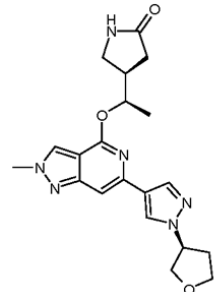
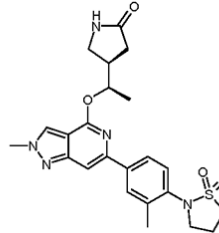
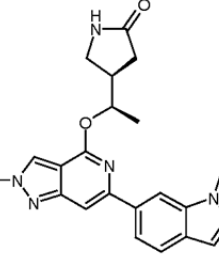
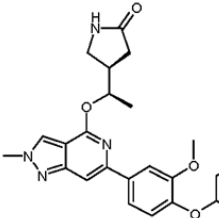
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Valor de CI ₅₀ de inhibición de SYK [μM]	Valor de CI ₅₀ de inhibición de AURB [μM]	Valor de CI ₅₀ de inhibición de FLT3 [μM]
57	 <p>Quiral</p>	0,0901	>50	31,97
58	 <p>Quiral</p>	0,0366	>50	17,10
59	 <p>Quiral</p>	0,1437	>50	46,20
60	 <p>Quiral</p>	0,1448	34,70	9,75
61	 <p>Quiral</p>	0,4749	>50	48,10

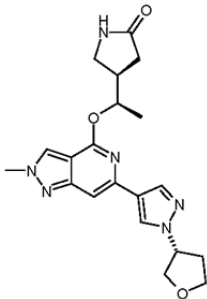
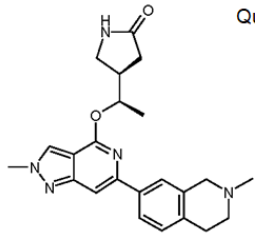
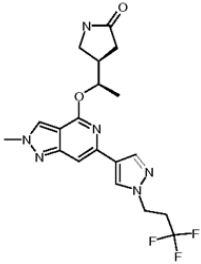
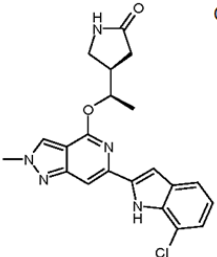
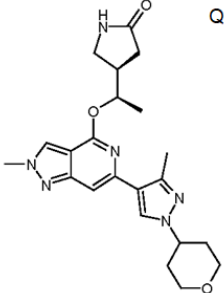
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Valor de CI ₅₀ de inhibición de SYK [µM]	Valor de CI ₅₀ de inhibición de AURB [µM]	Valor de CI ₅₀ de inhibición de FLT3 [µM]
62	 <p>Quiral</p>	0,0193	>50	4,78
63	 <p>Quiral</p>	0,0473	>50	13,24
64	 <p>Quiral</p>	0,0258	>50	21,62
65	 <p>Quiral</p>	0,0211	>50	14,85
66	 <p>Quiral</p>	0,0385	>50	4,44
67	 <p>Quiral</p>	0,0152	>50	1,68

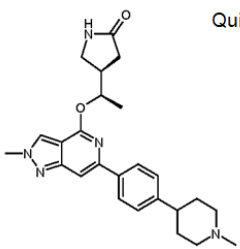
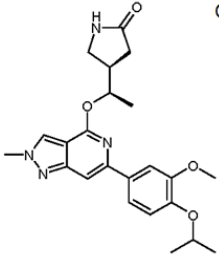
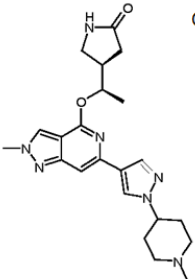
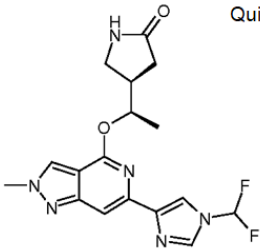
(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Valor de CI ₅₀ de inhibición de SYK [µM]	Valor de CI ₅₀ de inhibición de AURB [µM]	Valor de CI ₅₀ de inhibición de FLT3 [µM]
68	 <p>Quiral</p>	0,0652	>50	22,43
69	 <p>Quiral</p>	0,1973	>50	45,15
70	 <p>Quiral</p>	0,0345	>50	16,99
71	 <p>Quiral</p>	0,0150	>50	7,65
72	 <p>Quiral</p>	0,0526	>50	19,59
73	 <p>Quiral</p>	0,0224	49,10	4,17

(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Valor de CI_{50} de inhibición de SYK [μM]	Valor de CI_{50} de inhibición de AURB [μM]	Valor de CI_{50} de inhibición de FLT3 [μM]
74	 <p>Quiral</p>	0,0322	>50	11,15
75	 <p>Quiral</p>	0,0998	8,54	1,59
76	 <p>Quiral</p>	0,0583	46,20	14,80
77	 <p>Quiral</p>	0,0498	43,38	3,75
79	 <p>Quiral</p>	0,0364	>50	26,74

(continuación)

Ejemplo n.º	Estructura	Valor de CI_{50} de inhibición de SYK [μM]	Valor de CI_{50} de inhibición de AURB [μM]	Valor de CI_{50} de inhibición de FLT3 [μM]
80	 <p>Quiral</p>	0,0224	39,74	1,11
81	 <p>Quiral</p>	0,0240	48,40	5,24
82	 <p>Quiral</p>	0,0483	>50	7,78
83	 <p>Quiral</p>	0,7324	>50	25,60
84	sin definir	sin definir	sin definir	sin definir

6. Comparación de la capacidad inhibidora de SYK y de la selectividad hacia SYK de los compuestos de la invención en comparación con los compuestos seleccionados del documento WO 2013/014060 y del documento WO 2011/092128

5 Tener una capacidad inhibidora de SYK eficaz no es el único aspecto importante que debe mostrar el inhibidor de SYK para su uso como un medicamento para tratar enfermedades relacionadas con SYK. Igualmente importante que el bajo valor de CI_{50} con respecto a la inhibición de SYK (CI_{50} (SYK) $\leq 1 \mu M$) es que el compuesto candidato no muestre efectos inhibidores no deseados en otras quinasas que podrían provocar efectos secundarios no deseados o incluso peligrosos. Los ejemplos de otras quinasas que no deberían ser inhibidas por el inhibidor de SYK candidato son AURB, FLT3 y GSKbeta.

15 Por consiguiente, los valores de CI_{50} con respecto a SYK, AURB, FLT3 y GSKbeta para compuestos estructuralmente cercanos descritos en el documento WO 2013/014060 y el documento WO 2011/092128 se han determinado experimentalmente de acuerdo con los mismos ensayos que se describen en el capítulo 5. Los valores de CI_{50} con respecto a SYK, AURB, FLT3 y GSKbeta de estos compuestos de la técnica anterior estructuralmente más cercanos se encuentran en las siguientes tablas 2a a 6c en comparación con los respectivos valores de CI_{50} determinados previamente de una selección representativa de compuestos de la invención (las mismas condiciones de ensayo).

Además, es deseable que un inhibidor de SYK que sea lo suficientemente específico hacia SYK como se describe anteriormente tenga cierta estabilidad microsomal en el hígado humano (correspondiente a $CI < 60\%$ de Q_h ; Q_h = flujo sanguíneo hepático). De lo contrario, será difícil alcanzar un nivel en plasma adecuado del inhibidor de SYK en el paciente que se vaya a tratar. Por consiguiente, también se han determinado experimentalmente los valores de CI para compuestos estructuralmente cercanos descritos en el documento WO 2013/014060 y en el documento WO 2011/092128 de acuerdo con el mismo ensayo microsomal del hígado humano que se describe en el capítulo 5. Un valor de CI determinado experimentalmente superior al 60% de Q_h se considera inaceptable para alcanzar un nivel en plasma adecuado del inhibidor de SYK respectivo en el paciente que se vaya a tratar.

6.1 Comparaciones para compuestos con estructuras de pirazol sustituidas con alquilo

Considerando que todos los compuestos de la invención (véase la Tabla 2a) y del documento WO 2013/014060 (véase la Tabla 2b) con estructuras de pirazol sustituidas con alquilo tienen valores de CI_{50} (SYK) adecuados inferiores a $1\ \mu M$,

solo los compuestos de la invención (véase la Tabla 2a) tienen valores de CI_{50} con respecto a AURB superiores a $50\ \mu M$ (en comparación con los valores de CI_{50} (AURB) significativamente inferiores a $5\ \mu M$ para los compuestos del documento WO 2013/014060 de la Tabla 2b). También los valores de CI_{50} con respecto a FLT3 son mayores para los compuestos de la invención (Tabla 2a) en comparación con los compuestos del documento WO 2013/014060 (véase la Tabla 2b). Por consiguiente, los compuestos de la invención con estructuras de pirazol sustituidas con alquilo no solo son inhibidores de SYK eficaces (como los compuestos del documento WO 2013/014060 (véase la Tabla 2b)), sino que además carecen de efectos inhibidores no deseados sobre otras quinasas tales como AURB, FLT3 y GSK3beta (a diferencia de los compuestos del documento WO 2013/014060 (véase la Tabla 2b)). Los compuestos de la invención con estructuras de pirazol sustituidas con alquilo, por lo tanto, muestran una selectividad hacia SYK significativamente mejorada en comparación con los compuestos estructuralmente más cercanos descritos en el documento WO2013 / 014060.

Tabla 2a: Compuestos de la invención con estructuras de pirazol sustituidas con alquilo

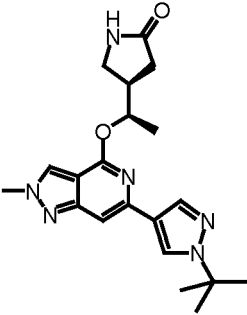
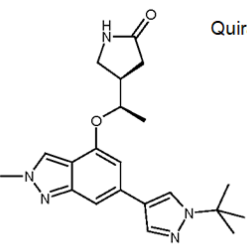
Ej. n.º	Estructura	CI_{50} en μM (inhibición de SYK)	CI_{50} en μM (inhibición de AURB)	CI_{50} en μM (inhibición de FLT3)	CI_{50} en μM (inhibición de GSK3beta)	CI de estabilidad microsomal [% Q_h]
2		0,0144	> 50	14,8	> 10	<23
18	Quiral 	0,0046	> 50	13,4	> 10	<23
n.d. = no detectado						

Tabla 2b: Compuestos del documento WO 2013/014060 con estructuras de pirazol sustituidas por alquilo

Ej. n.º	Estructura	Cl ₅₀ en µM (inhibición de SYK)	Cl ₅₀ en µM (inhibición de AURB)	Cl ₅₀ en µM (inhibición de FLT3)	Cl ₅₀ en µM (inhibición de GSK3beta)	Cl de estabilidad microsomal [%Q ₁]
112	<p>Quiral</p>	0,006	2,96	1,25	>10	<23
114	<p>Quiral</p>	0,0002	2,54	0,049	>10	26
115	<p>Quiral</p>	0,0002	0,021	0,041	>10	<23

6.2 Comparaciones para compuestos con estructuras heteroarílicas bicíclicas opcionalmente sustituidas

5 Considerando que todos los compuestos de la invención (véase la Tabla 3a) y del documento WO 2013/014060 (véase la Tabla 3b) con estructuras heteroarílicas bicíclicas opcionalmente sustituidas tienen valores de CI_{50} (SYK) adecuados inferiores a $1 \mu\text{M}$, solo los compuestos de la invención (véase la Tabla 3a) tienen valores de CI_{50} con respecto a AURB superiores a $30 \mu\text{M}$, la mayoría de ellos incluso superiores a $50 \mu\text{M}$ (en comparación con los valores de CI_{50} (AURB) en su mayoría por debajo de $1 \mu\text{M}$ para los compuestos del documento WO 2013/014060 de la Tabla 3b). Por consiguiente, los compuestos de la invención con estructuras heteroarílicas bicíclicas opcionalmente sustituidas no solo son inhibidores de SYK eficaces (como los compuestos del documento WO 2013/014060 (véase la Tabla 3b)),

10 sino que además carecen de efectos inhibidores no deseados sobre otras quinasas tales como AURB (a diferencia de los compuestos del documento WO 2013/014060 (véase la Tabla 3b)).

Los compuestos de la invención con estructuras heteroarílicas bicíclicas opcionalmente sustituidas, por lo tanto, muestran una selectividad hacia SYK significativamente mejorada en comparación con los compuestos

15 estructuralmente más cercanos descritos en el documento WO2013/014060.

Tabla 3a: Compuestos de la invención con estructuras heteroarílicas bicíclicas opcionalmente sustituidas

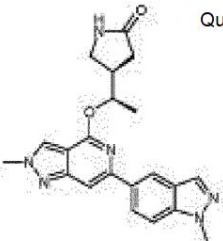
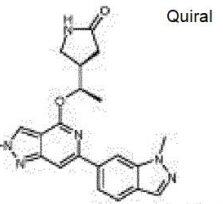
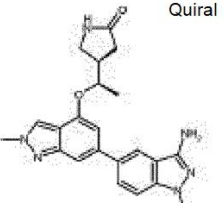
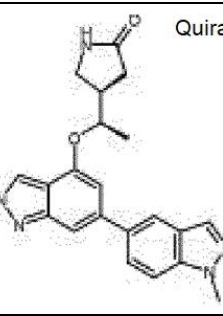
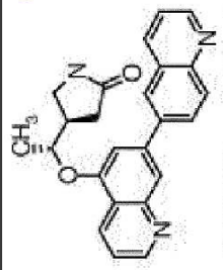
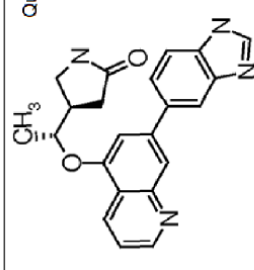
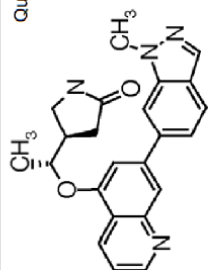
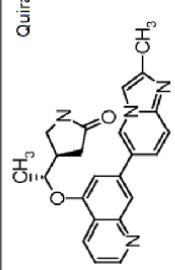
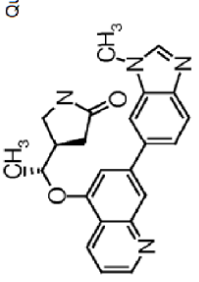
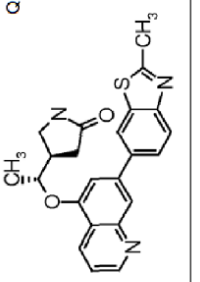
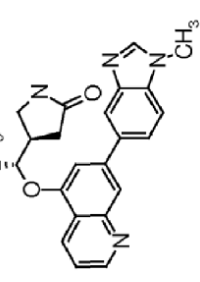
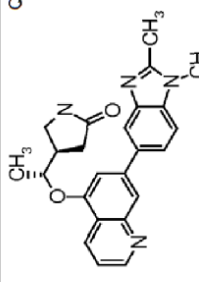
Ej. n.º	Estructura	CI_{50} en μM (inhibición de SYK)	CI_{50} en μM (inhibición de AURB)	CI_{50} en μM (inhibición de FLT3)	CI_{50} en μM (inhibición de GSK3beta)	CI de estabilidad microsomal [% Q _h]
62	 Quiral	0,0193	>50	4,78	>10	<23
72	 Quiral	0,0526	>50	19,6	1,45	<23
36	 Quiral	0,0172	35,22	2,39	>10	<23
28	 Quiral	0,0335	>50	3,69	>10	<23
n.d. = no detectado						

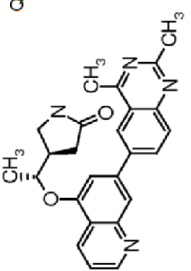
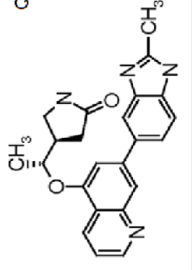
Tabla 3b: Compuestos del documento WO 2013/014060 con estructuras de heteroarilo bicíclicas opcionalmente sustituidas

Ej. n.º	Estructura	Cl ₅₀ en µM (inhibición de SYK)	Cl ₅₀ en µM (inhibición de AURB)	Cl ₅₀ en µM (inhibición de FLT3)	Cl ₅₀ en µM (inhibición de GSK3beta)	Cl de estabilidad microsomal [%Q _h]
29	<p>Quiral</p> 	0,002	0,293	0,315	>10	44
41	<p>Quiral</p> 	0,001	0,308	0,505	>10	37
42	<p>Quiral</p> 	0,002	0,630	0,618	>10	<23
61	<p>Quiral</p> 	0,002	0,250	0,411	>10	<23

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Cl ₅₀ en µM (inhibición de SYK)	Cl ₅₀ en µM (inhibición de AURB)	Cl ₅₀ en µM (inhibición de FLT3)	Cl ₅₀ en µM (inhibición de GSK3beta)	Cl de estabilidad microsomal [%Q _h]
81	<p>Quiral</p> 	0,003	0,949	0,514	>10	<23
85	<p>Quiral</p> 	0,002	0,460	0,321	6,82	49
94	<p>Quiral</p> 	0,001	0,298	0,267	n.d.	n.d.
105	<p>Quiral</p> 	0,001	0,479	0,309	>10	64

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Cl ₅₀ en µM (inhibición de SYK)	Cl ₅₀ en µM (inhibición de AURB)	Cl ₅₀ en µM (inhibición de FLT3)	Cl ₅₀ en µM (inhibición de GSK3beta)	Cl de estabilidad microsomal [%Q _h]
107	Quiral 	0,009	1,82	1,76	>10	38
109	Quiral 	0,001	0,260	0,330	>10	41

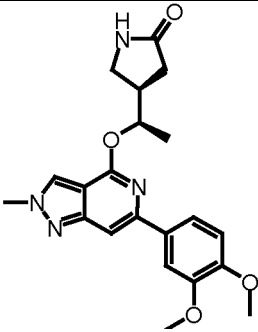
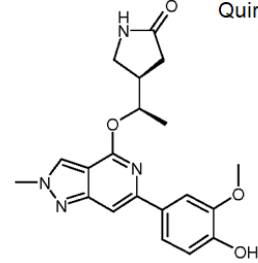
6.3 Comparaciones para compuestos con estructuras de fenilo sustituidas con alcoxi

5 Todos los compuestos de la invención (véase la Tabla 4a), del documento WO 2011/092128 (véase la Tabla 4b) y del documento WO 2013/014060 (véase la Tabla 4c) con estructuras de fenilo sustituidas con alcoxi tienen valores de CI_{50} adecuados (SYK) inferiores a 1 μM . Sin embargo, mientras que los compuestos de la invención (véase la Tabla 4a) tienen valores de CI_{50} con respecto a AURB superiores a 45 μM , a menudo incluso superiores a 50 μM , los valores de CI_{50} (AURB) del documento WO 2011/092128 (véase la Tabla 4b) y del documento WO 2013/014060 (véase la Tabla 4c) son mayormente $\leq 5 \mu M$, a menudo incluso inferiores a 1 μM , y, por consiguiente, los compuestos de la invención con estructuras de fenilo sustituidas con alcoxi tienen menos efectos inhibidores no deseados sobre otras quinasas tales como la AURB, en comparación con la mayoría de los compuestos del documento WO 2011/092128 (Tabla 4b) y del documento WO 2013/014060 (véase la Tabla 4c).

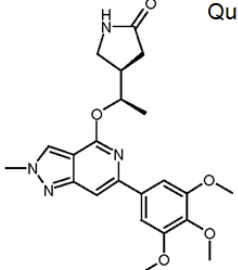
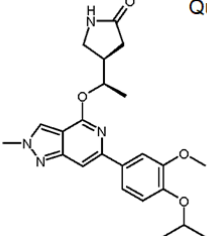
15 Solo el Ejemplo 8 del documento WO 2011/092128 (véase la Tabla 4b) también muestra un valor de CI_{50} (con respecto a AURB) superior a 50 μM que parece comparable a los compuestos de la presente invención, sin embargo, el Ejemplo 8 del documento WO 2011/092128 (véase la Tabla 4b) muestra con un $CI = 77 \%$ de Q_h una estabilidad microsomal en el hígado humano significativamente inferior al 60 % de Q_h , lo que conduciría a un nivel en plasma inadecuadamente bajo del inhibidor de SYK en un paciente por tratar. También el Ejemplo 2 del documento WO2013/014060 (véase la Tabla 4c) muestra con una CI_{50} (AURB) = 16,9 μM un valor de CI_{50} ligeramente mayor con respecto a AURB que los otros compuestos de la técnica anterior, sin embargo, aquí también la estabilidad microsomal en el hígado humano es con un $CI = 81 \%$ de Q_h inadecuado. En contraste con eso, los compuestos de la invención con estructuras de fenilo sustituidas con alcoxi (véase la Tabla 4a) muestran valores de CI aceptables inferiores al 60 % de Q_h (todos $CI = < 23 \%$ de Q_h).

25 Los compuestos de la invención con estructuras de fenilo sustituidas con alcoxi, por tanto, muestran una selectividad hacia SYK significativamente mejorada y, además, una estabilidad microsomal en el hígado humano aceptable en comparación con todos los compuestos estructuralmente más cercanos descritos en el documento WO2013/014060 y en el documento WO2011/092128.

Tabla4a: Compuestos de la invención con estructuras de fenilo sustituidas con alcoxi

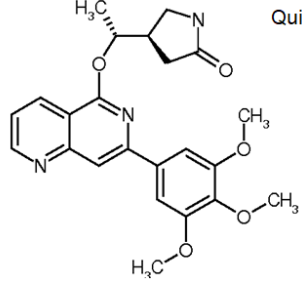
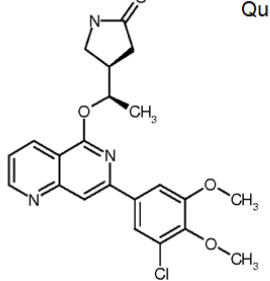
Ej. n.º	Estructura	CI_{50} en μM (inhibición de SYK)	CI_{50} en μM (inhibición de AURB)	CI_{50} en μM (inhibición de FLT3)	CI_{50} en μM (inhibición de GSK3beta)	CI de estabilidad microsomal [% Q_h]
1		0,0160	>50	3,99	>10	<23
8	Quiral 	0,0274	>50	13,50	>10	<23

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Cl ₅₀ en μM (inhibición de SYK)	Cl ₅₀ en μM (inhibición de AURB)	Cl ₅₀ en μM (inhibición de FLT3)	Cl ₅₀ en μM (inhibición de GSK3beta)	CI de estabilidad microsomal [%Q _h]
52	 <p>Quiral</p>	0,0413	>50	>50	>10	<23
81	 <p>Quiral</p>	0,0240	48,40	5,24	>10	<23

n.d.= no determinado

Tabla 4b: Compuestos del documento WO 2011/092128 con estructuras de fenilo sustituidas con alcoxi

Ej. n.º	Estructura	Cl ₅₀ en μM (inhibición de SYK)	Cl ₅₀ en μM (inhibición de AURB)	Cl ₅₀ en μM (inhibición de FLT3)	Cl ₅₀ en μM (inhibición de GSK3beta)	CI de estabilidad microsomal [%Q _h]
35	 <p>Quiral</p>	0,001	5,21	1,18	>10	62
7	 <p>Quiral</p>	0,002	2,33	0,452	>10	79

(continuación)

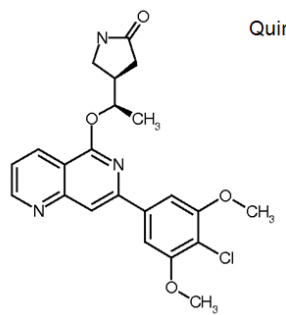
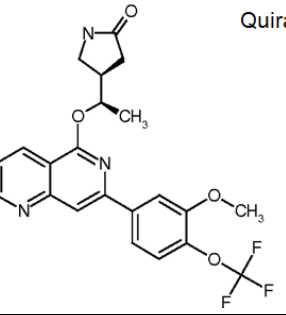
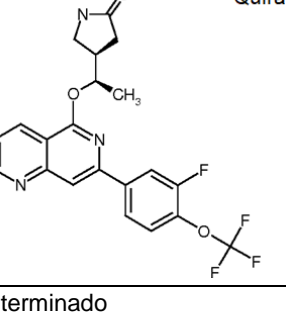
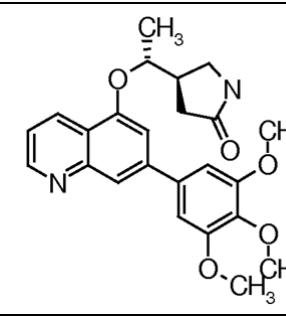
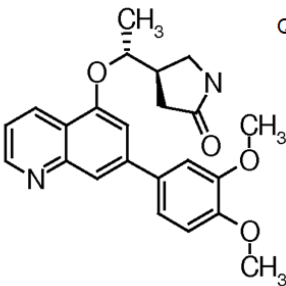
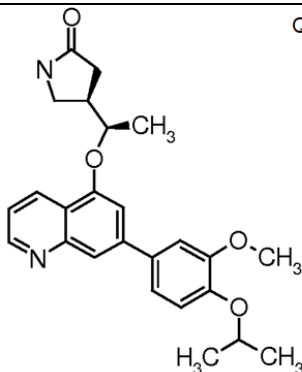
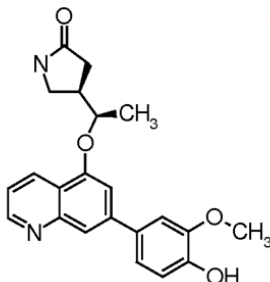
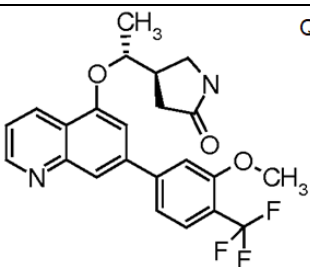
Ej. n.º	Estructura	Cl ₅₀ en μM (inhibición de SYK)	Cl ₅₀ en μM (inhibición de AURB)	Cl ₅₀ en μM (inhibición de FLT3)	Cl ₅₀ en μM (inhibición de GSK3beta)	Cl de estabilidad microsomal [%Q _h]
8	 <p>Quiral</p>	0,012	>50	>50	>10	77
4	 <p>Quiral</p>	0,003	1,85	0,633	>10	33
1	 <p>Quiral</p>	0,009	5,09	1,53	>10	n.d.
n.d.= no determinado						

Tabla 4c: Compuestos del documento WO 2013/014060 con estructuras de fenilo sustituidas por alcoxi

Ej. n.º	Estructura	Cl ₅₀ en μM (inhibición de SYK)	Cl ₅₀ en μM (inhibición de AURB)	Cl ₅₀ en μM (inhibición de FLT3)	Cl ₅₀ en μM (inhibición de GSK3beta)	Cl de estabilidad microsomal [%Q _h]
2	 <p>Quiral</p>	0,007	16,9	7,39	>10	81

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Cl ₅₀ en µM (inhibición de SYK)	Cl ₅₀ en µM (inhibición de AURB)	Cl ₅₀ en µM (inhibición de FLT3)	Cl ₅₀ en µM (inhibición de GSK3beta)	CI de estabilidad microsomal [%Q _h]
8	 <p>Quiral</p>	0,001	0,643	0,369	>10	58
10	 <p>Quiral</p>	0,001	0,271	0,312	>10	57
11	 <p>Quiral</p>	0,002	0,752	0,738	>10	24
102	 <p>Quiral</p>	0,013	2,63	2,27	>10	54

6.4 Comparaciones de compuestos con estructuras de fenilo sustituidas con heterociclo o anuladas con heterociclo

5 Considerando que todos los compuestos de la invención (véase la Tabla 5a) y del documento WO 2013/014060 (véase la Tabla 5b) con estructuras de fenilo sustituidas con heterociclo o anuladas con heterociclo tienen valores de Cl₅₀ (SYK) adecuados inferiores a 1 µM, solo los compuestos de la invención (véase la Tabla 5a) tienen valores de Cl₅₀ con respecto a AURB superiores a 45 µM, la mayoría superiores a 50 µM (en comparación con los valores de Cl₅₀ (AURB) por debajo de 1 µM para los compuestos del documento WO 2013/014060 de la Tabla 5b). Por consiguiente, los compuestos de la invención con estructuras de fenilo sustituidas con heterociclo o anuladas con heterociclo no solo son inhibidores de SYK eficaces (como los compuestos del documento WO 2013/014060 (véase la Tabla 5b)), sino que además carecen de efectos inhibidores no deseados sobre otras quinasas tales como AURB (a diferencia de los compuestos del documento WO 2013/014060 (véase la Tabla 5b)).

15 Los compuestos de la invención con estructuras de fenilo sustituidas con heterociclo o anuladas con heterociclo, por lo tanto, muestran una selectividad hacia SYK significativamente mejorada en comparación con los compuestos

estructuralmente más cercanos descritos en el documento WO2013 / 014060.

Tabla 5a: Compuestos de la invención con estructuras de fenilo sustituidas con heterociclo o anuladas con heterociclo

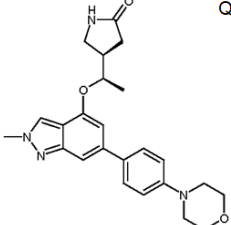
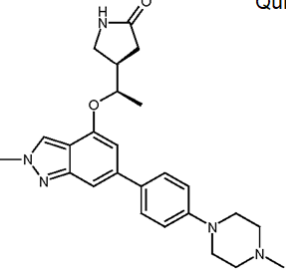
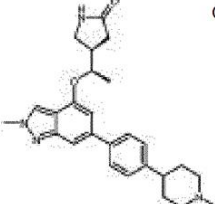
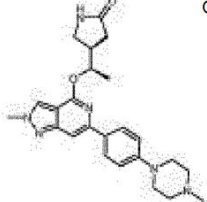
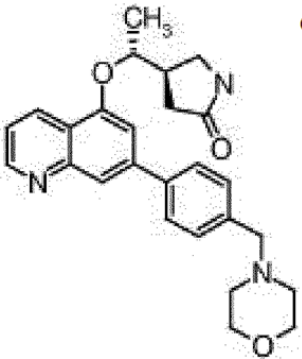
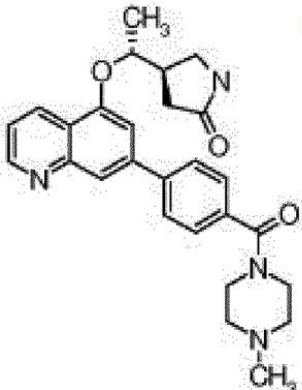
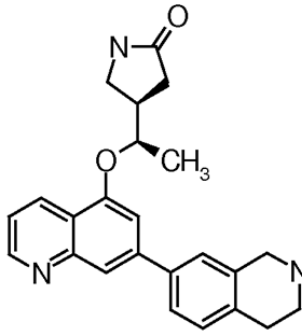
Ej. n.º	Estructura	Cl ₅₀ en µM (inhibición de SYK)	Cl ₅₀ en µM (inhibición de AURB)	Cl ₅₀ en µM (inhibición de FLT3)	Cl ₅₀ en µM (inhibición de GSK3beta)	Cl de estabilidad microsomal [%Q _h]
22	 <p>Quiral</p>	0,0128	46,90	1,17	>10	25
26	 <p>Quiral</p>	0,0258	>50	0,95	>10	<23
42	 <p>Quiral</p>	0,0167	>50	0,55	>10	<23
67	 <p>Quiral</p>	0,0152	>50	1,68	>10	34

Tabla 5b: Compuestos del documento WO 2013/01 4060 con estructuras de fenilo sustituidas por heterociclo o anuladas por heterociclo

Ej. N.º	Estructura	Cl ₅₀ en µM (inhibición de SYK)	Cl ₅₀ en µM (inhibición de AURB)	Cl ₅₀ en µM (inhibición de FLT3)	Cl ₅₀ en µM (inhibición de GSK3beta)	Cl de estabilidad microsomal [%Q _h]
43	 <p>Quiral</p>	0,001	0,144	0,157	n.d.	<23
76	 <p>Quiral</p>	0,002	0,075	0,169	>10	<23
101	 <p>Quiral</p>	0,002	1,05	0,140	>10	<23

6.5 Comparaciones para compuestos con estructuras de piridina opcionalmente sustituidas

5

Considerando que todos los compuestos de la invención (véase la Tabla 6a), del documento WO 2011/092128 (véase la Tabla 6b) y del documento WO 2013/014060 (véase la Tabla 6c) con estructuras de piridina opcionalmente sustituidas tienen valores de Cl₅₀ adecuados (SYK) inferiores a 1 µM, solo los compuestos de la invención (véase la Tabla 6a) tienen valores de Cl₅₀ con respecto a AURB superiores a 49 µM, en su mayoría incluso superiores a 50 µM (en comparación con los valores de Cl₅₀ (AURB) de aproximadamente 1 µM para los compuestos del documento WO 2011/092128 de la Tabla 6b y del documento WO 2013/014060 de la Tabla 6c). Por consiguiente, los compuestos de la invención con estructuras de piridina opcionalmente sustituidas no solo son inhibidores de SYK eficaces (como los compuestos del documento WO 2011/092128 (Tabla 6b) y del documento WO 2013/014060 (véase la Tabla 6c)), sino que además carecen de efectos inhibidores no deseados sobre otras quinasas tales como AURB (a diferencia de los compuestos del documento WO 2011/092128 (Tabla 6b) y del documento WO 2013/014060 (véase la Tabla 6c)).

15

Los compuestos de la invención con estructuras de piridina opcionalmente sustituidas, por lo tanto, muestran una selectividad hacia SYK significativamente mejorada en comparación con los compuestos estructuralmente más cercanos desvelados en el documento WO 2011/092128 o en el documento WO2013/014060.

20

Tabla 6a: Compuestos de la invención con estructuras de piridina opcionalmente sustituidas

ES 2 738 416 T3

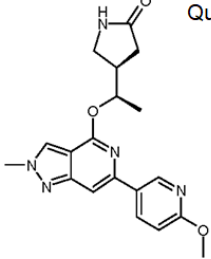
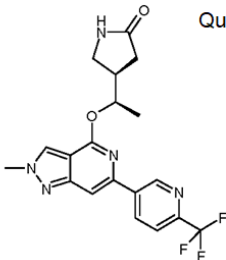
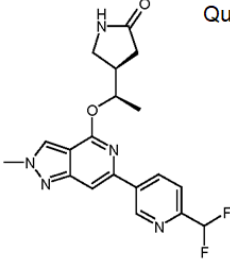
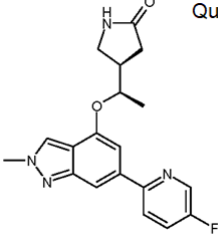
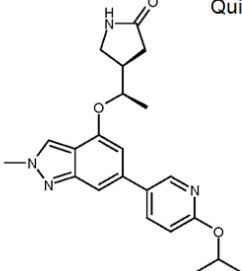
Ej. n.º	Estructura	Cl ₅₀ en µM (inhibición de SYK)	Cl ₅₀ en µM (inhibición de AURB)	Cl ₅₀ en µM (inhibición de FLT3)	Cl ₅₀ en µM (inhibición de GSK3beta)	Cl de estabilidad microsomal [%Q _h]
59	 <p>Quiral</p>	0,1437	>50	46,20	>10	<23
61	 <p>Quiral</p>	0,4749	>50	48,10	>10	<23
51	 <p>Quiral</p>	0,3660	49,83	20,87	>10	<23
41	 <p>Quiral</p>	0,1638	>50	42,82	>10	<23
27	 <p>Quiral</p>	0,1382	>50	26,64	>10	<23
n.d.= no determinado						

Tabla 6b: Compuesto del documento WO 2011/092128 con estructura de piridina opcionalmente sustituida

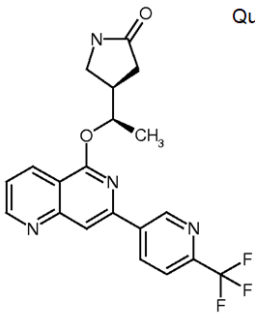
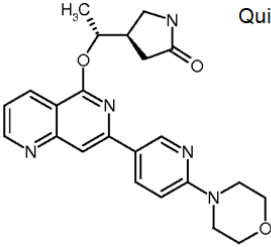
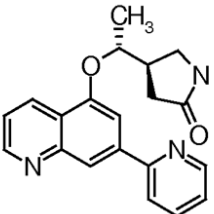
Ej. n.º	Estructura	Cl ₅₀ en µM (inhibición de SYK)	Cl ₅₀ en µM (inhibición de AURB)	Cl ₅₀ en µM (inhibición de FLT3)	Cl ₅₀ en µM (inhibición de GSK3beta)	Cl de estabilidad microsomal [%Q _h]
3	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	0,0122	1,04	1,82	>10	24
45	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	0,0002	0,086	0,100	>10	53

Tabla 6c: Compuesto del documento WO 2013/014060 con estructura de piridina opcionalmente sustituida

Ej. n.º	Estructura	Cl ₅₀ en µM (inhibición de SYK)	Cl ₅₀ en µM (inhibición de AURB)	Cl ₅₀ en µM (inhibición de FLT3)	Cl ₅₀ en µM (inhibición de GSK3beta)	Cl de estabilidad microsomal [%Q _h]
6	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>	0,004	1,03	0,640	>1	24

5 6. INDICACIONES

Como se ha descubierto, los compuestos de fórmula 1 se caracterizan por su selección de aplicaciones en el campo terapéutico. Deben mencionarse especialmente aquellas aplicaciones para las que los compuestos de fórmula 1 de acuerdo con la invención se usan preferentemente basándose en su actividad farmacéutica como inhibidores de Syk. Los ejemplos incluyen problemas respiratorios, enfermedades alérgicas, osteoporosis, enfermedades o problemas gastrointestinales, enfermedades inmunitarias o autoinmunitarias, enfermedades alérgicas, enfermedades inflamatorias, por ejemplo, enfermedades inflamatorias de las articulaciones, piel y ojos, y enfermedades del sistema nervioso central o periférico.

15 En especial, cabe destacar la prevención y el tratamiento de las enfermedades respiratorias y pulmonares que se acompañan de un aumento de la producción de moco, inflamación y/o enfermedades obstructivas de las vías aéreas. Ejemplos de estas incluyen asma, asma pediátrica, SDRA (síndrome de dificultad respiratoria del adulto), bronquitis aguda, alérgica o crónica, anemia hemolítica autoinmunitaria, bronquitis crónica obstructiva (EPOC) (incluyendo el tratamiento de las agravaciones inducidas por rinovirus), tos, rinitis o sinusitis alérgica, rinoconjuntivitis alérgica, rinitis o sinusitis crónica, alveolitis, pulmón de granjeros, vías aéreas hiperreactivas, bronquitis infecciosa o neumonitis, bronquiectasia, hipertensión de las arterias pulmonares, fibrosis pulmonar, edema bronquial, edema pulmonar, neumonía o neumonía intersticial provocada por diversas causas tales como aspiración, inhalación de gases tóxicos o bronquitis, neumonía o neumonía intersticial provocada por insuficiencia cardíaca, radiación, quimioterapia, fibrosis quística o mucoviscidosis, deficiencia de alfa 1-antitripsina.

25 Los compuestos de acuerdo con la invención también son preferentemente adecuados para el tratamiento de enfermedades alérgicas tales como, por ejemplo, rinitis alérgica, rinoconjuntivitis alérgica, conjuntivitis alérgica y

dermatitis de contacto, urticaria/angioedema y dermatitis alérgica.

También cabe mencionar preferentemente el tratamiento de enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal. Son ejemplos de estas la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

5 Los compuestos de acuerdo con la invención también son preferentemente adecuados para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de las articulaciones, de los vasos sanguíneos y del riñón o enfermedades inflamatorias de la piel y de los ojos. Son ejemplos de estas la artritis reumatoide, glomerulonefritis basada en anticuerpos, psoriasis, síndrome de Kawasaki, enfermedad celíaca (esprue), arteriosclerosis y granulomatosis de Wegener, artrosis, esclerodermia sistémica, espondilitis anquilosante.

15 Los compuestos de acuerdo con la invención también son preferentemente adecuados para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias. Son ejemplos de estas la hepatitis (autoinmunitaria), lupus eritematoso, nefritis por lupus, lupus sistémico, lupus eritematoso sistémico, lupus discoide, lupus eritematoso cutáneo (agudo, subagudo, crónico), síndrome antifosfolípido, enfermedad de Berger, síndrome de Evans, anemia inmuno-hemolítica, PTI (púrpura trombocitopénica idiopática; adulta, neonatal y pediátrica), miastenia grave, síndrome de Sjögren, esclerodermia, penfigoide ampollar y pénfigo vulgar.

20 Los compuestos de acuerdo con la invención también son preferentemente adecuados para el tratamiento de linfomas de linfocitos B, como la leucemia linfocítica crónica y los linfomas no Hodgkin o los linfomas de linfocitos T.

Los compuestos de acuerdo con la invención también son preferentemente adecuados para el tratamiento de la enfermedad del injerto contra el hospedador.

25 Preferentemente, también caben mencionar la prevención y el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso central o periférico. Son ejemplos de estas la esclerosis múltiple aguda y crónica o la esclerosis lateral no familiar.

30 Preferentemente, también se puede mencionar la prevención y el tratamiento de enfermedades osteoporóticas tales como, por ejemplo, osteopenia asociada a una enfermedad, osteoporosis y enfermedades osteolíticas.

35 La presente invención se refiere de manera particularmente preferida al uso de compuestos de fórmula 1 para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades seleccionadas entre asma, EPOC, rinitis alérgica, Síndrome de dificultad respiratoria en adultos, bronquitis, dermatitis alérgica, dermatitis de contacto, PTI, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica y rinoconjuntivitis alérgica.

Lo más preferentemente, los compuestos de fórmula 1 se pueden usar para el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre asma, rinitis alérgica, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, nefritis por lupus, dermatitis alérgica y EPOC.

40 7. COMBINACIONES

Los compuestos de fórmula 1 se pueden usar solos o junto con otras sustancias activas de fórmula 1 de acuerdo con la invención. Los compuestos de fórmula 1 también pueden usarse opcionalmente junto con otras sustancias farmacológicamente activas. Preferentemente, las sustancias activas usadas en el presente documento pueden seleccionarse, por ejemplo, entre los betamiméticos, anticolinérgicos, corticoesteroides, inhibidores de PDE4, antagonistas de LTD4, inhibidores de EGFR, inhibidores de MRP4, agonistas de la dopamina, antihistamínicos H1, antagonistas de PAF, inhibidores de la iNos, inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas), inhibidores de la PI3-quinasa, antagonistas de CCR3, antagonistas de CCR2, antagonistas de CCR1, inhibidores de IKK2, agonistas de A2a, inhibidores de la integrina alfa-4, antagonistas de CRTH2, histamina 1, antagonistas de H1/H3 combinadas, inhibidores de la p38 quinasa, metilxantinas, inhibidores de ENaC, antagonistas de CXCR1, antagonistas de CXCR2, inhibidores de ICE, antagonistas de LTB4, antagonistas de 5-LO, antagonistas de FLAP, antagonistas de LTB4; cromoglicina, miméticos de glucocorticoides disociados, agentes inmunosupresores, citostática, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), cloroquina, hidroxicloroquina, anticuerpos anti-TNF, anticuerpos anti-GM-CSF, anticuerpos anti-CD46, anticuerpos anti-IL-1, anticuerpos anti-IL-2, anticuerpos anti-IL-4, anticuerpos anti-IL-5, anticuerpos anti-IL6, anticuerpos anti-receptor de IL6, anticuerpos anti-IL-13, anticuerpos anti-IL-18, anticuerpos anti-CD30 L, anticuerpos anti-Ox40L, anticuerpos anti-IL-4/IL-13, anticuerpos anti-IL-23 (p19), anticuerpos anti-IL-12/IL-23 (p40), anticuerpos anti-CD3, anticuerpos anti-CD4, anticuerpos anti-CD154, anticuerpos CD89, anticuerpos anti-IL-2/CD25, anticuerpos anti-CD22, anticuerpos anti-interferón, anticuerpos anti-ICOS, anticuerpos anti-ICOS, anticuerpos anti-CD20, anticuerpos anti-CD40, anticuerpos anti-BAFF/BLyS, anticuerpos anti-CD18, anticuerpos anti-CD62L, anticuerpos anti-CD147, anticuerpos anti-integrina, agentes que interfieren con LFA-1, moduladores de la vía de IL-36, antagonistas de M-CSF/c-fms, fusiones CTLA-4, moduladores de mTor, inhibidores de los receptores de tipo Toll 7 (inhibidor de TLR7), inhibidores del receptor de tipo Toll 9 (inhibidores de TLR9), moduladores coestimulantes de linfocitos T, tales como fusiones de CTLA-4, inhibidores de JAK, moduladores de IRF, antagonistas de los receptores de quimiocinas CX3 (antagonistas de CX3CR1), inhibidores de IRAK (en particular, inhibidores IRAK1 e IRAK4), moduladores de la esfingosina-1-fosfato (moduladores de la vía de S1P), o combinaciones dobles o triples de los mismos, tales como, por ejemplo, combinaciones de uno, dos o tres

compuestos seleccionados de entre

- Inhibidores de Syk de fórmula 1, betamiméticos, corticoesteroides, inhibidores de EGFR y antagonistas de PDE4,
- Inhibidores de Syk de fórmula 1, anticolinérgicos, betamiméticos, corticoesteroides, inhibidores de EGFR y antagonistas de PDE4,
- Inhibidores de Syk de fórmula 1, inhibidores de PDE4, corticoesteroides e inhibidores de EGFR,
- Inhibidores de Syk de fórmula 1, inhibidores de EGFR e inhibidores de PDE4,
- Inhibidores de Syk de fórmula 1 e inhibidores de EGFR,
- Inhibidores de Syk de fórmula 1, betamiméticos y anticolinérgicos
- Inhibidores de Syk de fórmula 1, anticolinérgicos, betamiméticos, corticoesteroides e inhibidores de PDE4,
- Inhibidores de Syk de fórmula 1, anticolinérgicos, betamiméticos, corticoesteroides, inhibidores de iNOS, inhibidores de HMG-CoA reductasa.

Las combinaciones de tres sustancias activas, tomadas cada una de una de las categorías de compuestos mencionadas anteriormente, también son un objeto de la invención.

Los betamiméticos adecuados usados son preferentemente compuestos seleccionados entre arformoterol, carmoterol, formoterol, indacaterol, salmeterol, albuterol, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, fenoterol, hexoprenalina, ibuterol, isoetarina, isoprenalina, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, metaproterenol, milveterol, orciprenalina, pirbuterol, procaterol, reproterol, rimiterol, ritodrina, salmefamol, sotereno, sulfontero, terbutalina, tiaramida, tolubuterol, zinterol, 6-Hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona; 8-{2-[2-(2,4-Difluor-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona; 8-{2-[2-(3,5-Difluor-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona; 8-{2-[2-(4-Etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona; 8-{2-[2-(4-Fluor-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona; *N*-(5-{2-[3-(4,4-Dietil-2-oxo-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propilamino]-1-hidroxi-etil}-2-hidroxi-fenil)-metansulfonamida; *N*-(5-{2-[3-(4,4-Dietil-6-fluoro-2-oxo-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propilamino]-1-hidroxi-etil}-2-hidroxi-fenil)-metansulfonamida; *N*-(5-{2-[3-(4,4-Dietil-6-metoxi-2-oxo-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propilamino]-1-hidroxi-etil}-2-hidroxi-fenil)-metansulfonamida; *N*-(5-{2-[1,1-Dimetil-3-(2-oxo-4,4-dipropil-4*H*-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-propilamino]-1-hidroxi-etil}-2-hidroxi-fenil)-metansulfonamida; 8-{2-[1,1-Dimetil-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-propilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona; 8-{2-[1,1-Dimetil-3-(6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-propilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona; 8-{2-[1,1-Dimetil-3-(2-oxo-5-trifluorometil-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-propilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona; 8-{2-[1,1-Dimetil-3-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-propilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4*H*-benzo[1,4]oxazin-3-ona; *N*-[2-hidroxi-5-((1*R*)-1-hidroxi-2-[4-(2-hidroxi-2-fenil-etilamino)-fenil]-etilamino)-etil]-fenil]-formamida; 8-hidroxi-5-((1*R*)-1-hidroxi-2-[4-(6-metoxi-bifenil-3-ilamino)-fenil]-etilamino)-etil]-1*H*-quinolina-2-ona; 8-hidroxi-5-((1*R*)-1-hidroxi-2-(6-fenilamino-hexilamino)-etil)-1*H*-quinolina-2-ona; 5-((1*R*)-2-(2-{4-[4-(2-Amino-2-metil-propoxi)-fenilamino]-fenil]-etilamino)-1-hidroxi-etil)-8-hidroxi-1*H*-quinolina-2-ona; [3-(4-{6-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxi-metil-fenil)-etilamino]-hexiloxi)-butil]-5-metilfenil]-urea; 4-((1*R*)-2-(6-[2-(2,6-Diclorobenciloxi)-etoxi]-hexilamino)-1-hidroxi-etil)-2-hidroxi-metil-fenol; 3-(4-{6-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxi-metil-fenil)-etilamino]-hexiloxi)-butil]-bencenosulfonamida; 3-(3-{7-[(2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroxi-metil-fenil)-etilamino]-heptiloxi)-propil)-bencenosulfonamida; 4-((1*R*)-2-(6-[4-(3-ciclopentanosulfonil-fenil)-butoxi]-hexilamino)-1-hidroxi-etil)-2-hidroxi-metil-fenol, 4-(2-(6-[2-(2,6-dicloro-benciloxi)-etoxi]-hexilamino)-1-hidroxi-etil)-2-hidroxi-metil-fenol; Vilanterol; *N*-1-Adamantanil-2-{3-[(2*R*)-2-((2*R*)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino]propil}fenil]acetamida; 2-(3-{2-[2-hidroxi-3-metanosulfonilamino-fenil]-etilamino]-propil}-fenil)-*N*-[4-(4-hidroxi-fenil)-2-vinil-penta-2,4-dienil]-acetamida; (1*R*)-5-{2-[6-(2,2-Difluor-2-fenil-etoxi)-hexilamino]-1-hidroxi-etil}-8-hidroxi-1*H*-quinolin-2-ona; (*R,S*)-4-(2-{[6-(2,2-Difluor-4-fenilbutoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol; (*R,S*)-4-(2-{[4,4-Difluor-6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol; (*R,S*)-5-(2-{[6-(2,2-Difluor-2-feniletotoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol; (*R,S*)-5-(2-{[6-(2,2-Difluor-2-feniletotoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol; 4-(1*R*)-2-[[6-(2,2-Difluor-2-feniletotoxi)hexil]amino]-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol; (*R,S*)-2-(hidroximetil)-4-(1-hidroxi-2-[[4,4,5i5-tetrafluor-6-(3-fenilpropoxi)-hexil]amino]etil)fenol; (*R,S*)-[5-(2-{[6-(2,2-Difluor-2-feniletotoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-hidroxi-fenil]formamida; (*R,S*)-4-[2-((6-[2-(3-Bromofenil)-2,2-difluoroetoxi]hexil)amino)-1-hidroxi-etil]-2-(hidroximetil)fenol; (*R,S*)-*N*-[3-(1,1-Difluor-2-[[6-(2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]-etil)amino]hexil]oxi)etil]fenil]-urea; 3-[3-(1,1-Difluor-2-[[6-((2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino]hexil]oxi)etil]fenil]imidazolidin-2,4-diona; (*R,S*)-4-[2-((6-[2,2-Difluor-2-(3-metoxifenil)etoxi]hexil)amino)-1-hidroxi-etil]-2-(hidroximetil)fenol; 5-((1*R*)-2-[[6-(2,2-Difluor-2-feniletotoxi)hexil]amino]-1-hidroxi-etil)-8-hidroxi-quinolina-2(1*H*)-ona; 4-((1*R*)-2-[[4,4-Difluor-6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino]-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol; (*R,S*)-4-(2-{[6-(3,3-Difluor-3-fenilpropoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol; (*R,S*)-2-[[6-(2,2-Difluor-2-feniletotoxi)-4,4-difluorohexil]amino]-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol; (*R,S*)-4-(2-[[6-(2,2-Difluor-3-fenilpropoxi)hexil]amino]-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol; 3-[2-(3-Clorofenil)-etoxi]-*N*-(2-dietilamino-etil)-*N*-{2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-7-il)-etilamino]-etil}-3-(2-naftalen-1-il-etoxi)-propionamida; 7-[2-(2-{3-[2-(2-Clor-fenil)-etilamino]-propilsulfanil]-etilamino)-1-hidroxi-etil]-4-hidroxi-3*H*-benzotiazol-2-ona, opcionalmente en forma de racematos, enantiómeros,

diastereómeros y opcionalmente en forma de sales de adición de ácido, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables de los mismos.

De acuerdo con la invención, las sales de adición de ácido de los betamiméticos se seleccionan preferentemente de entre el clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenczoato e hidro-*p*-toluenosulfonato, preferentemente, el clorhidrato, bromhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometanosulfonato. De las sales de adición de ácido mencionadas anteriormente, las sales de ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico, ácido benzoico y ácido acético son particularmente preferidas de acuerdo con la invención.

Los anticolinérgicos usados son preferentemente compuestos seleccionados entre sales de tiotropio, en particular, la sal bromuro, sales de oxitropio, en particular, la sal bromuro, sales de flutropio, en particular, la sal bromuro, sales de ipratropio, en particular, la sal bromuro, sales de aclidinio, en particular, la sal bromuro, sales de glicopirrona, en particular, la sal bromuro, sales de tropio, en particular, la sal cloruro, tolterodina, sales de (3*R*)-1-fenetil-3-(9*H*-xanteno-9-carbonilo)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano; metobromuro de tropenoléster de ácido 2,2-difenil propiónico; metobromuro de escopinéster de ácido 2,2-difenil-propiónico; metobromuro de escopinéster de ácido 2-fluor-2,2-difenil-acético; metobromuro de tropenol-éster de ácido 2-fluor-2,2-difenil-acético; metobromuro de tropenol-éster de ácido 3,3',4,4'-tetrafluorobencílico; metobromuro de escopinéster de ácido 3,3',4,4'-tetrafluorobencílico; metobromuro de tropenol-éster de ácido 4,4'-difluorobencílico; metobromuro de escopinéster de ácido 4,4'-difluorobencílico; metobromuro de tropenol-éster de ácido 3,3'-difluorobencílico; metobromuro de escopinéster de ácido 3,3'-difluorobencílico; metobromuro de tropenol-éster de ácido 9-hidroxi-fluoren-9-carboxílico; metobromuro de tropenol-éster de ácido 9-fluor-fluoren-9-carboxílico; metobromuro de escopinéster de ácido 9-hidroxi-fluoren-9-carboxílico; metobromuro de escopinéster de ácido 9-fluor-fluoren-9-carboxílico; metobromuro de tropenol-éster de ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico; metobromuro de escopinéster de ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico; metobromuro de ciclopropil-tropinéster de ácido bencílico; metobromuro de ciclopropil-tropinéster de ácido 2,2-difenil-propiónico; metobromuro de ciclopropil-tropinéster de ácido 9-hidroxi-xanteno-9-carboxílico; metobromuro de ciclopropil-tropinéster de ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico; metobromuro de ciclopropil-tropinéster de ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico; metobromuro de ciclopropil-tropinéster de ácido 9-hidroxi-fluoren-9-carboxílico; metobromuro de ciclopropil-tropinéster de ácido 9-hidroxi-xanteno-9-carboxílico; metobromuro de escopinéster de ácido 9-hidroxi-xanteno-9-carboxílico; metobromuro de tropenoléster de ácido 9-metil-xanteno-9-carboxílico; metobromuro de escopinéster de ácido 9-metil-xanteno-9-carboxílico; metobromuro de tropenoléster de ácido 9-etil-xanteno-9-carboxílico; metobromuro de tropenoléster de ácido 9-difluormetil-xanteno-9-carboxílico; metobromuro de escopinéster de ácido 9-hidroximetil-xanteno-9-carboxílico; 3-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-*N*-(2-dietilamino-etil)-*N*-{2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-7-il)-etilamino]-etil}-propionamida; *N*-(2-Dietilamino-etil)-*N*-{2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-7-il)-etilamino]-etil}-3-(2-naftalen-1-il-etoxi)-propionamida; 7-[2-(2-{3-[2-(2-cloro-fenil)-etilamino]-propilsulfanil}-etilamino)-1-hidroxi-etil]-4-hidroxi-3*H*-benzotiazol-2-ona y Darotropio; opcionalmente en forma de los solvatos o hidratos de los mismos.

En las sales mencionadas anteriormente, los cationes tiotropio, oxitropio, flutropio, ipratropio, glicopirronio, aclidinio y tropio son los principios farmacológicamente activos. Como aniones, las sales mencionadas anteriormente pueden contener preferentemente cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metanosulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato o *p*-toluenosulfonato, mientras que el cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, metanosulfonato o *p*-toluenosulfonato se prefieren como contraiones. De todas las sales, los cloruros, bromuros, yoduros y metanosulfonato son particularmente preferidos.

Es de particular importancia el bromuro de tiotropio. En el caso del bromuro de tiotropio, las combinaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención lo contienen preferentemente en forma del monohidrato de bromuro de tiotropio cristalino, que se conoce por el documento WO 02/30928. Si el bromuro de tiotropio se usa en forma anhidra en las combinaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención, es preferible usar bromuro de tiotropio cristalino anhidro, que se conoce del documento WO 03/000265.

Los corticosteroides usados en el presente documento son preferentemente compuestos seleccionados entre beclometasona, betametasona, budesonida, butixocort, ciclesonida, deflazacort, dexametasona, etiprednol, flunisolida, fluticasona, loteprednol, mometasona, prednisolona, prednisona, rofleponida, triamcinolona, tipredano; Pregna-1,4-dien-3,20-diona, 6-fluoro-11-hidroxi-16,17-[(1-metiletilideno)bis(oxi)]-21-[[4-[(nitrooxi)metil]benzoil]oxi]-, (6-alfa,11-beta,16-alfa)-(9Cl); 16,17-butildendioxo-6,9-difluoro-11-hidroxi-17-(metiltio)androst-4-en-3-ona; (S)-fluorometiléster de ácido 6,9-difluoro-17-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carbotiona; cianometiléster de ácido (S)-fluorometil 6,9-difluoro-17-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carbotionato; 6-alfa,9-alfa-difluoro-11-beta-hidroxi-16alfa-metil-3-oxo-17alfa-(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dien-17beta-carboxílico, cada uno opcionalmente en forma de racematos, enantiómeros o diastereómeros de los mismos y, opcionalmente, en forma de sales y derivados, solvatos y/o hidratos de los mismos.

De manera particularmente preferible, el esteroide se selecciona entre budesonida, fluticasona, mometasona, ciclesonida y (S)-fluorometil 6,9-difluoro-17-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carbotionato, opcionalmente en forma de racematos, enantiómeros o diastereómeros de los mismos y, opcionalmente, en forma de sales y derivados, solvatos y/o hidratos de los mismos.

Cualquier referencia a los esteroides incluye una referencia a las sales o a los derivados, hidratos o solvatos de los mismos que puedan existir. Pueden ser ejemplos de posibles sales y derivados de los esteroides: sales de metales alcalinos, tales como, por ejemplo, sales de sodio o potasio, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, fosfatos de dihidrógeno, palmitatos, pivalatos o furoatos de los mismos.

Los inhibidores de PDE4 que pueden usarse son preferentemente compuestos seleccionados entre enprofilina, teofilina, roflumilast, ariflo (cilomilast), tofomilast, pumafentrina, lirimilast, apremilast, arofilina, atizoram, oglemilast, tetomilast; 5-[(N-(2,5-dicloro-3-piridinil)-carboxamida)-8-metoxi-quinolina (D-4418)]; 5-[N-(3,5-dicloro-1-oxido-4-piridinil)-carboxamida]-8-metoxi-2-(trifluorometil)-quinolina (D-4396 (Sch-351591)); amida de ácido N-(3,5-dicloropirid-4-il)-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-indol-3-il]glicoxílico (AWD-12-281 (GW-842470)); 9-[(2-fluorofenil)metil]-N-metil-2-(trifluorometil)-9H-Purin-6-amina (NCS-613); 4-[(2R)-2-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-feniletíl]-piridina (CDP-840); N-[(3R)-3,4,6,7-tetrahidro-9-metil-4-oxo-1-fenilpirrolo[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3-il]-4-piridincarboxamida (PD-168787); 4-[6,7-dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)-1-naftalenil]-1-(2-metoxietil)-2(1H)-piridinona (T-440); 2-[4-[6,7-dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)-1-naftalenil]-2-piridinil]-4-(3-piridinil)-1(2H)-Ftalazinona (T-2585); (3-(3-ciclopeniloxi-4-metoxibencil)-6-etilamino-8-isopropil-3H-purina (V-112944)); beta-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-propanamida (CDC-801); Imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazina-6(5H)-ona, 9-etil-2-metoxi-7-metil-5-propil-(D-22888); 5-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-3-[(3-metilfenil)metil]-, (3S,5S)-2-Piperidinon (HT-0712); 4-[1-[3,4-bis(difluorometoxi)fenil]-2-(3-metil-1-oxido-4-piridinil)etil]-alfa,alfa-bis(trifluorometil)-bencenometanol (L-826141); N-(3,5-dicloro-1-oxo-piridin-4-il)-4-difluorometoxi-3-ciclopropilmetoxibenzamida; (-)-p-[(4aR*,10bS*)-9-etoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-8-metoxi-2-metilbenzo[s][1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamida; (R)-(+)-1-(4-bromobencil)-4-[(3-ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-pirrolidona; 3-(ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-N'-[N-2-ciano-S-metil-isotioureido]bencil)-2-pirrolidona; ácido *cis*[4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carboxílico]; 2-carboximetoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona; *cis*[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ol]; (R)-(+)-etil[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato; (S)-(-)-etil[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato; 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-tienil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina; 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(*terc*-butil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina, opcionalmente en forma de racematos, enantiómeros o diastereómeros y, opcionalmente, en forma de sales de adición de ácido, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Por sales de adición de ácidos con ácidos farmacológicamente aceptables que los inhibidores de PDE4 mencionados anteriormente podrían estar en una posición para formar se entiende, por ejemplo, sales seleccionadas entre el clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenzoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-*p*-toluenosulfonato, preferentemente clorhidrato, bromhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometanosulfonato.

Los antagonistas de LTD4 que pueden usarse son preferentemente compuestos seleccionados entre montelukast, pranlukast, zafirlukast; (E)-8-[2-[4-[4-(4-fluorofenil)butoxi]fenil]etenil]-2-(1H-tetrazol-5-il)-4H-1-benzopiran-4-ona (MEN-91507); ácido 4-[6-acetil-3-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfenil)tiopropoxi]-2-propilfenoxi]-butírico (MN-001); ácido 1-(((R)-3-(2-(6,7-difluor-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-(2-(2-hidroxi-2-propil)fenil)tio)metilciclopropano-acético; ácido 1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-diclorotieno[3,2-*b*]piridin-5-il)-(E)-etenil)fenil)-3-(2-(1-hidroxi-1-metiletíl)fenil)propil)tio)metil)ciclopropano-acético; ácido [2-[2-(4-*terc*-butil-2-tiazolil)-5-benzofuranil]oximetil]fenil]acético, opcionalmente en forma de racematos, enantiómeros o diastereómeros, opcionalmente, en forma de las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables y, opcionalmente, en forma de las sales y derivados, solvatos y/o hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Por sales de adición de ácido con ácidos farmacológicamente aceptables que los antagonistas de LTD4 pueden ser capaces de formar se entiende, por ejemplo, sales seleccionadas entre el clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenzoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-*p*-toluenosulfonato, preferentemente clorhidrato, bromhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometanosulfonato. Por sales o derivados que los antagonistas de LTD4 pueden ser capaces de formar se entiende, por ejemplo: sales de metales alcalinos, tales como, por ejemplo, sales de sodio o potasio, sales de metales alcalinotérreos, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, fosfatos de dihidrógeno, palmitatos, pivalatos o furoatos.

Los inhibidores de EGFR usados son preferentemente compuestos seleccionados entre 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(*N,N*-dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(*N,N*-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-

etil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((*R*)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropil-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((*R*)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(*S*)-(tetrahidrofuran-3-il)oxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((*R*)-2-metoximetil-6-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[2-((*S*)-6-metil-2-oxo-morfolina-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[*N*-(2-metoxi-etil)-*N*-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-((*N,N*-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[(*R*)-(1-feniletil)amino]-6-[[4-((*N,N*-bis-(2-metoxi-etil)-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(*R*)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-[*N*-(2-metoxi-etil)-*N*-etil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(*R*)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-[*N*-(2-metoxi-etil)-*N*-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(*R*)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-[*N*-(tetrahidropiran-4-il)-*N*-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(*R*)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-[*N*-(2-metoxi-etil)-*N*-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(*R*)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-[*N*-(2-metoxi-etil)-*N*-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(*R*)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-[*N*-(2-metoxi-etil)-*N*-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(*R*)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-((*N,N*-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-((*N,N*-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-((*S*)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-[*N*-(2-metoxi-etil)-*N*-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-((*N,N*-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-((*R*)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-((*N,N*-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-[(*S*)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-((*N,N*-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-[(*S*)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6,7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[3-(morfolin-4-il)-propiloxi]-6-[[vinilcarbonil]amino]-quinazolina, 4-[(*R*)-(1-fenil-etil)amino]-6-(4-hidroxi-fenil)-7-*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina, 3-ciano-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-((*N,N*-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-etoxi-quinolona, 4-[(3-cloro-4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil)amino]-6-(5-[[2-metanosulfonil-etil]amino]metil)-furan-2-il]quinazolina, 4-[(*R*)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-((*R*)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-((*N,N*-bis-(2-metoxi-etil)-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[[4-(5,5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(*R*)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-[(*S*)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[2-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[1-(*terc*-butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((*trans*-4-amino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((*trans*-4-amino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((*trans*-4-amino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[1-(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[1-(metoximetil)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((piperidin-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[1-(2-acetilamino-etil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((tetrahidropiran-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((*S*)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-7-hidroxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[*trans*-4-((dimetilamino)sulfonilamino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[*trans*-4-((morfolina-4-il)carbonilamino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[*trans*-4-((morfolina-4-il)sulfonilamino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-acetilamino-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metanosulfonilamino-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[1-(piperidin-1-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((1-aminocarbonilmetil)-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-((*cis*-4-[[*N*-(tetrahidropiran-4-il)carbonil]-*N*-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((*cis*-4-[[*N*-(morfolin-4-il)carbonil]-*N*-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[[2-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolina]-6-[[1-(*terc*-butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-etil]-6-metil-morfolin-2-ona, 4-[[4-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolina]-6-iloxi]-ciclohexil]-1-metilpiperazin-2-ona, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((*cis*-4-[[*N*-(morfolin-4-il)sulfonil]-*N*-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((*trans*-4-etanosulfonilamino)-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-((*cis*-4-acetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[[1-(*terc*-butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-((tetrahidropiran-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((*cis*-4-[[*N*-(piperidin-1-il)carbonil]-*N*-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((*ds*-4-[[*N*-(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-*N*-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[*cis*-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[1-(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-((1-acetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-((1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-((1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-

(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxietoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-isopropiloxicarbonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(*cis*-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[(*cis*-4-[*N*-(2-metoxi-acetil)-*N*-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(piperidin-4-iloxi)-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(*ds*-2,6-dimetil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(2-metil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(*S,S*)-(2-oxa-5-aza-biciclo[2,2,1]hept-5-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(*N*-metil-*N*-2-metoxietil-amino)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(2-metoxietil)carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-[(3-metoxipropil-amino)-carbonil]-piperidin-4-iloxi]-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[*cis*-4-(*N*-metanosulfonil-*N*-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[*cis*-4-(*N*-acetil-*N*-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-(*trans*-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[*trans*-4-(*N*-metanosulfonil-*N*-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(*trans*-4-dimetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(*trans*-4-[*N*-[(morfolina-4-il)carbonil]-*N*-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[2-(2,2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(*S*)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metanosulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxiquinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-cianopiperidin-4-iloxi)-7-metoxiquinazolina, 3-ciano-4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-(*N,N*-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-etoxiquinolina, [4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(homomorfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(*S*)-(tetrahidrofuran-3-il)oxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-(2-{4-[(*S*)-(2-oxo-tetrahidrofuran-5-il)carbonil]-piperazin-1-il}-etoxi)-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-((*S*)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-((*R*)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-((*S*)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-(2-{4-[(*S*)-(2-oxo-tetrahidrofuran-5-il)carbonil]-piperazin-1-il}-etoxi)-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-((*S*)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-((*R*)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[4-((*R*)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, cetuximab, trastuzumab, panitumumab (=ABX-EGF), Mab ICR-62, gefitinib, pelitininib, canertinib y erlotinib, opcionalmente en forma de racematos, enantiómeros o diastereómeros de los mismos, Opcionalmente, en forma de sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables de los mismos, de los solvatos y/o hidratos de los mismos.

Por sales de adición de ácido con ácidos farmacológicamente aceptables que los inhibidores de EGFR pueden ser capaces de formar se entiende, por ejemplo, sales seleccionadas entre el clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometanosulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenczoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenczoato e hidro-*p*-toluenosulfonato, preferentemente clorhidrato, bromhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometanosulfonato.

Los ejemplos de agonistas de la dopamina que se pueden usar incluyen preferentemente compuestos seleccionados entre bromocriptina, cabergolina, alfa-dihidroergocriptina, lisurida, pergolida, pramipexol, roxindol, ropinirol, talipexol, tergurida y viozan. Cualquier referencia a los agonistas de dopamina mencionados anteriormente dentro del alcance de la presente invención incluye una referencia a cualquier sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable y, opcionalmente, a sus hidratos que puedan existir. Por las sales de adición de ácido fisiológicamente aceptables que pueden ser formadas por los agonistas de dopamina mencionados anteriormente se entiende, por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables que se seleccionan entre las sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico y ácido maleico.

Los ejemplos de antihistamínicos H1 incluyen preferentemente compuestos seleccionados entre epinastina, cetirizina, azelastina, fexofenadina, levocabastina, loratadina, mizolastina, ketotifeno, emedastina, dimetinden, clemastina, bamipina, cexclorfeniramina, feniramina, doxilamina, clorfenoxamina, dimenhidrinato, difenhidramina, prometazina, ebastina, olopatadina, desloratidina y meclozina. Cualquier referencia a los antihistamínicos H1 mencionados anteriormente dentro del alcance de la presente invención incluye una referencia a cualquier sal de adición de ácido farmacológicamente aceptable que pueda existir.

Los ejemplos de antagonistas de PAF incluyen preferentemente compuestos seleccionados entre lexicapant, 4-(2-clorofenil)-9-metil-2-[3(4-morfolinil)-3-propanon-1-il]-6*H*-tieno-[3,2-*f*]-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]diazepinas, 6-(2-clorofenil)-8,9-dihidro-1-metil-8-[(4-morfolinil)carbonil]-4*H*,7*H*-ciclo-penta-[4,5]tieno-[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[4,3-*a*][1,4]diazepinas. Cualquier referencia a los antagonistas de PAF mencionados anteriormente incluye dentro del alcance de la presente invención una referencia a cualquiera de sus sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables que puedan existir.

Los ejemplos de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) incluyen preferentemente compuestos

seleccionados entre Aceclofenaco, Acemetacina, Acetilsalicilsäure, Alclofenaco, Alminoprofeno, Amfenac, Ampiroxicam, Antolmetinguacilo, Anirolac, Antrafenina, Azapropazona, Benorilat, Bermoprofeno, Bindarit, Bromfenaco, Bucloxinsäure, Bucolom, Bufexamaco, Bumadizona, Butibufeno, Butixirat, Carbasalatcalcio, Carprofeno, Trisalicylato de colina-magnesio, Celecoxib, Cinmetacina, Cinnoxiam, Clidanaco, Clobuzarit, Deboxamet, 5 Dexibuprofeno, Dextetoprofeno, Diclofenaco, Diflunisal, Droxicam, Eltenaco, Enfenaminsäure, Etersalat, Etodolaco, Etofenamat, Etoricoxib, Feclobuzona, Felbinac, Fenbufeno, Fenclofenaco, Fenoprofeno, Fentiazaco, Fepradinol, Feprazona, Flobufeno, Floctafenina, Flufenaminsäure, Flufenisal, Flunoxaprofeno, Flurbiprofeno, Flurbiprofenaxetilo, Furofenaco, Furprofeno, Glucametacina, Ibufenaco, Ibuprofeno, Indobufeno, Indometacina, Indometacinfarnesil, Indoprofeno, Isoxepaco, Isoxicam, Cetoprofeno, Ketorolaco, Lobenzarit, Lonazolaco, Lornoxicam, Loxoprofeno, 10 Lumiracoxib, Meclofenaminsäure, Meclofeno, Mefenaminsäure, Meloxicam, Mesalazina, Miroprofeno, Mofezolaco, Nabumetona, Naproxeno, Nifluminsäure, Olsalazina, Oxaprozina, Oxipinaco, Oxifenbutazona, Parecoxib, Fenilbutazona, Pelubiprofeno, Pimeprofeno, Pirazolaco, Prioxicam, Pirprofeno, Pranoprofeno, Prifelona, Prinomod, Proglumetacina, Proquazona, Protizinsäure, Rofecoxib, Romazarit, Salicilamid, Salicilsäure, Salmisteína, Salsacina, Salsalat, Sulindaco, Sudoxicam, Suprofeno, Talniflumacil, Tenidap, Tenosal, Tenoxicam, Tepoxalina, 15 Tiaprosensäure, Taramid, Tilnoprofenarabamela, Timegadina, Tinoridina, Tiopinaco, Tolfenaminsäure, Tolmetina, Ufenamat, Valdecoxib, Ximoprofeno, Zaltoprofeno y Zoliprofeno.

Los inhibidores de MRP4 usados son preferentemente compuestos seleccionados entre N-acetil-dinitrofenil-cisteína, cGMP, colato, diclofenaco, deshidroepiandrosterona-3-glucuronida, deshidroepiandrosterona-3-sulfato, dilazep, 20 dinitrofenilos-glutaciona, estradiol-17-beta-glucuronida, estradiol-3,17-disulfato, estradiol-3-glucuronida, estradiol-3-sulfato, estrona-3-sulfato, flurbiprofeno, folato, N5-formil-tetrahidrofolato, glicocolato, sulfato de ácido glicolítico, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, cetoprofeno, sulfato de ácido litocólico, Metotrexato, ácido((E)-3-[[[3-(2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil)-[[3-dimetilamino)-3-oxopropil]tio]metil]tio]-propanoico), alfa-naftil-beta-D-glucuronida, nitrobenzil-mercaptapurina-ribósido, probenecid, sildenafil, sulfpirazona, tauroquenosoxicolato, taurocolato, 25 taurodesoxicolato, taurolitocolato, sulfato de ácido taurolitocólico, topotecán, trequinsina y zaprinast, dipiridamol, opcionalmente en forma de racematos, enantiómeros, diastereómeros y las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables e hidratos de los mismos.

Los ejemplos de inhibidores de JAK incluyen preferentemente compuestos seleccionados entre Tofacitinib y 30 Ruxolitinib.

Los ejemplos de agentes inmunodepresores incluyen compuestos seleccionados entre micofenolato mofetilo, ácido micofenólico, azatioprina, ciclosporina, tacrolimus, pimecrolimus, abetimus, gusperimus y leflunomida.

35 Un ejemplo de un citostático es la ciclofosfamida.

La invención se refiere más preferentemente al uso de inhibidores de MRP4 para preparar una composición farmacéutica para tratar afecciones respiratorias, que contienen los inhibidores de Syk de fórmula 1 y los inhibidores de MRP4 de acuerdo con la invención, Seleccionándose preferentemente los inhibidores de MRP4 entre 40 deshidroepiandrosterona-3-sulfato, estradiol-3,17-disulfato, flurbiprofeno, indometacina, indoprofeno, taurocolato, opcionalmente en forma de racematos, enantiómeros, diastereómeros y las sales de adición de ácido farmacológicamente aceptables e hidratos de los mismos. La separación de enantiómeros de los racematos se puede llevar a cabo usando métodos conocidos en la técnica (por ejemplo, cromatografía en fases quirales, etc.).

45 Por sales de adición de ácido con ácidos farmacológicamente aceptables se entiende, por ejemplo, sales seleccionadas entre los clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, hidrosulfatos, hidrofosfatos, hidrometanosulfonatos, hidronitratos, hidromaleatos, hidroacetatos, hidrobenczoatos, hidrocitratos, hidrofumaratos, hidrotartratos, hidrooxalatos, hidrosuccinatos, hidrobenczoatos e hidro-*p*-toluensulfonatos, preferentemente, los clorhidratos, bromhidratos, hidrosulfatos, hidrofosfatos, hidrofumaratos e hidrometanosulfonatos. 50

La invención se refiere además a preparaciones farmacéuticas que contienen una combinación triple de los inhibidores de Syk de fórmula 1, inhibidores de MRP4 y otra sustancia activa de acuerdo con la invención, tales como, por ejemplo, un anticolinérgico, un inhibidor de PDE4, un esteroide, un antagonista de LTD4 o betamimético, y la preparación de los mismos y su uso para tratar problemas respiratorios. 55

Los compuestos que pueden usarse como inhibidores de iNOS son compuestos seleccionados entre: S-(2-aminoetil)isotiourea, aminoguanidina, 2-aminometilpiridina, 5,6-dihidro-6-metil-4*H*-1,3-tiazina-2-amina (= AMT), L-canavanina, 2-iminopiperidina, S-isopropilisotiourea, S-metilisotiourea, S-etilisotiourea, S-metilcitrulina, S-etilcitrulina, L-NA (N^ω-nitro-L-arginina), L-NAME (N^ω-nitro-L-argininametiléster), L-NMMA (N^G-monometil-L-arginina), L-NIO (N^ω-iminoetil-L-ornitina), L-NIL (N^ω-iminoetil-lisina), ácido (S)-6-acetimidoilamino-2-amino-hexanoico (1*H*-tetrazol-5-il)-amida (SC-51) (*J. Med. Chem.* 2002, 45, 1686-1689), N-[[3-(aminometil)fenil]metil]-Etanimidamida (=1400W), ácido (S)-4-(2-acetimidoilamino-etilsulfanil)-2-amino-butírico (GW274150) (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000, 10, 597-600), 2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)-etil]-3*H*-imidazo[4,5-*fc*]piridina (BYK191023) (*Mol. Pharmacol.* 2006, 69, 328-337), 2-((*R*)-3-amino-1-fenil-propoxi)-4-cloro-5-fluorobenzonitrilo (documento WO 01/62704), 2-((1*R*,3*S*)-3-amino-4-hidroxi-1-tiazol-5-il-butilsulfanil)-6-trifluorometil-nicotinonitrilo (documento WO 2004/041794), 2-((1*R*,3*S*)-3-amino-4-hidroxi-1-tiazol-5-il-butilsulfanil)-4-cloro-benzonitrilo (documento WO 2004/041794), 2-((1*R*,3*S*)-3-amino-4-hidroxi-1- 65

tiazol-5-il-butilsulfanil)-5-cloro-benzonitrilo (documento WO 2004/041794), (2*S*,4*R*)-2-amino-4-(2-cloro-5-trifluorometil-fenilsulfanil)-4-tiazol-5-il-butan-1-ol (documento WO 2004/041794), 2-((1*R*,3*S*)-3-amino-4-hidroxi-1-tiazol-5-il-butilsulfanil)-5-cloro-nicotinonitrilo (documento WO 2004/041794), 4-((*S*)-3-amino-4-hidroxi-1-fenil-butilsulfanil)-6-metoxi-nicotinonitrilo (documento WO 02/090332), 3-fenil-3,4-dihidro-1-isoquinolinamina sustituida, tal como, por ejemplo, (1*S*,5*S*,6*R*)-7-cloro-5-metil-2-aza-biciclo[4.1.0]hept-2-en-3-ilamina (ONO-1714) (*Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000, 270, 663-667), (4*R*,5*R*)-5-etil-4-metil-tiazolidin-2-ilidenamina (*Bioorg. Med. Chem.* 2004, 12, 4101), (4*R*,5*R*)-5-etil-4-metilselenazolidin-2-ilidenamina (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 1361), 4-aminotetrahidrobiopterina (*Curr. Drug Metabol.* 2002, 3, 119-121), (*E*)-3-(4-cloro-fenil)-*N*-(1-{2-oxo-2-[4-(6-trifluorometil-pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-il]-etilcarbamoil}-2-piridin-2-il-etil)-acrilamida (FR260330) (*Eur. J. Pharmacol.* 2005, 509, 71-76), 3-(2,4-difluorofenil)-6-[2-(4-imidazol-1-ilmetil-fenoxi)-etoxi]-2-fenil-piridina (PPA250) (*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002, 303, 52-57), 3-[[Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil]-carbamoil]-metil}-4-(2-imidazol-1-il-pirimidin-4-il)-piperazin-1-carboxilato (BBS-1) (*Drugs Future* 2004, 29, 45-52), Ácido (*R*)-1-(2-imidazol-1-il-6-metil-pirimidin-4-il)-pirrolidin-2-carboxílico (2-benzo[1,3]dioxol-5-il-etil)-amida (BBS-2) (*Drugs Future* 2004, 29, 45-52) y las sales farmacéuticas, los profármacos o los solvatos de los mismos.

Los ejemplos de inhibidores de iNOS dentro del alcance de la presente invención también pueden incluir oligonucleótidos no codificantes, en particular, aquellos oligonucleótidos no codificantes que se unen a ácidos nucleicos que codifican iNOS. Por ejemplo, el documento WO 01/52902 describe oligonucleótidos no codificantes, en particular, oligonucleótidos no codificantes, que se unen a ácidos nucleicos que codifican iNOS, para modular la expresión de iNOS. Los oligonucleótidos no codificantes de iNOS como los descritos, en particular, en el documento WO 01/52902, por lo tanto, también pueden combinarse con los inhibidores de PDE4 de la presente invención debido a su efecto similar al de los inhibidores de iNOS.

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa adecuados (también denominados estatinas) que se pueden usar en combinaciones dobles o triples con los compuestos de fórmula 1 se seleccionan entre Atorvastatina, Cerivastatina, Flurvastatina, Lovastatina, Pitavastatina, Pravastatina, Rosuvastatina, Simvastatina, opcionalmente, en la forma de las sales de adición de ácido, profármacos, solvatos o hidratos farmacológicamente aceptables de los mismos.

8. FORMULACIONES

Las formas adecuadas para la administración son, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, soluciones, jarabes, emulsiones o polvos inhalables o aerosoles. El contenido del o de los compuestos farmacéuticamente eficaces en cada caso debe estar en el intervalo del 0,1 al 90 % en peso, preferentemente, del 0,5 al 50 % en peso de la composición total, es decir, en cantidades que sean suficientes para alcanzar el intervalo de dosis especificado de aquí en adelante en el presente documento.

Los preparados se pueden administrar por vía oral en forma de un comprimido, en forma de un polvo, en forma de un polvo en una cápsula (por ejemplo, una cápsula de gelatina dura), en forma de una solución o de una suspensión. Cuando se administra por inhalación, la combinación de principio activo puede administrarse en forma de polvo, en forma de solución acuosa o acuosa etanólica o usando una formulación de gas propulsor.

Preferentemente, por lo tanto, las formulaciones farmacéuticas se caracterizan por el contenido de uno o más compuestos de fórmula 1 de acuerdo con las realizaciones preferidas anteriores.

Es particularmente preferible que los compuestos de fórmula 1 se administren por vía oral, y también es particularmente preferible que se administren una o dos veces al día. Se pueden obtener comprimidos adecuados, por ejemplo, mezclando la/s sustancia/s activa/s con excipientes conocidos, por ejemplo, diluyentes inertes tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, disgregantes tales como almidón de maíz o ácido algínico, aglomerantes tales como almidón o gelatina, lubricantes tales como estearato de magnesio o talco y/o agentes para retrasar la liberación, tales como carboximetilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa o acetato de polivinilo. Los comprimidos también pueden comprender varias capas.

Los comprimidos recubiertos pueden prepararse, por consiguiente, mediante el recubrimiento de los núcleos producidos de manera análoga a los comprimidos con sustancias normalmente usadas para recubrimientos de comprimidos, por ejemplo, colidona o laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar. Para lograr la liberación retardada o evitar incompatibilidades, el núcleo también puede consistir en varias capas. De manera similar, el recubrimiento del comprimido puede consistir en varias capas para lograr una liberación retardada. Posiblemente, usando los excipientes mencionados anteriormente para los comprimidos.

Los jarabes que contienen las sustancias activas o combinaciones de los mismos de acuerdo con la invención pueden contener además un edulcorante tal como sacarina, ciclamato, glicerol o azúcar y un potenciador del sabor, por ejemplo, un saborizante tal como vainilina o extracto de naranja. También pueden contener adyuvantes o espesantes de suspensión tales como carboximetilcelulosa sódica, agentes humectantes tales como, por ejemplo, productos de condensación de alcoholes grasos con óxido de etileno, o conservantes tales como *p*-hidroxibenzoatos.

Las cápsulas que contienen uno o más principios activos o combinaciones de principios activos pueden prepararse,

por ejemplo, mezclando los principios activos con vehículos inertes tales como la lactosa o el sorbitol y usándolos para rellenar cápsulas de gelatina. Los supositorios adecuados pueden prepararse, por ejemplo, mezclando con vehículos proporcionados para este fin, tales como grasas neutras o polietilenglicol o sus derivados.

- 5 Los excipientes que pueden usarse incluyen, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables tales como parafinas (por ejemplo, fracciones de petróleo), aceites vegetales (por ejemplo, aceite de cacahuete o de sésamo), alcoholes monofuncionales o polifuncionales (por ejemplo, etanol o glicerol), vehículos tales como, por ejemplo, polvos minerales naturales (por ejemplo, caolines, arcillas, talco, tiza), polvos minerales sintéticos (por ejemplo, ácido silícico altamente dispersado y silicatos), azúcares (por ejemplo, azúcar de caña, lactosa y glucosa),
10 emulsionantes (por ejemplo, lignina, licores de sulfito agotados, metilcelulosa, Almidón y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y laurilsulfato de sodio).

- 15 Para la administración oral, los comprimidos pueden, por supuesto, contener, aparte de los vehículos mencionados anteriormente, aditivos tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato dicálcico junto con diversos aditivos tales como almidón, preferentemente, almidón de patata, gelatina y similares. Por otra parte, al mismo tiempo, se pueden usar lubricantes tales como estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio y talco para el proceso de formación de comprimidos. En el caso de las suspensiones acuosas, las sustancias activas pueden combinarse con varios potenciadores del sabor o colorantes además de los excipientes mencionados anteriormente.

- 20 También se prefiere que los compuestos de fórmula 1 se administren por inhalación, en particular, que se administran una o dos veces al día. Para este fin, los compuestos de fórmula 1 deben estar disponibles en formas adecuadas para inhalación. Los preparados inhalables incluyen polvos inhalables, aerosoles de dosis medidas que contienen propulsores o soluciones inhalables sin propulsor, que están presentes opcionalmente en mezcla con excipientes fisiológicamente aceptables convencionales.

- 25 Dentro del alcance de la presente invención, la expresión soluciones inhalables sin propulsor también incluye concentrados o soluciones inhalables listas para su uso, estériles. Los preparados que pueden usarse de acuerdo con la invención se describen con más detalle en la siguiente parte de la memoria descriptiva.

30 Polvos inhalables

- Si las sustancias activas de fórmula 1 están presentes en una mezcla con excipientes fisiológicamente aceptables, se pueden usar los siguientes excipientes fisiológicamente aceptables para preparar los polvos inhalables de acuerdo con la invención: monosacáridos (por ejemplo, disacáridos (por ejemplo, lactosa, sacarosa, maltosa), oligo y polisacáridos (por ejemplo, dextrano), polialcoholes (por ejemplo, sorbitol, manitol, xilitol), sales (por ejemplo, cloruro de sodio, carbonato de calcio) o mezclas de estos excipientes entre sí. Preferentemente, se usan monosacáridos o disacáridos, mientras que se prefiere el uso de lactosa o glucosa, particularmente, pero no exclusivamente, en forma de sus hidratos. Para los fines de la invención, la lactosa es el excipiente particularmente preferido, mientras que el monohidrato de lactosa es el más particularmente preferido. Los métodos para preparar los polvos inhalables de acuerdo con la invención mediante molienda y micronización y, finalmente, mezclando los componentes entre sí se conocen de la técnica anterior.

Aerosoles inhalables que contienen propulsores

- 45 Los aerosoles inhalables que contienen propulsores que pueden usarse de acuerdo con la invención pueden contener los compuestos de fórmula 1 disueltos en el gas propulsor o en forma dispersa. Los gases propulsores que pueden usarse para preparar los aerosoles de inhalación de acuerdo con la invención son conocidos de la técnica anterior. Los gases propulsores adecuados se seleccionan entre hidrocarburos tales como *n*-propano, *n*-butano o isobutano y halohidrocarburos tales como, preferentemente, derivados fluorados de metano, etano, propano, butano, ciclopropano o ciclobutano. Los gases propulsores mencionados anteriormente se pueden usar solos o en mezclas de los mismos.
50 Son gases propulsores particularmente preferidos los derivados de alcano fluorados seleccionados entre TG134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano), TG227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano) y mezclas de los mismos. Los aerosoles de inhalación impulsados por propulsor usados dentro del alcance del uso de acuerdo con la invención también pueden contener otros ingredientes tales como codisolventes, estabilizantes, tensioactivos, antioxidantes, lubricantes y
55 ajustadores de pH. Todos estos ingredientes son conocidos en la técnica.

Soluciones inhalables sin propulsor

- 60 Los compuestos de fórmula 1 de acuerdo con la invención se usan preferentemente para preparar soluciones inhalables y suspensiones inhalables sin propulsor. Los disolventes usados para este fin incluyen soluciones acuosas o alcohólicas, preferentemente, etanólicas. El disolvente puede ser agua sola o una mezcla de agua y etanol. Las soluciones o suspensiones se ajustan a un pH de 2 a 7, preferentemente, de 2 a 5, usando ácidos adecuados. El pH puede ajustarse usando ácidos seleccionados entre ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de ácidos inorgánicos particularmente adecuados incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y/o
65 ácido fosfórico. Los ejemplos de ácidos orgánicos particularmente adecuados incluyen ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico y/o ácido

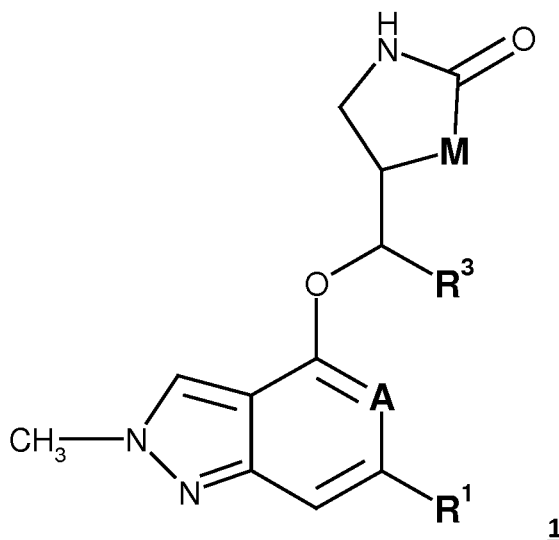
propiónico, etc. Los ácidos inorgánicos preferidos son ácidos clorhídrico y sulfúrico. También es posible usar los ácidos que ya han formado una sal de adición de ácido con uno de los principios activos. De los ácidos orgánicos, se prefieren el ácido ascórbico, ácido fumárico y ácido cítrico. Si se desea, también se pueden usar mezclas de los ácidos anteriores, en particular, en el caso de ácidos que tienen otras propiedades además de sus cualidades acidificantes, tales como aromatizantes, antioxidantes o agentes complejantes, tales como ácido cítrico o ácido ascórbico, por ejemplo. Según la invención, se prefiere usar, en particular, ácido clorhídrico para ajustar el pH.

Se pueden añadir codisolventes y/u otros excipientes a las soluciones inhalables sin propulsor usadas para el fin de acuerdo con la invención. Los codisolventes preferidos son aquellos que contienen grupos hidroxilo u otros grupos polares, por ejemplo, alcoholes - en particular, alcohol isopropílico, glicoles - en particular, propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glicoléter, glicerol, alcoholes polioxietilénicos y ésteres de ácidos grasos de polioxietileno. Los términos excipientes y aditivos, en este contexto, denotan cualquier sustancia farmacológicamente aceptable que no sea una sustancia activa, pero que pueda formularse con la sustancia o sustancias activas en el disolvente farmacológicamente adecuado para mejorar las propiedades cualitativas de la formulación de sustancias activas. Preferentemente, estas sustancias no tienen efecto farmacológico o, en relación con la terapia deseada, no tienen un efecto farmacológico apreciable o al menos no indeseable. Los excipientes y aditivos incluyen, por ejemplo, tensioactivos tales como lecitina de soja, ácido oleico, ésteres de sorbitán, tales como polisorbatos, polivinilpirrolidona, otros estabilizantes, agentes formadores de complejos, antioxidantes y/o conservantes que garantizan o prolongan la vida útil de la formulación farmacéutica terminada, saporíferos, vitaminas y u otros aditivos conocidos en la técnica. Los aditivos también incluyen sales farmacológicamente aceptables tales como cloruro de sodio como agentes isotónicos. Los excipientes preferidos incluyen antioxidantes tales como el ácido ascórbico, por ejemplo, siempre que no se haya usado para ajustar el pH, vitamina A, vitamina E, tocoferoles y vitaminas o provitaminas similares que se dan en el cuerpo humano. Se pueden usar conservantes para proteger la formulación de la contaminación con patógenos. Los conservantes adecuados son aquellos que se conocen en la técnica, en particular, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio o ácido benzoico o benzoatos tales como benzoato de sodio a la concentración conocida de la técnica anterior.

Para las formas de tratamiento descritas anteriormente, se proporcionan envases listos para su uso de un medicamento para el tratamiento de problemas respiratorios, que contienen una descripción adjunta que incluye, por ejemplo, los términos enfermedad respiratoria, EPOC o asma, junto con una imidazolil-pirimidina de acuerdo con la fórmula 1 y uno o más ingredientes de combinación seleccionados entre los descritos anteriormente.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula 1



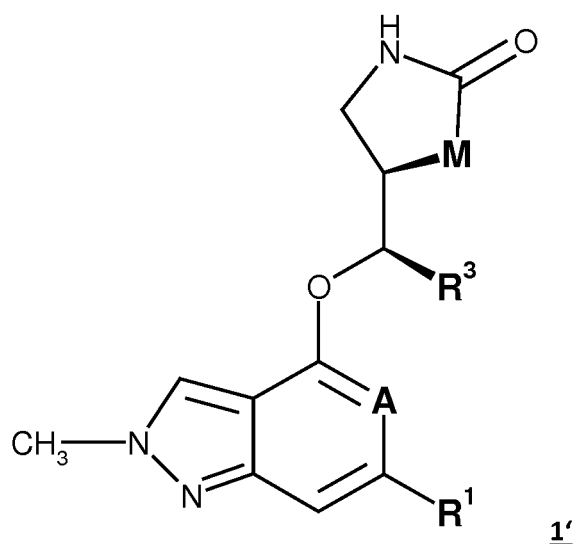
5

en las que

- A se selecciona del grupo que consiste en N y CH
y en la que
- M se selecciona del grupo que consiste en -CH₂-, -O-, -NH- y -N(alquilo C₁₋₄-);
R³ se selecciona del grupo que consiste en metilo y etilo;
y en la que
- R¹ se selecciona del grupo que consiste en
arilo C₆₋₁₀, Het y Hetarilo;
que está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes Z,
por lo que cada Z es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en
-OH, oxo, -CN, halógeno, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo de tres a siete elementos, Het,
Hetarilo, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(alquilen C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -O-Het,
que está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes X,
por lo que cada X se selecciona del grupo que consiste en halógeno, -OH, oxo, -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -
haloalquilo C₁₋₄, -O-(alquilen C₁₋₄)-Het, Het, Hetarilo, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂,
por lo que el sustituyente X está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes de un grupo
seleccionado de oxo, -OH, halógeno y alquilo C₁₋₃,
y en la que
- Het se selecciona del grupo que consiste en
un heterociclo monocíclico de cinco a seis elementos con 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, seleccionados cada uno
independientemente entre sí de N, S y O,
un heterociclo bicíclico de nueve a once elementos con 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, seleccionados cada uno
independientemente entre sí de N, S y O;
Hetarilo se selecciona del grupo que consiste en
un heteroaromático monocíclico de cinco a seis elementos con 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, seleccionados cada uno
independientemente entre sí de N, S y O;
un heteroaromático bicíclico de nueve a once elementos con 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, seleccionados cada uno
independientemente entre sí de N, S y O;
y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados anteriormente.

35

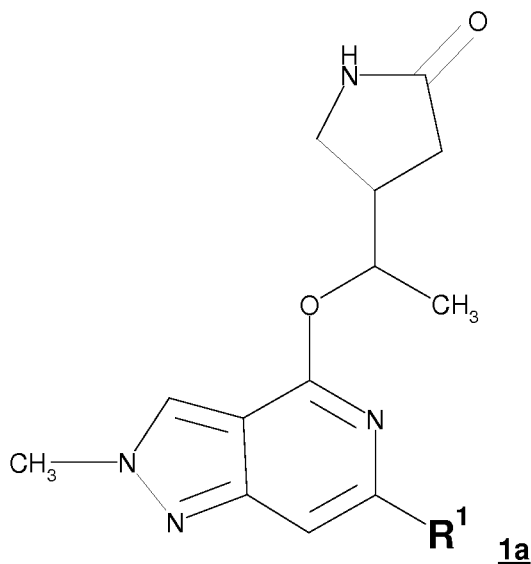
2. El compuesto de fórmula 1'



en la que A, M, , Het, Hetarilo, R¹ y R³ son como se han definido de acuerdo con la reivindicación 1, y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados anteriormente.

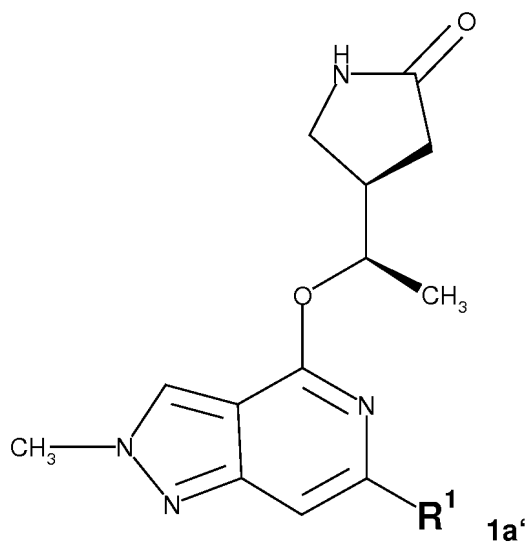
- 5 3. El compuesto de fórmula 1 de acuerdo con la reivindicación 1 o de fórmula 1' de la reivindicación 2, en las que M es -CH₂- y en las que R³ es metilo, y en la que
- 10 R¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, Het y Hetarilo; que está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes Z, por lo que cada Z es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en
- 15 -OH, oxo, -CN, halógeno, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo de tres a siete elementos, Het, Hetarilo, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(alquilen C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -O-Het, que está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes X, por lo que cada X se selecciona del grupo que consiste en halógeno, oxo, -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -haloalquilo C₁₋₄, -O-(alquilen C₁₋₄)-Het, Het, Hetarilo, -NH₂,
- 20 por lo que el sustituyente X está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes de un grupo seleccionado de oxo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo y *tert*-butilo, y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados anteriormente.

4. El compuesto de fórmula 1a de acuerdo con la reivindicación 1



25

o de fórmula 1a' de acuerdo con la reivindicación 2,



en las que

- 5 R¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, Het y Hetarilo; que está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes Z, por lo que cada Z es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en
- 10 -OH, oxo, -CN, halógeno, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo de tres a siete elementos, Het, Hetarilo, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(alquilen C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -O-Het, que está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes X, por lo que cada X se selecciona del grupo que consiste en halógeno, oxo, -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -haloalquilo C₁₋₄, -O-(alquilen C₁₋₄)-Het, Het, Hetarilo, -NH₂,
- 15 por lo que el sustituyente X está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes de un grupo seleccionado de oxo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo y *terc*-butilo, y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados anteriormente.

5. El compuesto de fórmula 1a o de fórmula 1a' de la reivindicación 4, en las que R¹ es

- 20 a) bien seleccionado del grupo que consiste en Het y Hetarilo; que está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes Z, por lo que cada Z es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH, oxo, -CN, halógeno, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo de tres a siete elementos, Het, Hetarilo, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(alquilen C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -O-Het,
- 25 que está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes X, por lo que cada X se selecciona del grupo que consiste en halógeno, oxo, -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -haloalquilo C₁₋₄, -O-(alquilen C₁₋₄)-Het, Het, Hetarilo, -NH₂,
- 30 por lo que el sustituyente X está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes de un grupo seleccionado de oxo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo y *terc*-butilo,

o en las que R¹ es

- 35 b) fenilo, que está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes Z, por lo que cada Z es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -CN, halógeno, -alquilo C₁₋₆, -(alquilen C₁₋₃)-Hetarilo, -(alquilen C₁₋₃)-Het, -haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo de tres a siete elementos, Het, Hetarilo, que está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes X,
- 40 por lo que cada X se selecciona del grupo que consiste en halógeno, oxo y -alquilo C₁₋₄,

y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados anteriormente.

6. El compuesto de fórmula 1a o de fórmula 1a' de una de las reivindicaciones 4 o 5, en las que R¹ es bien un heteroaromático monocíclico de cinco a seis elementos con 1, 2 o 3 heteroátomos, seleccionados cada uno independientemente entre sí del grupo que consiste en N, O y S,

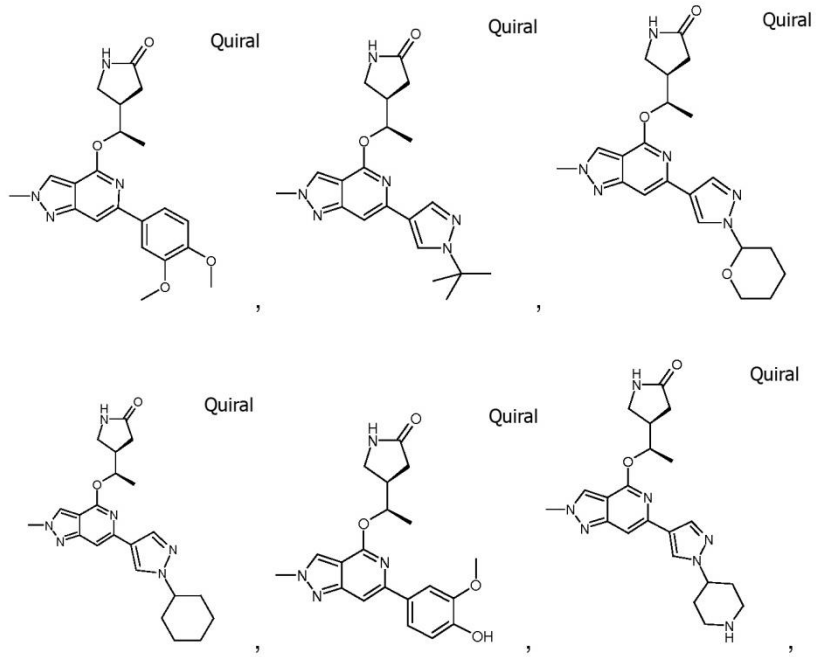
o un heteroaromático bicíclico de 9 a 11 elementos con 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, seleccionados cada uno independientemente entre sí del grupo que consiste en N, O y S, en las que este resto R¹ está unido a la molécula restante a través de un átomo de C o a través de un átomo de N, y está opcionalmente

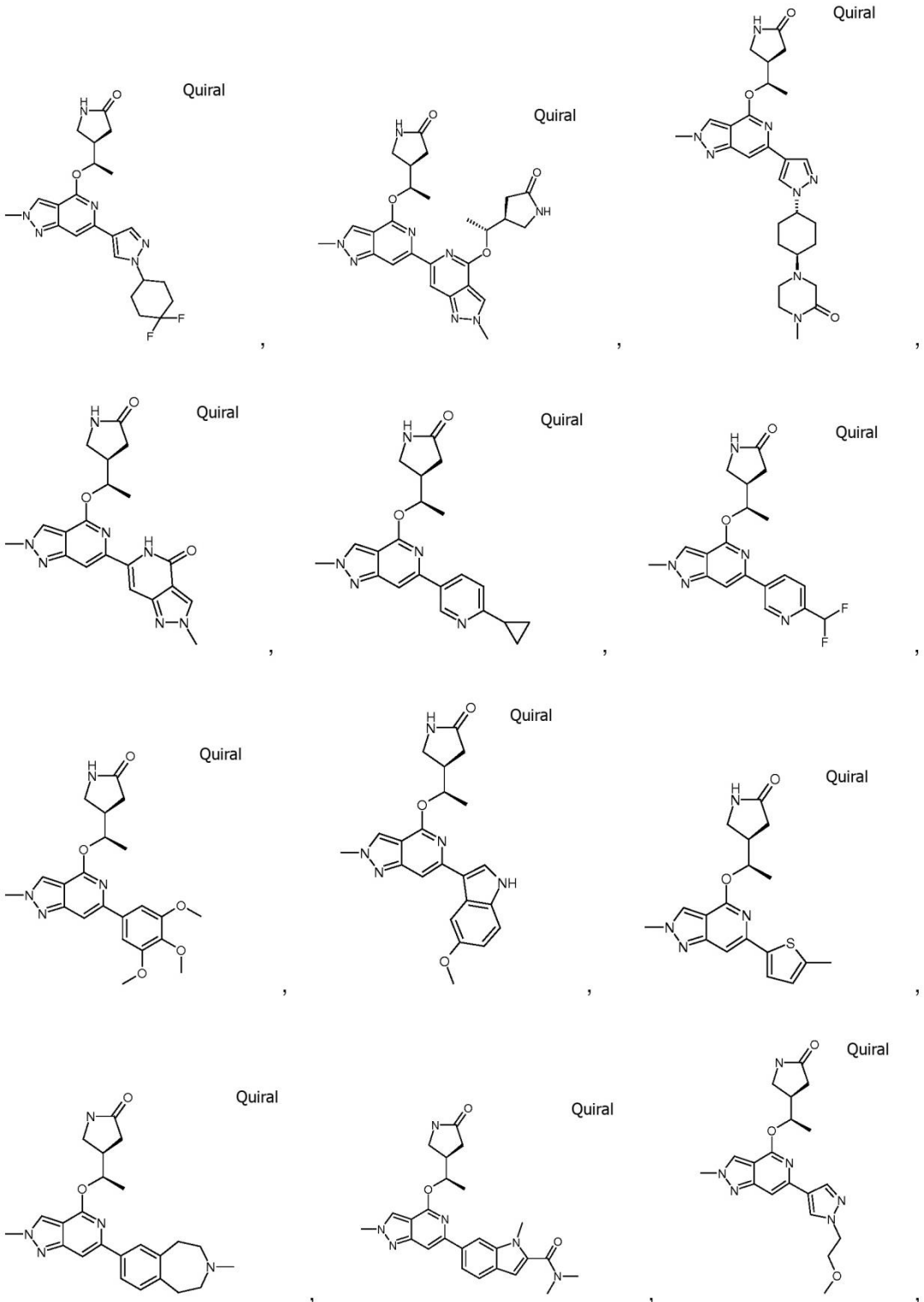
- 5 sustituido además por un, dos o tres sustituyentes Z, por lo que cada Z es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH, oxo, -CN, halógeno, -metilo, -etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, -O-alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo de tres a siete elementos, Het, Hetarilo, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(alquilen C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), O-Het,
- 10 que está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes X, por lo que cada X se selecciona del grupo que consiste en halógeno, oxo, -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -haloalquilo C₁₋₄, -O-(alquilen C₁₋₄)-Het, Het, Hetarilo, -NH₂, por lo que el sustituyente X está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes de un grupo seleccionado de oxo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo y *tert*-butilo,
- 15 y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados anteriormente.

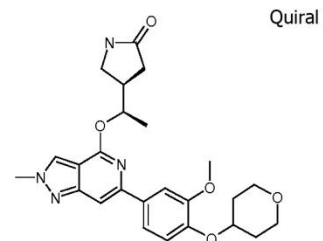
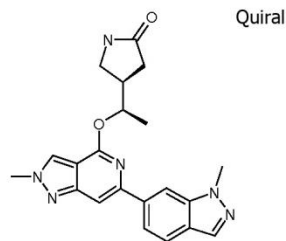
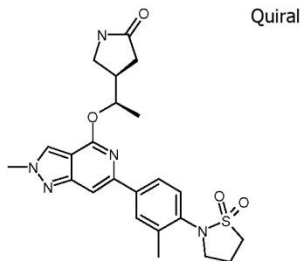
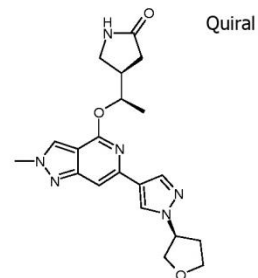
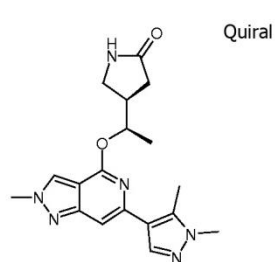
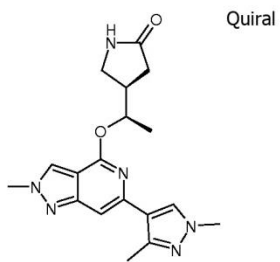
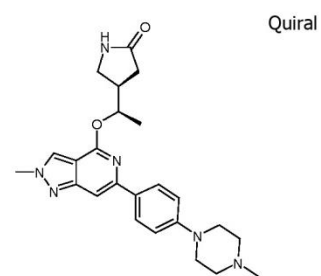
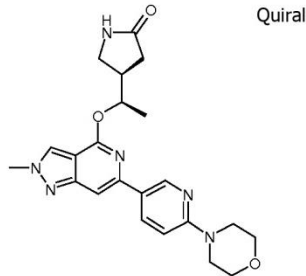
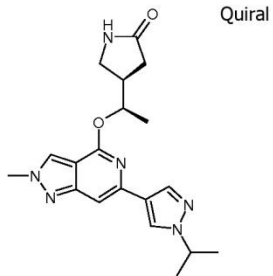
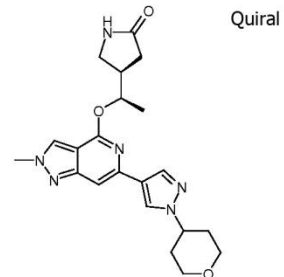
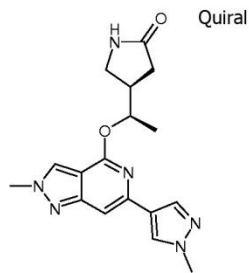
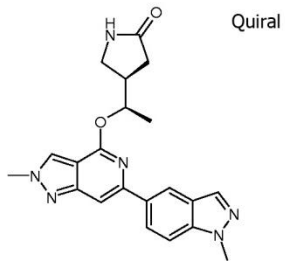
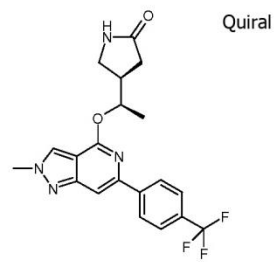
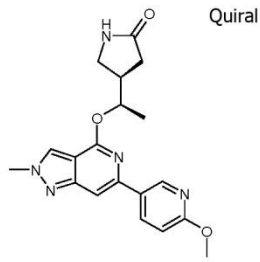
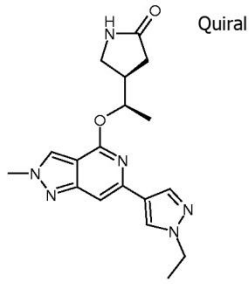
7. El compuesto de fórmula 1a o de fórmula 1a' de acuerdo con la reivindicación 4, en las que R¹ se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiofenilo, furanilo, pirazolopiridinilo, indazolilo, tiazolilo, Imidazo-piridinilo e indolilo,
- 20 en las que este resto R¹ está unido a la molécula restante a través de un átomo de C o a través de un átomo de N, y está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes Z, por lo que cada Z es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH, oxo, -CN, halógeno, -metilo, -etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, -O-metilo, -O-etilo, O-propilo, O-butilo, -haloalquilo C₁₋₃, cicloalquilo de tres, cuatro, cinco o seis elementos, Het, Hetarilo, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(alquilen C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -O-Het,
- 25 que está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes X, por lo que cada X se selecciona del grupo que consiste en halógeno, oxo, -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -haloalquilo C₁₋₄, -O-(alquilen C₁₋₄)-Het, Het, Hetarilo, -NH₂, por lo que el sustituyente X está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes de un grupo seleccionado de oxo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo y *tert*-butilo,
- 30 y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados anteriormente.

8. El compuesto de fórmula 1a o de fórmula 1a' de acuerdo con la reivindicación 4, en las que R¹ es fenilo,
- 35 que está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes Z, por lo que cada Z es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH, oxo, -CN, halógeno, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo de tres a siete elementos, Het, Hetarilo, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(alquilen C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -O-Het, que está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes X,
- 40 por lo que cada X se selecciona del grupo que consiste en halógeno, oxo, -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -haloalquilo C₁₋₄, -O-(alquilen C₁₋₄)-Het, Het, Hetarilo, -NH₂, por lo que el sustituyente X está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes de un grupo seleccionado de oxo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo y *tert*-butilo,
- 45 y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados anteriormente.

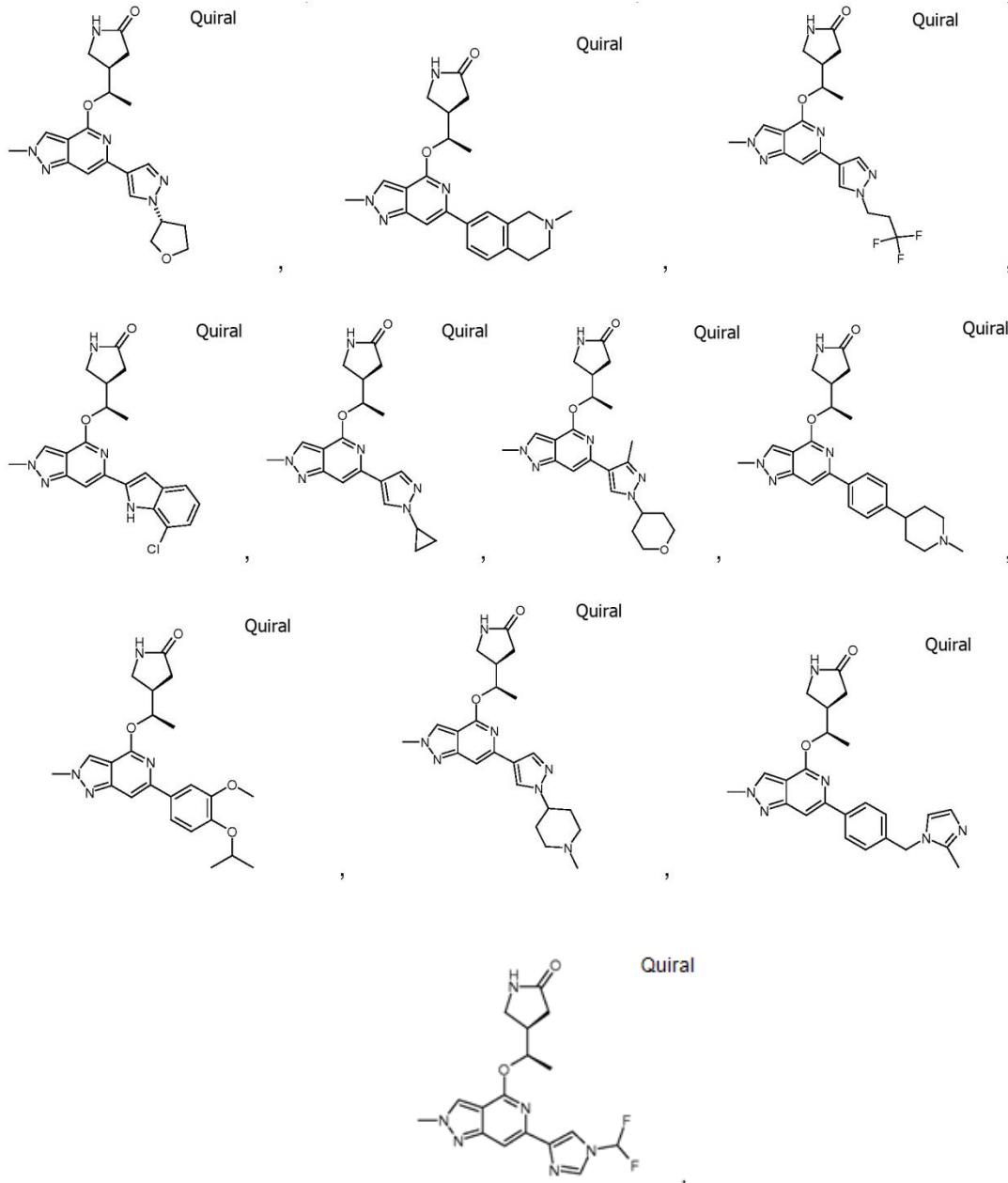
9. El compuesto de fórmula 1a o de fórmula 1a' de acuerdo con la reivindicación 4, que se selecciona del grupo que consiste en





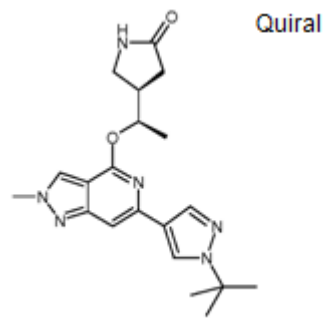


y

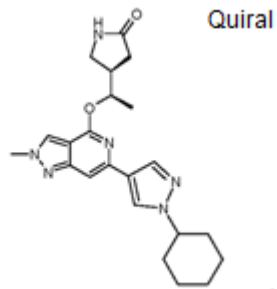


5 y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados anteriormente.

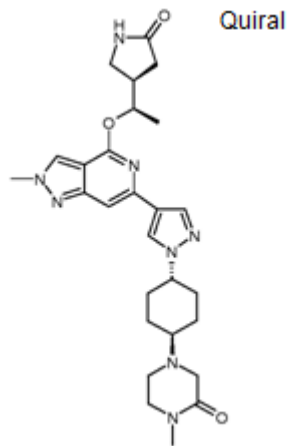
10. El compuesto de fórmula 1a o de fórmula 1a' de acuerdo con la reivindicación 4, que es



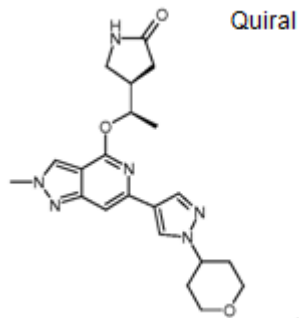
11. El compuesto de fórmula 1a o de fórmula 1a' de acuerdo con la reivindicación 4, que es



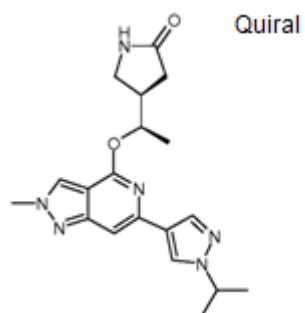
5 12. El compuesto de fórmula 1a o de fórmula 1a' de acuerdo con la reivindicación 4, que es



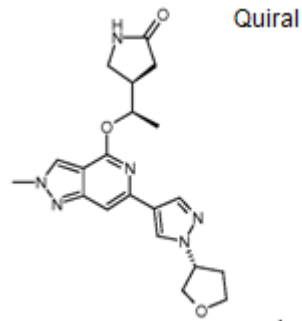
10 13. El compuesto de fórmula 1a o de fórmula 1a' de acuerdo con la reivindicación 4, que es



14. El compuesto de fórmula 1a o de fórmula 1a' de acuerdo con la reivindicación 4, que es

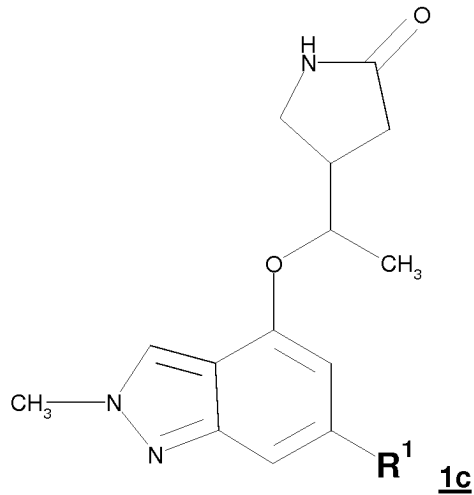


15. El compuesto de fórmula 1a o de fórmula 1a' de acuerdo con la reivindicación 4, que es

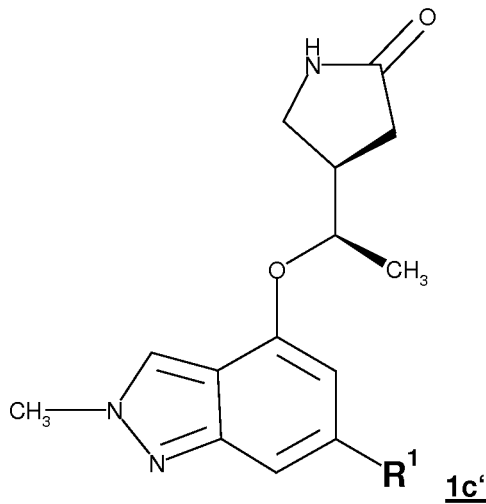


5 16. Una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos de las reivindicaciones 10, 11, 12, 13, 14 o 15.

10 17. El compuesto de fórmula 1c de acuerdo con la reivindicación 1



o de fórmula 1c' de acuerdo con la reivindicación 2



15 en las que

20 R¹ se selecciona del grupo que consiste en fenilo, Het y Heterilo;

que está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes Z,
 por lo que cada Z es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en
 -OH, oxo, -CN, halógeno, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo de tres a siete elementos, Het,
 Hetarilo, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(alquilen C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -O-Het,
 5 que está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes X,
 por lo que cada X se selecciona del grupo que consiste en halógeno, oxo, -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -haloalquilo
 C₁₋₄, -O-(alquilen C₁₋₄)-Het, Het, -NH₂,
 por lo que el sustituyente X está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes de un grupo
 seleccionado de oxo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo y *terc*-butilo, y las sales
 10 farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados anteriormente.

18. El compuesto de fórmula 1c o de fórmula 1c' de la reivindicación 17, en las que
 R¹ es

15 a) bien seleccionado del grupo que consiste en Het y Hetarilo;

que está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes Z,
 por lo que cada Z es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH, oxo, -CN, halógeno, -alquilo
 C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo de tres a siete elementos, Het, Hetarilo, -CO-N(CH₃)₂, -CO-
 20 NHCH₃, -CO-NH₂, -(alquilen C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -O-Het,
 que está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes X,
 por lo que cada X se selecciona del grupo que consiste en halógeno, oxo, -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -
 haloalquilo C₁₋₄, -O-(alquilen C₁₋₄)-Het, Het, Hetarilo, -NH₂,
 por lo que el sustituyente X está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes de un grupo
 25 seleccionado de oxo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo y *terc*-butilo,

o en las que R¹ es

b) fenilo,

30 que está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes Z,
 por lo que cada Z es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -CN, halógeno, -alquilo C₁₋₆, -
 (alquilen C₁₋₃)-Hetarilo, -(alquilen C₁₋₃)-Het, -haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo de tres a siete elementos, Het, Hetarilo,
 que está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes X,
 por lo que cada X se selecciona del grupo que consiste en halógeno, oxo y -alquilo C₁₋₄,
 35 y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados anteriormente.

19. El compuesto de fórmula 1c o de fórmula 1c' de acuerdo con una de las reivindicaciones 17 o 18, en las que
 R¹ es bien

40 un heteroaromático monocíclico de cinco a seis elementos con 1, 2 o 3 heteroátomos, seleccionados cada uno
 independientemente entre sí del grupo que consiste en N, O y S,
 o un heteroaromático bicíclico de 9 a 11 elementos con 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, seleccionados cada uno
 independientemente entre sí del grupo que consiste en N, O y S,
 en las que este resto R¹ está unido a la molécula restante mediante un átomo de C o mediante un átomo de N, y
 45 está opcionalmente sustituido además por uno, dos o tres sustituyentes Z,
 por lo que cada Z es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en
 -OH, oxo, -CN, halógeno, -metilo, -etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, -O-alquilo C₁₋₆, -
 haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo de tres a siete elementos, Het, Hetarilo, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂,
 -(alquilen C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -O-Het,
 50 que está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes X,
 por lo que cada X se selecciona del grupo que consiste en halógeno, oxo, -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -haloalquilo
 C₁₋₄, -O-(alquilen C₁₋₄)-Het, Het, -NH₂,
 por lo que el sustituyente X está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes de un grupo
 seleccionado de oxo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo y *terc*-butilo,
 55 y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados anteriormente.

20. El compuesto de fórmula 1c o de fórmula 1c' de acuerdo con la reivindicación 17, en las que R¹

se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiofenilo,
 furanilo, pirazolopiridinilo, indazolilo, tiazolilo, Imidazo-piridinilo e indolilo,
 60 en las que este resto R¹ está unido a la molécula restante a través de un átomo de C o a través de un átomo de N, y
 está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes Z,
 por lo que cada Z es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en
 -OH, oxo, -CN, halógeno, -metilo, -etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, -O-metilo, -O-etilo, O-
 propilo, O-butilo, -haloalquilo C₁₋₃, cicloalquilo de tres, cuatro, cinco o seis elementos, Het, Hetarilo, -CO-N(CH₃)₂, -CO-
 65 NHCH₃, -CO-NH₂, -(alquilen C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -O-Het,
 que está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes X,

por lo que cada X se selecciona del grupo que consiste en halógeno, oxo, -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -haloalquilo C₁₋₄, -O-(alquilen C₁₋₄)-Het, Het, -NH₂,

por lo que el sustituyente X está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes de un grupo seleccionado de oxo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo y *tert*-butilo,

5 y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados anteriormente.

21. El compuesto de fórmula 1c o de fórmula 1c' de acuerdo con la reivindicación 17, en las que R¹

es fenilo,

10 que está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes Z,

por lo que cada Z es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en

-OH, oxo, -CN, halógeno, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -haloalquilo C₁₋₆, cicloalquilo de tres a siete elementos, Het, Hetarilo, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(alquilen C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -O-Het,

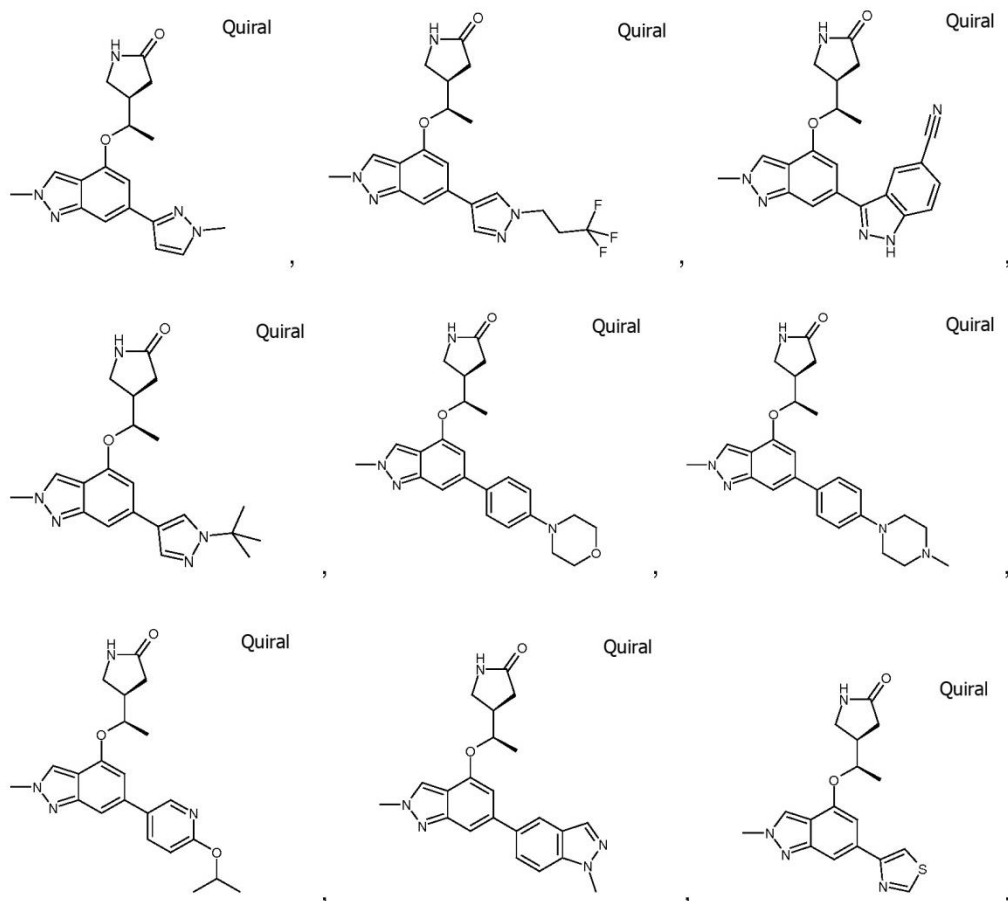
15 que está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes X,

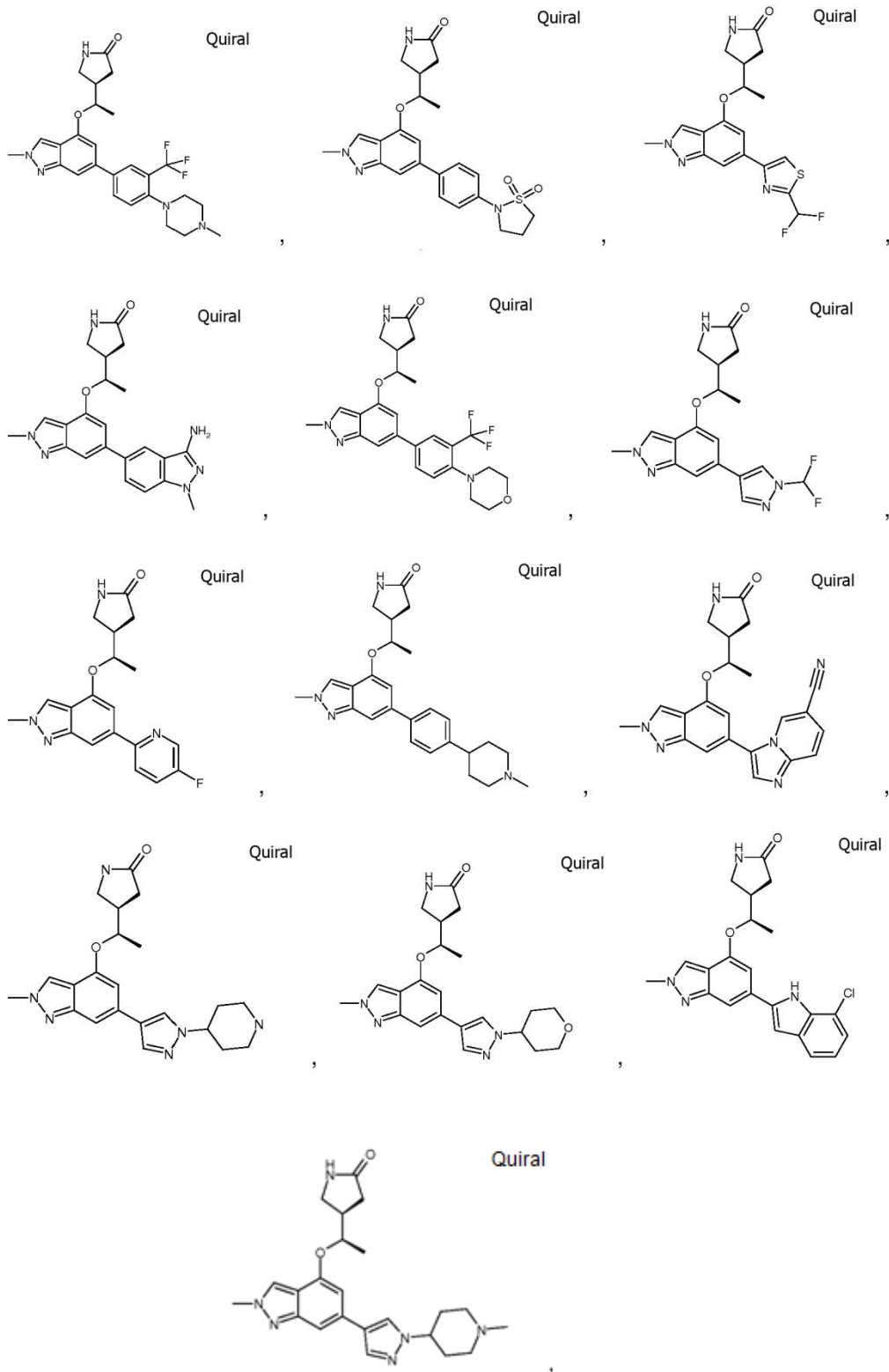
por lo que cada X se selecciona del grupo que consiste en halógeno, oxo, -alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄, -haloalquilo C₁₋₄, -O-(alquilen C₁₋₄)-Het, Het, -NH₂,

por lo que el sustituyente X está opcionalmente sustituido además por un, dos o tres sustituyentes de un grupo seleccionado de oxo, metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo y *tert*-butilo,

y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados anteriormente.

20 22. El compuesto de fórmula 1c o de fórmula 1c' de acuerdo con la reivindicación 17, que se selecciona del grupo que consiste en

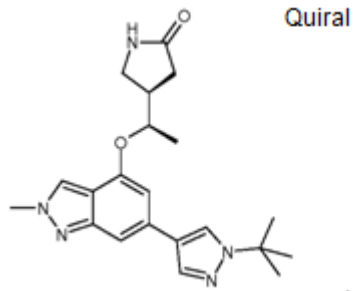




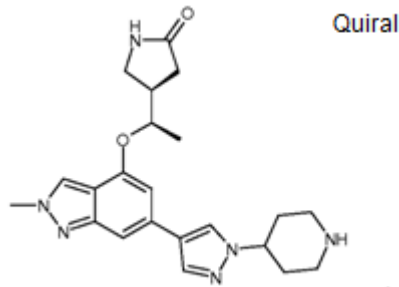
5

y las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados anteriormente.

23. El compuesto de fórmula 1c o de fórmula 1c' de acuerdo con la reivindicación 17, que es

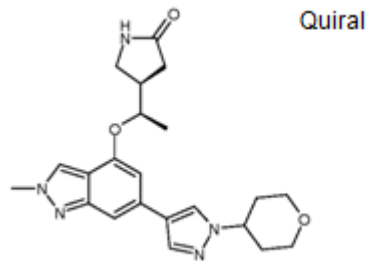


24. El compuesto de fórmula 1c o de fórmula 1c' de acuerdo con la reivindicación 17, que es



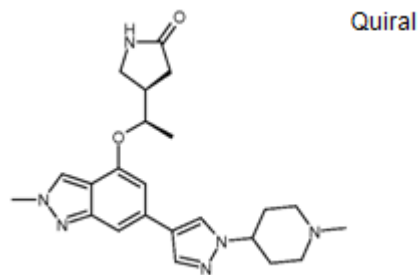
5

25. El compuesto de fórmula 1c o de fórmula 1c' de acuerdo con la reivindicación 17, que es



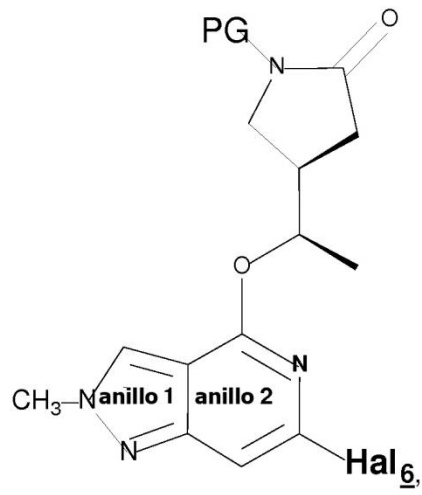
10

26. El compuesto de fórmula 1c o de fórmula 1c' de acuerdo con la reivindicación 17, que es

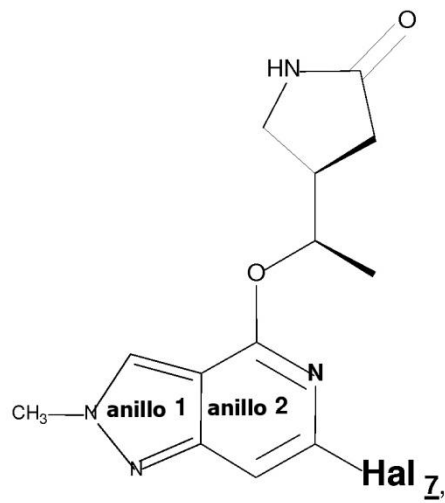


15 27. Una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos de las reivindicaciones 23, 24, 25 o 26.

28. Un compuesto intermedio seleccionado del grupo que consiste en de fórmula 6

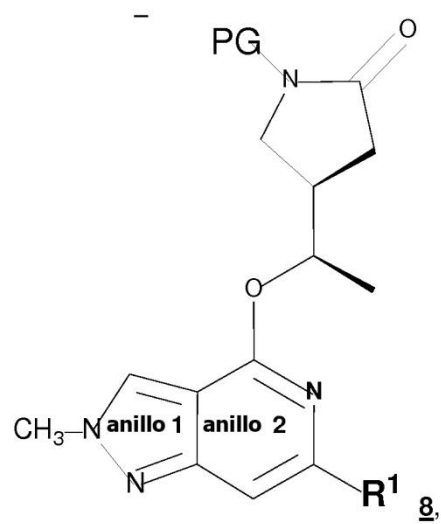


de fórmula 6

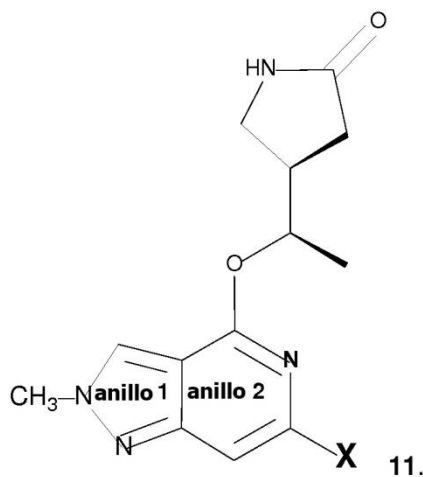


5

de fórmula 8

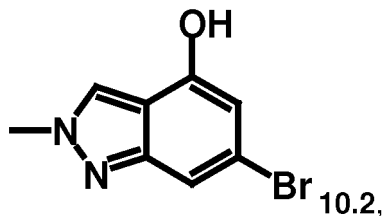


y de fórmula 11



5 en las que R¹ se define como en la reivindicación 1 y en las que Hal es Cl o Br y en las que X es -B(OH)₂, pinacoléster de ácido borónico, -trifluoroborato o -SnBu₃ en las que PG es un grupo protector seleccionado del grupo que consiste en bencilo, 1-feniletilo, 1-(4-metoxifenil)etilo.

10 29. Un compuesto intermedio de fórmula 10.2



15 30. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 para su uso para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en rinitis alérgica, asma, EPOC, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, bronquitis, linfoma de linfocitos B, dermatitis y dermatitis de contacto, dermatitis alérgica, rinoconjuntivitis alérgica, artritis reumatoide, síndrome antifosfolípido, enfermedad de Berger, síndrome de Evans, colitis ulcerosa, glomerulonefritis basada en anticuerpos alérgicos, granulocitopenia, síndrome de Goodpasture, hepatitis, púrpura de Henoch-Schönlein, vasculitis por hipersensibilidad, anemia inmunohemolítica, anemia hemolítica autoinmunitaria, púrpura trombocitopénica idiopática, síndrome de Kawasaki, conjuntivitis alérgica, lupus eritematoso, nefritis por lupus, linfoma de células capsulares, neutropenia, esclerosis lateral no familiar, arteriosclerosis, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, miastenia grave, osteoporosis, enfermedades osteolíticas, osteopenia, psoriasis, síndrome de Sjögren, esclerodermia, linfoma de linfocitos T, urticaria / angioedema, granulomatosis de Wegener y enfermedad celíaca.

30 31. El compuesto para su uso en el tratamiento de una enfermedad de acuerdo con la reivindicación 30, siendo esta enfermedad seleccionada del grupo que consiste en asma, EPOC, rinitis alérgica, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, bronquitis, dermatitis alérgica, dermatitis de contacto, púrpura trombocitopénica idiopática, artritis reumatoide, lupus eritematoso, nefritis lúpica y rinoconjuntivitis alérgica.

35 32. El compuesto para su uso en el tratamiento de una enfermedad de acuerdo con una de las reivindicaciones 30 o 31, siendo la enfermedad seleccionada del grupo que consiste en asma, EPOC, rinitis alérgica, dermatitis alérgica, lupus eritematoso, nefritis lúpica y artritis reumatoide.

33. Formulaciones farmacéuticas, caracterizadas por que contienen uno o más compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 27 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

40 34. Formulaciones farmacéuticas, caracterizadas por que contienen uno o más compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 27 en combinación con una sustancia activa seleccionada del grupo que consiste en anticolinérgicos, betamiméticos, corticoesteroides, inhibidores de PDE4, inhibidores de EGFR, antagonistas de LTD4, inhibidores de CCR3, inhibidores de iNOS, antagonistas de CRTH2, inhibidores de la HMG-CoA reductasa y AINE.