

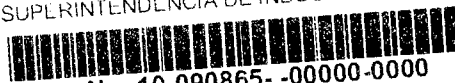


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Organización y
Digitalización CSA Ltda



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-090865-00000-0000
Fecha: 2010-07-26 16:55:57 Dep. 2020 DIR NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 165

P.C.T.

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

10-90865

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO: **"NUEVAS PIRIDINONAS Y PIRIDAZINONAS"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 401/10**

71. SOLICITANTE : **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**

DOMICILIO: BASILEA, SUIZA

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C.

27 JUL 2010

(FORMA P 10).

05-09-2010
No Exce

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-090865- -00000-0000

Fecha: 2010-07-26 16:55:57 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 165

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Dirección: Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basilea, Suiza

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza.

Lugar de Constitución: Suiza.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: DEWDNEY, Nolan James; KENNEDY-SMITH, Joshua; KONDRU, Rama K.; LOE, Bradley E.; LOU, Yan; MCINTOSH, Joel; OWENS, Timothy D.; SOTH, Michael; SWEENEY, Zachary Kevin y TAYGERLY, Joshua Paul Gergely.

Dirección: 14595 Horseshoe Drive, Saratoga, California 95070; 815 Greenwich St, Apt 2A, New York, New York 10014; 33 Gatheringhill Court, Morris, Plains, New Jersey 07950; 154 Stockton Avenue, Santa Cruz, California 95060; 743 Passaic Avenue, Clifton, New Jersey 07012; 540 Fremont Avenue, Pacifica, California 94044; 201 Marin Boulevard #411, Jersey City, New Jersey 07302; 10 Hillview Terrace, Glen Rock, New Jersey 07452; 143 King Street, Redwood City, California 94062 y 213 Acadia Street, San Francisco, California 94131.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/050875

Fecha: 27/01/09

Publicación Internacional No. WO 2009/098144 A1

Fecha: 13/08/09

⑥

Título (54) "NUEVAS PIRIDINONAS Y PIRIDAZINONAS"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 401/10

A61K 31/4725, A61P19/02

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US
US

05/02/08
15/12/08

61/026,204
61/122,510

⑨

Comprobante de Pago No. 10-48,206

Fecha: 15-06-2010

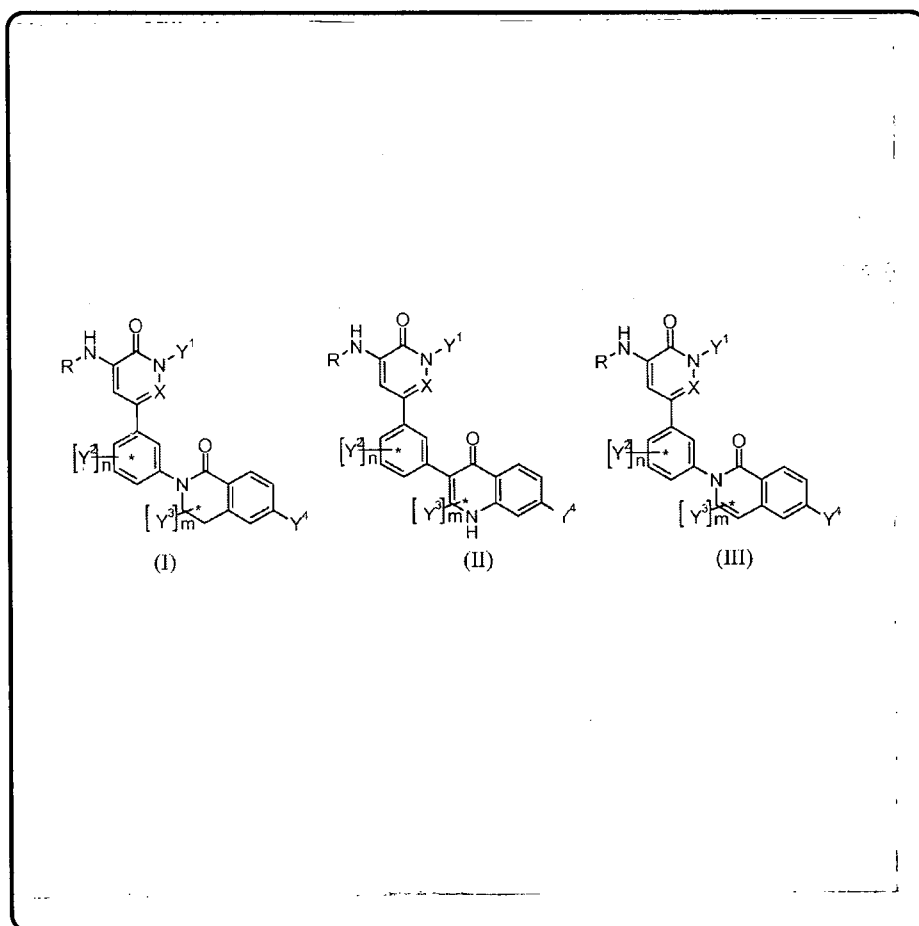
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del Reporte Preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional, Publicación y Opinión Escrita.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA

FIRMA:

Alicia Lloreda

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 48,206
FECHA : JUNIO 15 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-090865-00000-0000

Fecha: 2010-07-26 16:55:57 Dep: 2020 DIR NUL VASOR
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 165

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754397	52817752	15/06/2010	17,406,000.00

**** CONCEPTO ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLORED** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

Cancillería de Estado

de la ciudad de Basel (Basilea)

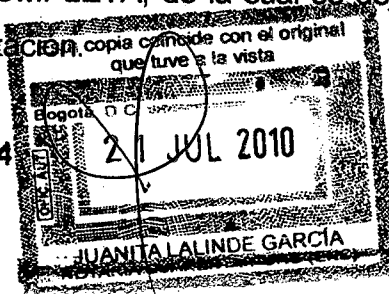
10. Firma

Fdo.: firma ilegible

Ruedi Eggs

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004



Maria Mercedes Uricoechea T.
Maria Mercedes Uricoechea T.
 Traductora Juramentada
 Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

258651

Poma Uncochea

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

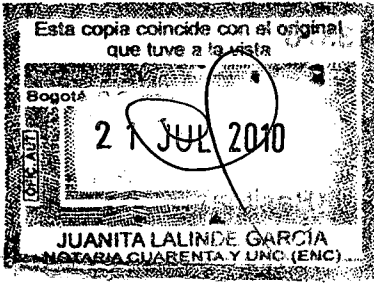
2004 SET - 3 P 12:12

Jefe de LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convenio de La Haya de 5 octubre 1961)

1. Para Suiza
- Este documento público
- Ha sido firmado por el Lic. en Relaciones
- Actuando en calidad de notario público
- Lleva el sello del mencionado notario



2. en Basel (Suiza)
- Por la Cancillería de Estado del Cantón de Basilea
- Señal
- Cancillería de Estado
- En la ciudad de Basilea

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA de la cual se deja copia en los archivos
estas oficinas para su confrontación

Bogotá, 2 de Septiembre 2004

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra en la
legalización de las pases de los señores Kriener y Daniel
de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento
español e inglés, contenido a Alicia Llorente y
Ignacio Santamaría y/o ENRIQUE ALVARO BARRERA en tanto
notario Pablo Kriener, bajo el No. 2004-12-11 de 08:44 en Bogotá, D.C.

de la traducción, lo mismo que la presencia
de un documento escrito en inglés, el cual para su autenticación
TRADUCCION OFICIAL No.

Los abajo firmados, **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en **4070 Basilea, Suiza**

nombramos por el presente a **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado



The undersigned, **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at **4070 Basel, Switzerland**

hereby appoint, **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this *17th day of August 2008*.
F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Fridolin Klausner
Holder of procuration

Denise Ströbel
Denise Ströbel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
Basilea

{ss

Hoy 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel, ambos ciudadanos y residentes suizos a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 19 Junio 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Switzerland
Basel

{ss

On this 17th day of August, 2004, personally Fridolin Klausner and Denise Strebel came both Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Suiza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

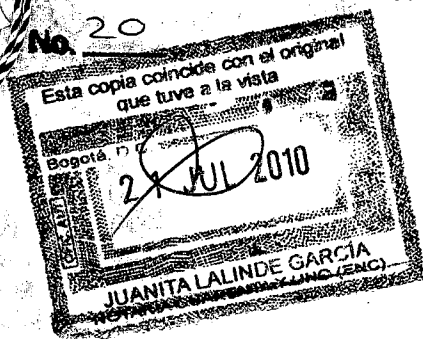
Dr. P. Kuster
Notar



Allg. Prot.

No. 20

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel



OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by

3. in his/her function as

4. and certified by the seal of the

Certified

18. Aug. 2004

5. in Basel (Bâle)

6. on

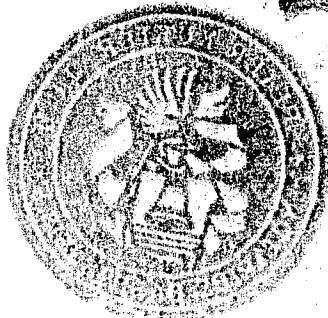
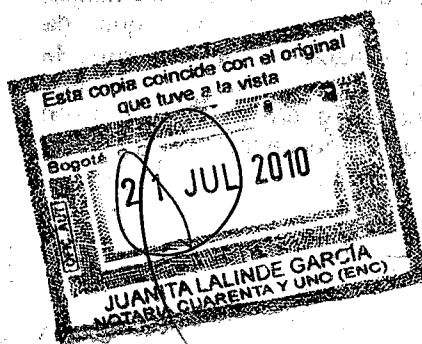
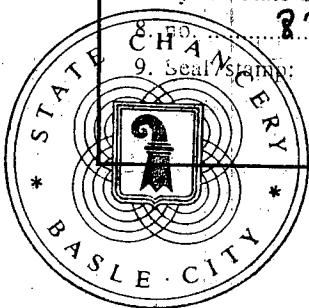
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. No. 3335 / 13 276

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Ruedi Eggs



Por la cual se resuelve un recurso de apelación

Comunicación:

Sociedad: Telónica Móviles Colombia S.A.
NIT: 830037330
Presidente: Doctor Sergio Regueros Swonkin
Dirección: Calle 100 No. 7-33 piso 17
Ciudad: Bogotá, D.C.

Notificación:

Señor: Andrés Fernando Ureña Ricaute.
CC: 14269732
Dirección: Avenida El Dorado, Calle 26 No. 51-60
Ciudad: Bogotá D.C.

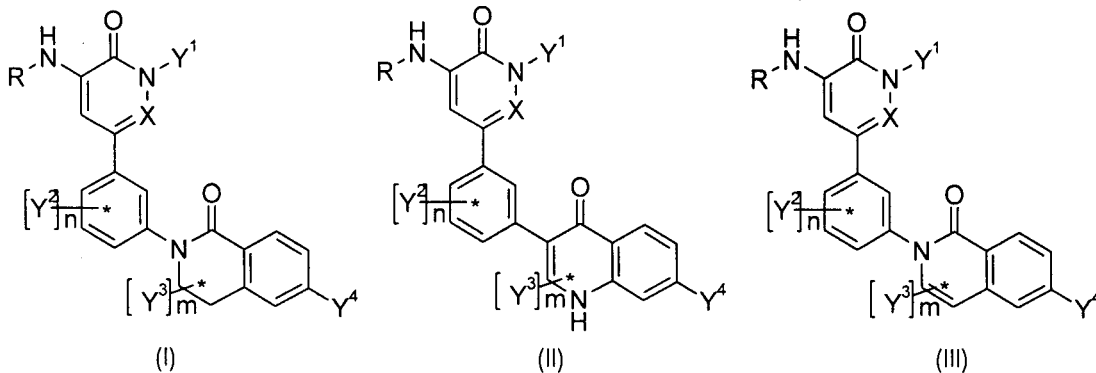
Proyecto Tatiana Sedano Cardozo
Revisó Juan Carlos Gómez

(21) N° de solicitud:				(51) Int Cl: C07D 401/10	
(22) Fecha de solicitud: 26-07-10				(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es): DEWDNEY, Nolan James; KENNEDY-SMITH, Joshua; KONDRU, Rama K.; LOE, Bradley E.; LOU, Yan; MCINTOSH, Joel; OWENS, Timothy D.; SOTH, Michael; SWEENEY, Zachary Kevin y TAYGERLY, Joshua Paul Gergely.	
	61/026,204	05-02-08	US		
	61/122,510	15-12-08	US		
				(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 05-09-2010			(87) Publicación internacional	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT			Fecha: 13-08-09	
	Fecha de presentación de la solicitud: 27-01-09			N° publicación: WO 2009/098144 A1	
	No. de solicitud: PCT/EP2009/050875				
(54) Titulo: "NUEVAS PIRIDINONAS Y PIRIDAZINONAS"					

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de las fórmulas I, II o III:



en las que:

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

R¹ es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo y está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, hidroxi, hidroxi-alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro, amino, amido, ciano, oxo o haloalquilo inferior;

R² es -C(=O), -C(=O)O, -C(=O)NR², -NHC(=O)O, -C(=NH)NR² o -S(=O)₂; en los que R² es H o alquilo inferior;

R³ es H o R⁴; en el que R⁴ es alquilo inferior, amino, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo y está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, hidroxi, alcoxi inferior, hidroxi-alquilo inferior, hidroxi-alcoxi inferior, (alquilo inferior)-sulfonilo, (alquilo inferior)-sulfonamido, carbamato, carboxi, éster, amido, acilo, halógeno, nitro, amino, ciano, oxo o haloalquilo inferior;

X es CH o N;

Y¹ es H, alquilo inferior o haloalquilo inferior;

cada Y² es con independencia halógeno, oxima o alquilo inferior, dicho alquilo inferior está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxi, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, haloalquilo inferior, carboxi, amino y halógeno;

n es el número 0, 1, 2 ó 3;

Y³ es H, halógeno o alquilo inferior, dicho alquilo inferior está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxi, alcoxi inferior, amino y halógeno;

m es el número 0 ó 1;

Y⁴ es Y^{4a}, Y^{4b}, Y^{4c} o Y^{4d}; en el que Y^{4a} es H o halógeno; Y^{4b} es alquilo inferior, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por haloalquilo inferior, halógeno, hidroxi, amino, ciano y alcoxi inferior; Y^{4c} es cicloalquilo inferior, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, haloalquilo inferior, halógeno, hidroxi, amino, ciano y alcoxi inferior; e Y^{4d} es amino, opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, alcoxi-alquilo inferior o hidroxi-alquilo inferior;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION ____ **PCT** X **MODELO DE UTILIDAD** ____ **DISEÑO INDUSTRIAL** ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 26/07/2010

(51) Clasificación Internacional : C07D 401/10

(71) Solicitante(s) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

(72) Inventor(es) DEWDNEY, Nolan James; KENNEDY-SMITH, Joshua; KONDRU, Rama K.; LOE, Bradley E.; LOU, Yan; MCINTOSH, Joel; OWENS, Timothy D.; SOTH, Michael; SWEENEY, Zachary Kevin y TAYGERLY, Joshua Paul Gergely.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/026,204	05-02-08	US
	61/122,510	15-12-08	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 05-09-2010

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 27/01/09

No. de solicitud **PCT/EP2009/050875**

(87) Publicación internacional

Fecha: 13/08/09

N° publicación: **WO 2009/098144 A1**

(54) Título: "NUEVAS PIRIDINONAS Y PIRIDAZINONAS"



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION

PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD

DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 26/07/2010

(51) Clasificación Internacional : C07D 401/10

(71) Solicitante(s) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

(72) Inventor(es) DEWDNEY, Nolan James; KENNEDY-SMITH, Joshua; KONDRU, Rama K.; LOE, Bradley E.; LOU, Yan; MCINTOSH, Joel; OWENS, Timothy D.; SOTH, Michael; SWEENEY, Zachary Kevin y TAYGERLY, Joshua Paul Gergely.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31) No. Prioridad

(32) Fecha

(33) Pais

61/026,204

05/02/08

US

61/122,510

15/12/08

US

(85) Fecha limite inicio fase nacional: 05-09-2010

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

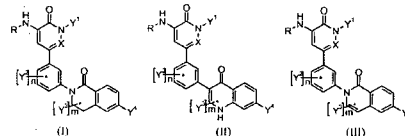
Fecha de presentación de la solicitud: 27/01/09

No. De solicitud PCT/EP2009/050875

(87) Publicación internacional:

Fecha: 13/08/09

No. Publicación : WO 2009/098144 A1

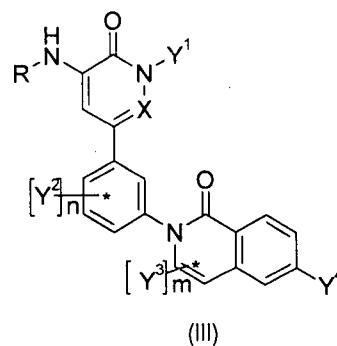
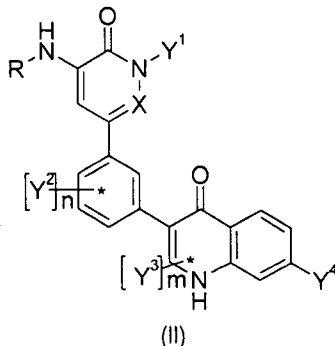
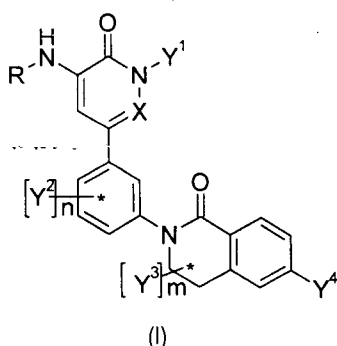


(54) Titulo: "NUEVAS PIRIDINONAS Y PIRIDAZINONAS"

(57) Resumen:

Reivindicación número 1:

Un compuesto de las fórmulas I, II o III:



en las que:

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

R^1 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo y está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, hidroxilo, hidroxilo-alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro, amino, amido, ciano, oxo o haloalquilo inferior;

R^2 es $-C(=O)$, $-C(=O)O$, $-C(=O)NR^2$, $-NHC(=O)O$, $-C(=NH)NR^2$ o $-S(=O)_2$; en los que R^2 es H o alquilo inferior;

R^3 es H o R^4 ; en el que R^4 es alquilo inferior, amino, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo y está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, hidroxilo, alcoxi inferior, hidroxilo-alquilo inferior, hidroxilo-alcoxi inferior, (alquilo inferior)-sulfonilo, (alquilo inferior)-sulfonamido, carbamato, carboxi, éster, amido, acilo, halógeno, nitro, amino, ciano, oxo o haloalquilo inferior;

X es CH o N;

Y^1 es H, alquilo inferior o haloalquilo inferior;

cada Y^2 es con independencia halógeno, oxima o alquilo inferior, dicho alquilo inferior está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, haloalquilo inferior, carboxi, amino y halógeno;

n es el número 0, 1, 2 ó 3;

Y^3 es H, halógeno o alquilo inferior, dicho alquilo inferior está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi inferior, amino y halógeno;

m es el número 0 ó 1;

Y^4 es Y^{4a} , Y^{4b} , Y^{4c} o Y^{4d} ; en el que Y^{4a} es H o halógeno; Y^{4b} es alquilo inferior, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por haloalquilo inferior, halógeno, hidroxilo, amino, ciano y alcoxi inferior; Y^{4c} es cicloalquilo inferior, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, haloalquilo inferior, halógeno, hidroxilo, amino, ciano y alcoxi inferior; e Y^{4d} es amino, opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, alcoxi-alquilo inferior o hidroxilo-alquilo inferior;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS

4232

RESOLUCION No.

Por la cual se concede un registro
EXPEDIENTE No. 94 052186 00 00

EL JEFE DE LA DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS
En ejercicio de sus facultades legales, y

CONSIDERANDO

Que la solicitud de Registro de la Marca que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, cumple los requisitos previstos en las disposiciones legales vigentes.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO : Conceder el registro de :

LA MARCA NOMINATIVA: BUENAS NOCHES=====
CERTIFICADO No.:

PARA DISTINGUIR: Todos los productos comprendidos en la clase 05 de la clasificación Internacional de Niza.

VIGENCIA : Diez (10) años contados a partir de la fecha de la presente resolución.

TITULAR: PRODUCTOS SANITARIOS SANCELA S.A.

DOMICILIO: RIONEGRO (ANTIOQUIA), COLOMBIA

ARTICULO SEGUNDO: Entregar al titular, como título de registro, copia de esta resolución, previa cancelación de los derechos correspondientes e inscripción en el registro de la Propiedad Industrial.

ARTICULO TERCERO : Notifíquese personalmente al(a) doctor(a) CORREA ORDONEZ ALVARO=====, apoderado del titular, o a quien haga sus veces, el contenido de la presente resolución, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella proceden los recursos de reposición ante el jefe de la División de Signos Distintivos y el de apelación para ante el Superintendente Delegado para la Propiedad Industrial, interpuestos dentro de los cinco (5) días hábiles siguientes a la fecha de su notificación.

NOTIFÍQUESE Y CÚPLASE.

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los



OMAR ALBERTO CARRILLO MARTINEZ

Apoderado: CORREA ORDONEZ ALVARO
Dirección: CALLE 35 N 7-25 PISO 4
Ciudad : BOGOTA
con03

28 FEB 1995

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference Case 24859	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2009/050875	International filing date (day/month/year) 27/01/2009	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 05/02/2008
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2009/050875

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/10 C07D401/14 A61K31/4725 A61P19/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/136465 A (IRM LLC; REN PINGDA [US]; ZHANG GUOBAO [US]; YOU SHULI [CN]; SIM TAEBO) 29 November 2007 (2007-11-29) paragraph [0004]; claims 1,22,47,65,66; table 1	1-15
A	WO 2006/124731 A (IRM LLC [US]; REN PINGDA [US]; GRAY NATHANAEL S [US]; WANG XIA [US]; Z) 23 November 2006 (2006-11-23) claims 1,8	1-15
A	WO 2007/027594 A (VERTEX PHARMA [US]; CHARRIER JEAN-DAMIEN [GB]; RAMAYA SHAM [GB]; DURRA) 8 March 2007 (2007-03-08) paragraph [0006]; claim 1	1-15
	----- -/--	



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 March 2009

Date of mailing of the international search report

30/03/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seelmann, Ingo

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/050875

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/021795 A (IRM LLC [US]; XIE YONGPING [US]; ZHANG GUOBAO [US]; WANG XING [US]; GR) 22 February 2007 (2007-02-22) paragraph [0002]; claim 1 -----	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/050875

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007136465	A	29-11-2007	AU 2007254491 A1	29-11-2007
			CA 2650611 A1	29-11-2007
			EP 2018167 A2	28-01-2009
			KR 20080109095 A	16-12-2008
WO 2006124731	A	23-11-2006	NONE	
WO 2007027594	A	08-03-2007	AU 2006285038 A1	08-03-2007
			CA 2620269 A1	08-03-2007
			EP 1919891 A1	14-05-2008
WO 2007021795	A	22-02-2007	AU 2006279992 A1	22-02-2007
			CA 2617359 A1	22-02-2007
			CN 101282975 A	08-10-2008
			JP 2009504665 T	05-02-2009
			KR 20080033526 A	16-04-2008
			US 2008300246 A1	04-12-2008



(43) International Publication Date
13 August 2009 (13.08.2009)

(10) International Publication Number
WO 2009/098144 A1

- (51) International Patent Classification:
C07D 401/10 (2006.01) *A61K 31/4725* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *A61P 19/02* (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/EP2009/050875
- (22) International Filing Date:
27 January 2009 (27.01.2009)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/026,204 5 February 2008 (05.02.2008) US
61/122,510 15 December 2008 (15.12.2008) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): DEWDNEY, Nolan James [US/US]; 14595 Horseshoe Drive, Saratoga, California 95070 (US). KENNEDY-SMITH, Joshua [US/US]; 380 10th Street, #9, San Francisco, California 94103 (US). KONDRU, Rama K. [IN/US]; 1026 Aster Avenue, #2118, Sunnyvale, California 94086 (US). LOE, Bradley E. [US/US]; 154 Stockton Avenue, Santa Cruz, California 95060 (US). LOU, Yan [CN/US]; 1740 Fallbrook Avenue, San Jose, California 95103 (US). MCINTOSH, Joel [US/US]; 540 Fremont Avenue, Pacifica, California 94044 (US). OWENS, Timothy D. [US/US]; 938 Clark Avenue, No. 37, Mountain View, California 94040 (US). SOTH, Michael [US/US]; 2321 Edsel

Drive, Milpitas, California 95035 (US). SWEENEY, Zachary Kevin [US/US]; 143 King Street, Redwood City, California 94062 (US). TAYGERLY, Joshua Paul Gergely [US/US]; 213 Acadia Street, San Francisco, California 94131 (US).

(74) Agent: HEIROTH, Ulrike; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

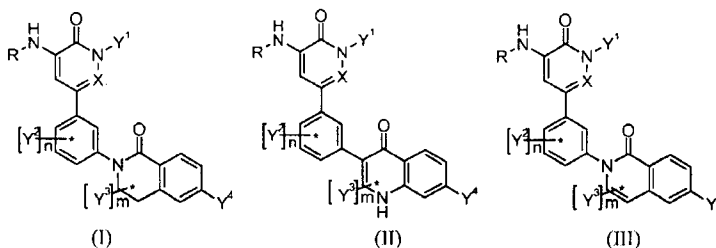
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: NOVEL PYRIDINONES AND PYRIDAZINONES



(57) Abstract: This application discloses 5-phenyl-1H-pyridin-2-one and 6-phenyl-2H-pyridazin-3-one derivatives according to generic Formulae I-III : wherein, variables R, X, Y¹, Y², Y³, Y⁴, n and m are defined as described herein, which inhibit Btk. The compounds disclosed herein are useful to modulate the activity of Btk and treat diseases associated with excessive Btk activity. The compounds are further useful to treat inflammatory and autoimmune diseases associated with aberrant B-cell proliferation such as rheumatoid arthritis. Also disclosed are compositions containing compounds of Formulae I-III and at least one carrier, diluent or excipient.

WO 2009/098144 A1

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

5.12.09 6s

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

24855

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2009/050875

International filing date (day/month/year)
27.01.2009

Priority date (day/month/year)
05.02.2008

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D401/10 C07D401/14 A61K31/4725 A61P19/02

Applicant
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Seelmann, Ingo
Telephone No. +49 89 2399-7480



WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2009/050875

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. V Reasoned statement under Rule 43b/s.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-15</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V

Claim 12 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

1. PRIOR ART

Reference is made to the following documents:

D1: WO 2007/136465 A
D2: WO 2006/124731 A
D3: WO 2007/027594 A
D4: WO 2007/021795 A

2. NOVELTY

The subject-matter of the claims is considered to be novel (Article 33(2) PCT). The essential structural difference between the claimed compounds and those of D1-D4 resides in the basic structure of formulas I to III. None of the prior art documents discloses isoquinolin-1-one or quinolin-4-one derivatives.

3. INVENTIVE STEP

The subject-matter of the claims can be considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT). The document D1 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claim 1. It discloses naphthyridinones, pyrido-pyrimidinones and pyrimido-pyrimidinones with kinase, i.a. Btk, inhibiting activity. The problem to be solved by the present invention is seen in the provision of further heterocyclic compounds with Btk inhibiting activity. In view of the experimental part and the other information as given in the description (Table 2), it can be assumed that this problem has been solved by the group of compounds as disclosed in the claims. The prior art D2-D4 discloses further compounds for the same use but also with completely different constitutions. No combination of the cited documents would make the claimed invention obvious.

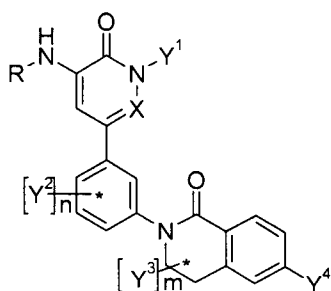
However, it should be noted that the term "lower" as used i.a. in "lower alkyl" is unclear and does not fulfill the requirements of Article 6 PCT. It could be changed in the sense of page 20/21.

Claim 15 is considered as redundant (Article 6 PCT).

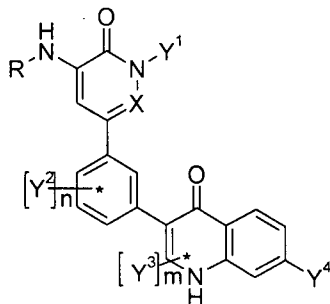
Nuevas piridinonas y piridazinonas

Resumen-Objeto y Finalidad de la Invención

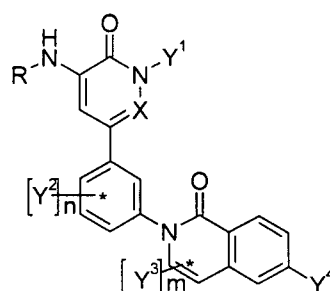
Esta solicitud se refiere a derivados de 5-fenil-1H-
5 piridin-2-ona y 6-fenil-2H-piridazin-3-ona de las fórmulas
genéricas I-III:



(I)



(II)



(III)

en las que las variables R, X, Y¹, Y², Y³, Y⁴, n y m tienen
10 los significados definidos anteriormente, que inhiben la Btk.
Los compuestos aquí descritos son útiles para modular la
actividad de la Btk y tratar enfermedades asociadas con una
actividad excesiva de la Btk. Además, estos compuestos son
útiles para tratar enfermedades inflamatorias y autoinmunes
15 asociadas con la proliferación aberrante de células B, por
ejemplo la artritis reumatoide. Se describen también composi-
ciones que contienen los compuestos de las fórmulas I-III y
por lo menos un vehículo, diluyente o excipiente.

20

25

Nuevas piridinonas y piridazinonas

La presente invención se refiere al uso de nuevos derivados que inhiben la Btk y son útiles para el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias provocadas por una activación aberrante de las células B. Los nuevos derivados de 5-fenil-1H-piridin-2-ona y 6-fenil-2H-piridazin-3-ona aquí descritos son útiles para el tratamiento de la artritis.

Las proteína-quinasas constituyen uno de los grupos más grandes de enzimas humanas y regulan muchos procesos de señalización distintos mediante la adición de grupos fosfato a las proteínas (Hunter, Cell 50, 823-829, 1987). De modo específico, las tirosina-quinasas fosforilan el resto fenólico de los restos tirosina de las proteínas. El grupo de las tirosina-quinasas incluye miembros que controlan el crecimiento, la migración y diferenciación de las células. Una actividad anormal de las quinasas puede intervenir en un gran número de enfermedades humanas, incluidos los cánceres y las enfermedades autoinmunes e inflamatorias. Debido a que las proteína-quinasas se hallan entre los reguladores clave de la señalización celular, constituyen una diana cuando se pretende modular la función celular con inhibidores de quinasas de moléculas pequeñas y, de este modo, constituyen también una diana para el diseño de buenos fármacos. Además del tratamiento de procesos patológicos mediados por las quinasas, los inhibidores selectivos y eficaces de la actividad de las quinasas son también útiles para la investigación de procesos de señalización celular y para la identificación de otras dianas de interés terapéutico.

Existen indicios suficientes de que las células B desempeñan un papel clave en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias. Las terapias basadas en proteínas que reducen los niveles de células B, por ejemplo el Rituxan, son eficaces contra las enfermedades autoinflammatorias originadas por autoanticuerpos, por ejemplo la artritis reumatoide [Rastetter y col., Annu. Rev. Med. 55, 477, 2004). Por consiguiente, los inhibidores de las proteína-
10 B podrían ser una terapia útil para las patologías mediadas por las células B, por ejemplo la producción de autoanticuerpos.

La señalización con el receptor de células B (BCR) controla un abanico de respuestas de las células B, incluidas
15 la proliferación y diferenciación de las células maduras que producen anticuerpos. La BCR es un punto regulador clave para la actividad de las células B y una señalización aberrante puede provocar la desregulación de la proliferación de células B y la formación de autoanticuerpos patógenos, que
20 conducen a múltiples enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias. La tirosina-quinasa de Bruton (Btk) es una quinasa no asociada a BCR, que se halla próxima a membranas y situada inmediatamente después del BCR. Se ha constatado que la falta de Btk bloquea la señalización del BCR y, por ello, la
25 inhibición de la Btk podría ser una estrategia terapéutica útil para bloquear los procesos patológicos mediados por las células B.

La Btk forma parte del grupo Tec de las tirosina-
quinasas y se ha demostrado que es un regulador crítico del
desarrollo temprano de las células B y de la activación y
supervivencias de las células B maduras (Khan y col.,
5 Immunity 3, 283, 1995); Ellmeier y col., J. Exp. Med. 192,
1611, 2000). La mutación de la Btk en seres humanos conduce
al estado patológico de la agammaglobulinemia unida a X (XLA)
(revisada por Rosen y col., New Eng. J. Med. 333, 431, 1995;
y Lindvall y col., Immunol. Rev. 203, 200, 2005). Estos
10 pacientes tienen el sistema inmunológico comprometido y
presentan un desequilibrio en la maduración de las células B,
niveles menores de inmunoglobulina y de células B perifé-
ricas, disminución de las respuestas inmunes independientes
de las células T, así como una movilización atenuada del
15 calcio después de una estimulación del BCR.

Se han obtenido también indicios del rol de la Btk en
las enfermedades autoinmunes e inflamatorias en modelos de
ratones deficientes en Btk. En los modelos murinos preclíni-
cos de lupus eritematoso sistémico (SLE), los ratones defici-
20 tarios de Btk presentan una mejora marcada en progreso de la
enfermedad. Además, los ratones deficitarios de Btk son re-
sistentes a la artritis inducida con colágeno (Jansson y
Holmdahl, Clin. Exp. Immunol. 94, 459, 1993). Se ha demos-
trado que un inhibidor selectivo de la Btk presenta una efi-
25 cacia dependiente de la dosis en un modelo de artritis en
ratones (Pan y col., Chem. Med. Chem. 2, 58-61, 2007).

La Btk se expresa también en células distintas de las
células B que pueden intervenir en procesos patológicos. Por

ejemplo, la Btk se expresa en mastocitos y los mastocitos derivados de médula ósea deficientes en Btk ponen de manifiesto el desequilibrio de la desgranulación inducida por antígeno (Iwaki y col., J. Biol. Chem. 280, 40261, 2005).

5 Esto demuestra que la Btk podría ser útil para tratar respuestas patológicas a mastocitos, por ejemplo la alergia y el asma. También los monocitos de pacientes XLA, en los que está ausente la actividad de la Btk, presentan una menor producción de TNF-alfa después de la estimulación (Horwood y

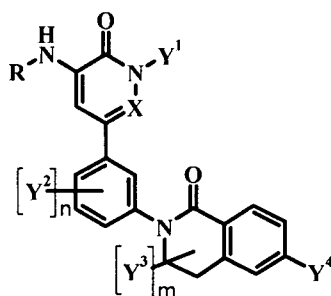
10 col., J. Exp. Med. 197, 1603, 2003). Por consiguiente, la inflamación mediada por el TNF-alfa podría modularse con inhibidores de la Btk de molécula pequeña. Se ha publicado además que la Btk desempeña un papel en la apoptosis (Islam y Smith, Immunol. Rev. 178, 49, 2000) y según esto los inhibi-

15 dores de la Btk podrían ser útiles para el tratamiento de ciertos linfomas de células B y leucemias (Feldhahn y col., J. Exp. Med. 201, 1837, 2005).

La presente solicitud proporciona compuestos inhibidores de la Btk de las fórmulas I-III y métodos de uso de los

20 mismos, que se describen a continuación.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I:



I

en la que:

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

R^1 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo y
está opcionalmente sustituido por alquilo inferior,
5 hidroxí, alcoxi inferior, halógeno, nitro, amino, ciano
o haloalquilo inferior;

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

R^3 es H o R^4 ; dicho R^4 es alquilo inferior, arilo,
arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-hetero-
10 arilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-ciclo-
alquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, al-
quil-heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo y
está opcionalmente sustituido por alquilo inferior,
hidroxí, alcoxi inferior, halógeno, nitro, amino, ciano
15 o haloalquilo inferior;

X es CH o N;

Y^1 es H o alquilo inferior;

cada Y^2 es con independencia halógeno o alquilo inferior,
dicho alquilo inferior está opcionalmente sustituido por
20 uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado
por hidroxí, alcoxi inferior y halógeno;

n es el número 0, 1, 2 ó 3;

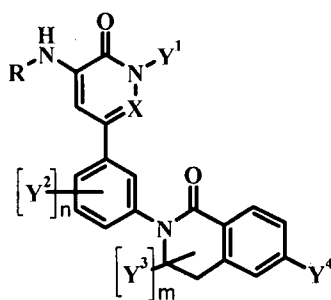
Y^3 es H, halógeno o alquilo inferior, dicho alquilo inferior
está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes
25 elegidos entre el grupo formado por hidroxí, alcoxi inferior, amino y halógeno;

m es el número 0 ó 1;

Y⁴ es Y^{4a}, Y^{4b}, Y^{4c} o Y^{4d}; en el que Y^{4a} es H o halógeno; Y^{4b} es alquilo inferior, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por haloalquilo inferior, halógeno, hidroxilo, amino y alcoxi inferior; Y^{4c} es cicloalquilo inferior, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, haloalquilo inferior, halógeno, hidroxilo, amino y alcoxi inferior; e Y^{4d} es amino, opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La solicitud proporciona también un compuesto de la fórmula I:



I

en la que:

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

R¹ es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo y está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, hidroxilo, hidroxilo-alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro, amino, amido, ciano, oxo o haloalquilo inferior;

R^2 es $-C(=O)$, $-C(=O)O$, $-C(=O)NR^{2'}$, $-NHC(=O)O$, $-C(=NH)NR^{2'}$ o $-S(=O)_2$; en el que $R^{2'}$ es H o alquilo inferior;

R^3 es H o R^4 ; en el que R^4 es alquilo inferior, amino, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo y está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, hidroxil, alcoxi inferior, hidroxil-alquilo inferior, hidroxil-alcoxi inferior, (alquilo inferior)-sulfonilo, (alquilo inferior)-sulfonamido, carbamato, carboxil, éster, amido, acilo, halógeno, nitro, amino, ciano, oxo o haloalquilo inferior;

X es CH o N;

Y^1 es H, alquilo inferior o haloalquilo inferior;

cada Y^2 es con independencia halógeno, oxima o alquilo inferior, dicho alquilo inferior está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxil, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, haloalquilo inferior, carboxil, amino y halógeno;

n es el número 0, 1, 2 ó 3;

Y^3 es H, halógeno o alquilo inferior, dicho alquilo inferior está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxil, alcoxi inferior, amino y halógeno;

m es el número 0 ó 1;

Y⁴ es Y^{4a}, Y^{4b}, Y^{4c} o Y^{4d}; en el que Y^{4a} es H o halógeno; Y^{4b} es alquilo inferior, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por haloalquilo inferior, halógeno, hidroxilo, amino, ciano y alcoxilo inferior; Y^{4c} es cicloalquilo inferior, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, haloalquilo inferior, halógeno, hidroxilo, amino, ciano y alcoxilo inferior; e Y^{4d} es amino, opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, alcoxilo-alquilo inferior o hidroxilo-alquilo inferior;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una variante de la fórmula I, Y¹ es metilo.

En una variante de la fórmula I, X es CH.

En una variante de la fórmula I, n es 1 y m es 0.

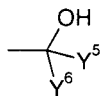
En una variante de la fórmula I, Y³ es H.

En una variante de la fórmula I, Y² es metilo. En una variante de la fórmula I, Y² es hidroximetilo. En una variante de la fórmula I, Y² es hidroxietilo. En una variante de la fórmula I, Y² es halógeno.

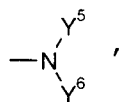
En una variante de la fórmula I, Y⁴ es



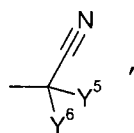
en la que, Y⁵ es halógeno, alquilo inferior o haloalquilo inferior. En una variante de la fórmula I, en la que Y⁴ es



en el que Y^5 y Y^6 son con independencia H, alquilo inferior o haloalquilo inferior. En una variante de la fórmula I, en la que Y^4 es



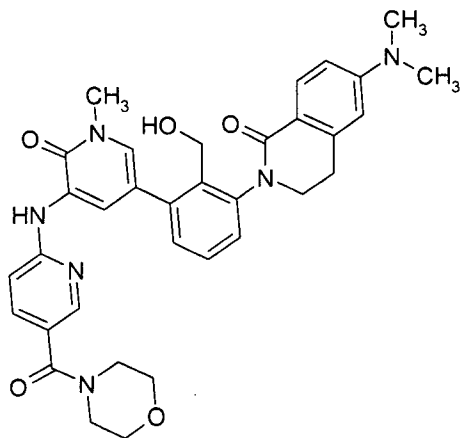
5 en el que Y^5 y Y^6 son con independencia H o alquilo inferior. En una variante del compuesto anterior, en el que Y^4 es



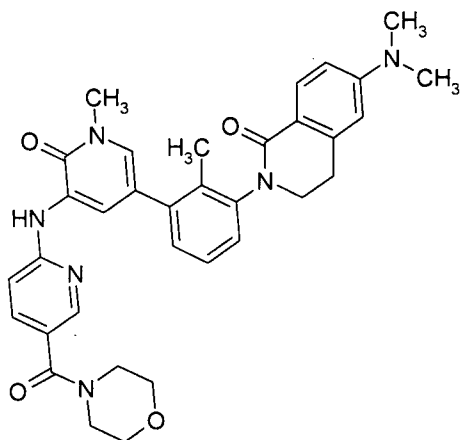
en el que Y^5 y Y^6 son con independencia H, alquilo inferior o haloalquilo inferior.

10 En una variante de la fórmula I, R es $-R^1-R^2-R^3$; en el que R^1 es fenilo o piridilo; R^2 es $-C(=O)-$; R^3 es R^4 ; y R^4 es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituida por uno o más alquilo inferior.

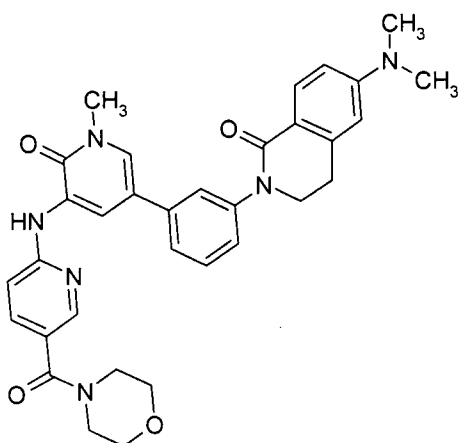
En una variante, la fórmula I es la 6-dimetilamino-2-
15 (2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ons (I-2) de la fórmula



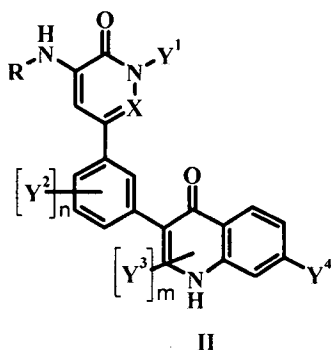
la 6-dimetilamino-2-(2-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ons (I-3) de la fórmula



5 o la 6-dimetilamino-2-(3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ons (I-1) de la fórmula



La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula II,



en la que:

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

R^1 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo y
5 está opcionalmente sustituido por alquilo inferior,
 hidroxí, alcoxi inferior, halógeno, nitro, amino, ciano
 o haloalquilo inferior;

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

R^3 es H o R^4 ; en el que R^4 es alquilo inferior, arilo, aril-
10 alquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo,
 heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo,
 cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-hetero-
 cicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo y está opcio-
 nalmente sustituido por alquilo inferior, hidroxí,
15 alcoxi inferior, halógeno, nitro, amino, ciano o
 haloalquilo inferior;

X es CH o N;

Y^1 es H o alquilo inferior;

cada Y^2 es con independencia halógeno o alquilo inferior,
20 dicho alquilo inferior está opcionalmente sustituido por
 uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado
 por hidroxí, alcoxi inferior y halógeno;

n es el número 0, 1, 2 ó 3;

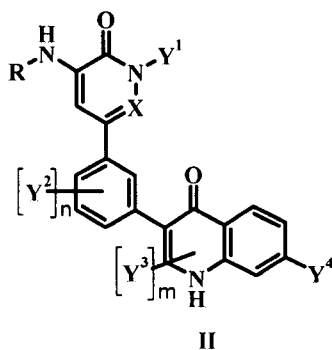
Y^3 es H, halógeno o alquilo inferior, dicho alquilo inferior está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi inferior, amino y halógeno;

5 m es el número 0 ó 1;

Y^4 es Y^{4a} , Y^{4b} , Y^{4c} o Y^{4d} ; en el que Y^{4a} es H o halógeno; Y^{4b} es alquilo inferior, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por haloalquilo inferior, halógeno, hidroxilo, amino y alcoxi inferior; Y^{4c} es cicloalquilo inferior, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, haloalquilo inferior, halógeno, hidroxilo, amino y alcoxi inferior; e Y^{4d} es amino, opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La solicitud proporciona también un compuesto de la fórmula II,



20 en la que:

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

R^1 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo y está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo

inferior, hidroxí, hidroxí-alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro, amino, amido, ciano, oxo o haloalquilo inferior;

5 R^2 es $-C(=O)$, $-C(=O)O$, $-C(=O)NR^{2'}$ o $-S(=O)_2$; en el que $R^{2'}$ es H o alquilo inferior;

R^3 es H o R^4 ; en el que R^4 es alquilo inferior, amino, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo y está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, hidroxí, hidroxí-alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro, amino, ciano o haloalquilo inferior;

15 X es CH o N;

Y^1 es H, alquilo inferior o haloalquilo inferior;

cada Y^2 es con independencia halógeno o alquilo inferior, dicho alquilo inferior está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxí, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, haloalquilo inferior, carboxi, amino y halógeno;

n es el número 0, 1, 2 ó 3;

Y^3 es H, halógeno o alquilo inferior, dicho alquilo inferior está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxí, alcoxi inferior, amino y halógeno;

m es el número 0 ó 1;

Y⁴ es Y^{4a}, Y^{4b}, Y^{4c} o Y^{4d}; en el que Y^{4a} es H o halógeno; Y^{4b} es alquilo inferior, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por haloalquilo inferior, halógeno, hidroxilo, amino, ciano y alcoxilo inferior; Y^{4c} es cicloalquilo inferior, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, haloalquilo inferior, halógeno, hidroxilo, amino, ciano y alcoxilo inferior; e Y^{4d} es amino, opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, alcoxilo-alquilo inferior o hidroxilo-alquilo inferior;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una variante de la fórmula II, Y¹ es metilo.

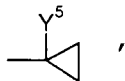
En una variante de la fórmula II, X es CH.

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

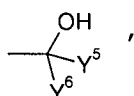
En una variante de la fórmula II, Y³ es H.

En una variante de la fórmula II, Y² es metilo. En una variante de la fórmula II, Y² es hidroximetilo. En una variante de la fórmula II, Y² es hidroxietilo. En una variante de la fórmula II, Y² es halógeno.

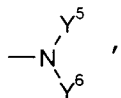
En una variante de la fórmula II, Y⁴ es



en el que Y⁵ es halógeno, alquilo inferior o haloalquilo inferior. En una variante de la fórmula II, Y⁴ es

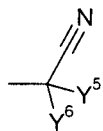


en el que Y^5 y Y^6 son con independencia H, alquilo inferior o haloalquilo inferior. En una variante de la fórmula II, Y^4 es



en el que Y^5 y Y^6 son con independencia H o alquilo inferior.

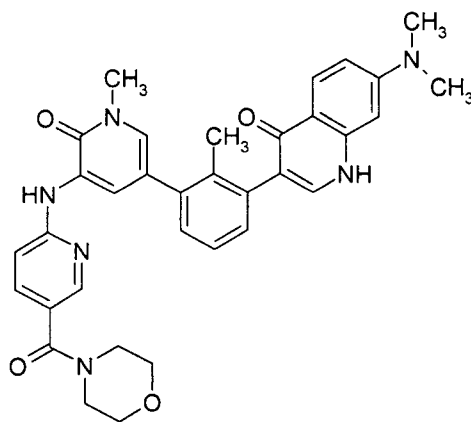
5 En una variante de la fórmula II, Y^4 es



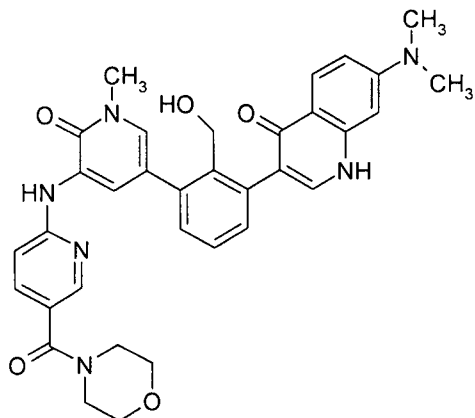
en el que Y^5 y Y^6 son con independencia H, alquilo inferior o alquilo inferior.

En una variante de la fórmula II, R es $-R^1-R^2-R^3$; R^1 es
10 fenilo o piridilo; R^2 es $-C(=O)-$; R^3 es R^4 ; y R^4 es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituida por uno o más alquilo inferior.

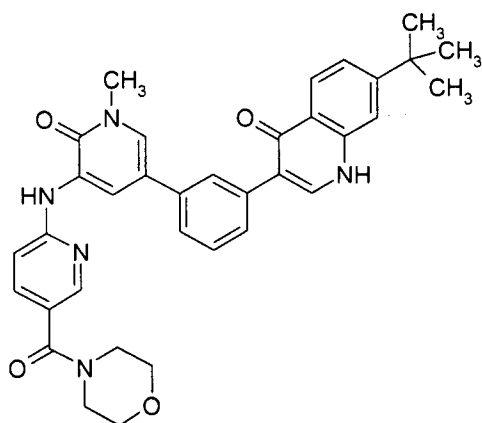
En una variante, la fórmula II es la 7-dimetilamino-3-(2-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-1H-quinolin-
15 4-ona (II-2) de la fórmula



de la fórmula

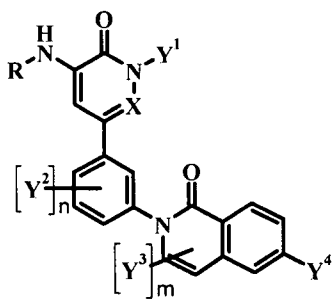


o la 7-tert-butil-3-(3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-1H-quinolin-4-ona (II-1) de la fórmula



5

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula III,



III

en la que:

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

R^1 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo y
está opcionalmente sustituido por alquilo inferior,
5 hidroxí, alcoxi inferior, halógeno, nitro, amino, ciano
o haloalquilo inferior;

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

R^3 es H o R^4 ;

R^4 es alquilo inferior, arilo, arilalquilo, alquilarilo,
10 heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo, ci-
cloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo,
heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo o hetero-
cicloalquil-alquilo y está opcionalmente sustituido por
alquilo inferior, hidroxí, alcoxi inferior, halógeno,
15 nitro, amino, ciano o haloalquilo inferior;

X es CH o N;

Y^1 es H o alquilo inferior;

cada Y^2 es con independencia halógeno o alquilo inferior,
dicho alquilo inferior está opcionalmente sustituido por
20 uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado
por hidroxí, alcoxi inferior y halógeno;

n es el número 0, 1, 2 ó 3;

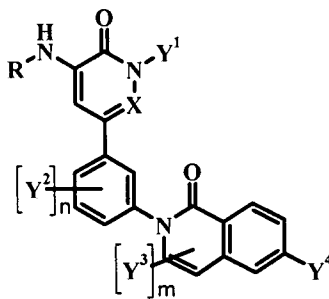
Y^3 es H, halógeno o alquilo inferior, dicho alquilo inferior
está opcionalmente sustituido por uno o más sustitu-
25 yentes elegidos entre el grupo formado por hidroxí,
alcoxi inferior, amino y halógeno;

m es el número 0 ó 1;

Y⁴ es Y^{4a}, Y^{4b}, Y^{4c} o Y^{4d}; en el que Y^{4a} es H o halógeno; Y^{4b} es alquilo inferior, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por haloalquilo inferior, halógeno, hidroxí, amino y alcoxi inferior; Y^{4c} es cicloalquilo inferior, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, haloalquilo inferior, halógeno, hidroxí, amino y alcoxi inferior; e Y^{4d} es amino, opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La solicitud proporciona también un compuesto de la fórmula III,



III

en la que:

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

R¹ es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo y está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, hidroxí, hidroxí-alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro, amino, amido, ciano, oxo o haloalquilo inferior;

R² es -C(=O), -O, -C(=O)O, -C(=O)NR^{2'} o -S(=O)₂; en el que R^{2'} es H o alquilo inferior;

- R^3 es H o R^4 ; en el que R^4 es alquilo inferior, amino, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo y está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, hidroxí, hidroxí-alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro, amino, amido, acilo, ciano o haloalquilo inferior;
- 10 X es CH o N;
- Y^1 es H, alquilo inferior o haloalquilo inferior;
- cada Y^2 es con independencia halógeno o alquilo inferior, dicho alquilo inferior está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxí, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, haloalquilo inferior, carboxi, amino y halógeno;
- 15 n es el número 0, 1, 2 ó 3;
- Y^3 es H, halógeno o alquilo inferior, dicho alquilo inferior está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxí, alcoxi inferior, amino y halógeno;
- 20 m es el número 0 ó 1;
- Y^4 es Y^{4a} , Y^{4b} , Y^{4c} o Y^{4d} ; en el que Y^{4a} es H o halógeno; Y^{4b} es alquilo inferior, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por haloalquilo, halógeno, hidroxí, amino, ciano y alcoxi inferior; Y^{4c} es cicloalquilo inferior, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos entre el
- 25

grupo formado por alquilo inferior, haloalquilo inferior, halógeno, hidroxí, hidroxí-alquilo inferior, amino, ciano y alcoxi inferior; e Y^{4d} es amino, opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, alcoxi-alquilo inferior o hidroxí-alquilo inferior;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una variante de la fórmula III, Y^1 es metilo.

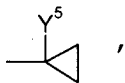
En una variante de la fórmula III, X es CH.

En una variante de la fórmula III, n es 1 y m es 0.

En una variante de la fórmula III, Y^3 es H.

En una variante de la fórmula III, Y^2 es metilo. En una variante de la fórmula III, Y^2 es hidroximetilo. En una variante de la fórmula III, Y^2 es hidroxietilo. En una variante de la fórmula III, Y^2 es halógeno.

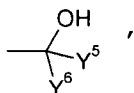
En una variante de la fórmula III, Y^4 es



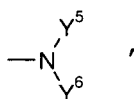
en la que Y^5 es halógeno, alquilo inferior o haloalquilo inferior.

En una variante de la fórmula III, Y^4 es

20

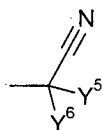


en la que Y^5 y Y^6 son con independencia H, alquilo inferior o haloalquilo inferior. En una variante de la fórmula III, Y^4 es



en la que Y^5 y Y^6 son con independencia H o alquilo inferior.

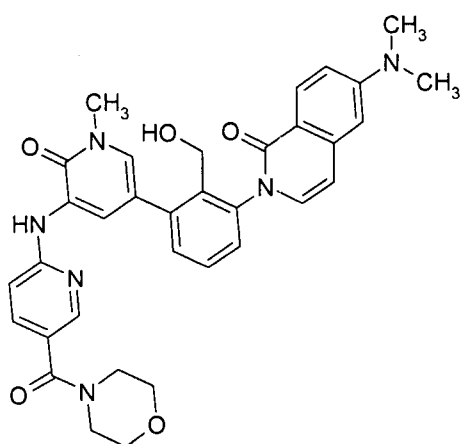
En una variante de la fórmula III, Y^4 es



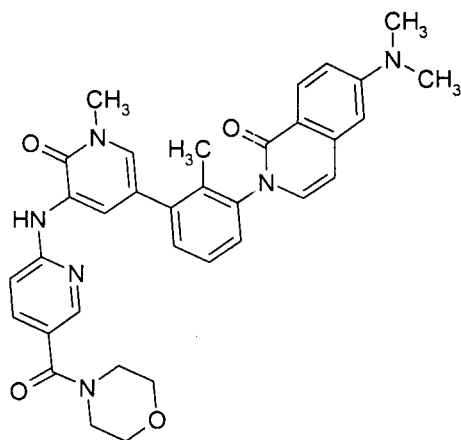
5 en la que Y^5 y Y^6 son con independencia H, alquilo inferior o haloalquilo inferior.

En una variante de la fórmula III, R es $-R^1-R^2-R^3$; R^1 es fenilo o piridilo; R^2 es $-C(=O)-$; R^3 es R^4 ; y R^4 es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituida por uno o más alquilo inferior.

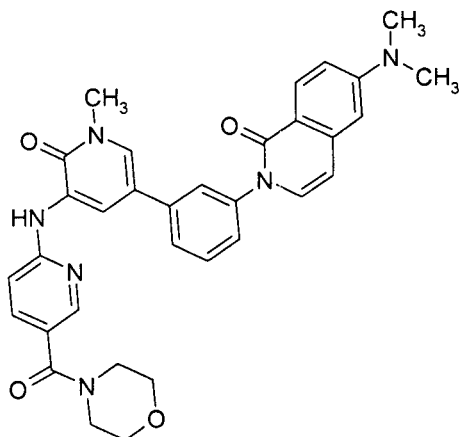
10 En una variante, el compuesto de la fórmula III es la 6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona (III-3) de la fórmula



15 6-dimetilamino-2-(2-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona (III-2) de la fórmula



o la 6-dimetilamino-2-(3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona (III-1) de la fórmula



5

La solicitud proporciona un método para tratar un estado patológico inflamatorio y/o autoinmune que consiste en administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto inhibidor de la Btk de una cualquiera de las fórmulas anteriores o de variantes de las mismas.

La solicitud proporciona un método para tratar una artritis que consiste en administrar a un paciente que lo

necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto inhibidor de la Btk de una cualquiera de las fórmulas anteriores o de variantes de las mismas.

La solicitud proporciona un método para inhibir la
5 proliferación de las células B que consiste en administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto inhibidor de la Btk de una cualquiera de las fórmulas anteriores o de variantes de las mismas.

La solicitud proporciona un método para inhibir la
10 actividad de la Btk que consiste en administrar un compuesto inhibidor de la Btk de una cualquiera de las fórmulas anteriores o de variantes de las mismas, dicho compuesto inhibidor de la Btk posee una IC_{50} de 50 micromolar o menos en un ensayo bioquímico "in vitro" de la actividad de la Btk.

15 En una variante del método anterior, el compuesto inhibidor de la Btk posee una IC_{50} de 100 nanomolar o menos en un ensayo bioquímico "in vitro" de la actividad de la Btk.

En una variante del método anterior, el compuesto presenta una IC_{50} de 10 nanomolar o menos en un ensayo bioquímico
20 mico "in vitro" de la actividad de la Btk.

La solicitud proporciona un método para tratar un estado inflamatorio que consiste en co-administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto antiinflamatorio en combinación con el compuesto
25 inhibidor de la Btk de una cualquiera de las fórmulas anteriores o de variantes de las mismas.

La solicitud proporciona un método para tratar la artritis que consiste en co-administrar a un paciente que lo

necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto antiinflamatorio en combinación con el compuesto inhibidor de la Btk de una cualquiera de las fórmulas anteriores o de variantes de las mismas.

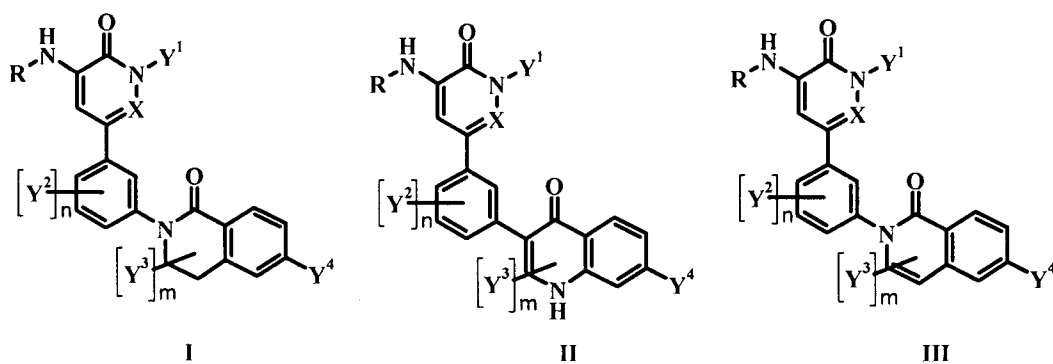
5 La solicitud proporciona un método para tratar un linfoma o una leucemia de células BCR-ABL1⁺ administrando a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto inhibidor de la Btk de una cualquiera de las fórmulas anteriores o de variantes de las mismas.

10 La solicitud proporciona una composición farmacéutica que contiene el compuesto inhibidor de la Btk de una cualquiera de las fórmulas anteriores o de variantes de las mismas, mezclado por lo menos con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

15 La presente solicitud proporciona compuestos de las fórmulas genéricas I-III, cuyas variables R, X, Y¹, Y², Y³, Y⁴, n y m tienen los significados definidos anteriormente.

En una forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula genérica I, que abarca
20 a los compuestos inhibidores de la Btk ejemplificados en las fórmulas de I-1 a I-155. En una forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula genérica II que abarca a los compuestos inhibidores de la Btk ejemplificados en las fórmulas II-1 y II-2. En una forma de
25 ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula genérica III que abarca a los compuestos inhibidores de la Btk ejemplificados en las fórmulas de III-1 a III-36.

La presente solicitud se refiere a derivados de la 5-fenil-1H-piridin-2-ona y 6-fenil-2H-piridazin-3-ona de las fórmulas genéricas I-III:



5 La frase "tiene el significado definido antes" indica la definición más amplia de cada grupos que se indica en esta descripción o la reivindicación más amplia. En todas las demás formas de ejecución que se indican a continuación, los sustituyentes, que pueden estar presentes en cada forma de
 10 ejecución y que no se definen explícitamente, conservan la definición más amplia que se establece en el resumen de la invención.

Los compuestos de las fórmulas genéricas I-III inhiben la tirosina-quinasa de Bruton (Btk). La activación de la Btk
 15 por quinasas anteriores (upstream) se traduce en la activación de la fosfolipasa-Cγ, que, a su vez, estimula la liberación de los mediadores proinflamatorios. Los compuestos de las fórmulas genéricas I-III, que incorporan cadenas laterales de 1H-quinolin-4-ona, 3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona
 20 y 2H-isoquinolin-1-ona a los sistemas de anillo de la 5-fenil-1H-piridin-2-ona y de la 6-fenil-2H-piridazin-3-ona, despliegan una actividad inhibidora inesperadamente amplia si

se compara con la de los análogos provistos de otras cadenas laterales. Los compuestos de las fórmulas I-III son útiles para el tratamiento de la artritis y otras enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Los compuestos de las fórmulas I-III son útiles, por tanto, para el tratamiento de la artritis. Los compuestos de las fórmulas I-III son útiles para inhibir la Btk en las células y para modular el desarrollo de las células B. La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de las fórmulas I-III mezclados con vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Tal como se emplea aquí, el término "un" o "una" entidad indica una o más de una entidad; p.ej., un compuesto indica uno o más compuestos o por lo menos un compuesto. Como tales, los términos "un" (o "una"), "uno o más", y "por lo menos uno" pueden utilizarse indistintamente.

La frase "tiene el significado definido antes" indica la definición más amplia de cada grupos que se indica en esta descripción o la reivindicación más amplia. En todas las demás formas de ejecución que se indican a continuación, los sustituyentes, que pueden estar presentes en cada forma de ejecución y que no se definen explícitamente, conservan la definición más amplia que se establece en el resumen de la invención.

Tal como se emplean en esta descripción, ya sea en una frase transitiva, ya sea en el cuerpo de la reivindicación, los términos "comprende(n)" y "comprender" deberán interpretarse como provistos de un significado abierto. Es decir, los

términos deberán interpretarse como sinónimos de las frases "tienen por lo menos" o "incluyen por lo menos". Cuando se emplea en el contexto de un proceso, el término "comprender" significa que el proceso incluye por lo menos los pasos
5 mencionados, pero puede incluir otros pasos adicionales. Cuando se emplea en el contexto de un compuesto o composición, el término "comprender" significa que el compuesto o composición incluye por lo menos las características o componentes mencionados, pero puede incluir también otras
10 características o componentes adicionales.

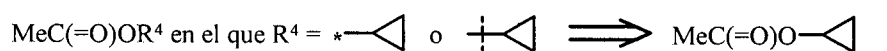
Tal como se emplea aquí, a menos que se indique explícitamente otra cosa, la conjunción "o" se emplea en el sentido "inclusivo" de "y/o" y no en el sentido "exclusivo" de "el uno, o el otro".

15 El término "con independencia" se emplea aquí para indicar que una variable se aplica en cualquier caso, con independencia de la presencia o la ausencia de otra variable que tenga el mismo significado o un significado distinto dentro del mismo compuesto. Por lo tanto, en un compuesto, en
20 el que R" aparece dos veces y se define como "con independencia carbono o nitrógeno", los dos R" pueden ser carbonos, los dos R" pueden ser nitrógenos, o un R" puede ser carbono y el otro nitrógeno.

Si cualquier variable aparece más de una vez en
25 cualquier resto o fórmula que represente y describa a los compuestos empleados o reivindicados en la presente invención, su definición en cada aparición es independiente de su definición en las demás apariciones. Además, las combinacio-

nes de sustituyentes y/o variables solamente son permisibles si tales compuestos dan lugar a compuestos estables.

Los símbolos "*" en el extremo de un enlace o "-----" trazados a través de un enlace indican en cada caso el punto
5 de unión de un grupo funcional o otro resto químico al resto de la molécula, de la que forma parte. Por ejemplo:



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

Los términos "opcional" u "opcionalmente" aquí empleados indican que el acontecimiento o circunstancia que se menciona a continuación puede ocurrir, pero no de forma
15 forzosa y que la definición incluye los casos en los que el acontecimiento o circunstancia suceden y los casos en los que no sucede. Por ejemplo "opcionalmente sustituido" indica que el resto opcionalmente sustituido puede incorporar un hidrógeno o un sustituyente.

20 Por ejemplo "enlace opcional" indica que el enlace puede estar presente o no y que la descripción incluye a los enlaces sencillo, doble y triple. Si un sustituyente se designa como "enlace" o "ausente", entonces los átomos unidos a los sustituyentes estarán unidos directamente entre sí.

25 El término "aproximadamente" aquí empleado indica en la región de, a grandes rasgos, o bien en torno a. Cuando se emplea el término "aproximadamente" en combinación con un

intervalo numérico, entonces modifica este intervalo extendiendo los límites superior e inferior del intervalo numérico determinado. En general, el término "aproximadamente" se emplea para modificar un valor numérico por encima y por
5 debajo del valor establecido con una variación del 20 %.

Ciertos compuestos de las fórmulas I-III pueden presentar tautomería. Los compuestos tautómeros pueden existir en dos o más especies interconvertibles. Los tautómeros prototrópicos resultan de la migración de un átomo de hidrógeno
10 unido con enlace covalente de un primer átomo a un segundo. Normalmente los tautómeros están en equilibrio, los intentos de aislar un tautómero individual producen por lo general una mezcla, cuyas propiedades físicas y químicas son consistentes con una mezcla de compuestos. La posición de equilibrio
15 depende de las propiedades químicas de la molécula. Por ejemplo, en muchos aldehídos y cetonas alifáticos, como puedan ser el acetaldehído, predomina la forma ceto, mientras que en los fenoles predomina la forma enol. Los tautómeros prototrópicos habituales incluyen a los tautómeros ceto/enol
20 $(-C(=O)-CH- \leftrightarrow -C(-OH)=CH-)$, amida/ácido imídico $(-C(=O)-NH- \leftrightarrow -C(-OH)=N-)$ y amidina $(-C(=NR)-NH- \leftrightarrow -C(-NHR)=N-)$. Los dos últimos son especialmente frecuentes en los anillos heteroarilo y heterociclilo y la presente invención abarca todas las formas tautómeras de estos compuestos.

25 Los términos técnicos y científicos que se emplean aquí tienen los significados que se les atribuyen normalmente entre los expertos en el ámbito al que se refiere la presente invención, a menos que se definan de otro modo. Se hace

referencia aquí a las diversas metodologías y materiales, que los expertos en la materia ya conocen. Entre los manuales de referencia que definen los principios generales de la farmacología cabe mencionar el Goodman y Gilman: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10^a ed., McGraw Hill Companies Inc., Nueva York (2001). Para llevar a la práctica la presente invención se pueden utilizar los materiales y/o métodos idóneos, que los expertos ya conocen. Sin embargo, se describen los materiales y métodos preferidos. Los materiales, reactivos y similares que se mencionan en la descripción que sigue y en los ejemplos pueden adquirirse a proveedores comerciales, a menos que se indique otra cosa.

Las definiciones aquí descritas pueden completarse para formar combinaciones químicamente relevantes, por ejemplo "heteroalquilarilo", "haloalquilheteroarilo", "arilalquilheterociclilo", "alquilcarbonilo", "alcoxialquilo" y similares. Cuando el término "alquilo" se emplea como sufijo después de otro término, por ejemplo en "fenilalquilo" o "hidroxialquilo", esto se efectúa para indicar un resto alquilo, ya definido antes, que está sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el otro grupo que se nombra específicamente. Así p.ej. "fenilalquilo" indica un resto alquilo que tiene uno o dos sustituyentes fenilo e incluye, por tanto, al bencilo, feniletilo y bifenilo. Un "alquilaminoalquilo" es un resto alquilo que tiene uno o dos sustituyentes alquilamino. "Hidroxialquilo" incluye al 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-(hidroxi-

metil), 3-hidroxipropilo, etcétera. Por consiguiente, tal como se emplea aquí, el término "hidroxialquilo" define un subgrupo de restos heteroalquilo que se definen a continuación. El término -(ar)alquilo indica un alquilo sin sustituir
5 o un resto aralquilo. El término (hetero)arilo o (het)arilo indica un resto arilo o un resto heteroarilo.

Tal como se emplea aquí, el término "acilo" indica un grupo de la fórmula $-C(=O)R$, en la que R es hidrógeno o alquilo inferior, aquí definido. Tal como se emplea aquí, el
10 término "alquilcarbonilo" indica un grupo de la fórmula $C(=O)R$, en la que R es alquilo aquí definido. Tal como se emplea aquí, el término acilo C_{1-6} indica un resto $-C(=O)R$, que tiene 6 átomos de carbono. Tal como se emplea aquí, el término "arilcarbonilo" indica un grupo de la fórmula $C(=O)R$,
15 en la que R es un resto arilo; tal como se emplea aquí, el término "benzoílo" indica un resto "arilcarbonilo", en el que R es fenilo.

Tal como se emplea aquí, el término "alquilo" indica un resto hidrocarburo saturado, monovalente, de cadena lineal o
20 ramificada, que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. El término "alquilo inferior" indica un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Tal como se emplea aquí, "alquilo C_{1-10} " indica un resto alquilo formado por 1 - 10 carbonos. Los ejemplos de
25 restos alquilo incluyen, pero no se limitan a: metilo, etilo, propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo o pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo y octilo.

Cuando el término "alquilo" se emplea como sufijo después de otro término, por ejemplo en "fenilalquilo" o "hidroxialquilo", esto indica que un resto alquilo, ya definido antes, está sustituido por uno o dos sustituyentes
5 elegidos entre el otro grupo que se menciona específicamente. Así, p.ej., "fenilalquilo" indica un resto R'R"-, en el que R' es un resto fenilo y R" es un resto alquileno, que se define en esta descripción, dando por supuesto que el punto de unión del resto fenilalquilo se halla en el resto alqui-
10 leno. Los ejemplos de restos arilalquilo incluyen, pero no se limitan a: bencilo, feniletilo, 3-fenilpropilo. Los términos "arilalquilo" o "aralquilo" se interpretan de modo similar, excepto que R' es un resto arilo. Los términos "(het)aril-
alquilo" o "(het)aralquilo" se interpretan de modo similar,
15 excepto que R' es opcionalmente un resto arilo o a hetero-
arilo.

Tal como se emplea aquí, el término "haloalquilo" o "haloalquilo inferior" indica un resto alquilo de cadena lineal o ramificada, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, en
20 el que uno o más átomos de hidrógeno se han sustituido por un halógeno.

Tal como se emplea aquí, el término "alquileno" indica un resto hidrocarburo saturado divalente lineal, de 1 a 10 átomos de carbono (p.ej., $(CH_2)_n$) o un resto hidrocarburo
25 saturado divalente ramificado, de 2 a 10 átomos de carbono (p.ej., -CHMe- o $-CH_2CH(i-Pr)CH_2-$), a menos que se indique otra cosa. Excepto en el caso del metileno, las valencias abiertas de un resto alquileno no estarán unidas al mismo

átomo. Los ejemplos de restos alquileo incluyen, pero no se limitan a: metileno, etileno, propileno, 2-metil-propileno, 1,1-dimetil-etileno, butileno, 2-etilbutileno.

Tal como se emplea aquí, el término "alcoxi" indica un
5 resto -O-alquilo, en el que alquilo tiene el significado
definido anteriormente, por ejemplo metoxi, etoxi, n-propio-
loxi, i-propiloxi, n-butiloxi, i-butiloxi, t-butiloxi, pent-
iloxi, hexiloxi, incluidos sus isómeros. Tal como se emplea
aquí, "alcoxi inferior" indica un resto -O-alquilo, en el que
10 alquilo es "alquilo inferior" ya definido anteriormente. Tal
como se emplea aquí, "alcoxi C₁₋₁₀" indica un resto -O-alqui-
lo, en el que alquilo es alquilo C₁₋₁₀.

Tal como se emplea aquí, el término "hidroxialquilo"
indica un resto alquilo, ya definido antes, en el que de uno
15 a tres átomos de hidrógeno de diferentes átomos de carbono se
ha/han reemplazado por grupos hidroxilo.

Tal como se emplean aquí, los términos "alquilsulfo-
nilo" y "arilsulfonilo" indican un grupo de la fórmula
-S(=O)₂R, en la que R es alquilo y arilo, respectivamente y
20 alquilo y arilo tienen los significados definidos antes. Tal
como se emplea aquí, el término "heteroalquilsulfonilo"
indica un resto grupo de la fórmula -S(=O)₂R, en la que R es
"heteroalquilo", aquí definido.

Tal como se emplean aquí, los términos "alquilsulfonil-
25 amino" y "arilsulfonilamino" indican un grupo de la fórmula
-NR'S(=O)₂R, en la que R es alquilo y arilo, respectivamente,
R' es hidrógeno o alquilo C₁₋₃, y alquilo y arilo tienen los
significados definidos antes.

Tal como se emplea aquí, el término "cicloalquilo" indica un anillo carbocíclico saturado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, p.ej. el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclo-pentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. Tal como se
5 emplea aquí, "cicloalquilo C₃₋₇" indica un cicloalquilo formado por 3 - 7 carbonos en el anillo carbocíclico.

Tal como se emplea aquí, el término carboxi-alquilo indica un resto alquilo, en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un carboxilo, dando por supuesto que el
10 punto de unión del resto heteroalquilo es a través de un átomo de carbono. El término "carboxi" o "carboxilo" indica un resto -CO₂H.

Tal como se emplea aquí, el término "heteroarilo" o "heteroaromático" indica un resto monocíclico o bicíclico de
15 5 a 12 átomos en el anillo, que tiene por lo menos un anillo aromático que contiene de cuatro a ocho átomos, que incorpora uno o más heteroátomos N, O o S, los demás átomos del anillo son carbonos, dando por supuesto que el punto de unión del resto heteroarilo está situado en un anillo aromático. Los
20 expertos en la materia ya saben que los anillos heteroarilo tienen un carácter aromático menos acusado que sus homólogos formados exclusivamente por átomos de carbono. Por lo tanto, para los fines de la invención, un grupo heteroarilo necesita tener solamente un cierto grado de carácter aromático. Los
25 ejemplos de restos heteroarilo incluyen a los heterociclos aromáticos monocíclicos que tienen 5 ó 6 átomos en el anillo y de 1 a 3 heteroátomos, que incluyen, pero no se limitan a: piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, pirazolilo,

58

imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolinilo, tiadiazolilo y oxadiazolinilo, que pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más, con preferencia uno o dos sustituyentes, elegidos entre hidroxilo, ciano, alquilo, 5 alcoxi, tio, haloalcoxi inferior, alquiltio, halo, haloalquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, y dialquilaminoalquilo, nitro, alcoxycarbonilo y carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, alquil- 10 carbonilamino y arilcarbonilamino. Los ejemplos de restos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a: quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzotiazolilo y bencisotiazolilo. Los restos bicíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos en cual- 15 quiera de los dos anillos; sin embargo, el punto de unión estará situado en un anillo que contenga un heteroátomo.

Tal como se emplea aquí, el término "heterociclilo", "heterocicloalquilo" o "heterociclo" indica un resto cíclico saturado monovalente, que consta de uno o más anillos, con 20 preferencia uno o dos anillos, de tres a ocho átomos por anillo, que incorpora uno o más heteroátomos al anillo (elegidos entre N, O y S(O)₀₋₂), y que puede estar opcionalmente sustituido con independencia por uno o más, con preferencia uno o dos sustituyentes elegidos entre hidroxilo, 25 oxo, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxycarbonilo, amino, alquilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo,

alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, a menos que se indique otra cosa. Los ejemplos de restos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a: azetidino, 5 pirrolidinilo, hexahidroazepinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, quinuclidinilo e imidazolinilo.

10 Las abreviaturas más empleadas incluyen: acetilo (Ac), azo-bis-isobutirilnitrilo (AIBN), atmósferas (atm), 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN o BBN), tert-butoxicarbonilo (Boc), pirocarbonato de di-tert-butilo o anhídrido boc (BOC₂O), bencilo (Bn), butilo (Bu), número de registro del 15 Chemical Abstracts (CASRN), benciloxicarbonilo (CBZ o Z), carbonil-diimidazol (CDI), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST), dibencilidenoacetona (dba), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), N,N'-diciclohexil- 20 carbodiimida (DCC), 1,2-dicloroetano (DCE), diclorometano (DCM), azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de di-isopropilo (DIAD), hidruro de di-isobutil-aluminio (DIBAL o DIBAL-H), di-iso-propiletilamina (DIPEA), N,N-dimetil-acetamida (DMA), 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), 25 N,N-dimetilformamida (DMF), sulfóxido de dimetilo (DMSO), 1,1'-bis-(difenilfosfino)etano (dppe), 1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno (dppf), clorhidrato de la 1-(3-dimetilamino-propil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), etilo (Et), acetato de

etilo (EtOAc), etanol (EtOH), 2-etoxi-2H-quinolina-1-carboxi-
lato de etilo (EEDQ), éter de dietilo (Et₂O), hexafluor-
fosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-
uronio (HATU), ácido acético (HOAc), 1-N-hidroxibenzotriazol
5 (HOBt), cromatografía de líquidos de alta eficacia (HPLC),
iso-propanol (IPA), hexametil-disilazano de litio (LiHMDS),
metanol (MeOH), punto de fusión (p.f.), MeSO₂- (mesilo o Ms),
metilo (Me), acetonitrilo (MeCN), ácido m-cloroperbenzoico
(MCPBA), espectro de masas (EM), éter de metilo y t-butilo
10 (MTBE), N-bromosuccinimida (NBS), N-carboxianhídrido (NCA),
N-clorosuccinimida (NCS), N-metilmorfolina (NMM), N-metil-
pirrolidona (NMP), clorocromato de piridinio (PCC), dicromato
de piridinio (PDC), fenilo (Ph), propilo (Pr), iso-propilo
(i-Pr), libras por pulgada cuadrada (psi), piridina (pir),
15 temperatura ambiente (RT o t.amb.), tert-butildimetilsililo o
t-BuMe₂Si (TBDMS), trietilamina (TEA o Et₃N), 2,2,6,6-tetra-
metilpiperidina-1-oxilo (TEMPO), triflato o CF₃SO₂- (Tf),
ácido trifluoracético (TFA), 1,1'-bis-2,2,6,6-tetrametil-
heptano-2,6-diona (TMHD), tetrafluorborato de O-benzotriazol-
20 1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), cromatografía de capa
fina (CCF), tetrahidrofurano (THF), trimetilsililo o Me₃Si
(TMS), ácido p-toluenosulfónico monohidratado (TsOH o pTsOH),
4-Me-C₆H₄SO₂- o tosilo (Ts), N-uretano-N-carboxianhídrido
(UNCA). La nomenclatura convencional, que incluye los
25 prefijos normal (n), iso (i-), secundario (sec-), terciario
(tert-) y neo tiene sus significados habituales cuando se
aplica a un resto alquilo (Rigaudy y Klesney, Nomenclature in
Organic Chemistry, IUPAC, 1979, Pergamon Press, Oxford).

En la siguiente tabla se recogen ejemplos de compuestos representativos contemplados por la presente invención y abarcados por el alcance de la invención. Estos ejemplos y las obtenciones que siguen se facilitan para permitir a los
5 expertos una mejor comprensión y puesta en práctica de la presente invención. No deberán considerarse como una limitación del alcance de la invención, sino como meramente ilustrativos y representativos de la misma.

En general, en esta solicitud se emplea la nomenclatura
10 basada en el programa AUTONOM™ v.4.0, un sistema computarizado del Instituto Beilstein para la generación de la nomenclatura sistemática de la IUPAC. Si surgiera una discrepancia entre la estructura representada y el nombre atribuido a la misma, entonces deberá darse prioridad a la
15 estructura representada. Además, si la estereoquímica de una estructura o porción de una estructura no se indica, p.ej. con líneas de trazo continuo o discontinuo, entonces la estructura o porción de la estructura deberá interpretarse que abarca a todos los estereoisómeros de la misma.

20 En la tabla I se recogen ejemplos de compuestos de piridinona de las fórmulas genéricas I-III, en las que X es CH o N.

Tabla 1

comp.	nomenclatura	(M+H) ⁺
I-1	6-dimetilamino-2-(3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	579,2

comp.	nomenclatura	(M+H) ⁺
I-2	6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	609,1
I-3	6-dimetilamino-2-(2-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	593,3
II-1	7-tert-butil-3-(3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-1H-quinolin-4-ona	590,1
II-2	7-dimetilamino-3-(2-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-1H-quinolin-4-ona	591,1
III-1	6-dimetilamino-2-(3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona	577,1
III-2	6-dimetilamino-2-(2-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona	591,1
III-3	6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona	607,2
I-4	1-{5-[3-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il}-3-etil-urea	
I-5	6-dimetilamino-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-6	6-ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-7	2-(2-difluormetoxi-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	

comp.	nomenclatura	(M+H) ⁺
I-8	6-dimetilamino-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-9	6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-10	2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-6-metilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-11	2-{3-[5-(1-tert-butil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroximetil-fenil}-6-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-12	6-ciclopropil-2-{3-[5-(1-etil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroximetil-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-13	2-{3-[5-(1-ciclohexil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroximetil-fenil}-6-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-14	6-ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-6-oxo-5-[1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-pirazol-3-ilamino]-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-15	6-ciclopropil-2-{3-[5-(1-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroximetil-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-16	6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-17	6-ciclopropil-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-18	6-ciclopropil-2-{2-hidroximetil-3-[5-(2-isopropil-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	

comp.	nomenclatura	(M+H) ⁺
I-19	6-ciclopropil-2-{2-hidroximetil-3-[5-(1-isopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-20	6-(1-fluor-ciclopropil)-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-21	6-dimetilamino-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-22	6-(etil-metil-amino)-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-23	6-tert-butil-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-24	6-(1-difluormetil-ciclopropil)-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-25	6-ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-26	6-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-27	6-tert-butil-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-28	6-ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridazin-3-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-29	2-(3-{5-[5-(4,4-difluor-piperidina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	

comp.	nomenclatura	(M+H) ⁺
I-30	6-dimetilamino-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(1-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-[1,2,4]triazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-31	6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(2-oxa-6-aza-espiro[3,3]heptano-6-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-32	6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridazin-3-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-33	6-dimetilamino-2-(3-{5-[5-(1,1-dioxo-1λ ⁶ -tiomorfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-34	6-ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-{5-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-35	6-dimetilamino-2-{3-[5-(5-etoximetil-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroximetil-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-36	6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{5-[5-(2-metoxi-etoximetil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-37	6-dimetilamino-2-(3-{5-[5-(2-hidroxi-etoximetil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-38	6-ciclopropil-2-(3-{5-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-3-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-39	6-dimetilamino-2-{2-hidroximetil-3-[5-(5-metanosulfonilmetil-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-40	6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-6-oxo-5-[5-(2-oxo-pirrolidin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	

comp.	nomenclatura	(M+H) ⁺
I-41	6-{5-[3-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino}-N-(2-metoxi-etil)-N-metil-nicotinamida	
I-42	2-(3-{5-[5-(4,4-difluor-piperidin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-43	6-ciclopropil-2-(3-{5-[1-(2-hidroxi-3-metoxi-propil)-1H-pirazol-3-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-44	6-ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[1-(2-morfolin-4-il-etil)-1H-pirazol-3-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-45	6-dimetilamino-2-[3-(5-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-hidroximetil-fenil]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-46	2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-6-(1-metil-ciclopropil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-47	6-dimetilamino-2-(3-{5-[5-(4-etoxi-piperidina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-48	6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{5-[5-(4-metoximetil-piperidina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-49	2-(3-{5-[5-(azetidina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-50	2-(3-{5-[5-(3,3-difluor-azetidina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-51	6-dimetilamino-2-(3-{5-[5-(1,1-dioxo-1λ ⁶ -isotiazolidin-2-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	

comp.	nomenclatura	(M+H) ⁺
I-52	6-tert-butil-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-53	6-tert-butil-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(2-oxa-6-aza-espiro[3,3]heptano-6-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-54	6-dimetilamino-2-(3-{5-[5-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-55	6-dimetilamino-2-(3-{5-[5-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-56	6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{5-[5-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-57	N-(6-{5-[3-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino}-piridin-3-ilmetil)-metanosulfonamida	
I-58	(6-{5-[3-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino}-piridin-3-ilmetil)-carbamato de metilo	
I-59	6-ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(2-oxa-6-aza-espiro[3,3]heptano-6-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-60	6-ciclopropil-2-(3-{5-[5-(1,1-dioxo-1λ ⁶ -tiomorfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-61	6-(etil-metil-amino)-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-62	6-ciclopropil-2-(3-{5-[1-(2-dimetilamino-etil)-1H-pirazol-3-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	

comp.	nomenclatura	(M+H) ⁺
I-63	6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-64	6-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-65	6-dimetilamino-2-[3-(5-{5-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-piridin-2-ilamino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-hidroximetil-fenil]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-66	6-dimetilamino-2-{2-hidroximetil-3-[5-(4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-67	6-dimetilamino-2-(3-{5-[5-(1,1-dioxo-1λ ⁶ -tiomorfolin-4-il)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-68	2-(3-{5-[5-(3,3-difluor-azetidin-1-il)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-69	6-dimetilamino-2-(3-{5-[5-(3-hidroxi-azetidin-1-il)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-70	2-{3-[5-(5-dietilamino-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroximetil-fenil}-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-71	2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-6-(1-metil-ciclopropil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-72	2-{3-[5-(4,4-difluor-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroximetil-fenil}-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-73	6-dimetilamino-2-{2-hidroximetil-3-[5-(1-metanosulfonilmetil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	

comp.	nomenclatura	(M+H) ⁺
I-74	6-dimetilamino-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-6-oxo-5-(2-propil-2H-[1,2,3]triazol-4-ilamino)-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-75	6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-6-oxo-5-[5-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-piridin-2-ilamino]-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-76	6'-{5-[3-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino}-3,4,5,6-tetrahidro-[1,3']bipiridinil-2-ona	
I-77	6-dimetilamino-2-(3-{5-[5-(1,1-dioxo-1λ ⁶ -[1,2]tiazinan-2-il)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-78	6-dimetilamino-2-(3-{5-[5-(1,1-dioxo-1λ ⁶ -isotiazolidin-2-il)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-79	2-(6-{5-[3-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino}-piridin-3-iloxi)-acetamida	
I-80	6-ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(2-oxa-6-aza-espiro[3,3]hept-6-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-81	1-(6-{5-[3-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino}-piridina-3-carbonil)-piperidina-4-carbonitrilo	
I-82	6-ciclopropil-2-(3-{5-[5-(3-etoxi-pirrolidina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-83	6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{5-[5-(3-metanosulfonil-propoxi)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-84	6-dimetilamino-2-(3-{5-[5-(2-hidroxi-etoxi)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	

comp.	nomenclatura	(M+H) ⁺
I-85	2-(3-{5-[5-(4-acetil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-86	1-(6-{5-[3-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino}-piridina-3-carbonil)-piperidina-3-carbonitrilo	
I-87	2-(2-acetaldehído oxima -3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-88	2-[6-(1-cloro-ciclopropil)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-6-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-benzaldehído	
I-89	6-(1-cloro-ciclopropil)-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-90	6-dimetilamino-2-{2-hidroximetil-3-[5-(4-hidroxi-4-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-91	2-[2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-2-metil-propionitrilo	
I-92	6-(1-cloro-ciclopropil)-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-93	6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(2-oxa-6-aza-espiro[3,3]hept-6-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-94	1-(2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-ciclopropanocarbonitrilo	
I-95	2-(2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-2-metil-propionitrilo	

comp.	nomenclatura	(M+H) ⁺
I-96	6-dimetilamino-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-6-oxo-5-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-97	6-dimetilamino-2-{2-hidroximetil-3-[5-(5-hidroximetil-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-98	6-dimetilamino-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(6-morfolin-4-il-pirimidin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-99	6-dimetilamino-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(5-metil-isoxazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-100	6-dimetilamino-2-{2-hidroximetil-3-[5-(isoxazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-101	6-(1-cloro-ciclopropil)-2-[3-(5-{5-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-hidroximetil-fenil]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-102	1-[2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-ciclopropanocarbonitrilo	
I-103	2-(6-{5-[3-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino}-piridin-3-iloxi)-N,N-dimetil-acetamida	
I-104	6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-105	6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{5-[5-(2-hidroxi-propoximetil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-106	(2-{5-[3-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino}-piridin-4-il)-carbamato de bencilo	

comp.	nomenclatura	(M+H) ⁺
I-107	2-{3-[5-(4-amino-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroximetil-fenil}-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-108	N-(2-{5-[3-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino}-piridin-4-il)-acetamida	
I-109	6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-4-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-110	6-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-111	2-(3-{1-difluormetil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-112	6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{5-[5-(2-metoxi-etoxi)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-113	2-(3-{5-[5-(3,3-difluor-azetidin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-114	6-dimetilamino-2-(3-{5-[5-(1,1-dioxo-1λ ⁶ -tiomorfolin-4-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-115	1-(5-{3-[6-(1-cloro-ciclopropil)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-2-hidroximetil-fenil}-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-3-etil-urea	
I-116	6-dimetilamino-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-6-oxo-5-(5-trifluormetil-isoxazol-3-ilamino)-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-117	1-{5-[3-(6-tert-butil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il}-3-metil-urea	

comp.	nomenclatura	(M+H) ⁺
I-118	6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{5-[5-(3-hidroxi-3-metil-azetidin-1-il)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-119	6-(1-cloro-ciclopropil)-2-{2-hidroximetil-3-[5-(4-hidroxi-4-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-120	2-(3-{5-[5-(4-acetil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-6-(1-cloro-ciclopropil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-121	6-(1-cloro-ciclopropil)-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-6-oxo-5-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-122	1-{5-[3-(6-tert-butil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il}-3-etil-urea	
I-123	6-[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-124	ácido 2-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-benzoico	
I-125	6-dimetilamino-2-{5-fluor-2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-126	1-(6-{5-[3-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino}-piridin-3-il)-pirrolidina-3-carboxilato de metilo	
I-127	ácido 1-(6-{5-[3-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino}-piridin-3-il)-pirrolidina-3-carboxílico	
I-128	6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{5-[6-(2-metoxi-1-metil-etilamino)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	

comp.	nomenclatura	(M+H) ⁺
I-129	6-dimetilamino-2-{2-hidroximetil-3-[5-(1H-imidazol-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-130	N-{5-[3-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il}-N'-carboxilato de butilo-guanidina	
I-131	N-{5-[3-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il}-guanidina	
I-132	2-(2-aminometil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-133	6-dimetilamino-2-(2-dimetilaminometil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-134	1-(5-{2-hidroximetil-3-[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-fenil}-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-3-metil-urea	
I-135	1-(5-{3-[6-(2-ciano-1,1-dimetil-etil)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-2-hidroximetil-fenil}-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il)-3-metil-urea	
I-136	2-[2-hidroximetil-3-(5-{5-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-6-(1-metil-ciclopropil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-137	6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{5-[6-((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-138	6-dimetilamino-2-{3-[5-(5-etil-isoxazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroximetil-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-139	6-ciclopropil-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	

comp.	nomenclatura	(M+H) ⁺
I-140	6-azetidin-1-il-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-141	1-{5-[3-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-4-fluor-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il}-3-metil-urea	
I-142	6-tert-butil-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-6-oxo-5-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-143	2-ciano-N-{5-[3-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il}-acetamida	
I-144	6-[2-(2-hidroxi-etoxi)-1,1-dimetil-etil]-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-145	6-(1-cloro-ciclopropil)-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-146	6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-147	6-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-148	2-[2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-2-metil-propionitrilo	
I-149	N-{5-[3-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il}-3-oxo-butiramida	
I-150	6-dimetilamino-2-[2-hidroximetil-3-(5-{5-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-piridin-2-ilamino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	

comp.	nomenclatura	(M+H) ⁺
I-151	6-dimetilamino-2-{3-[5-(5-etil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroximetil-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-152	1-{5-[3-(6-tert-butil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il}-3-(3-dimetilamino-propil)-urea	
I-153	6-dimetilamino-2-{3-[5-(5-etil-1H-imidazol-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroximetil-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-154	6-ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
I-155	6-ciclopropil-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona	
III-4	6-dimetilamino-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-2H-isoquinolin-1-ona	
III-5	1-{5-[3-(6-dimetilamino-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il}-3-etil-urea	
III-6	2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-6-(1-metil-ciclopropil)-2H-isoquinolin-1-ona	
III-7	2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-6-(1-metil-ciclopropil)-2H-isoquinolin-1-ona	
III-8	2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-6-(1-metil-ciclopropil)-2H-isoquinolin-1-ona	
III-9	6-ciclopropil-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-2H-isoquinolin-1-ona	

comp.	nomenclatura	(M+H) ⁺
III-10	6-ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-pipera- zina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}- fenil)-2H-isoquinolin-1-ona	
III-11	6-ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4- carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)- 2H-isoquinolin-1-ona	
III-12	6-ciclopropil-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(5-morfolin-4-il- piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-2H- isoquinolin-1-ona	
III-13	6-ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4- carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3- metil-2H-isoquinolin-1-ona	
III-14	2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)- 6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-6-(1-metil-ciclopropil)-2H- isoquinolin-1-ona	
III-15	6-dimetilamino-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(5-morfolin-4-il- piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-2H- isoquinolin-1-ona	
III-16	6-tert-butil-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4- carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)- 2H-isoquinolin-1-ona	
III-17	6-ciclopropil-3-hidroximetil-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5- (morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin- 3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona	
III-18	6-ciclopropil-3-hidroximetil-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(5- morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]- fenil}-2H-isoquinolin-1-ona	
III-19	6-ciclopropil-3-dimetilaminometil-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5- (5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]- fenil}-2H-isoquinolin-1-ona	
III-20	3-tert-butoximetil-6-ciclopropil-2-{3-[5-(6-fluor-piridin-2-ilamino)- 1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroximetil-fenil}-2H- isoquinolin-1-ona	

comp.	nomenclatura	(M+H) ⁺
III-21	6-dimetilamino-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(6-metilamino-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-2H-isoquinolin-1-ona	
III-22	6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona	
III-23	2-{3-[5-(6-amino-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroximetil-fenil}-6-dimetilamino-2H-isoquinolin-1-ona	
III-24	2-(6-{5-[3-(6-dimetilamino-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino}-piridin-3-iloxi)-N-metil-acetamida	
III-25	2-{3-[5-(5,6-dimetoxi-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroximetil-fenil}-6-dimetilamino-2H-isoquinolin-1-ona	
III-26	6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{5-[5-metoxi-6-(2-metoxi-etoxi)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona	
III-27	6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{5-[6-metoxi-5-(2-metoxi-etoxi)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona	
III-28	2-(3-{5-[5,6-bis-(2-metoxi-etoxi)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-6-dimetilamino-2H-isoquinolin-1-ona	
III-29	6-dimetilamino-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(2-morfolin-4-il-pirimidin-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-2H-isoquinolin-1-ona	
III-30	6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-pirimidin-4-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona	
III-31	2-[4-(6-{5-[3-(6-dimetilamino-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino}-piridin-3-il)-piperazin-1-il]-isobutiramida	

comp.	nomenclatura	(M+H) ⁺
III-32	2-(3-{5-[6-(4-acetil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-6-dimetilamino-2H-isoquinolin-1-ona	
III-33	6-dimetilamino-2-{3-[5-(5-etil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-hidroximetil-fenil}-2H-isoquinolin-1-ona	
III-34	6-dimetilamino-2-(3-{5-[5-(2-hidroxi-etoxi)-6-(2-metoxi-etoxi)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona	
III-35	6-ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona	
III-36	2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-6-(1-metil-ciclopropil)-2H-isoquinolin-1-ona	

Los derivados de piridinona y piridazinona aquí descritos son inhibidores de quinasas, en particular inhibidores de la Btk. Estos inhibidores pueden ser útiles para tratar una o más enfermedades a través de la inhibición de la quinasas en cuestión, incluidas las enfermedades que pueden tratarse por inhibición de la Btk y/o inhibición de la proliferación de las células B, en mamíferos. Sin abonarse a ninguna teoría particular, se cree que la interacción de los compuestos de la invención con la Btk se traduce en la inhibición de la actividad de la Btk y de ahí deriva la utilidad farmacéutica de estos compuestos. La invención incluye, por tanto, un método para tratar a un mamífero, por ejemplo un ser humano, que tenga una enfermedad que pueda responder a la inhibición de la actividad de la Btk, y/o para

inhibir la proliferación de células B, que consiste en administrar al mamífero que sufre tal enfermedad una cantidad eficaz de por lo menos un compuesto químico aquí descrito. La concentración eficaz puede determinarse experimentalmente, 5 por ejemplo ensayando la concentración del compuesto en la sangre o, teóricamente, calculando la biodisponibilidad. Además de la Btk, otras quinasas que pueden afectarse incluyen, pero no se limitan a: otras tirosina-quinasas y serina/treonina-quinasas.

10 Las quinasas desempeñan papeles importantes en los mecanismos de señalización que controlan los procesos celulares fundamentales, como son la proliferación, diferenciación y muerte (apóptosis). Una actividad anormal de quinasa interviene en un amplio abanico de enfermedades, incluidos 15 los cánceres múltiples, las enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias y las reacciones inflamatorias agudas. El rol versátil de las quinasas en los mecanismos clave de señalización celular proporciona una oportunidad significativa para identificar nuevos fármacos que se dirigen contra las dianas 20 de las quinasas y los mecanismos de señalización.

Una forma de ejecución incluye un método para tratar a un paciente que sufre una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, o una reacción inflamatoria aguda, que pueda contrarrestarse con la inhibición de la actividad de la Btk y/o de 25 la proliferación de las células B.

Las enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias que pueden afectarse con el uso de los compuestos y composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a: psoriasis,

alergia, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Sjogren, rechazo de tejido injertado y rechazo hiperagudo de órganos trasplantados, asma, lupus eritematoso sistémico (y la glomerulonefritis asociada), dermatomiositis, esclerosis múltiple, escleroderma, vasculitis (asociada al ANCA y otras vasculitis), estados hemolíticos y trombocitopénicos autoinmunes, síndrome de Goodpasture (y la glomerulonefritis y hemorragia pulmonar asociadas), aterosclerosis, artritis reumatoide, púrpura trombocitopénica idiopática crónica (ITP), enfermedad de Addison, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, diabetes, choque séptico y miastenia grave.

Se incluyen aquí los métodos de tratamiento, en los que se aporta por lo menos un compuesto químico, que se administra en combinación con un agente antiinflamatorio. Los agentes antiinflamatorios incluyen, pero no se limitan a: los NSAID, los inhibidores de enzimas ciclooxigenasas específicos y no específicos de COX-2, los compuestos de oro, los corticosteroides, los antagonistas de receptor de necrosis tumoral (TNF), los inmunosupresores y el metotrexato.

Los ejemplos de NSAID incluyen, pero no se limitan a: ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno y naproxeno sodio, diclofenac, combinaciones de diclofenac sodio y misoprostol, sulindac, oxaprozina, diflunisal, piroxicam, indometacina, etodolac, fenoprofen calcio, ketoprofen, nabumetona sódica, sulfasalazina, tolmetina sódica y hidroxiclороquina. Los ejemplos de NSAID incluyen además a los inhibidores especí-

ficos de COX-2 como son el celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib y/o etoricoxib.

En algunas formas de ejecución, el agente antiinflamatorio es un salicilato. Los salicilates incluyen, pero no se limitan a: ácido acetilsalicílico o aspirina, salicilato
5 sódico, salicilatos de colina y magnesio.

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

En formas de ejecución adicionales, el agente antiinflamatorio es un compuesto de oro, por ejemplo el tiomalato sódico de oro o la auranofina.

La invención incluye además las formas de ejecución, en
15 las que el agente antiinflamatorio es un inhibidor metabólico del tipo inhibidor de dihidrofolato-reductasa, por ejemplo el metotrexato o inhibidor de dihidroorotato-deshidrogenasa, por ejemplo la leflunomida.

Otras formas de ejecución de la invención son combina-
20 ciones, en las que por lo menos un compuesto antiinflamatorio es un anticuerpo monoclonal anti-C5 (por ejemplo el eculizumab o el pexelizumab), un antagonista de TNF, por ejemplo el entanercept o el infliximab, que es un anticuerpo monoclonal anti-TNF-alfa.

25 Otras formas de ejecución de la invención son combinaciones, en las que por lo menos un agente activo es un compuesto inmunosupresor, por ejemplo un compuesto inmunosupre-

sor elegido entre el metotrexato, leflunomida, ciclosporina, tacrolimus, azatioprina y micofenolato mofetilo.

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

10 Se ha demostrado que la BTK es un inhibidor del complejo Fas/APO-1 (CD-95) señalizador que induce la muerte (DISC) en células linfoides del linaje B. El destino de las células de leucemia/linfoma puede residir en el equilibrio entre los efectos proapoptóticos opuestos de las caspasas 15 activadas por el DISC y un mecanismo regulador antiapoptótico anterior (upstream) que comprende la BTK y/o sus sustratos (Vassilev y col., J. Biol. Chem. 274, 1646-1656, 1998).

Se ha descubierto además que los inhibidores de la BTK son útiles como agentes quimiosensibilizadores y, de este modo, son útiles en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos, en particular, fármacos que inducen la apoptosis. Los ejemplos de otros fármacos quimioterapéuticos, que pueden utilizarse en combinación con inhibidores de BTK quimiosensibilizadores incluyen a los inhibidores de la topoisomerasa 20 I (camptotecina o topotecan), los inhibidores de la topoisomerasa II (p.ej. daunomicina y etoposido), los agentes alquilantes (p.ej. ciclofosfamida, melfalan y BCNU), los agentes dirigidos a la tubulina (p.ej. taxol y vinblastina),

25

y los agentes biológicos (p.ej. anticuerpos tales como el anticuerpo anti-CD20, el IDEC 8, las inmunotoxinas y las citoquinas).

Se ha asociado también la actividad de la Btk con
5 algunas leucimas que expresan el gen de fusión bcr-abl
resultante de la translocación de partes de los cromosomas 9
y 22. Esta anormalidad se observa habitualmente en la leucemia
mielógena crónica. La Btk se fosforila constitutivamente
por la quinasa de bcr-abl que inicia en sentido descendente
10 (downstream) las señales de supervivencia que soslayan la
apóptosis de las células bcr-abl (Feldhahn y col., J. Exp.
Med. 201(11), 1837-1852, 2005).

Los compuestos de la presente invención pueden formularse
en una gran variedad de formas de dosificación oral y
15 de excipientes. La administración oral puede realizarse en
formas del tipo tabletas, tabletas recubiertas, cápsulas de
gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones, jarabes o
suspensiones. Los compuestos de la presente invención son
eficaces cuando se administran por otras vías, incluida la
20 continua (goteo intravenoso), tópica, parenteral, intramuscular,
intravenosa, subcutánea, transdérmica (que incluye un
agente mejorador de la penetración), bucal, nasal, administración
por inhalación y mediante supositorio, entre otras
vías de administración. El modo preferido de administración
25 es generalmente el oral, utilizando un régimen conveniente de
dosis diarias, que puede ajustarse con arreglo a la severidad
de la enfermedad y a la respuesta del paciente al ingrediente
activo.

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

El término "excipiente" empleado en esta descripción significa un compuesto que es útil para fabricar la compo-

sición farmacéutica, es por lo general seguro, no tóxico y no molesto en sentido biológico ni en otros sentidos e incluye tanto los excipientes aceptables para uso veterinario como los de uso farmacéutico humano. Los compuestos de esta invención pueden administrarse solos, pero en general se administrarán mezclados con uno o más excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables, que se elegirán teniendo en cuenta la vía de administración pretendida y la práctica farmacéutica estándar.

10 Una forma de "sal farmacéuticamente aceptable" de un ingrediente activo puede conferir también inicialmente una propiedad farmacocinética deseable en el ingrediente activo, que está ausente de la forma no sal y puede afectar de modo positivo la farmacodinámica del ingrediente activo en lo que
15 respecta a su actividad terapéutica en el organismo.

 Una forma de "sal farmacéuticamente aceptable" de un ingrediente activo puede conferir también inicialmente una propiedad farmacocinética deseable del ingrediente activo, que esté ausente en la forma no salina y puede afectar
20 incluso positivamente en la farmacodinámica del ingrediente activo con respecto a su actividad terapéutica en el organismo. La frase "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del
25 compuesto original. Tales sales incluyen: (1) las sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o las formadas

con ácidos orgánicos, por ejemplo el ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido
5 fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-
10 naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcanfor-sulfónico, ácido 4-metilbiciclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxí-lico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido tert-butilacético, ácido laurilsulfú-rico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaf-
15 toico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) las sales formadas cuando un protón ácido, presente en el compuesto original, se reemplaza por un ion metálico, p.ej., un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una
20 base orgánica como la etanolamina, dietanolamina, trietanol-amina, trometamina, N-metilglucamina y similares.

Las preparaciones sólidas incluyen los polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, sellos (oblas huecas), suposi-
torios y gránulos dispersables. Un excipiente sólido puede
25 contener además una o más sustancias que actúen además como diluyentes, aromas, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes desinte-grantes de tabletas o un material de encapsulado. En los

polvos, el excipiente es en general un sólido finamente dividido, mezclado con el principio activo finamente dividido. En las tabletas, el principio activo se mezcla por lo general con el excipiente que tiene una capacidad aglutinante
5 suficiente en proporciones idóneas y se compacta para adquirir la forma y tamaño deseados. Los excipientes idóneos incluyen pero no se limitan a: carbonato magnésico, estearato magnésico, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetil-
10 celulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. Además del principio activo, las preparaciones sólidas pueden contener colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, solubilizantes y similares.

15 Las formulaciones líquidas son también idóneas para la administración oral e incluyen preparaciones en forma líquida, entre las que se cuentan las emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas y suspensiones acuosas. Se incluyen también las preparaciones en forma sólida que están
20 destinadas a convertirse en preparaciones de forma líquida inmediatamente antes del uso. Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, por ejemplo, en soluciones de propilenglicol acuoso o pueden contener agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbita o acacia. Las solu-
25 ciones acuosas pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo los colorantes, aromas, estabilizantes y espesantes idóneos. Las suspensiones acuosas pueden prepararse dispersando el componente activo finamente

dividido en agua con un material viscoso, por ejemplo gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión ya conocidos.

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

Los compuestos de la presente invención pueden formularse también para la administración tópica sobre la epidermis en forma de ungüentos, cremas o lociones o en forma de emplasto (parche) transdérmico. Los ungüentos y las cremas

pueden formularse por ejemplo con una base acuosa o aceitosa añadiendo agentes espesantes y/o gelificantes idóneos. Las lociones pueden formularse sobre una base acuosa o aceitosa y llevarán en general uno o más agentes emulsionantes, estabi-
5 lizantes, dispersantes, agentes de suspensión, espesantes o colorantes. Las formulaciones idóneas para la administración tópica en la boca incluyen las pastillas en forma de rombos que contienen un principio activo en una base aromatizada, normalmente sucrosa y acacia o tragacanto; las pastillas que
10 contienen el ingrediente activo en una base inerte, por ejemplo gelatina y glicerina o sucrosa y acacia; y las lociones bucales que contiene el principio activo en un excipiente líquido idóneo.

Los compuestos de la presente invención pueden formu-
15 larse para la administración en forma de supositorios. En primer lugar se funde una cera de bajo punto de fusión, por ejemplo una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao y después se dispersa en ella de modo homogéneo el principio activo, por ejemplo por agitación. A continuación
20 se vierte la mezcla homogénea fundida en moldes del volumen adecuado, se deja enfriar y solidificar.

Los compuestos de la presente invención pueden formu-
larse para la administración vaginal. Se conocen como ade-
cuados en la técnica los pesarios, tampones, cremas, geles,
25 pastas, espumas o pulverizadores que, además del principio activo, contienen excipientes idóneos.

Los compuestos de la presente invención pueden formu-
larse para la administración nasal. Las soluciones o suspen-

siones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, p.ej. con un cuentagotas, una pipeta o un nebulizador. Las formulaciones pueden suministrar en forma de dosis individual o multidosis. En el último caso de un
5 cuentagotas o pipeta, el uso puede efectuarse por parte del mismo paciente que se administra un volumen predeterminado adecuado de la solución o suspensión. En el caso del nebulizador, el uso puede realizarse p.ej. mediante una bomba pulverizadora que atomice una cantidad fija, calibrada.

10 Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración de tipo aerosol, en especial para el tracto respiratorio, incluida la administración intranasal. En general, el compuesto deberá tener un tamaño de partícula pequeño, p.ej. del orden de cinco (5) micras o
15 menos. Semejante tamaño de partícula puede obtenerse por medios ya conocidos de la técnica, por ejemplo por micronización. Se suministra el principio activo en un envase presurizado que contiene un propelente idóneo, por ejemplo un hidrocarburo clorofluorado (CFC), por ejemplo, el diclorodifluormetano, el triclorofluormetano o el diclorotetrafluor-
20 etano o dióxido de carbono u otro gas apropiado. De modo conveniente, el aerosol puede contener además un tensioactivo, por ejemplo la lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse mediante una válvula calibrada. Como alternativa,
25 los principios activos pueden suministrarse en forma de polvo seco, p.ej una mezcla pulverulenta que contiene el compuesto en una base polvo idónea, por ejemplo lactosa, almidón, derivados de almidón, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa y

polivinilpirrolidona (PVP). El excipiente pulverulento formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria, p.ej. en cápsulas o cartuchos p.ej. de gelatina o en envases tipo blíster, a
5 partir de los que se administrará el polvo mediante un inhalador.

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

25 Las formulaciones idóneas junto con los vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticos se describen en el manual Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 1995, coordinado por E.W. Martin, Mack Publishing Company, 19^a

edición, Easton, Pennsylvania. Un científico experto en formulaciones podrá modificar las formulaciones dentro de las enseñanzas de la especificación para obtener numerosas formulaciones destinadas a una vía concreta de administración sin
5 por ello inestabilizar las composiciones de la presente invención ni comprometer su actividad terapéutica.

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

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" empleado en la descripción significa la cantidad requerida para reducir los síntomas de la enfermedad en un individuo. La
20 dosis deberá ajustarse a los factores individuales de cada caso particular. Tal dosis puede variar dentro de amplios límites, en función de numerosos factores, como son la severidad de la enfermedad a tratar, la edad y el estado general de salud del paciente, otros medicamentos que el
25 paciente esté tomando, la vía y la forma de administración y las preferencias y la experiencia del facultativo que atiende al paciente. Para la administración oral puede ser apropiada una dosis diaria de 0,01 a 1000 mg/kg de peso corporal al día

en régimen de monoterapia y/o de terapia de combinación. Una dosis diaria preferida se sitúa entre 0,1 y 500 mg/kg de peso corporal, especialmente entre 0,1 y 100 mg/kg de peso corporal y muy especialmente preferida entre 1,0 y 10 mg/kg de peso corporal al día. Por lo tanto, para la administración a una persona de 70 kg, la dosis podría situarse entre 7 mg y 0,7 g al día. La dosificación diaria puede administrarse en una sola dosis o toma o dividirse en varias subdosis, por ejemplo entre 1 y 5 subdosis al día. En general, el tratamiento se inicia con dosis pequeñas, inferiores a la dosis óptima del compuesto. A continuación se incrementa la dosis hasta alcanzar el efecto óptimo para el paciente individual. Los expertos en tratar enfermedades del tipo descrito aquí serán capaces, sin realizar experimentaciones innecesarias y en base a sus conocimientos y experiencia personal y considerando las enseñanzas de esta aplicación, de evaluar la cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad y paciente concretos.

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

pastilla, o puede ser el número apropiado de una cualquiera de estas en forma envasada.

Ejemplos

Ejemplo 1

5 2-(3-bromo-fenil)-3-(3-t-butil-fenilamino)-acrilato de etilo

Se disuelve el (3-bromo-fenil)-acetato de bencilo (1 g, 4,12 mmoles) en formiato de etilo (8 ml, 99 mmoles). Se añade hidruro sódico (del 60%, 660 mg, 16,5 mmoles). Después de
10 agitar durante una noche, se trata la mezcla con HCl acuoso 2 M. Se reparte entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase del acetato de etilo con agua, se lava con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra con vacío.

Se agita este material (0,65 g) y 3-t-butil-anilina
15 (0,37 ml, 2,48 mmoles) en 1 ml de etanol durante 18 horas. Se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash (elución de gradiente: acetato de etilo del 5 al 20 % en hexanos), obteniéndose el 2-(3-bromo-fenil)-3-(3-t-butil-fenilamino)-acrilato de etilo (0,5 mg). EM (ESI) = 402 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 2

3-(3-bromo-fenil)-7-tert-butil-1H-quinolin-4-ona

Al 2-(3-bromo-fenil)-3-(3-tert-butil-fenilamino)-acrilato de etilo (151 mg, 0,388 mmoles) se le añaden 10 g de ácido polifosfórico. Se calienta la mezcla resultante a 140°C
25 durante 90 minutos. Se le añaden 80 ml de agua. Se agita la mezcla durante 40 minutos. Se filtra el precipitado resultante, se lava con agua y se seca con aire durante 3 días,

obteniéndose la 3-(3-bromo-fenil)-7-tert-butil-1H-quinolin-4-ona (123 mg, 0,345 mmoles). EM (ESI) = 356 (M+H)⁺.

Ejemplo 3

7-tert-butil-3-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-quinolin-4-ona

En un matraz se introducen la 3-(3-bromo-fenil)-7-tert-butil-1H-quinolin-4-ona (119 mg, 0,334 mmoles), bis(pinacolato)diboro (102 mg, 0,401 mmoles) y acetato potásico (98 mg, 1,0 mmoles) junto con 2 ml de DMSO y se sella. Se hace burbujear argón a través de la mezcla durante 1 minuto. Se añade el complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (8,0 mg, 0,0098 mmoles). Se hace burbujear argón a través de la mezcla durante un minuto y se sella el tapón herméticamente. Se calienta la mezcla resultante a 80°C durante 18 horas, después se reparte entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase de acetato de etilo con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash (elución de gradiente: acetato de etilo del 25 al 50 % en hexanos), obteniéndose 7-tert-butil-3-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-quinolin-4-ona (77 mg, 0,19 mmoles). EM (ESI) = 404,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 4

7-tert-butil-3-(3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-1H-quinolin-4-ona

Se calienta en el microondas a 170°C durante 12,5 minutos una solución de la 5-bromo-1-metil-3-[5-(morfolina-4-

carbonil)-piridin-2-ilamino]-1H-piridin-2-ona (19 mg, 0,050 mmoles), 7-tert-butil-3-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-1H-quinolin-4-ona (20 mg, 0,05 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (6,0 mg, 0,0052 mmoles) y
5 carbonato sódico (16 mg, 0,15 mmoles) en 2 ml 1,2-dimetoxietano y 1 ml de agua. Se reparte la mezcla resultante entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase del acetato de etilo con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía de capa
10 fina (CCF) preparativa (metanol al 5 % en diclorometano), obteniéndose la 7-tert-butil-3-(3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-1H-quinolin-4-ona (5,7 mg, 0,0085 mmoles). EM (ESI) = 590,1 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 5

2-(3-bromo-2-metil-fenil)-3-(3-dimetilamino-fenilamino)-acrilato de etilo

Se disuelve el (3-bromo-2-metil-fenil)-acetato de bencilo (421 mg, 1,32 mmoles) en formiato de etilo (2,5 ml, 31
20 mmoles). Se añade hidruro sódico (del 95%, 67 mg, 2,6 mmoles). Después de agitar durante 30 minutos, se trata con HCl acuoso 1M. Se reparte entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase del acetato de etilo con agua, se lava con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra
25 con vacío.

Se agita una porción de este material y N,N-dimetilbenceno-1,3-diamina (96 mg, 0,70 mmoles) en 1 ml de etanol durante 18 horas. Se concentra con vacío y se purifica por

cromatografía flash (elución de gradiente: acetato de etilo del 5 al 20 % en hexanos), obteniéndose el 2-(3-bromo-2-metil-fenil)-3-(3-dimetilamino-fenilamino)-acrilato de etilo (164 mg, 0,407 mmoles). EM (ESI) = 405,0 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 6.

3-(3-bromo-2-metil-fenil)-7-dimetilamino-1H-quinolin-4-ona

Al 2-(3-bromo-2-metil-fenil)-3-(3-dimetilamino-fenil-amino)-acrilato de etilo (100 mg, 0,248 mmoles) se le añaden
10 4 g de ácido polifosfórico. Se agita a 140°C durante 10 minutos. Se añaden 50 ml de agua y se agita la mezcla. Se filtra el precipitado resultante y se lava con agua. Se extrae el líquido filtrado con una solución de metanol al 10 % en diclorometano. Se seca la fase orgánica con sulfato mag-
15 nésico anhidro y se concentra con vacío. Se reúne el residuo resultante con el precipitado y se purifica por cromatografía flash (elución de gradiente: metanol del 2 al 5 % en diclorometano), obteniéndose la 3-(3-bromo-2-metil-fenil)-7-dimetilamino-1H-quinolin-4-ona (22 mg, 0,062 mmoles). EM
20 (ESI) = 357,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 7

1-metil-3-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona

25 Se disuelven la 5-bromo-1-metil-3-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1H-piridin-2-ona (1,00 g, 2,55 mmoles), el bis(pinacolato)diboro (1,94 g, 7,64 mmoles), el acetato potásico (750 mg, 7,64 mmoles), 2-(diciclohexilfos-

fino)-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenilo (121 mg, 0,254 mmoles) y bis(dibencilidenoacetona)paladio(0) (73 mg, 0,13 mmoles) en 15 ml de 1,4-dioxano desgasificado. Se conecta al vacío la parte superior del matraz y se rellena con argón, 5 veces. Se calienta a 110°C durante 3 horas. Se reparte entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase del acetato de etilo con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash (elución de gradiente: metanol del 2 al 8 % en diclorometano), obteniéndose la 1-metil-3-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona (0,798 g, 1,81 mmoles). EM (ESI) = 441,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 8

15 7-dimetilamino-3-(2-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-1H-quinolin-4-ona

A la metil-3-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona (27 mg, 0,062 mmoles), 3-(3-bromo-2-metil-fenil)-7-dimetilamino-1H-quinolin-4-ona (22 mg, 0,062 mmoles), fosfato potásico (26 mg, 0,12 mmoles), 2-(díciclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenilo (1,7 mg, 0,0036 mmoles) y bis(dibencilidenoacetona)paladio(0) (1,0 mg, 0,0018 mmoles) se les añaden 4 ml de una mezcla 1:3 desgasificada de agua/n-butanol. Se conecta al vacío la parte superior del matraz y se rellena con argón, 4 veces. Se calienta a 100°C durante 1 hora. Se reparte entre acetato de etilo y agua. Se lava la

fase del acetato de etilo con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por CCF preparativa (metanol al 5 % en diclorometano), obteniéndose la 7-dimetilamino-3-(2-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-1H-quinolin-4-ona (14 mg, 0,024 mmoles). EM (ESI) = 591,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 9

6-fluor-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

10 Se disuelve la 5-fluor-indan-1-ona (4,00 g, 26,6 mmoles) en 40 ml de diclorometano y 40 ml de ácido metanosulfónico. Se enfría a 0°C y se le añade azida sódica (3,46 g, 53,2 mmoles). Pasadas 2 horas se basifica la solución mediante la adición lenta de hidróxido sódico acuoso del 20 %. Se reparte la mezcla resultante entre diclorometano y agua. Se
15 seca la fase del diclorometano con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash (elución de gradiente: acetato de etilo del 50 al 100 % en hexanos), obteniéndose la 6-fluor-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-
20 1-ona (2,72 g, 16,5 mmoles). EM (ESI) = 166,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 10

6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

En un matraz se depositan la 6-fluor-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (1,56 g, 9,45 mmoles) y 25 ml de dietil-
25 amina al 33% en etanol y se sella. Se calienta a 150°C durante 7 horas. Se reparte la solución resultante entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase del acetato de etilo con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se concentra

con vacío y se purifica por cromatografía flash (elución con acetato de etilo), obteniéndose la 6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (787 mg, 4,14 mmoles). EM (ESI) = 191,1 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 11

2-(3-bromo-fenil)-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

En un matraz de tipo sellado se mezclan la 6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (762 mg, 4,01 mmoles),
10 yoduro cuproso (153 mg, 0,802 mmoles) y carbonato potásico (554 mg, 4,01 mmoles). Se añaden 6 ml de DMSO y 1,3-dibromobenceno (1,89 g, 8,01 mmoles). Se hace burbujear argón a través de la mezcla durante 2 minutos y se cierra el matraz herméticamente. Se calienta a 150°C durante 24 horas. Se
15 añade el yoduro cuproso (153 mg, 0,802 mmoles) y se calienta la mezcla a 150°C durante 24 horas más. Se diluye con diclorometano y se filtra a través de un lecho de Celite. Se reparte el líquido filtrado entre diclorometano e hidróxido amónico acuoso del 5 %. Se seca la fase del diclorometano con
20 sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash (elución de gradiente: acetato de etilo del 25 al 100 % en hexanos), obteniéndose la 2-(3-bromo-fenil)-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (939 mg, 2,72 mmoles). EM (ESI) = 345,0 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 12

6-dimetilamino-2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

En un matraz sellado se mezclan la 2-(3-bromo-fenil)-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (163 mg, 0,472 mmoles), bis(pinacolato)diboro (144 mg, 0,567 mmoles) y acetato potásico (138 mg, 1,42 mmoles) con 2 ml de DMSO. Se hace burbujear argón a través de la mezcla durante 1 minuto. Se añade el complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con diclorometano (12 mg, 0,015 mmoles). Se continúa el burbujeo de argón a través de la mezcla durante un minuto más y se cierra el matraz herméticamente. Se calienta a 80°C durante 18 horas. Se reparte entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase del acetato de etilo con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash (acetato de etilo al 30 % en hexanos), obteniéndose la 6-dimetilamino-2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (137 mg, 0,349 mmoles). EM (ESI) = 393,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 13

6-dimetilamino-2-(3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

En un microondas se calientan a 170°C durante 12,5 minutos la 5-bromo-1-metil-3-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1H-piridin-2-ona (67 mg, 0,17 mmoles), 6-dimetilamino-2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (67 mg, 0,17 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (20 mg, 0,017 mmoles) y carbonato sódico (54 mg, 0,51 mmoles) en 2 ml de 1,2-

dimetoxietano y 1 ml de agua. Se reparte la mezcla resultante entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase del acetato de etilo con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash (elución de gradiente: metanol del 2 al 5 % en diclorometano), obteniéndose la 6-dimetilamino-2-(3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (40 mg, 0,069 mmoles). EM (ESI) = 579,2 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 14

6-fluor-2H-isoquinolin-1-ona

Se disuelve la 6-fluor-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (149 mg, 0,903 mmoles) en 3 ml de 1,4-dioxano. Se hace burbujear argón a través de esta solución durante 1 minuto y se le añade la 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona (205 mg, 0,903 mmoles). Se calienta a 100°C durante 24 horas. Se reparte la mezcla resultante entre acetato de etilo e hidróxido sódico acuoso 1 M. Se lava la fase del acetato de etilo con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash (acetato de etilo al 50 % en hexanos), obteniéndose la 6-fluor-2H-isoquinolin-1-ona (54 mg, 0,33 mmoles). EM (ESI) = 164,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 15

6-dimetilamino-2H-isoquinolin-1-ona

25 En un tubo sellado se mezclan la 6-fluor-2H-isoquinolin-1-ona (54 mg, 0,33 mmoles) con 5 ml de dimetilamina al 33 % en etanol. Se calienta a 150°C durante 3,5 horas. Se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash (elu-

ción de gradiente: acetato de etilo del 50 al 100 % en hexanos), obteniéndose la 6-dimetilamino-2H-isoquinolin-1-ona (39 mg, 0,21 mmoles). EM (ESI) = 189,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 16

5 2-(3-bromo-fenil)-6-dimetilamino-2H-isoquinolin-1-ona

Se depositan en un matraz sellado 6-dimetilamino-2H-isoquinolin-1-ona (39 mg, 0,21 mmoles), yoduro cuproso (8,0 mg, 0,041 mmoles) y carbonato potásico (29 mg, 0,21 mmoles). Se añaden 3 ml de DMSO y 1,3-dibromobenceno (98 mg, 0,42
10 mmoles). Se hace burbujear argón a través de la mezcla durante 2 minutos y se cierra el matraz herméticamente. Se calienta a 150°C durante 5 horas. Se reparte la mezcla resultante entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se
15 concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash (acetato de etilo al 25 % en hexanos), obteniéndose la 2-(3-bromo-fenil)-6-dimetilamino-2H-isoquinolin-1-ona (45 mg, 0,13 mmoles). EM (ESI) = 345,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 17

20 6-dimetilamino-2-(3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona

A una mezcla de 1-metil-3-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-
25 2-il)-1H-piridin-2-ona (58 mg, 0,13 mmoles), 2-(3-bromo-fenil)-6-dimetilamino-2H-isoquinolin-1-ona (45 mg, 0,13 mmoles), fosfato potásico (56 mg, 0,26 mmoles), 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenilo

(3,7 mg, 0,0078 mmoles) y bis(dibencilidenoacetona)paladio(0) (2,2 mg, 0,0038 mmoles) se le añaden 4 ml de una mezcla 1:3 desgasificada de agua/n-butanol. Se conecta al vacío la parte superior del matraz y se rellena con argón, 4 veces. Se
5 calienta a 100°C durante 2 horas. Se reparte entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase del acetato de etilo con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por CCF preparativa (metanol al 5 % en diclorometano), obteniéndose la 6-dimetilamino-2-(3-{1-
10 metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona (45 mg, 0,078 mmoles). EM (ESI) = 577,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 18

1,3-dibromo-2-bromometil-benceno

15 Se disuelve el 2,6-dibromotolueno (2,50 g, 10,0 mmoles) en 20 ml de tetracloruro de carbono. Se añade la N-bromo-succinimida (1,87 g, 10,5 mmoles) y después el peróxido de benzoílo (73 mg, 0,30 mmoles). Se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 90 minutos. Se añaden 50 ml de éter
20 de petróleo. Se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose el 1,3-dibromo-2-bromometil-benceno (3,52 g, 10,7 mmoles). RMN-H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ = 4,83 (s, 3H), 7,02 (t, J = 8 Hz, 1H) y 7,55 (d, J = 8 Hz, 2H).

Ejemplo 19

25 acetato de 2,6-dibromo-bencilo

Al 1,3-dibromo-2-bromometil-benceno (3,35 g, 10,2 mmoles) se le añaden el acetato potásico (4,00 g, 40,8 mmoles) y 25 ml de N,N-dimetilformamida. Se calienta a 70°C

durante 20 minutos. Se reparte la mezcla resultante entre agua y acetato de etilo. Se lava la fase del acetato de etilo con agua, se lava con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash (elución de gradiente: acetato de etilo del 0 al 5 % en hexanos), obteniéndose el acetato de 2,6-dibromobencilo (1,92 g, 6,23 mmoles). RMN- H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 2,12 (s, 3H), 5,42 (s, 2H), 7,08 (t, J = 8 Hz, 1H) y 7,58 (d, J = 8 Hz, 2H).

10 Ejemplo 20

acetato de 2-bromo-6-(6-dimetilamino-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-bencilo

En un matraz sellado se mezclan la 6-dimetilamino-2H-isoquinolin-1-ona (50 mg, 0,27 mmoles), el acetato de 2,6-dibromo-bencilo (164 mg, 532 mmoles), yoduro cuproso (10 mg, 0,053 mmoles) y carbonato potásico (37 mg, 0,27 mmoles). Se añaden 3 ml de DMSO. Se hace burbujear argón a través de la mezcla durante 2 minutos y se cierra el tapón herméticamente. Se calienta a 150°C durante 5 horas. Se reparte la mezcla resultante entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash (elución de gradiente: acetato de etilo del 30 al 40 % en hexanos), obteniéndose el acetato de 2-bromo-6-(6-dimetilamino-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-bencilo (48 mg, 0,12 mmoles). EM (ESI) = 417,0 (M+H) $^+$.

Ejemplo 21

acetato de 2-(6-dimetilamino-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-6-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-bencilo

- 5 A una mezcla de 1-metil-3-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona (43 mg, 0,097 mmoles), acetato de 2-bromo-6-(6-dimetilamino-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-bencilo (40 mg, 0,097 mmoles), fosfato potásico (41 mg, 0,19 mmoles),
10 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenilo (2,7 mg, 0,0057 mmoles) y bis(dibencilidenoacetona)paladio(0) (1,6 mg, 0,0028 mmoles) se le añaden 4 ml de una mezcla 1:3 desgasificada de agua/n-butanol. Se conecta al vacío la parte superior del matraz y se rellena con argón, 4 veces. Se
15 calienta a 100°C durante 110 minutos. Se reparte entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase del acetato de etilo con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash (elución de gradiente: metanol del 2 al 5 % en diclorometano),
20 obteniéndose el acetato de 2-(6-dimetilamino-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-6-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-bencilo (33 mg, 0,051 mmoles). EM (ESI) = 649,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 22

- 25 6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona

A una mezcla del acetato de 2-(6-dimetilamino-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-6-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-bencilo (29 mg, 0,045 mmoles) en 2 ml de tetrahidrofurano, 1 ml de metanol y 1 ml de agua se le añade una solución acuosa 1 M de hidróxido de litio (0,13 ml, 0,13 mmoles). Después de agitar durante 18 horas, se reparte entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase del acetato de etilo con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por CCF preparativa (metanol al 5 % en diclorometano), obteniéndose la 6-dimetilamino-2-(2-hidroxiometil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona (20 mg, 0,033 mmoles). EM (ESI) = 607,2 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 23

2-(3-bromo-2-metil-fenil)-6-dimetilamino-2H-isoquinolin-1-ona

En un matraz sellado se mezclan la 6-dimetilamino-2H-isoquinolin-1-ona (50 mg, 0,27 mmoles), yoduro cuproso (10 mg, 0,053 mmoles) y carbonato potásico (37 mg, 0,27 mmoles). Se añaden 3 ml de DMSO y 2,6-dibromotolueno (133 mg, 0,532 mmoles). Se hace burbujear argón a través de la mezcla durante 2 minutos y se cierra el tapón herméticamente. Se calienta a 150°C durante 5 horas. Se reparte la mezcla resultante entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash (acetato de etilo al 30 % en hexanos), obteniéndose la 2-(3-

bromo-2-metil-fenil)-6-dimetilamino-2H-isoquinolin-1-ona (43 mg, 0,12 mmoles). EM (ESI) = 357 (M+H)⁺.

Ejemplo 24

6-dimetilamino-2-(2-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona

A una mezcla de 1-metil-3-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona (69 mg, 0,16 mmoles), 2-(3-bromo-2-metil-fenil)-6-dimetilamino-2H-isoquinolin-1-ona (36 mg, 0,10 mmoles), fosfato potásico (43 mg, 0,20 mmoles), 2-(dici-clohexilfosfino)-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenilo (2,9 mg, 0,0061 mmoles) y bis(dibencilidenoacetona)paladio(0) (1,7 mg, 0,0030 mmoles) se le añaden 4 ml de una mezcla 1:3 desgasi-
ficada de agua/n-butanol. Se conecta al vacío la parte superior del matraz y se rellena con argón, 4 veces. Se calienta a 100°C durante 110 minutos. Se reparte entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase del acetato de etilo con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash (elución de gradiente: metanol del 2 al 10 % en diclorometano), obteniéndose la 6-dimetilamino-2-(2-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona (46 mg, 0,078 mmoles). EM (ESI) = 591,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 25

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

En un matraz sellado se mezclan la 6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (150 mg, 0,789 mmoles), yoduro cuproso (30 mg, 0,16 mmoles) y carbonato potásico (109 mg, 0,789 mmoles). Se les añaden 3 ml de DMSO y 2,6-dibromo-
5 tolueno (395 mg, 1,58 mmoles). Se hace burbujear argón a través de la mezcla durante 2 minutos y se cierra el tapón herméticamente. Se calienta a 150°C durante 24 horas. Se añade el yoduro cuproso (30 mg, 0,16 mmoles) y se calienta la mezcla a 150°C durante 24 horas más. Se diluye con
10 diclorometano y se filtra a través de un lecho de Celite. Se reparte el líquido filtrado entre diclorometano e hidróxido amónico acuoso del 5 %. Se lava la capa del diclorometano con salmuera. Se reúnen las fases acuosas, se lavan con diclorometano. Se reúnen las fases de diclorometano, se secan con
15 sulfato magnésico anhidro, se concentran con vacío y se purifican por cromatografía flash (elución de gradiente: acetato de etilo del 25 al 50 % en hexanos), obteniéndose la 2-(3-bromo-2-metil-fenil)-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (181 mg, 0,504 mmoles). EM (ESI) = 361,1 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 26

6-dimetilamino-2-(2-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

A una mezcla de 1-metil-3-[5-(morfolina-4-carbonil)-
25 piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona (77 mg, 0,18 mmoles), 2-(3-bromo-2-metil-fenil)-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (63 mg, 0,18 mmoles), fosfato potásico (74 mg, 0,35 mmoles),

2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenilo
(5,0 mg, 0,010 mmoles) y bis(dibencilidenoacetona)paladio(0)
(3,0 mg, 0,0052 mmoles) se le añaden 4 ml de una mezcla 1:3
desgasificada de agua/n-butanol. Se conecta al vacío la parte
5 superior del matraz y se rellena con argón, 4 veces. Se ca-
lienta a 100°C durante 110 minutos. Se reparte entre acetato
de etilo y agua. Se lava la fase del acetato de etilo con
salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se concentra
con vacío y se purifica por cromatografía flash (elución de
10 gradiente: metanol del 2 al 5 % en diclorometano), obtenién-
dose 6-dimetilamino-2-(2-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-
carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-
fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (33 mg, 0,056 mmo-
les). EM (ESI) = 593,3 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 27

acetato de 2-bromo-6-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-
1H-isoquinolin-2-il)-bencilo

En un matraz sellado se depositan 6-dimetilamino-3,4-
dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (150 mg, 0,789 mmoles), acetato
20 de 2,6-dibromo-bencilo (487 mg, 1,58 mmoles), yoduro cuproso
(30 mg, 0,16 mmoles) y carbonato potásico (109 mg, 0,789
mmoles). Se les añaden 3 ml de DMSO. Se hace burbujear argón
a través de la mezcla durante 2 minutos y se cierra el tapón
herméticamente. Se calienta a 150°C durante 24 horas. Se
25 añade el yoduro cuproso (30 mg, 0,16 mmoles) y se calienta la
mezcla a 150°C durante 24 horas más. Se diluye con dicloro-
metano y se filtra a través de un lecho de Celite. Se reparte
el líquido filtrado entre diclorometano e hidróxido amónico

acuoso del 5 %. Se seca la fase del diclorometano con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash (elución de gradiente: acetato de etilo del 25 al 50 % en hexanos), obteniéndose el acetato de 2-bromo-6-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-bencilo (93 mg, 0,22 mmoles). EM (ESI) = 417,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 28

6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

A una mezcla de 1-metil-3-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona (60 mg, 0,14 mmoles), acetato de 2-bromo-6-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-bencilo (46 mg, 0,11 mmoles), fosfato potásico (47 mg, 0,22 mmoles), 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-*i*-propil-1,1'-bifenilo (3,1 mg, 0,0065 mmoles) y bis(dibencilidenoacetona)paladio(0) (1,9 mg, 0,0033 mmoles) se le añaden 4 ml de una mezcla 1:3 desgasificada de agua/*n*-butanol. Se conecta al vacío la parte superior del matraz y se rellena con argón, 4 veces. Se calienta a 100°C durante 110 minutos. Se reparte entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase del acetato de etilo con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra con vacío. Se disuelve en 2 ml de tetrahydrofurano, 1 ml de metanol y 1 ml de agua. Se añade una solución acuosa 1 M de hidróxido de litio (0,33 ml, 0,33 mmoles). Después de agitar durante 18 horas se reparte la mezcla resultante entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase del

110

acetato de etilo con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash (elución de gradiente: metanol del 2 al 5 % en diclorometano), obteniéndose la 6-dimetilamino-2-(2-hidroxi-
5 metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (36 mg, 0,059 mmoles). EM (ESI) = 609,1 (M+H)⁺.

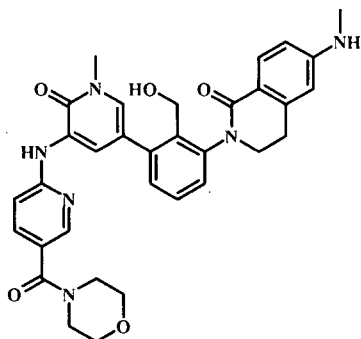
Ejemplo 29

10 acetato de 2-bromo-6-(6-metilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-bencilo

A una solución del acetato de 2-bromo-6-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-bencilo (224 mg, 0,482 mmoles) en 5 ml de 1,4-dioxano se le añade la 2,3-
15 dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona (109 mg, 0,48 mmoles). Después de agitar durante 4 horas se reparte entre acetato de etilo y una solución acuosa 1M de NaOH. Se lava la fase orgánica con agua, se lava con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por
20 cromatografía flash (elución de gradiente: acetato de etilo del 40 al 50 % en hexanos), obteniéndose el acetato de 2-bromo-6-(6-metilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-bencilo (93 mg, 0,23 mmoles). EM (ESI) = 404,8 (M+H)⁺.

11

Ejemplo 30



2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbo-
nil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fe-
5 nil)-6-metilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

A una mezcla de 1-metil-3-[5-(morfolina-4-carbonil)-
piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-
2-il)-1H-piridin-2-ona (96 mg, 0,22 mmoles), acetato de 2-
bromo-6-(6-metilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-
10 bencilo (88 mg, 0,22 mmoles), fosfato potásico (46 mg, 0,22
mmoles), 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-
bifenilo (6,2 mg, 0,013 mmoles) y bis(dibencilidenoacetona)-
paladio(0) (3,7 mg, 0,0064 mmoles) se le añaden 4 ml de una
mezcla 1:3 desgasificada de agua/n-butanol. Se conecta al
15 vacío la parte superior del matraz y se rellena con argón, 4
veces. Se calienta a 100°C durante 2 horas. Se reparte entre
acetato de etilo y agua. Se lava la fase del acetato de etilo
con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro y se
concentra con vacío. Se disuelve en 2 ml de tetrahidrofurano,
20 1 ml de metanol y 1 ml de agua. Se le añade una solución
acuosa 1 M de hidróxido de litio (0,65 ml, 0,65 mmoles).
Después de agitar durante 18 horas se reparte la mezcla re-
sultante entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase del

acetato de etilo con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por CCF preparativa (metanol al 5 % en diclorometano), obteniéndose la 2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-6-metilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (43 mg, 0,072 mmoles). EM (ESI) = 595 (M+H)⁺.

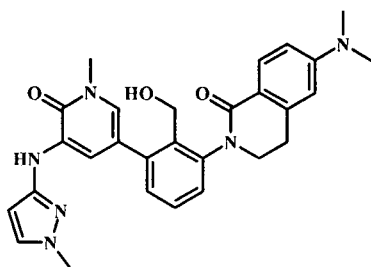
Ejemplo 31

acetato de 2-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencilo

A una mezcla de acetato de 2-bromo-6-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-bencilo (422 mg, 1,01 mmoles), bis(pinacolato)diboro (308 mg, 1,21 mmoles) y acetato potásico (298 mg, 3,03 mmoles) en un tubo sellado se le añaden 5 ml de sulfóxido de dimetilo. Se hace burbujear argón a través de esta mezcla durante 3 minutos. Se añade el complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (25 mg, 0,030 mmoles). Se continúa el burbujeo de argón a través de la mezcla durante un minuto más y se cierra el tapón herméticamente. Se calienta a 80°C durante 18 horas. Se reparte entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase del acetato de etilo con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash (elución de gradiente: acetato de etilo del 30 al 50 % en hexanos), obteniéndose el acetato de 2-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-

(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencilo (251 mg, 0,541 mmoles). EM (ESI) = 487,2 (M+Na)⁺.

Ejemplo 32



5 6-dimetilamino-2-{2-hidroxi-3-[1-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

Se disuelven la 5-bromo-1-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1H-piridin-2-ona (35 mg, 0,13 mmoles), el acetato
10 de 2-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencilo (58 mg, 0,13 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (14 mg, 0,012 mmoles) y carbonato sódico (40 mg, 0,38 mmoles) en 2 ml de 1,2-dimetoxietano y 1 ml de agua. Se calienta la solución
15 en el microondas a 120°C durante 30 minutos. Se reparte entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra con vacío. Se disuelve en 3 ml de tetrahidrofurano, 1,5 ml de metanol y 1,5 ml de agua. Se añade una solución acuosa 1 M de
20 hidróxido de litio (0,38 ml, 0,38 mmoles). Se agita durante 3 horas. Se reparte entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por CCF preparativa (metanol al 5 % en diclorometano), obteniéndose la 6-

dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (39 mg, 0,078 mmoles). EM (ESI) = 499,2 (M+H)⁺.

5 Ejemplo 33

1-metil-4-(6-nitro-piridin-3-il)-piperazina

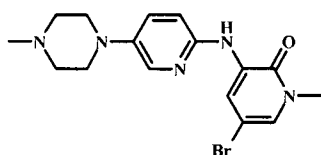
A la 5-bromo-2-nitro-piridina (2,00 g, 9,85 mmoles) en 10 ml de sulfóxido de dimetilo se le añaden el carbonato potásico (2,72 g, 19,7 mmoles), 1-metilpiperazina (1,64 ml, 10 14,8 mmoles) y el yoduro de tetrabutilamonio (36 mg, 0,097 mmoles) y se calientan a 120°C durante 18 horas. Se acidifica la mezcla con HCl acuoso 1M y se reparte entre diclorometano y agua. Se basifica la fase acuosa con carbonato sódico acuoso 2 M y se extrae con diclorometano. Se seca la fase 15 orgánica con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se tritura con agua, obteniéndose la 1-metil-4-(6-nitro-piridin-3-il)-piperazina (1,82 g, 8,19 mmoles). EM (ESI) = 223,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 34

20 5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamina

Se agita la 1-metil-4-(6-nitro-piridin-3-il)-piperazina (1,748 g, 7,865 mmoles) en 30 ml de metanol con 175 mg paladio al 10 % sobre carbón en atmósfera de hidrógeno gas durante 5 horas. Se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose la 5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamina 25 (1,485 g, 7,724 mmoles). EM (ESI) = 193,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 35

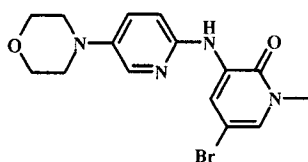


5-bromo-1-metil-3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-1H-piridin-2-ona

5 A una mezcla de 5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamina (1,06 g, 5,53 mmoles), 3,5-dibromo-1-metil-1H-piridin-2-ona (1,23 g, 4,61 mmoles), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (400 mg, 0,691 mmoles) y carbonato de cesio (4,50 g, 13,8 mmoles) se le añaden 45 ml de 1,4-dioxano y

10 tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (422 mg, 0,461 mmoles). Se calienta con un baño de aceite a 120°C durante 6 horas en atmósfera de argón. Se reparte entre acetato de etilo y una solución acuosa diluida de bicarbonato sódico. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash (elución de gradiente: metanol del 2 al 5 % en diclorometano), obteniéndose la 5-bromo-1-metil-3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-1H-piridin-2-ona (484 mg, 1,28 mmoles). EM (ESI) = 380,0 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 36



5-bromo-1-metil-3-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-1H-piridin-2-ona

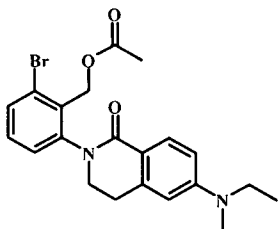
Se obtiene este compuesto de modo similar al descrito para la 5-bromo-1-metil-3-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-1H-piridin-2-ona. EM (ESI) = 365,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 37

5 6-(etil-metil-amino)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

Se depositan en un tubo sellado la 6-fluor-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (2,00 g, 12,1 mmoles) y la N-etilmetilamina (4,0 ml, 47 mmoles). Se calienta a 150°C durante 24 horas. Se concentra con vacío y se purifica por cromatografía
10 flash (elución con acetato de etilo), obteniéndose la 6-(etil-metil-amino)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (2,10 g, 10,3 mmoles). EM (ESI) = 205,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 38



15 acetato de 2-bromo-6-[6-(etil-metil-amino)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-bencilo

En un matraz sellado se depositan la 6-(etil-metil-amino)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (2,07 g, 10,1 mmoles), acetato de 2,6-dibromo-bencilo (6,25, 20,3 mmoles),
20 yoduro cuproso (386 mg, 2,03 mmoles) y carbonato potásico (1,40, 10,1 mmoles). Se añaden 30 ml de DMSO. Se hace burbujear argón a través de la mezcla durante 3 minutos y se cierra el tapón herméticamente. Se calienta a 150°C durante 24 horas. Se añade el yoduro cuproso (386 mg, 2,03 mmoles) y
25 se calienta la mezcla a 150°C durante 24 horas más. Se diluye

con 300 ml de acetato de etilo y 300 ml de agua. Después de agitar durante 20 minutos se filtra a través de un lecho de Celite. Se separan las fases. Se seca la fase de acetato de etilo con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash (elución de gradiente: acetato de etilo del 25 al 50 % en hexanos), obteniéndose el acetato de 2-bromo-6-[6-(etil-metil-amino)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-bencilo (1,21 g, 2,81 mmoles). EM (ESI) = 433,0 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 39

5-bromo-1-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1H-piridin-2-ona

Se depositan en un vial sellado la 3,5-dibromo-1-metil-1H-piridin-2-ona (469 mg, 1,76 mmoles), 1-metil-1H-pirazol-3-ilamina (205 mg, 2,11 mmoles), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (80 mg, 0,087 mmoles), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (82 mg, 0,13 mmoles), carbonato de cesio (801 mg, 2,46 mmoles) y 10 ml de tolueno. Se calienta a 130°C durante 18 horas. Se vierte la mezcla resultante sobre 50 ml de agua. Se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase de acetato de etilo con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se filtra, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash (eluyendo con acetato de etilo/hexanos), obteniéndose la 5-bromo-1-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-1H-piridin-2-ona (271 mg, 0,957 mmoles). EM (ESI) = 284,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 40

acetato de 2-(6-dimetilamino-1-oxo-1H-isoquinolin-2-

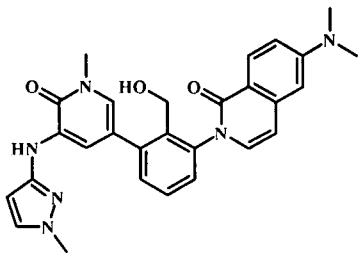
MB

il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencilo

En un tubo sellado a una mezcla del acetato de 2-bromo-
6-(6-dimetilamino-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-bencilo (420 mg,
1,01 mmoles), bis(pinacolato)diboro (308 mg, 1,21 mmoles) y
5 acetato potásico (298 mg, 3,03 mmoles) se le añaden 5 ml de
sulfóxido de dimetilo. Se hace burbujear argón a través de
esta mezcla durante 3 minutos. Se añade un complejo de [1,1'-
bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) con dicloro-
metano (25 mg, 0,030 mmoles). Se continúa el burbujeo de
10 argón a través de la mezcla durante un minuto más y se cierra
el tapón herméticamente. Se calienta a 80°C durante 18 horas.
Se reparte entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase del
acetato de etilo con salmuera, se seca con sulfato magnésico
anhidro, se concentra con vacío y se purifica por cromato-
15 grafía flash (elución de gradiente: acetato de etilo del 25
al 50 % en hexanos), obteniéndose el acetato de 2-(6-dimetil-
amino-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-
[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencilo (183 mg, 0,396 mmoles). EM
(ESI) = 463,1 (M+H)⁺.

20

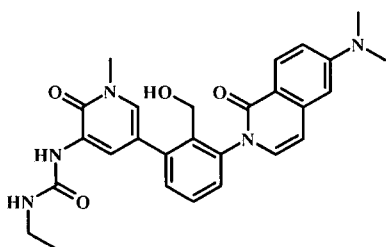
Ejemplo 41



6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(1-metil-
1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil)-
2H-isoquinolin-1-ona

Se disuelven la 5-bromo-1-metil-3-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1H-piridin-2-ona (47 mg, 0,17 mmoles), el acetato de 2-(6-dimetilamino-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencilo (77 mg, 0,17 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (19 mg, 0,016 mmoles) y carbonato sódico (53 mg, 0,50 mmoles) en 2 ml de 1,2-dimetoxietano y 1 ml de agua. En un microondas se calienta a 120°C durante 30 minutos. Se reparte entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase orgánica con salmuera, se
10 seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra con vacío. Se disuelve en 3 ml de tetrahidrofurano, 1,5 ml de metanol y 1,5 ml de agua. Se añade una solución acuosa 1 M de hidróxido de litio (0,5 ml, 0,5 mmoles). Se agita durante 3 horas. Se reparte entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se
15 concentra con vacío y se purifica por CCF preparativa (elución con metanol al 5 % en diclorometano), obteniéndose la 6-dimetilamino-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-2H-
20 isoquinolin-1-ona (37 mg, 0,075 mmoles). EM (ESI) = 497,1 (M+H)⁺.

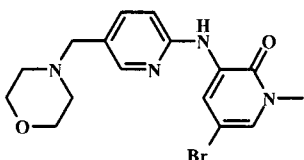
Ejemplo 42



1-{5-[3-(6-dimetilamino-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il}-3-etil-urea

A una mezcla de 1-etil-3-[1-metil-2-oxo-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidro-piridin-3-il]-urea (50 mg, 0,16 mmoles), acetato de 2-bromo-6-(6-dimetilamino-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-bencilo (65 mg, 0,16 mmoles), fosfato potásico (66 mg, 0,31 mmoles), 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenilo (4,4 mg, 0,0092 mmoles) y bis(dibencilidenoacetona)paladio(0) (2,6 mg, 0,0045 mmoles) se le añaden 4 ml de una mezcla 1:3 desgasificada de agua/n-butanol. Se conecta al vacío la parte superior del matraz y se rellena con argón, 4 veces. Se calienta a 100°C durante 2 horas. Se reparte entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase del acetato de etilo con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra con vacío. Se disuelve en 2 ml de tetrahidrofurano, 1 ml de metanol y 1 ml de agua. Se añade una solución acuosa 1 M de hidróxido de litio (0,47 ml, 0,47 mmoles). Después de agitar durante 3 horas, se reparte la mezcla resultante entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase del acetato de etilo con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por CCF preparativa (metanol al 5 % en diclorometano), obteniéndose la 1-{5-[3-(6-dimetilamino-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il}-3-etil-urea (33 mg, 0,068 mmoles). EM (ESI) = 488,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 43



5-bromo-1-metil-3-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-il-amino)-1H-piridin-2-ona

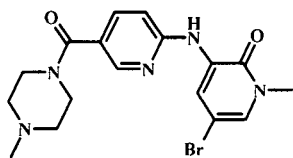
Se disuelve la 5-bromo-1-metil-3-[5-(morfolina-4-carbo-
5 nil)-piridin-2-ilamino]-1H-piridin-2-ona (2,3 g, 5,9 mmoles)
en 30 ml tetrahidrofurano. Se añade un complejo de borano-
tetrahidrofurano (2,5 g, 29 mmoles). Después de agitar
durante 18 horas, se concentra con vacío. Se añade etanol. Se
calienta a reflujo durante una hora. Se concentra con vacío y
10 se purifica por cromatografía flash, obteniéndose la 5-bromo-
1-metil-3-(5-morfolin-4-ilmetil-piridin-2-ilamino)-1H-piri-
din-2-ona (500 mg, 1,32 mmoles). EM (ESI) = 381,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 44

(6-cloro-piridin-3-il)-(4-metil-piperazin-1-il)-meta-
15 nona

A una solución del ácido 6-cloro-nicotínico (3,00 g,
19,0 mmoles) en 30 ml dimetilformamida se le añaden el hexa-
fluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio
(10,9 g, 20,9 mmoles), 1-metilpiperazina (2,30 g, 22,1
20 mmoles) y trietilamina (2,18 g, 21,5 mmoles). Después de
agitar durante 18 horas, se reparte entre acetato de etilo y
agua. Se seca la fase de acetato de etilo con sulfato sódico
anhidro, se concentra con vacío y se purifica por cromato-
grafía flash (elución con metanol al 3 % en diclorometano),
25 obteniéndose la (6-cloro-piridin-3-il)-(4-metil-piperazin-1-
il)-metanona (2,50 g, 9,33 mmoles).

Ejemplo 45



5-bromo-1-metil-3-[5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-
piridin-2-ilamino]-1H-piridin-2-ona

5 A una solución de (6-cloro-piridin-3-il)-(4-metil-pipe-
razin-1-il)-metanona (2,00 g, 7,46 mmoles) en 10 ml de dime-
tilformamida se le añade la 3-amino-5-bromo-1-metil-1H-piri-
din-2-ona (1,80 g, 8,95 mmoles) y hidruro sódico (537 mg,
22,4 mmoles). Después de agitar durante 18 horas, se trata
10 con agua. Se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase del
acetato de etilo con sulfato sódico anhidro, se concentra con
vacío y se purifica por cromatografía flash (elución de
gradiente: metanol del 0 al 5 % en diclorometano), obtenién-
dose la 5-bromo-1-metil-3-[5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-
15 piridin-2-ilamino]-1H-piridin-2-ona (900 mg, 1,94 mmoles). EM
(ESI) = 406,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 56

6-cloro-piridazin-3-ilamina

Se disuelve la 3,6-dicloro-piridazina (7,5 g, 50,35
20 mmoles) en amoníaco etanólico (100 ml) y se calienta (a
130°C) durante una noche en un reactor de presión. Se evapora
el etanol a presión reducida y se purifica el material en
bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (230-
400 mesh) empleando EtOAc/hexano (6:4), obteniéndose el
25 compuesto epigrafiado (4 g, 61 %) en forma de sólido.

Ejemplo 57

4-bromo-6-cloro-piridazin-3-ilamina

A una solución de 6-cloro-piridazin-3-ilamina (4 g, 31 mmoles) en metanol (60 ml) se le añade el NaHCO₃ (5,2 g, 62 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 30 minutos y después se le añade por goteo el Br₂ (4,9 g, 31 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante resultante a t.amb. durante 16 h más. Una vez finalizada la reacción, se concentra la mezcla reaccionante a presión reducida, se purifica el material en bruto por cromatografía a través de gel de sílice (100-200 mesh) empleando EtOAc/hexano (8:2), obteniéndose la 4-bromo-6-cloro-piridazin-3-ilamina (2,3 g, 36 %) en forma de sólido.

Ejemplo 58

15 4-bromo-6-cloro-2H-piridazin-3-ona

A una solución enfriada (0-5°C) de NaNO₂ (1 g, 13,20 mmoles) en H₂SO₄ conc. (15 ml) se le añade la 4-bromo-6-cloro-piridazin-3-ilamina (2,3 g, 11 mmoles) en 50 ml de ácido acético. Se agita la mezcla reaccionante a 20°C durante 1 h, después se le añade agua (75 ml) y se continúa la agitación a t.amb. durante 5 h. Se extrae la mezcla reaccionante con EtOAc, se seca con Na₂SO₄, se concentra a presión reducida y se purifica el material en bruto por cromatografía a través de gel de sílice (100-200 mesh) empleando EtOAc/hexano (8:2), obteniéndose el compuesto 4 (2,2 g, 95 %) en forma de sólido amarillento.

Ejemplo 59

4-bromo-6-cloro-2-metil-2H-piridazina-3-ona

Se disuelve la 4-bromo-6-cloro-2H-piridazin-3-ona (5,02 g, 23,97 mmoles) en 40 ml de dimetilformamida. Se le añade el carbonato de cesio (9,37 g, 28,76 mmoles). Pasados 5 min, se añade por goteo el yodometano (5,103 g, 35,95 mmoles) durante 5 20 min. Se agita la mezcla reaccionante 3 horas a temperatura ambiente. Se filtra el precipitado, se concentra el líquido filtrado y se trata el residuo resultante con 20 ml de diclorometano. Se filtra de nuevo el material insoluble y se lava con diclorometano. Se concentra el líquido filtrado con 10 vacío, obteniéndose la 4-bromo-6-cloro-2-metil-2H-piridazina-3-ona (5,223 g, 23,37 mmoles). EM (ESI) = 224,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 60

6-cloro-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-2H-piridazin-3-ona

15 Se disuelve la 1-metil-1H-pirazol-3-amina (806 mg, 8,3 mmoles) en 40 ml de dioxano. Se le añade el tert-butóxido potásico (1,793 g, 15,98 mmoles). Finalmente se añade la 4-bromo-6-cloro-2-metil-2H-piridazina-3-ona (1,7 g, 7,61 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 20 horas. Se trasvasa la mezcla reaccionante a un matraz erlenmeyer de 150 ml y se acidifica con 15 ml de una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico, se trata con una solución saturada de bicarbonato sódico hasta que el pH se sitúa en 8. Se extrae dos veces con 100 ml de diclorometano cada vez; y 25 se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose 1,5 g de un sólido ligeramente anaranjado. Se tritura este material en bruto con una mezcla de diclorometano y hexano. Se filtra la suspensión y

se seca con alto vacío la torta resultante del filtro, obteniéndose la 6-cloro-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-2H-piridazin-3-ona (967 mg, 4,03 mmoles). EM (ESI) = 240,0 (M+H)⁺.

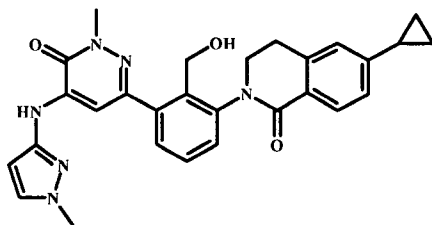
5 Ejemplo 61

acetato de 2-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-[1-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-bencilo

Se tratan la 6-cloro-2-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-2H-piridazin-3-ona (0,09 g, 0,376 mmoles), el acetato de 2-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-(4,4,5,-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencilo (0,191 g, 0,414 mmoles) y el carbonato de cesio (0,428 g, 1,31 mmoles) con una solución desgasificada de 2 ml de dioxano/0,2 ml de agua. Después de 5 min de agitación se añade un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropalladio (II) (0,031 g, 0,038 mmoles) y en un microondas se calienta a 135°C durante 30 min. Se filtra la mezcla reaccionante a través de celulosa, se lava con 10 ml de dioxano y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (elución de gradiente: metanol del 0 al 10 % en diclorometano durante 20 min), obteniéndose un acetato de 2-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-[1-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-bencilo en bruto (0,200 g, 0,371 mmoles). EM (ESI) = 540,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 62

5



6-ciclopopil-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino-6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-3-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

10 Se disuelve el acetato de 2-(6-ciclopopil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-[1-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-bencilo (0,200 g, 0,371 mmoles) en 2 ml de tetrahidrofurano, 1 ml de agua y 1 ml de metanol. Se añade una solución acuosa 1 M de
15 hidróxido de litio (1,1 ml, 1,11 mmoles) y se agita a temperatura ambiente durante varias horas. Se extrae con diclorometano/solución de cloruro amónico y se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía a través
20 de gel de sílice (elución de gradiente: metanol del 0 al 10 % en diclorometano durante 20 min), obteniéndose la 6-ciclopopil-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino-6-oxo-1,6-dihidro-piridazina-3-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (0,087 g, 0,175 mmoles). EM (ESI) =
25 597,2 (M+H)⁺.

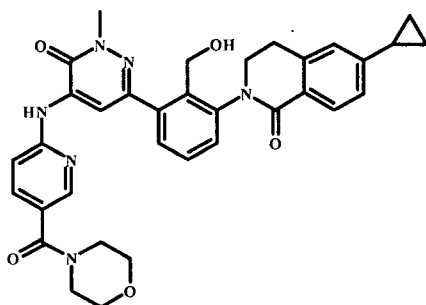
Ejemplo 63

acetato de 2-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-bencilo

5 Se tratan la 6-cloro-2-metil-4-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-2H-piridazin-3-ona (0,070 g, 0,2 mmoles), el acetato de 2-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-(4,4,5,-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencilo (0,102 g, 0,221 mmoles) y el carbonato de cesio
10 (0,228 g, 0,7 mmoles) con una solución desgasificada de 1 ml de dioxano/0,1 ml de agua. Después de agitar durante 5 min se añade un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,016 g, 0,02 mmoles) y en el microondas se calienta la mezcla a 135°C durante 30 min. Se filtra la
15 mezcla reaccionante a través de celulosa; se lava con 5 ml de dioxano y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (elución de gradiente: metanol del 0 al 10 % en diclorometano durante 20 min), obteniéndose el acetato de 2-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbo-
20 nil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-bencilo en bruto (0,121 g, 0,187 mmoles). EM (ESI) = 671,1 (M+Na)⁺.

Ejemplo 64

5



6-ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfo-
lina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-1,6-dihidro-piridazin-
10 3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

Se disuelve el acetato de 2-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-
dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-
carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-
il}-bencilo (0,121 g, 0,187 mmoles) en 2 ml de tetrahidrofufu-
15 rano, 1 ml de agua y 1 ml de metanol. Se añade una solución
acuosa 1 M de hidróxido de litio (0,560 ml, 0,561 mmoles) y
se agita a temperatura ambiente durante varias horas. Se
extrae con diclorometano/una solución de cloruro amónico y se
lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato
20 sódico, se filtra y se concentra. Se purifica el residuo por
cromatografía a través de gel de sílice (elución de gradien-
te: metanol del 0 al 10 % en diclorometano durante 20 min),
obteniéndose la 6-ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-
[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-1,6-dihidro-
25 piridazin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona
(0,070 g, 0,115 mmoles). EM (ESI) = 607,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 65

4-isopropenil-2-metil-benzoato de metilo

Se tratan el 4-bromo-2-metil-benzoato de metilo (4 g, 17,46 mmoles), el isopropenilboronato de pinacolilo (3,228 g, 19,21 mmoles) y el carbonato de cesio (19,913 g, 61,11 mmoles) con una solución desgasificada de 15 ml de dioxano/5 ml de agua. Después de agitar durante 5 minutos se añade un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (0,718 g, 0,873 mmoles) y en un microondas se calienta a 120°C durante 40 min. Se filtra la mezcla reaccionante a través de celulosa; se lava con 20 ml de dioxano y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de 120 g de gel de sílice (elución de gradiente: acetato de etilo del 0 al 50 % en hexano durante 50 min), obteniéndose el 4-isopropenil-2-metil-benzoato de metilo (2,94 g, 15,45 mmoles). EM (ESI) = 191,3 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 66

2-metil-4-(1-metil-ciclopropil)-benzoato de metilo

Formación del diazometano: Se añade a 0°C con agitación y en porciones la N-nitroso-N-metilurea (9,1 g, 61,8 mmoles) a una mezcla de dos fases de 50 ml de una solución de hidróxido potásico (23,9 g en 50 ml de agua) y 50 ml de éter de dietilo. El color de la fase orgánica vira del incoloro al amarillo. Se agita vigorosamente la mezcla de dos fases a 0°C durante 40 min. Se separa la fase orgánica que contiene el diazometano.

25 Ciclopropanación añadiendo la solución de diazometano al metil-estireno: se disuelve el 4-isopropenil-2-metil-benzoato de metilo (2,94 g, 15,45 mmoles) en 15 ml de éter de dietilo y se enfría a 0°C. Se añade el acetato de paladio

(II) (0,173 g, 0,773 mmoles). Se añade por goteo la fase orgánica amarilla (que contiene el diazometano). Se añaden en total 20 ml de la fase orgánica (aproximadamente 4 eq. de diazometano) hasta que finaliza la reacción. Se observa el
5 desprendimiento de nitrógeno por adición diazometano al compuesto intermedio metil-estireno. Se filtra la mezcla reaccionante a través de celulosa; se lava con éter de dietilo; se concentra; se purifica el residuo (líquido marrón) por cromatografía a través de 40 g de gel de sílice (elución de
10 gradiente: acetato de etilo del 0 al 100 % en hexano durante 15 min), obteniéndose 2,9 g de un líquido en bruto, de color ligeramente amarillo. El análisis RMN indica un 8% de 2-metilbenzoato de metilo. Se purifica de nuevo el residuo en bruto por cromatografía flash a través de 110 g de gel de
15 sílice (elución de gradiente: EtOAc del 0 al 20 % en hexano durante 30 min), obteniéndose el 2-metil-4-(1-metil-ciclopropil)-benzoato de metilo (2,75 g, 13,46 mmoles) EM (ESI) = 268,9 (M+Na⁺ + ACN).

Ejemplo 67

20 ácido 2-metil-4-(1-metil-ciclopropil)-benzoico

Se trata el 2-metil-4-(1-metil-ciclopropil)-benzoato de metilo (2,75 g, 13,46 mmoles) con metanol y una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico (20,46 ml, 102,32 mmoles). Se calienta esta solución a 80°C durante 4 horas. Se concentra
25 la mezcla reaccionante hasta que se haya evaporado el metanol. Se obtiene un sólido blanco. Se disuelve el sólido en 50 ml de agua con calentamiento, después se enfría con un baño de hielo; se acidifica con 10 ml de ácido clorhídrico conc.

Se forma un precipitado blanco; se filtra; se lava con agua; se seca con alto vacío durante una noche, obteniéndose el ácido 2-metil-4-(1-metil-ciclopropil)-benzoico (2,18 g, 11,46 mmoles). EM (ESI) = 189,1 (M-H)⁻.

5 Ejemplo 68

cloruro de 2-metil-4-(1-metil-ciclopropil)-benzoílo

En un matraz de 50 ml se introducen con agitación el ácido 2-metil-4-(1-metil-ciclopropil)-benzoico (2,139 g, 11,243 mmoles) y pentacloruro de fósforo (2,575 g, 12,37
10 mmoles). Ambos sólidos se disuelven a 100°C. Se agita la mezcla reaccionante a 120°C durante 2 horas con un condensador de reflujo y en atmósfera de N₂. Después, por destilación de la mezcla reaccionante a 140°C se separa el oxiclорuro de fósforo resultante. Se enfría toda la mezcla
15 reaccionante a temperatura ambiente y la mezcla reaccionante continúa presentándose en forma de solución. Se separa el producto deseado por destilación en columna de tipo tubo de bolas (150°C/4 mbar), obteniéndose el cloruro de 2-metil-4-(1-metil-ciclopropil)-benzoílo (1,92 g, 9,2 mmoles).

20 Ejemplo 69

N-[3-bromo-2-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-2-metil-4-(1-metil-ciclopropil)-benzamida

Se disuelven la 3-bromo-2-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenilamina (2,91 g, 9,2 mmoles), el cloruro de 2-
25 metil-4-(1-metil-ciclopropil)-benzoílo (1,92 g, 9,2 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (2,41 ml, 13,8 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (0,112 g, 0,92 mmoles) en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro. Se mantiene la mezcla reaccionante a

reflujo durante una noche; se separa el precipitado por filtración; se concentra y se extrae con acetato de etilo; se lava con un tampón fosfato 2 M de pH 5,5, después con agua y salmuera; se seca con sulfato sódico; se filtra; se concentra. Se obtienen 4,69 g de un aceite. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de 80 g de gel de sílice (elución de gradiente: acetato de etilo del 0 al 20 % en hexano durante 25 min, después acetato de etilo del 20 al 100 % en hexano durante 30 min), obteniéndose la N-[3-bromo-2-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-2-metil-4-(1-metil-ciclopropil)-benzamida (3,51 g, 7,185 mmoles) EM (ESI) = 510 (M+Na⁺).

Ejemplo 70

2-[3-bromo-2-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-3-hidroxi-7-(1-metil-ciclopropil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

Se disuelve la 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (2,28 g, 16,17 mmoles) en 13 ml de tetrahidrofurano anhidro con agitación; se enfría mediante una mezcla de etilenglicol/baño de hielo a -15°C. Se añade por goteo el butil-litio, 2,5 M en hexanos (6,16 ml, 15,4 mmoles) manteniendo la temperatura en torno a -15°C y agitando a -15°C durante 30 min más. A la mezcla reaccionante se le añade por goteo a -15°C durante un período de 10 minutos una solución de N-[3-bromo-2-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-2-metil-4-(1-metil-ciclopropil)-benzamida en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro. Se agita la mezcla reaccionante durante 2 horas. Después se añaden 3,55 ml de dimetilformamida en una porción. Se deja

calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente. Se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, se enfría a 0°C, se trata con 25 ml de una solución 1 M de hidrogenosulfato potásico; se extrae con acetato de etilo/agua; se lava la fase orgánica con salmuera; se seca con sulfato sódico; se filtra y se concentra. Se obtienen 2,71 g de un aceite marrón. Por cristalización en diclorometano y hexano se obtiene la 2-[3-bromo-2-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-3-hidroxi-7-(1-metil-ciclopropil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (1,134 g, 2,2 mmoles) EM (ESI) = 516,0 (M-H)⁻.

Ejemplo 71

2-[3-bromo-2-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-7-(1-metil-ciclopropil)-2H-isoquinolin-1-ona

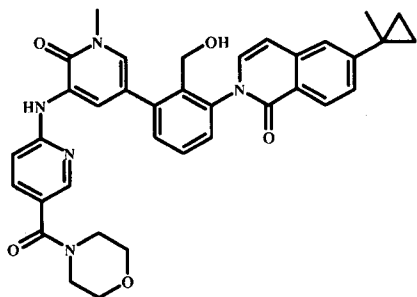
Se disuelve a temperatura ambiente la 2-[3-bromo-2-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-3-hidroxi-7-(1-metil-ciclopropil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (1,134 g, 2,2 mmoles) en 13 ml de diclorometano; se le añade la trietilamina (1,31 ml, 9,44 mmoles) y después el cloruro de metanosulfonilo (0,478 g, 4,171 mmoles). Se agita a temperatura ambiente durante 1,5 horas pero la reacción ha finalizado ya al cabo de 10 minutos según el análisis EM-LC. Se extrae la mezcla reaccionante con diclorometano/agua; se lava la fase orgánica con salmuera; se seca con sulfato sódico; se filtra; se concentra, obteniéndose la 2-[3-bromo-2-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-7-(1-metil-ciclopropil)-2H-isoquinolin-1-ona (1,094 g, 2,2 mmoles) EM (ESI) = 520,0 (M+Na⁺).

Ejemplo 72

2-(2-tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-6-(1-metil-ciclopropil)-2H-isoquinolin-1-ona

Se disuelven con calentamiento la 2-[3-bromo-2-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-7-(1-metil-ciclopropil)-2H-isoquinolin-1-ona (0,102 g, 0,205 mmoles) y la 1-metil-3-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona (0,1 g, 0,227 mmoles) en 2,5 ml de dioxano; se añaden 0,5 ml de agua y después el carbonato de cesio (0,259 g, 0,795 mmoles). Después se añade un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,019 g, 0,023 mmoles) y en un microondas se calienta a 135°C durante 30 min. Se filtra la mezcla reaccionante a través de celulosa; se lava con dioxano; se concentra; se purifica el residuo por cromatografía a través de 24 g de gel de sílice (elución de gradiente: diclorometano durante 5 min, después metanol del 0 al 10% en diclorometano durante 25 min, después diclorometano 9:1 metanol durante 10 min), obteniéndose la 2-(2-tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-6-(1-metil-ciclopropil)-2H-isoquinolin-1-ona (0,095 g, 0,13 mmoles) EM (ESI) = 732,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 73



2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbo-
nil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fe-
5 nil)-6-(1-metil-ciclopropil)-2H-isoquinolin-1-ona

Se disuelve la 2-(2-tert-butil-dimetil-silaniloxime-
til)-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilami-
no]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-6-(1-metil-ciclo-
propil)-2H-isoquinolin-1-ona (0,095 g, 0,13 mmoles) en 3 ml
10 de dioxano. Se añade a temperatura ambiente una solución
acuosa 3 M de ácido clorhídrico (0,22 ml, 0,39 mmoles). Se
agita durante 30 min, se extrae con acetato de etilo/una
solución de bicarbonato sódico; se lava la fase orgánica con
salmuera; se seca con sulfato sódico; se concentra. Se puri-
15 fica el producto en bruto por cromatografía a través de 12 g
de gel de sílice (elución de gradiente: metanol del 0 al 10 %
en diclorometano durante 30 min), obteniéndose la 2-(2-
hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-
2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-6-(1-metil-
20 ciclopropil)-2H-isoquinolin-1-ona (0,045 g, 0,0728 mmoles).
EM (ESI) = 618,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 74

6-bromo-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

Se añade a 0°C el ácido metanosulfónico (100 ml) a una solución de 5-bromoindanona (25 g, 46 mmoles) en CH₂Cl₂ (200 ml). A esta mezcla se le añade lentamente, en porciones, la azida sódica 10,5 g, 162 mmoles). Una vez finalizada la adición de la azida sódica se agita la mezcla durante 30 min más y se le añade una mezcla acuosa de NaOH (al 20 % en peso) hasta que la mezcla sea ligeramente básica. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno, se reúnen las fases orgánicas y se concentran a presión reducida. Por purificación de la mezcla mediante cromatografía de columna flash a través de gel de sílice (EtOAc del 0% al 50% en hexanos y después MeOH del 0% al 7% en CH₂Cl₂) se obtienen 11,5 g de la 6-bromo-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona. EM (ESI) = 226,1 (M + H)⁺.

Ejemplo 75

15 6-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

En un matraz de fondo redondo se depositan la 6-bromo-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (16,9 g, 74,7 mmoles), el ácido ciclopropilborónico (9,45 g, 1,5 equiv.), la triciclohexilfosfina (1,04 mg, 0,025 equiv.) y K₃PO₄ hexahidratado (50 g, 2 equiv.) en tolueno (210 ml) y H₂O (15 ml) y se les añade el Pd(OAc)₂ (100 mg, 0,05 equiv.). Se calienta la mezcla combinada a 100°C durante 4 h. Se enfría la mezcla reaccionante, se filtra y se lava con tolueno. Se reparte la fase orgánica, se lava con agua y salmuera, se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra, formándose un aceite. Por adición de hexanos se obtiene la 6-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona en forma de sólido marrón (13,6 g). EM (ESI) = 187,1 (M + H)⁺.

Ejemplo 76

2-bromo-6-(6-ciclopropil-1-oxo-,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-benzaldehído

En un matraz de fondo redondo se depositan la 6-
5 ciclopropil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (13,4 g, 5
mmoles), el 2,6-dibromo-benzaldehído (47,5 g, 72,0 mmoles),
Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (660 mg, 0,72 mmoles), Xanthphos (832 mg, 1,44
mmoles) y carbonato de cesio (46,8 g, 144 mmoles). Se pasa
una corriente de argón a través del contenido del vial, se
10 añaden 140 ml de dioxano y se calienta la mezcla reaccionante
a 110 °C durante 4 h. Se enfría la mezcla reaccionante a
t.amb., se le añaden 30 ml de agua y 60 ml de acetato de
etilo y se filtra a través de un Solkaflok. Se separa la fase
orgánica, se lava con salmuera y se seca con Na₂SO₄. Se
15 filtra, se elimina el disolvente y se tritura la mezcla
marrón con cloruro de metileno y éter de dietilo, obte-
niéndose 6,5 gramos del 2-bromo-6-(6-ciclopropil-1-oxo-,4-
dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-benzaldehído. Se obtiene una
segunda cosecha de 7,5 gramos de material añadiendo más éter
20 de dietilo. EM (ESI) = 370,0 (M + H)⁺.

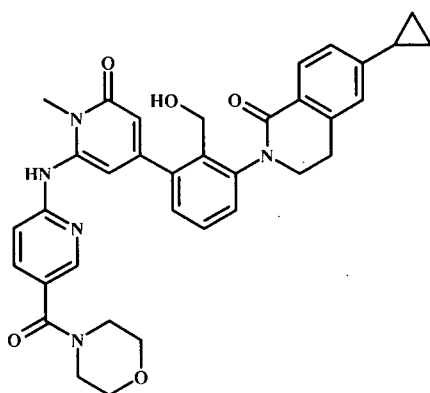
Ejemplo 77

2-(3-bromo-2-hidroximetil-fenil)-6-ciclopropil-3,4-di-
hidro-2H-isoquinolin-1-ona

A una solución de 2-bromo-6-(6-ciclopropil-1-oxo-,4-
25 dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-benzaldehído (5,0 g, 13,5 mmo-
les) en 60 ml de tolueno y 10 ml de THF se le añade en
porciones a -10°C el borhidruro sódico (740 mg, 20 mmoles).
Pasados 30 minutos se trata la mezcla reaccionante con agua y

se reparte en éter de dietilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico y se filtra. Se concentra a presión reducida y se purifica por cromatografía a través de gel de sílice, obteniéndose 3,7 g de la 2-(3-bromo-2-hidroximetil-fenil)-6-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona en forma de sólido incoloro. EM (ESI) = 372,0 (M + H)⁺.

Ejemplo 78



10 6-ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-6-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

Se depositan en un matraz la 2-(3-bromo-2-hidroximetil-fenil)-6-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (3,70 g, 9,9 mmoles), la 1-metil-6-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenil-amino]-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona (4,38 g, 9,9 mmoles), Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (229 mg, 0,25 mmoles), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenilo (238 mg, 0,50 mmoles) y K₃PO₄ hexahidratado
15 (7,5 g, 20 mmoles), se les añaden 40 ml de una mezcla 4:1 de dioxano:agua y se calienta la mezcla a reflujo durante 4 h, se enfría y se filtra a través de Solka-Floc[®], enjuagando con
20

acetato de etilo. Se reparte la fase orgánica y se lava con agua y salmuera. Se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra, obteniéndose un aceite oscuro. Por purificación mediante cromatografía a través de gel de sílice (cloruro de metileno/metanol) se obtienen 3,2 g de la 6-ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-6-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenil-amino]-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona en forma de sólido incoloro. EM (ESI) = 606,1 (M + H)⁺.

10 Ejemplo 80

1-(4-tert-butil-fenil)-3-cloro-propan-1-ona

Al cloruro de aluminio (29,33 g, 220 mmoles) en diclorometano (300 ml) se le añade por goteo a 0°C con agitación una solución de t-butil-benceno (31 ml, 200 mmoles) y cloruro de 3-cloropropionilo (19 ml, 200 mmoles) en dicloro-
15 metano. Una vez finalizada la adición, se agita la mezcla reaccionante de 0°C a temperatura ambiente durante una noche. A la mañana siguiente, el análisis de CCF indica que se ha consumido todo el t-butil-benceno y se enfría la mezcla
20 reaccionante a 0°C. Se añade agua (unos 120 ml) por goteo con agitación, hasta que cesa la efervescencia. Finalmente se separan las fases y se lava la fase orgánica con agua (3X150 ml) y después salmuera (1X150 ml). Se seca la fase del diclorometano con sulfato magnésico, se filtra, se concentra y se
25 somete al vacío de una bomba de aceite hasta sequedad, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de polvo ligeramente marrón (45,6 g).

Ejemplo 81

5-tert-butil-indan-1-ona

Se recoge la 1-(4-tert-butil-fenil)-3-cloro-propan-1-ona (45,6 g, 447 mmoles) en ácido sulfúrico concentrado (200 ml) y se calienta la mezcla resultante a 100°C con agitación durante 2,5 horas. El análisis de CCF indica que se ha consumido todo el material de partida. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se vierte cuidadosamente sobre 1 kg de hielo triturado. Se añade un poco de éter de dietilo y se agita la mezcla cuidadosamente hasta que se haya calentado a temperatura ambiente. Se añade acetato de etilo (1200 ml), se reparte la mezcla y se separan las fases. Se extrae de nuevo la fase ácida con acetato de etilo (2X200 ml). Se reúnen las fases de acetato de etilo, se lavan con una solución saturada de bicarbonato sódico (5X300 ml). Finalmente se seca la fase de acetato de etilo con sulfato magnésico, se filtra, se concentra y con bomba de aceite se lleva a sequedad, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro (15,764 g).

20 Ejemplo 82

6-tert-butil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

A la 5-tert-butil-indan-1-ona (15,7 g, 83,4 mmoles) en diclorometano (150 ml) se le añade el ácido metanosulfónico (100 ml) y se enfría la mezcla resultante a 0°C. Se añade cuidadosamente la azida sódica (10,83 g, 2 eq.) en porciones durante 15 minutos. Se agita la mezcla resultante a 0°C durante unas 2,5 horas. El análisis de CCF confirma que se ha consumido toda la 5-tert-butil-indan-1-ona. Se añade cuidado-

samente a 0°C con agitación una solución acuosa de hidróxido
sódico (del 20%) hasta pH = 14. Se añaden diclorometano (1000
ml) y agua (500 ml) lo cual provoca la emulsión. Se separan
las fases y se sigue extrayendo la fase acuosa con diclo-
5 rometano (2X200 ml). Finalmente se reúnen las fases de diclo-
rometano, se lavan con salmuera (9X200 ml), se secan con sul-
fato magnésico y se filtran a través de un lecho de Celite.
Se concentra y se somete al vacío de una bomba de aceite
hasta sequedad, obteniéndose 13,5 g de producto en bruto en
10 forma de sólido marrón. Por purificación en una columna
Analogix de 400 g eluyendo con un gradiente de acetato de
etilo del 10% al 60% en hexano se obtiene el isómero correcto
en forma de polvo blanco (7,22 g) ($(M+H)^+ = 204$) y el isómero
no deseado (1,555 g) en forma de polvo blanco.

15 Ejemplo 83

acetato de 2-bromo-6-(6-tert-butil-1-oxo-3,4-dihidro-
1H-isoquinolin-2-il)-bencilo

Se recogen la 6-tert-butil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-
1-ona (4 g, 19,67 mmoles), el acetato de 2,6-dibromo-bencilo
20 (12,1 g, 2 eq.), fosfato potásico tribásico (8,35 g, 2 eq.) e
yoduro de cobre (787 mg, 0,2 eq.) en dioxano (40 ml). Final-
mente se añade la N,N'-dimetil-ciclohexano-1,2-diamina (1,24
ml, 0,4 eq.) y se calienta la mezcla resultante a reflujo
durante 24 horas, pasado este tiempo se añaden más yoduro de
25 cobre (394 mg, 0,1 eq.) y N,N'-dimetil-ciclohexano-1,2-
diamina (0,62 ml, 0,2 eq.). Se agita durante 64 horas más y
entonces se añade más yoduro de cobre (400 mg, 0,1 eq.). Se
continúa la agitación a reflujo durante un total de 168

horas. Se enfría a temperatura ambiente y se añade acetato de etilo (300 ml) y agua (100 ml), se reparte y se separan las fases. Se lava con más agua (2X100 ml) y finalmente se lava con salmuera (1X100 ml). Se seca la fase de acetato de etilo
5 con sulfato magnésico, se filtra y se concentra, obteniéndose 4,45 g del producto en bruto. Por purificación en una columna Analogix de 240 g se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido espumoso blanco (516 mg) ($(M+H)^+ = 431$) y la
6-tert-butil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona recuperada
10 (2,188 g).

Ejemplo 84

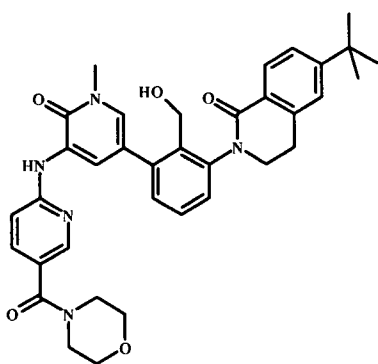
acetato de 2-(6-tert-butil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-(1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-bencilo

15 En un matraz de fondo redondo de 50 ml se depositan la 1-metil-3-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona (208 mg, 1 eq.), el acetato de 2-bromo-6-(6-tert-butil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-bencilo (203 mg, 0,472
20 mmoles), el XPHOS (14 mg, 0,06 eq.), el fosfato potásico tribásico (200 mg, 2 eq.), n-butanol (2,8 ml) y agua (0,93 ml), se hace burbujear nitrógeno gaseoso a través de la mezcla durante 10 minutos y entonces se añade el $Pd(dba)_2$ (8 mg, 0,03 eq.). Se calienta la mezcla resultante a 100°C durante
25 40 minutos y según el análisis de CCF no queda material de partida. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se le añaden acetato de etilo (150 ml) y agua (40 ml). Se reparte, se separan las fases y se sigue lavando con

agua (2X40 ml) y salmuera (1X40 ml). Finalmente se seca la fase de acetato de etilo con sulfato magnésico, se filtra, se concentra y con bomba de aceite se lleva a sequedad, obteniéndose el compuesto epigrafiado que se emplea en el

5 paso siguiente sin más purificación ((M+H)⁺ = 664).

Ejemplo 85



ml), se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra, obteniéndose 286 mg de producto en bruto. Por purificación mediante cromatografía de capa fina preparativa, eluyendo dos placas de 20X40 cm de 1000 µm de grosor de gel de sílice, con 5 metanol al 6% en diclorometano, se obtiene el compuesto epigrafiado (99 mg) en forma de polvo blanco ((M+H)⁺= 622).

Ejemplo 86

[2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-il]-acetato de tert-butilo (I)

10 En atmósfera de argón se añaden la 6-bromo-2-(4-metoxi-bencil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (1,9 g, 5,5 mmoles), Q-phos (0,0632 g, 0,11 mmoles) y Pd(dba)₂ (0,0781 g, 0,11 mmoles) en 10 ml de THF al cloruro de 2-tert-butoxi-2-oxoetil-cinc (15 ml de una solución 0,55 M). Se agita la 15 mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 horas. A continuación se añade un tercio de la cantidad inicial del Q-phos, Pd(dba)₂ y enolato de cinc y se calienta la mezcla a 70°C durante 1 hora para disolver por completo la mezcla reaccionante. Se aísla el producto deseado (2 g; rendimiento 20 = 95,6%) por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice, empleando como eluyente acetato de etilo del 10% al 40% en hexano.

Ejemplo 87

25 ácido 2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-il]-acético (II)

Se disuelve el éster de tert-butilo (I) (1 g, 5,7 mmoles) en 40 ml de metanol y a esta solución se le añade el LiOH monohidratado (0,72 g, 17,3 mmoles) en 6 ml de agua. Se

agita la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas, se concentra con vacío, se acidifica con HCl 2N y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se utiliza
5 el residuo (1,8 g; rendimiento = 97%) para el paso siguiente sin más purificación.

Ejemplo 88

2-[2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoqui-
nolin-6-il]-acetamida (III)

10 Al ácido carboxílico (II) (2,3 g, 7 mmoles) en 22 ml de cloroformo se le añade el EEDQ (2,07 g, 8,4 mmoles) y bicarbonato amónico (1,66 g, 21 mmoles). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas, se precipita la amida por adición de agua (20 ml). Se filtra el sólido, se
15 lava con agua y se seca con vacío. Se tritura el residuo con acetato de etilo al 50% en hexano, se filtra y se seca con vacío, obteniéndose 1,4 g de la amida (III), rendimiento = 63%.

Ejemplo 89

20 [2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoqui-
nolin-6-il]-acetonitrilo (IV)

Se suspende la amida (III) (1,3 g, 4 mmoles) en 5 ml de THF y 10 ml de DMF. A esta mezcla se le añade el cloruro de cianurilo (0,370 g, 2 mmoles) y después de agitar a tempe-
25 ratura ambiente durante 0,5 hora se reparte la mezcla reaccionante entre acetato de etilo y salmuera; se lava la fase orgánica con bicarbonato sódico del 5 %, después con salmuera y se seca con sulfato sódico. Por purificación me-

diante cromatografía de columna flash a través de gel de sílice empleando como eluyente el acetato de etilo al 75% en hexano se obtienen 1,2 g (rendimiento = 98%) del nitrilo (IV).

5 Ejemplo 90

1-[2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-ciclopropanocarbonitrilo (V)

A una suspensión de sodio hidratado (0,228 g, del 60%, 5,72 mmoles) en 15 ml de DMF se le añade el nitrilo (IV) (1,2
10 g, 3,9 mmoles) y después de agitar durante 15 minutos a temperatura ambiente se le añade el 1,2-dibromo-etano (1,1 g, 5,8 mmoles) en 1,5 ml de DMF. Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 0,5 horas, entonces se le añade más sodio hidratado (0,114 g, 2,86 mmoles) y se calienta la
15 mezcla reaccionante a 30-35°C durante unos 10 minutos. Se enfría la mezcla, se reparte entre acetato de etilo y salmuera, se seca la fase orgánica con acetato sódico y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía de columna a través de gel de sílice con acetato de etilo del
20 30% al 50% en hexano se obtiene el compuesto (V) (1 g, rendimiento = 77%).

Ejemplo 91

1-[2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-ciclopropanocarbaldehído (VI)

25 A una solución del nitrilo (V) (0,722 g, 2,17 mmoles) en 3 ml de diclorometano y 9 ml de tolueno, enfriada a -50°C, se le añade por goteo el DIBAH (4,8 ml, 4,77 mmoles). Después de agitar a -50°C durante 1 hora se trata la mezcla reaccio-

nante con 5 ml de HCl 1N, se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 0,5 horas. A continuación se extrae la mezcla con acetato de etilo; se lava la fase orgánica con HCl 0,5N, una solución de carbonato sódico al 5%, salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice empleando acetato de etilo del 30% al 60% en hexano, obteniéndose el aldehído (VI) (0,075 g, rendimiento = 10,3%).

10 Ejemplo 92

6-(1-difluormetil-ciclopropil)-2-(4-metoxi-bencil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (VII)

A una solución de DAST (0,042 g, 0,26 mmoles) en 1,5 ml de diclorometileno se le añade el aldehído (VI) (0,075 g, 0,22 mmoles) en 0,5 ml de diclorometileno. Se agita esta mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. Se enfría con un baño de hielo, se añaden 5 ml de agua a la mezcla reaccionante y después acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con una solución de bicarbonato sódico al 5 % y salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por CCF preparativa a través de gel de sílice, obteniéndose el compuesto (VII) (0,068 g, rendimiento = 87%).

Ejemplo 93

6-(1-difluormetil-ciclopropil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (VIII)

Se disuelve el compuesto (VII) (0,068 g, 0,19 mmoles) en 1 ml de TFA y se calienta a 70°C durante 1,5 horas. A la mezcla reaccionante enfriada a temperatura ambiente se le

añade acetato de etilo, se lava la solución con salmuera, después con una solución de bicarbonato sódico del 5% y de nuevo con salmuera. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por 5 cromatografía CCF prep. a través de gel de sílice con metanol al 5% en diclorometileno, obteniéndose el compuesto (VIII) (0,030 g, rendimiento = 66%).

Ejemplo 94

2-bromo-6-[6-(1-difluormetil-ciclopropil)-1-oxo-3,4-
10 dihidro-1H-isoquinolina-benzaldehído (IX)

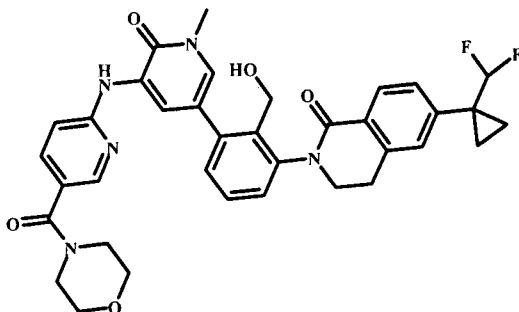
A una mezcla del compuesto (VIII) (0,030 g, 0,12 mmoles), 2,6-dibromo-benzaldehído (0,064 g, 0,25 mmoles), carbonato de cesio (0,054 g, 0,16 mmoles) y Xantphos (0,002 g, 0,004 mmoles) en un tubo de microondas se le añade en 15 atmósfera de argón el Pd(dba)₂ (0,0014 g, 0,0024 mmoles). Se sella el tubo y se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante 16 horas. Se enfría la mezcla, se reparte entre acetato de etilo y salmuera, se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el 20 residuo por CCF prep. a través de gel de sílice empleando como eluyente el acetato de etilo al 40% en hexano, de este modo se obtienen 0,024 g, rendimiento = 48%.

Ejemplo 95

2-[6-(1-difluormetil-ciclopropil)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-
25 isoquinolin-2-il]-6-[1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-benzalaldehído (X)

Se disuelven la 1-metil-3-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-piridin-2-ona (0,025 g, 0,057 mmoles) y el benzaldehído IX (0,024 g, 0,057 mmoles) en 0,5 ml de n-butanol. A esta solución se le añaden en atmósfera de argón el K_3PO_4 (0,024 g, 0,114 mmoles), agua (0,150 ml), Xphos (0,0027 g, 0,0057 mmoles) y $Pd(dba)_2$ (0,0016 g, 0,0028 mmoles). Se calienta la mezcla a 100°C durante 1 hora, se enfría y se reparte entre acetato de etilo y salmuera. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se concentra con vacío y se purifica el residuo por CCF prep. a través de gel de sílice, obteniéndose 0,025 g (rendimiento = 67%) del compuesto X.

Ejemplo 96



6-(1-difluormetil-ciclopropil)-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (XI)

Se disuelve el 2-[6-(1-difluormetil-ciclopropil)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-6-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-benzaldehído (0,025 g, 0,038 mmoles) en THF (2 ml). A esta solución se le añade el $NaBH_4$ (0,006 g, 0,015 mmoles) y

se agita la mezcla a temperatura ambiente 0,5 horas, se trata con agua-hielo (4 ml) y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por CCF preparativa, obteniéndose la 6-(1-difluormetil-ciclopropil)-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (XI), (0,020 g, rendimiento = 80%).

10 Ejemplo 97

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

Este ensayo es una captura del producto fosforilado radiactivo P^{33} por filtración. Las interacciones de la Btk, el sustrato peptídico SH₂ biotinilado (homología Src) y el ATP conducen a la fosforilación del sustrato peptídico. El producto biotinilado se fija sobre las esferillas de estreptavidina-Sepharose. Todos los productos radiomarcados, fijados, se detectan con un contador de centelleo.

20 Las placas empleadas para el ensayo son placas de polipropileno de 96 hoyos (Greiner) y placas filtro PVDF hidrófilas de 1,2 μ m de 96 hoyos (Millipore). Las concentraciones que aquí se indican son concentraciones finales del ensayo: compuestos 10-100 μ M en DMSO (Burdick y Jackson), enzima Btk 5-10 nM (marcada con His, de longitud completa), sustrato peptídico 30 μ M (biotina-Aca-AAAEIYGEI-NH₂), ATP 100 μ M (Sigma), imidazol 8 mM (Sigma, pH = 7,2), glicerina-2-fosfato 8 mM (Sigma), EGTA 200 μ M (Roche Diagnostics), MnCl₂

1 mM (Sigma), MgCl_2 20 mM (Sigma), 0,1 mg/ml de BSA (Sigma),
DTT 2 mM (Sigma), ATP P^{33} 1 μCi (Amersham), esferillas del
20% de estreptavidina-Sepharose (Amersham), EDTA 50 mM
(Gibco), NaCl 2 M (Gibco), NaCl 2 M p/1% de ácido fosfórico
5 (Gibco), Microscint-20 (Perkin Elmer).

Las determinaciones de la IC_{50} se calculan a partir de
10 puntos de datos por compuesto empleando los datos obte-
nidos en un molde de ensayo de placa estándar de 96 hoyos. Se
ensayan un compuesto de control y siete inhibidores descono-
10 cidos en cada placa y cada placa se analiza dos veces. De
forma típica se diluyen los compuestos en concentraciones
semi-log partiendo de 100 μM y terminando en 3 nM. El
compuesto de control es la estaurosporina. La base se cuenta
en ausencia del sustrato peptídico. Se determina la actividad
15 total en presencia del sustrato peptídico. Se aplica el
método siguiente para determinar la inhibición de la Btk.

1) preparación de la muestra: se diluyen los compuestos
a ensayar en incrementos semi-log en el tampón de ensayo
(imidazol, glicerina-2-fosfato, EGTA, MnCl_2 , MgCl_2 , BSA).

20 2) preparación de las esferillas.

a.) enjuague de las esferillas por centrifugación a 500
g.

b.) reconstitución de las esferillas con PBS y EDTA
para producir una suspensión con un 20% de esferillas.

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

4) para iniciar el ensayo se preincuban 10 µl de Btk en tampón enzimático (imidazol, glicerina-2-fosfato, BSA) y 10 µl de los compuestos a ensayar a t.amb. durante 10 min.

5) se añaden 30 µl de la mezcla reaccionante sin o con sustrato a la Btk y compuestos.

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

7) se transfieren 40 µl de tampón de ensayo a 150 µl de suspensión de esferillas en placa de filtro para interrumpir la reacción.

8) después de 30 min se lava la placa de filtro, con los pasos siguientes:

a. 3 x 250 µl de NaCl

b. 3 x 250 µl de NaCl que contiene un 1% de ácido fosfórico

c. 1 x 250 µl de H₂O

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

10) se añaden 50 µl de Microscint-20 y se cuenta el P³³ en cpm en el contador de centelleo.

Se calcula la actividad porcentual a partir de los datos obtenidos cpm

actividad porcentual = (muestra - bkg) / (actividad total - bkg) x 100

25 Se calcula la IC₅₀ a partir de la actividad porcentual, empleando un modelo sigmoidal de respuesta a dosis en un sitio:

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

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

Los resultados representativos se recogen en la siguiente tabla II.

5

Tabla II

compuesto	inhibición de la Btk IC ₅₀ (μM)
I-1	0,42
I-2	0,04
II-2	0,37
III-1	1,08
III-2	2,76

Ejemplo 98

Inhibición de la activación de las células B - ensayo FLIPR en células B en células de Ramos

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

El ensayo FLIPR de las células B es un método funcional
15 de base celular para determinar el efecto de inhibidores potenciales del incremento del calcio intracelular a partir de la estimulación con un anticuerpo anti-IgM. Se cultivan las células de Ramos (línea celular de linfoma de Burkitt humano, ATCC-No. CRL-1596) en medio de crecimiento (descrito
20 a continuación). Un día antes del ensayo se suspenden de

nuevo las células de Ramos en medio de crecimiento fresco (el mismo que antes) y se ajustan a una concentración de $0,5 \times 10^6/\text{ml}$ en frascos de cultivo de tejidos. El día del ensayo se cuentan las células y se ajustan a una concentración de $1 \times 10^6/\text{ml}$ en medio de crecimiento suplementado con FLUO-3AM $1\mu\text{M}$ (TefLabs, n° de cat. 0116, preparado en DMSO anhidro y 10% de ácido plurónico) en un frasco de cultivo de tejidos y se incuban a 37°C ($4\% \text{CO}_2$) durante una h. Para eliminar el colorante extracelular se recogen las células por centrifugación (5 min, 1000 rpm), se suspenden de nuevo en tampón FLIPR (descrito a continuación) a razón de 1×10^6 células/ml y después se dispensan en placas de 96 hoyos negro/transparente recubiertas con poli-D-lisina (BD n° de cat. 356692) a razón de 1×10^5 células por hoyo. Se añaden los compuestos a ensayar en diferentes concentraciones que van de $100 \mu\text{M}$ a $0,03 \mu\text{M}$ (7 concentraciones, ver detalles a continuación) y se mantienen en incubación con células a t.amb. durante 30 min. Se estimula la señalización de Ca^{2+} de las células de Ramos con la adición de $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ de anti-IgM (Southern Biotech, n° de cat. 2020-01) y se mide en un aparato FLIPR (Molecular Devices, captura las imágenes de placas de 96 hoyos utilizando una cámara CCD con un láser de argón de excitación a 480 nm).

Medios/tampones:

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

Tampón FLIPR: HBSS (Invitrogen, n° de cat. 141175-079), CaCl₂ 2 mM (Sigma, n° de cat. C-4901), HEPES (Invitrogen, n° de cat. 15630-080), probenecida 2,5 mM (Sigma, n° de cat. P-8761), 0,1% BSA (Sigma, n° de cat. A-7906), glucosa 11 mM (Sigma, n° de cat. G-7528).

Detalles de dilución de los compuestos:

Con el fin de conseguir la mayor concentración final de ensayo de 100 µM, se añaden directamente 24 µl de la solución patrón 10 mM del compuesto (en DMSO) a 576 µl de tampón FLIPR. Se diluyen los compuestos a ensayar en tampón FLIPR (empleando el aparato pipeteador Biomek 2000 Robotic) obteniéndose el siguiente esquema de dilución: vehículo, 1,00 x 10⁻⁴ M, 1,00 x 10⁻⁵, 3,16 x 10⁻⁶, 1,00 x 10⁻⁶, 3,16 x 10⁻⁷, 1,00 x 10⁻⁷, 3,16 x 10⁻⁸.

Los incrementos intracelulares de calcio se obtienen empleando una estadística de máx - mín (restando la línea de base restante del pico provocado por la adición del anticuerpo estimulador empleando un control de FLIPR de Molecular Devices y un programa informático de exportación estadística. Se determina la IC₅₀ empleando un ajuste de curva no lineal (programa GraphPad Prism).

Ejemplo 99

Composiciones farmacéuticas

Composición para la administración oral (A)

Ingrediente	% p./p.
principio activo	20,0%
lactosa	79,5%
estearato magnésico	0,5%

Se mezclan los ingredientes y se envasan en cápsulas que contienen 100 mg cada una; el contenido de una cápsula equivale aproximadamente a la dosis diaria total.

Composición para la administración oral (B)

Ingrediente	% p./p.
principio activo	20,0%
estearato magnésico	0,5%
croscarmelosa sódica	2,0%
lactosa	76,5%
PVP (polivinilpirrolidona)	1,0%

- 5 Se combinan los ingredientes y se granulan empleando un disolvente, por ejemplo el metanol. Después se seca la formulación y se prensa en forma de tabletas (que contiene aprox. 20 mg del principio activo) con una máquina apropiada para la fabricación de tabletas.

10 Composición la administración oral (C)

Ingrediente	cantidad
principio activo	1,0 g
ácido fumárico	0,5 g
cloruro sódico	2,0 g
metil-paraben	0,15 g
propil-paraben	0,05 g
azúcar granulado	25,5 g
sorbita (solución al 70%)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
aroma	0,035 ml
colorante	0,5 mg

agua destilada, cantidad suficiente	hasta 100 ml
-------------------------------------	--------------

Se mezclan los ingredientes para formar una suspensión destinada a la administración oral.

Formulación parenteral (D)

Ingrediente	cantidad
principio activo	0,25 g
cloruro sódico, cantidad suficiente	hasta isotónico
agua para inyectables	100 ml

Se disuelve el principio activo en una porción del agua para inyectables. A continuación se añade una cantidad suficiente de cloruro sódico con agitación para hacer la solución isotónica. Se completa la solución hasta el peso deseado con el resto de agua para inyectables, se filtra a través de un filtro de membrana de 0,2 micras y se envasa en condiciones estériles.

Formulación de supositorio (E)

Ingrediente	% p./p.
principio activo	1,0%
polietilenglicol 1000	74,5%
polietilenglicol 4000	24,5%

Se funden los ingredientes a la vez, se mezclan sobre un baño de vapor y se vierten en moldes, cuya capacidad total es de 2,5 g.

15 Formulación tópica (F)

Ingredientes	gramos
principio activo	0,2-2

Span 60	2
Tween 60	2
aceite mineral	5
vaselina	10
metil-paraben	0,15
propil-paraben	0,05
BHA (hidroxi-anisol butilado)	0,01
agua, cantidad suficiente	hasta 100

Ejemplo 100

Artritis en ratones inducida por colágeno (mCIA)

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

Ejemplo 101

20 Artritis en ratas inducida por colágeno (rCIA)

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

Ejemplo 102

Evaluación de la artritis

En los dos modelos se cuantifica el desarrollo de la inflamación en las articulaciones de las patas y cadera empleando un sistema de puntuación que implica la evaluación de las 4 patas con arreglo a los criterios que se describen seguidamente:

puntuación:

- 1= hinchamiento y/o rojez de la pata o de un dedo.
- 25 2= hinchamiento de dos o más articulaciones.
- 3= hinchamiento grande de la pata que afecta a más de dos articulaciones.
- 4= artritis severa de toda la pata y los dedos.

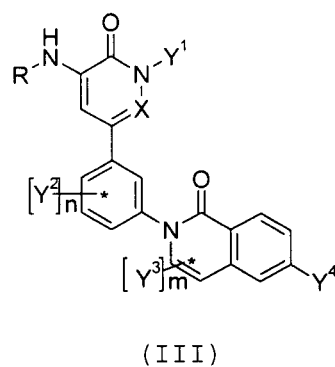
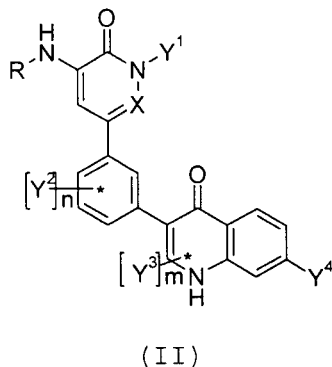
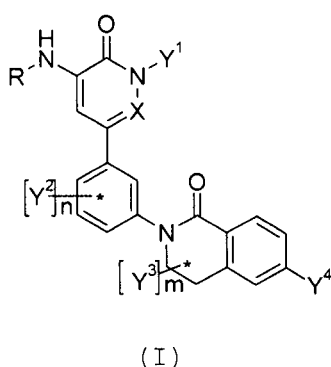
Las evaluaciones se realizan en el día 0 para la medición de la línea de base y se parte de nuevo con los primeros signos o hinchamiento hasta tres veces por semana hasta el final del ensayo. El índice artrítico de cada ratón
5 se obtiene sumando las cuatro puntuaciones de las patas individuales, que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

La anterior invención se ha descrito con algún detalle a título ilustrativo y de ejemplo, para facilitar la claridad
10 y la comprensión. Para los expertos en la materia es obvio que se pueden introducir cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones anexas. Por lo tanto, se da por supuesto que la anterior descripción tiene una finalidad ilustrativa y no restrictiva. El alcance de la invención no
15 se determinará por tanto con referencia a la descripción anterior, sino que se determinará con referencia a las reivindicaciones anexas siguientes, junto con el pleno alcance de equivalentes a los que dichas reivindicaciones se refieren.

20 Todas las patentes, solicitudes y publicaciones de patente citadas en esta solicitud se incorporan a la misma como referencias en su totalidad para todos los fines en la misma extensión que cada patente, solicitud o publicación de patente individual que se indican en este sentido a título
25 individual.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de las fórmulas I, II o III:



5 en las que:

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

R^1 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo y está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, hidroxí, hidroxí-alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro, amino, amido, ciano, oxo o halo-

R^2 es $-C(=O)$, $-C(=O)O$, $-C(=O)NR^{2'}$, $-NHC(=O)O$, $-C(=NH)NR^{2'}$ o $-S(=O)_2$; en los que $R^{2'}$ es H o alquilo inferior;

R^3 es H o R^4 ; en el que R^4 es alquilo inferior, amino, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo y está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, hidroxí, alcoxi inferior, hidroxí-alquilo inferior, hidroxí-alcoxi inferior, (alquilo inferior)-sulfonilo, (alquilo inferior)-sulfonamido, carbamato, carboxi, éster, amido, acilo, halógeno, nitro, amino, ciano, oxo o haloalquilo inferior;

X es CH o N;

Y¹ es H, alquilo inferior o haloalquilo inferior;

cada Y² es con independencia halógeno, oxima o alquilo inferior, dicho alquilo inferior está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxí, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, haloalquilo inferior, carboxi, amino y halógeno;

n es el número 0, 1, 2 ó 3;

Y³ es H, halógeno o alquilo inferior, dicho alquilo inferior está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxí, alcoxi inferior, amino y halógeno;

m es el número 0 ó 1;

Y⁴ es Y^{4a}, Y^{4b}, Y^{4c} o Y^{4d}; en el que Y^{4a} es H o halógeno; Y^{4b} es alquilo inferior, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por haloalquilo inferior, halógeno, hidroxí, amino, ciano y alcoxi inferior; Y^{4c} es cicloalquilo inferior, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, haloalquilo inferior, halógeno, hidroxí, amino, ciano y alcoxi inferior; e Y^{4d} es amino, opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, alcoxi-alquilo inferior o hidroxí-alquilo inferior;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, de la fórmula I.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, de la fórmula II.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, de la fórmula III.

5 5. Un compuesto de la reivindicación 2, 3 ó 4, en el que Y^1 es metilo.

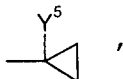
6. Un compuesto de la reivindicación 2, 3 ó 4, en el que X es CH.

7. Un compuesto de la reivindicación 2, 3 ó 4, en el
10 que n es 1 y m es 0.

8. Un compuesto de la reivindicación 2, 3 ó 4, en el que Y^3 es H.

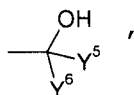
9. Un compuesto de la reivindicación 2, 3 ó 4, en el que Y^2 es metilo, hidroximetilo, hidroxietilo o halógeno.

15 10. Un compuesto de la reivindicación 2, 3 ó 4, en el que Y^4 es

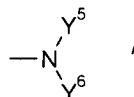


en el que Y^5 es halógeno, alquilo inferior o haloalquilo inferior;

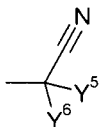
20



en el que Y^5 y Y^6 son con independencia H, alquilo inferior o haloalquilo inferior;



en el que Y^5 y Y^6 son con independencia H o alquilo inferior o



en el que Y^5 y Y^6 son con independencia H, alquilo inferior o
5 haloalquilo inferior.

11. Un compuesto de la reivindicación 2, 3 ó 4, en el que R es $-R^1-R^2-R^3$; R^1 es fenilo o piridilo; R^2 es $-C(=O)$; R^3 es R^4 ; y R^4 es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituida por uno o más alquilo inferior.

10 12. Un método para tratar un estado inflamatorio y/o autoinmune, p.ej. la artritis, o para inhibir la proliferación de las células B que consiste en administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto inhibidor de la Btk de una cualquiera de las
15 reivindicaciones 1-11.

13. Un composición farmacéutica que contiene el compuesto inhibidor de la Btk de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, mezclado por lo menos con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

20 14. El uso de un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de un estado inflamatorio y/o autoinmune.

15. La invención tal como se ha descrito.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-090865- -00000-0000

Fecha: 2010-07-26 16:55:57 Dep: 2020 DIR NUEVASCH
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 165



LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

- ☐
- ☐
- ☐
- ☐
- ☐

Indicación que se solicita una patente.

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Descripción de la invención

Dibujos de ser estos pertinentes

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única



Indicación que se solicita una PCT (1)



Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen) (2)



Dibujos de ser estos pertinentes



Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento) (2)

Completa ☒

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)



Indicación que se solicita Diseño Industrial



Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud



Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño



Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)



Indicación que se solicita un esquema de trazado



Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud



Representación gráfica de un esquema de trazado



Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐