



No. 13-303019- -00000-0000

Fecha: 2013-12-30 17:12:48

Dep. 2020 DIR.NUEVASCREEAC

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 379 FASENACIONALII

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 4



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO **“INHIBIDORES DE LA TIROSINA-QUINASA**
DE BRUTON”

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 401/14**

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

DOMICILIO **BASILEA, SUIZA.**

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

22. BOGOTÁ, D.C. **30 DIC 2013**



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



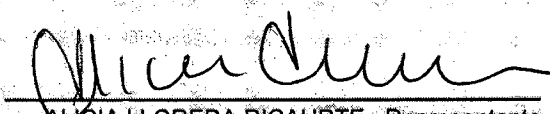
No. 13-303019- -00000-0000

Fecha: 2013-12-30 17:12:48
Tra. 11 PATENTE I y II
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVAS CREACIONES
Eve: 379 FASE NACIONAL II
Folios: 4

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL –PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☐ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☒ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/EP2012/065844	Fecha 14/08/12
Publicación Internacional No.		WO 2013/024078 A1	Fecha 21/02/13
3	(54) TÍTULO DE LA INVENCION:		
"INHIBIDORES DE LA TIROSINA-QUINASA DE BRUTON"			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP		
C07D 401/14			
5	(71) SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		IDENTIFICACIÓN	TIPO
4. F. HOFFMANN-LA ROCHE AG			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basilea, Suiza.	No. TELÉFONO 3264270
CIUDAD		Basilea	E-MAIL notificacionespatentes@lloredacamacho.com
DEPARTAMENTO/ESTADO			NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN Suiza
PAÍS DE RESIDENCIA		Suiza	
7	(72) INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. BROTHERTON-PLEISS		Christine	Estados Unidos de América
2. JAIME-FIGUEROA		Saul	
3. LOPEZ-TAPIA		Francisco Javier	
4. LOU		Yan	
5. OWENS		Timothy D.	
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO: notificacionespatentes@lloredacamacho.com			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
Estados Unidos de América	California	Sunnyvale	1. 848 Stella Court, Sunnyvale, California 94087, Estados Unidos de América.
	New Jersey	Morris Plains	2. 45 Gatheringhill Court, Morris Plains, New Jersey 07950, Estados Unidos de América.
	Hawaii	Honolulu	3. 1778 Ala Moana Blvd. Apt. # 2618, Honolulu, Hawaii 96815, Estados Unidos de América.
	California	Pleasanton	4. 4973 Monaco Drive, Pleasanton, California 94566, Estados Unidos de América.
	California	San Carlos	5. 5 Pyxie Lane, San Carlos, California 94070, Estados Unidos de América.
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	(74) ☒ REPRESENTANTE ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LLOREDA RICAURTE		ALICIA	C.C 39.690.713 T.P .53.215
DIRECCIÓN		Calle 72 No 5-83 Piso 5to	No. TELÉFONO 3264270
CIUDAD		Bogotá	E-MAIL notificacionespatentes@lloredacamacho.com
PAÍS		Colombia	No. DE PROTOCOLO EN LA OFICINA

10	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☐ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. Estados Unidos de America.		US	61/524,374	11/08/17
2. Estados Unidos de America.		US	61/649,991	12/05/22
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☒ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas		Universidades públicas o privadas	Entidades sin ánimo de lucro	
☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación. Acreditación Conciencias.	☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.			☐ Hoja de información complementaria.	
			☐ Otros, especificar	
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
14	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 13-123895	Fecha 02-12-2012	
15	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)				
 ALICIA LLOREDA RICAURTE Representante C.C. 39.690.713 T.P. 53.215 Apoderado				
16	ORDEN Y RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE ACOMPAÑAN LA SOLICITUD			
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica		
1. ☒ Descripción N° de folios:		9. ☐ Poderes, si fuera el caso.		
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones:		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.		
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.		
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal, cuando el solicitante es persona jurídica.		
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.		
7. ☐ Arte final 12 x 12.		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.		
8. ☒ Anexo formato digital.		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.		
		17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.		

VER ANEXO CD

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS	
Dependencia: 2020		Fecha: <u>2013</u> / <u>12</u> / <u>30</u> AAAA MM DD	
		Recorrido:	
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicador:		Planilla:	

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	13 - 303019	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones: El CD anexo (folio No. 03) contiene un total de 8 archivos: 8 en formato pdf, los cuales fueron procesados.
<i>Lueth Fonseca</i>

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 123895

Bogotá D.C., Diciembre 02 de 2013 - 16:53:14

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A.

NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	590198700	02/12/2013	50.834.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-303019- -00000-0000

Fecha: 2013-12-30 17:12:48
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCREAC
Eve: 379 FASENACIONALI
Folios: 4

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Diciembre 2 de 2013 - 16:53:32



No. 13-303019- -00000-0000

Fecha: 2013-12-30 17:12:48 Dep. 2020 DIR.NUEVASCREAC
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4



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

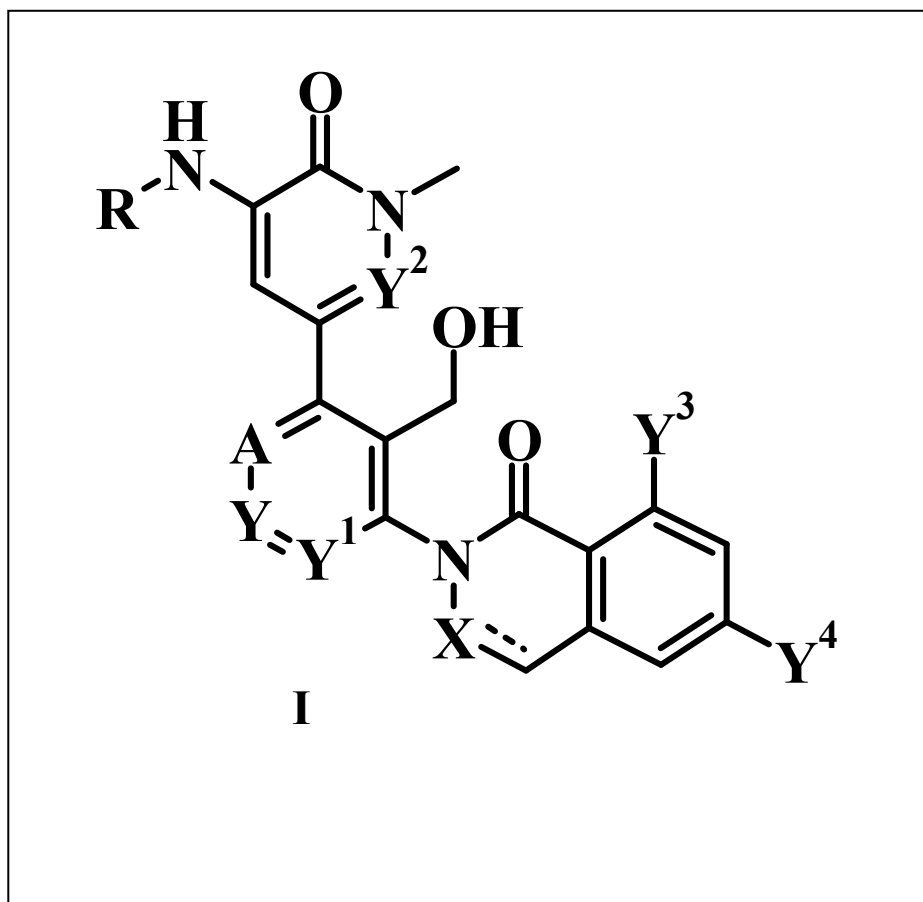
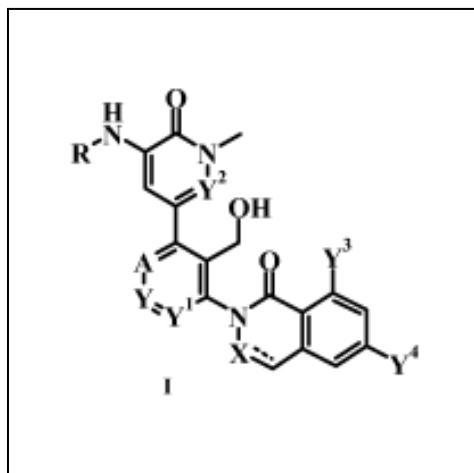
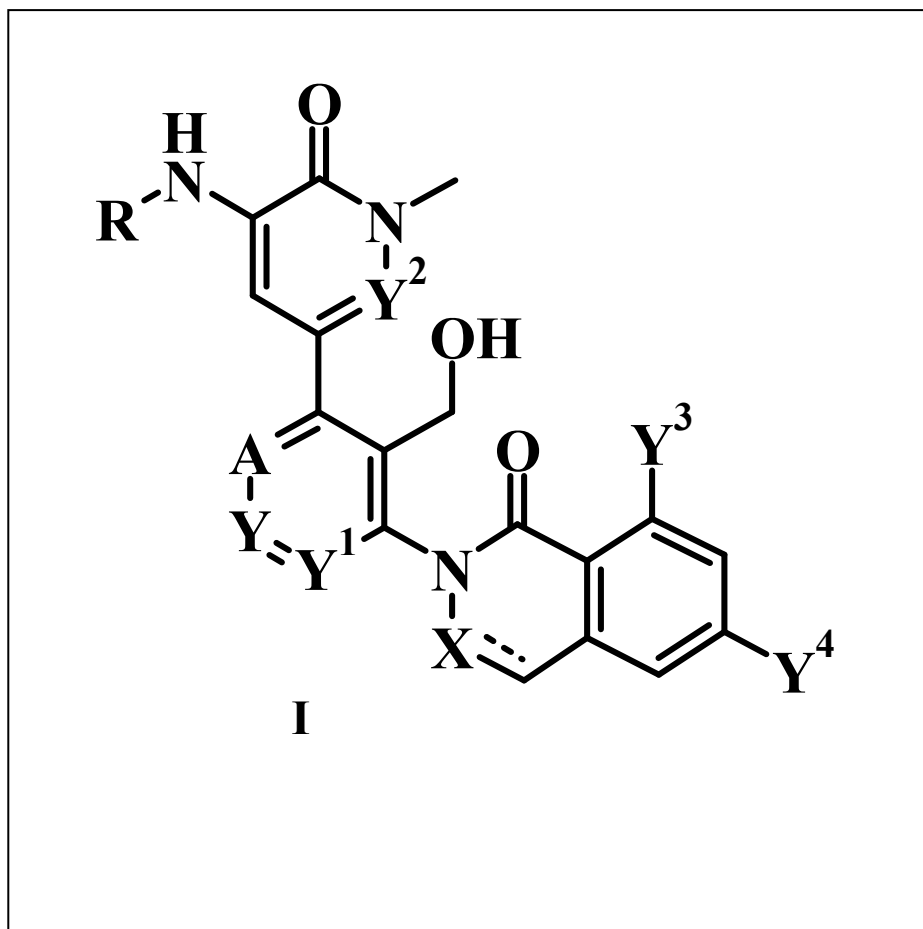
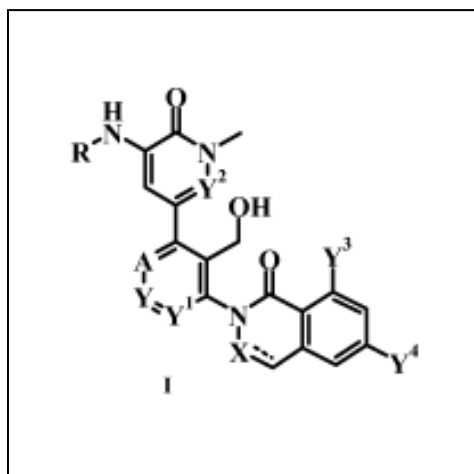
☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒ Incompleta ☐	

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)

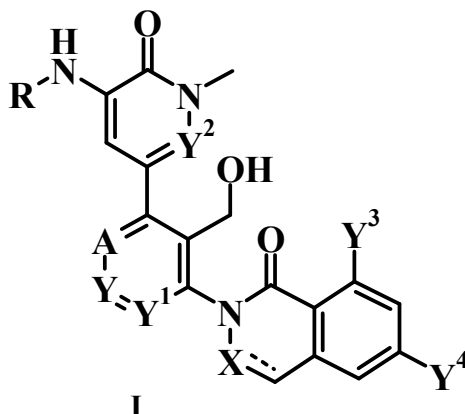
☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	



INHIBIDORES DE LA TIROSINA-QUINASA DE BRUTON

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Esta solicitud describe compuestos que se ajustan a la fórmula genérica I:



5

en la que las variables tienen los significados aquí descritos, y 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. Los compuestos son útiles además para tratar enfermedades inflamatorias y autoinmunes asociadas con la proliferación aberrante de las células B, por ejemplo la artritis reumatoide. Se describen también composiciones que contienen compuestos de la fórmula I y por lo menos un vehículo, diluyente o excipiente.

SECTOR: Industria farmacéutica, compuestos heterociclicos fusionados de fórmula (I) y composiciones farmacéuticas que los comprenden, los cuales modulan de la actividad de la Btk, útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias causadas por una activación aberrante de las células B.

20

INHIBIDORES DE LA TIROSINA-QUINASA DE BRUTON

Ámbito de la invención

La presente invención se refiere al uso de nuevos derivados que inhiben
5 la Btk y son útiles para el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamato-
rias causadas por una activación aberrante de las células B. Los nuevos com-
puestos aquí descritos son útiles para el tratamiento de la artritis reumatoide y del
asma.

Las proteína-quinasas constituyen uno de los grupos más grandes de en-
10 zimas humanas y regulan muchos procesos de señalización distintos mediante la
adición de grupos fosfato a las proteínas (T. 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 activi-
15 dad anormal de las quinasas puede intervenir en un gran número de enfermeda-
des humanas, incluidos los cánceres y las enfermedades autoinmunes e inflama-
torias. 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
20 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 otros objetivos de interés terapéutico.

25 Existen indicios suficientes para pensar que las células B desempeñan un
papel clave en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes y/o inflamato-
rias. Las terapias basadas en proteínas que reducen los niveles de células B, por

ejemplo el rituxan, son eficaces contra las enfermedades autoinflamatorias originadas por autoanticuerpos, por ejemplo la artritis reumatoide [Rastetter y col., Annu. Rev. Med. 55, 477, 2004). Por consiguiente, los inhibidores de las proteína-
5 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 la proliferación y diferenciación de las células maduras que producen anticuerpos. El BCR es un punto regulador clave para
10 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 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 consta-
15 tado que la falta de Btk bloquea la señalización del BCR y, por ello, la 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-quinastas y se ha demostrado que es un regulador crítico del desarrollo temprano de las células B y de la
20 activación y supervivencias de las células B maduras (Khan y col., 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 pacientes tienen el sistema inmu-
25 nológico comprometido y presentan un desequilibrio en la maduración de las células B, niveles menores de inmunoglobulina y de células B periféricas, disminución

de las respuestas inmunes independientes de las células T, así como una movilización atenuada del calcio después de una estimulación del BCR.

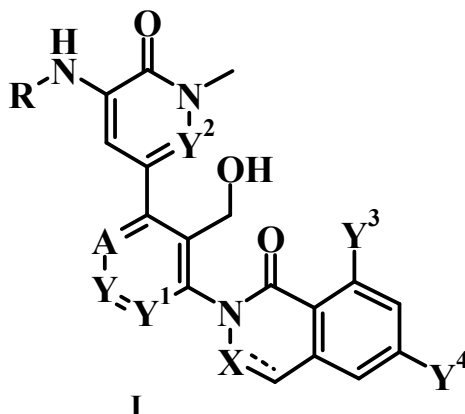
Se han obtenido también indicios del rol de la Btk en las enfermedades autoinmunes e inflamatorias en modelos de ratones deficientes en Btk. En los modelos murinos preclínicos de lupus eritematoso sistémico (SLE), los ratones deficitarios de Btk presentan una mejora marcada en progreso de la enfermedad. Además, los ratones deficitarios de Btk son resistentes a la artritis inducida con colágeno (Jansson y Holmdahl, Clin. Exp. Immunol. 94, 459, 1993). Se ha demostrado que un inhibidor selectivo de la Btk presenta una eficacia dependiente de la dosis en un modelo de artritis en ratones (Z. 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). Esto indica 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 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 inhibidores 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).

Resumen de la invención

La presente solicitud proporciona compuestos inhibidores de la Btk de la fórmula I y métodos de uso de los mismos, que se describen a continuación.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I:



5 en la que:

--- es un enlace sencillo o doble;

cada X es con independencia CH, CH₂, CHX' o N;

X' es alquilo inferior;

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

10 R¹ es arilo, heteroarilo, heteroarilo bicíclico, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heterociclo bicíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, hidroxilo, hidroxilo-alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro, amino, amido, ciano, oxo o haloalquilo inferior;

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

15 C(=NH)NR^{2'} o -S(=O)₂;

cada R^{2'} es con independencia H o alquilo inferior;

R³ es H o R⁴;

R⁴ es alquilo inferior, haloalquilo inferior, alcoxi inferior, amino, (alquilo inferior)-amino, cicloalquil-amino, di-(alquilo inferior)-amino, arilo, arilalquilo, alquilari-
20 lo, heteroarilo, (alquilo inferior)-heteroarilo, heteroaril-alquilo inferior, cicloalquilo, (alquilo inferior)-ciclo-alquilo, cicloalquil-alquilo inferior, heterocicloal-

- quilo, (alquilo inferior)-heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquilo inferior, cicloalquilo bicíclico, heterociclo-alquilo bicíclico, espirocicloalquilo, espiroheterociclo-alquilo o (espiro bicíclico)-heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, halógeno, (alquilo inferior)-amino, di(alquilo inferior)-amino, hidroxil, hidroxil-alquilo inferior, alcoxi inferior, alcanóilo inferior, halógeno, nitro, amino, amido, acilo, ciano, oxo, sulfonilo, (alquilo inferior)-sulfonilo, guanidino, hidroxil-amino, carboxi, carbamoilo, carbamato, haloalcoxi inferior, heterocicloalquilo o haloalquilo inferior; dos grupos alquilo inferior juntos pueden formar un anillo;
- 10 cada uno de A, Y e Y¹ es CH o N, con la condición de que por lo menos uno de A, Y e Y¹ tiene que ser N;
- Y² es CH o N;
- Y³ es H o F;
- 15 Y⁴ es Y^{4a}, Y^{4b}, Y^{4c} o Y^{4d};
- Y^{4a} es H o halógeno;
- Y^{4b} es alquilo inferior opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halo-alquilo inferior, halógeno, hidroxil, amino, ciano y alcoxi inferior;
- 20 Y^{4c} es cicloalquilo inferior opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, haloalquilo inferior, halógeno, hidroxil, amino, ciano y alcoxi inferior; e
- Y^{4d} es amino opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, alcoxi alquilo inferior o hidroxil-alquilo inferior;
- 25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

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 la fórmula I.

La solicitud proporciona una composición farmacéutica que contiene el compuesto inhibidor de la Btk de la fórmula I mezclado por lo menos con un
5 vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Descripción detallada de la invención

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 me-
10 nos uno” pueden utilizarse indistintamente.

La frase “tiene el significado definido antes” indica la definición más amplia de cada grupo que se indica en la descripción o en 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
15 no se definen explícitamente, conservan la definición más amplia que se indica en el resumen de la invención.

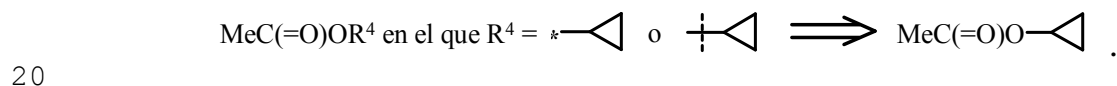
Tal como se emplean en esta descripción, ya sea en una frase transitiva, ya sea en el cuerpo de la reivindicación, los términos “comprende(n)” y “comprender” deberán interpretarse como provistos de un significado abierto. Es decir, los
20 términos deberán interpretarse como sinónimos de las frases “tienen 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 mencionados, pero puede incluir otros pasos adicionales. Cuando se emplea en el contexto de un compuesto o composición, el término “comprender” significa que el
25 compuesto o composición incluye por lo menos las características o componentes mencionados, pero puede incluir también otras 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”.

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

Los símbolos “*” en el extremo de un enlace o “-----” trazados a través de un enlace indican en cada caso el punto 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) 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 forzosa y que la definición incluye los casos en los que el acon-

tecimiento 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.

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.

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 debajo del valor establecido con una varianza del 20 %.

Ciertos compuestos de la fórmula I 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 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 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 ($\text{-C(=O)-CH-} \leftrightarrow \text{-C(-OH)=CH-}$), amida/ácido imídico ($\text{-C(=O)-NH-} \leftrightarrow \text{-C(-OH)=N-}$) y amidina ($\text{-C(=NR)-NH-} \leftrightarrow \text{-C(-NHR)=N-}$). Los dos últimos son especialmente frecuentes en los anillos heteroarilo

y heterociclilo y la presente invención abarca todas las formas tautómeras de estos compuestos.

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 de 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 siguiente descripción y 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-di-hidroxibutilo, 2-(hidroximetil), 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 o un resto aralquilo. El término (hetero)arilo o (het)arilo indica un resto arilo o un resto heteroarilo.

El término “espirocicloalquilo” se emplea aquí para indicar un grupo
5 cicloalquilo espirocíclico, por ejemplo el espiro[3.3]heptano. El término espiroheterocicloalquilo se emplea aquí para indicar un heterocicloalquilo espirocíclico, por ejemplo el 2,6-diaza-espiro[3.3]heptano.

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
10 emplea aquí, el 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 C₁₋₆ 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, en la que R es un resto arilo; tal como se emplea aquí, el término “benzoílo” indica un resto
15 “arilcarbonilo”, en el que R es fenilo.

El término “éster” se emplea aquí para indicar un grupo de la fórmula -
C(=O)OR, en la que R es alquilo inferior, aquí definido.

Tal como se emplea aquí, el término “alquilo” indica un resto hidrocarburo saturado, monovalente, de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 10
20 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 C₁₋₁₀” indica un resto alquilo formado por 1 - 10 carbonos. Los ejemplos de 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
25 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 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 alquileno. 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)arilalquilo” o “(het)aralquilo” se interpretan de modo similar, excepto que R’ es opcionalmente un resto arilo o heteroarilo.

10 Los términos “haloalquilo” o “haloalquilo inferior” indican un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, en el que uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado por uno o más átomos de halógeno.

Tal como se emplea aquí, el término “alquileno” o “alquilenilo” indica un
 15 resto hidrocarburo saturado divalente lineal, de 1 a 10 átomos de carbono (p.ej., (CH₂)_n) o un resto hidrocarburo saturado divalente ramificado, de 2 a 10 átomos de carbono (p.ej., -CHMe- o -CH₂CH(i-Pr)CH₂-), 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 alquileno incluyen,
 20 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 resto -O-alquilo, en el que alquilo tiene el significado definido anteriormente, por ejemplo metoxi, etoxi, n-propiloxi, i-propiloxi, n-butiloxi, i-butiloxi, t-butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, incluidos
 25 sus isómeros. Tal como se emplea aquí, “alcoxi inferior” indica un resto -O-alquilo, en el que alquilo es “alquilo inferior” ya definido anteriormente. Tal como

se emplea aquí, “alcoxi C₁₋₁₀” indica un resto -O-alquilo, en el que alquilo es alquilo C₁₋₁₀.

El término “PCy₃” indica una fosfina trisustituida por tres restos cíclicos.

Los términos “haloalcoxi” o “haloalcoxi inferior” indican un resto alcoxi inferior, en el que uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado por uno o más átomos de halógeno.

El término “hidroxialquilo” se emplea aquí para indicar un resto alquilo o un resto alquilo inferior, ya definidos antes, en los que de uno a tres átomos de hidrógeno de diferentes átomos de carbono se ha (han) reemplazado por grupos hidroxilo.

Los términos “alquilsulfonilo” y “arilsulfonilo” se emplean aquí para indicar un resto de la fórmula -S(=O)₂R, en la que R es alquilo y arilo, respectivamente y alquilo y arilo tienen los significados aquí definidos. El término “heteroalquilsulfonilo” se emplea aquí para indicar un resto de la fórmula -S(=O)₂R, en la que R es “heteroalquilo”, aquí definido.

Los términos “alquilsulfonilamino” y “arilsulfonilamino” se emplean aquí para indicar un resto 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 aquí definidos.

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, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. Tal como se emplea aquí, “cicloalquilo C₃₋₇” indica un cicloalquilo formado por 3 - 7 carbonos en el anillo carbocíclico.

El término “carboxi-alquilo” se emplea aquí para indicar un resto alquilo, en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un carboxilo, dando por

supuesto que el punto de unión del resto heteroalquilo se halla en un átomo de carbono. El término “carboxi” o “carboxilo” indica un resto $\text{-CO}_2\text{H}$.

El término “heteroarilo” o “heteroaromático” tal como se emplea aquí significa un resto monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos en el anillo que tiene por lo menos un anillo aromático o parcialmente insaturado que contiene de cuatro a ocho átomos por anillo, que incorpora uno o más heteroátomos N, O o S, los demás átomos del anillo son carbonos, dando por supuesto que el punto de unión del resto heteroarilo se halla situado en el anillo aromático. Los expertos en química orgánica ya saben que los anillos heteroarilo tienen un carácter menos aromático que sus oponentes constituidos exclusivamente por átomos de carbono. Por consiguiente, para los fines de esta invención, un resto heteroarilo necesita poseer solamente un cierto grado de carácter aromático. Los ejemplos de restos heteroarilo formados por heterociclos aromáticos monocíclicos que tienen 5 ó 6 átomos en el anillo y 1-3 heteroátomos incluyen, pero no se limitan a: piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, oxazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, 4,5-dihidro-oxazolilo, 5,6-dihidro-4H-[1,3]-oxazolilo, isoxazol, tiazol, isotiazol, triazolina, tiadiazol y oxadiazolina, que pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes, con preferencia uno o dos, elegidos entre hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, tio, haloalcoxi inferior, alquiltio, halógeno, haloalquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo y dialquilaminoalquilo, nitro, alcóxicarbonilo y carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, alquilcarbonilamino y arilcarbonilamino. Los ejemplos de restos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a: 4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]-pirazin-2-ilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzoxazol, bencisoxazol, benzotiazol, naftiridinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,6]naftiridinilo y bencisotiazol. Los restos bicíclicos pueden estar op-

cionalmente sustituidos en ambos anillos; sin embargo, el punto de unión se halla en el anillo que contiene un heteroátomo.

El término “heterociclilo”, “heterocicloalquilo” o “heterociclo” se emplea aquí para indicar un resto cíclico saturado monovalente, que contiene uno o más
 5 anillos, con preferencia uno o dos anillos, incluidos los sistemas de anillo espirocíclicos, que contiene de tres a ocho átomos por anillos, e 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 por uno o dos sustituyentes elegidos entre hidroxilo, oxo, ciano, alquilo inferior, alcoxi
 10 inferior, haloalcoxi inferior, alquiltio, halógeno, haloalquilo inferior, hidroxialquilo, nitro, alcoxicarbonilo, amino, alquilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, y las formas iónicas de los mismos, a menos que se indique otra cosa. Los
 15 ejemplos de restos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a: morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, hexahidroazepinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, isoxazolidinilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, quinuclidinilo e imidazolinilo y las formas iónicas de los mismos. Los ejemplos pueden ser también bicíclicos, por ejemplo el 3,8-
 20 diaza-biciclo[3.2.1]octano, 2,5-diaza-biciclo-[2.2.2]octano u octahidro-pirazino[2,1-c][1,4]oxazina.

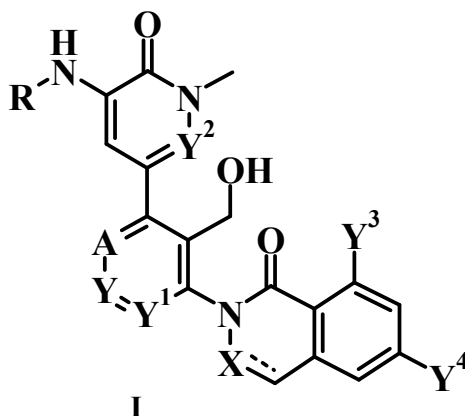
Inhibidores de la Btk

La solicitud guarda relación con la patente U.S. 7,902,194, registrada con fecha 24 de junio de 2009; la solicitud de patente U.S. que lleva el número de
 25 serie 12/ 711,312, presentada con fecha 24 de febrero de 2010 y la solicitud de patente U.S. que lleva el número de serie 12/ 978,187, presentada con fecha 10

de enero de 2011, sus publicaciones se incorporan a la presente en su totalidad como referencias.

Los compuestos de la fórmula genérica I, aquí descrita, que incorporan la sustitución del engarce del anillo arilo estándar por piridilo en la posición de
 5 engarce, aportan propiedades claramente diferenciadas e inesperadamente mejoradas, por ejemplo: 1º) aumento general de la solubilidad, 2º) aumento de la uniformidad de la distribución de la polaridad a través de la estructura, con lo cual el vector anfífilo es menos pronunciado y 3º) mejora general de la fijación de proteínas del plasma, que se traduce en un aumento de la concentración libre del
 10 fármaco en el plasma humano y murino.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I,



en la que:

$\equiv$ es un enlace sencillo o doble;

15 cada X es con independencia CH, CH₂, CHX' o N;

X' es alquilo inferior;

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

R¹ es arilo, heteroarilo, heteroarilo bicíclico, cicloalquilo, heterocicloalquilo o hete-
 20 rociclo bicíclico, cada uno de los cuales 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 $-C(=O)$, $-C(=O)O$, $-C(=O)NR^{2'}$, $-NHC(=O)O$, $-C(R^{2'})_2$, $-O$, $-S$, $-C(=NH)NR^{2'}$ o $-S(=O)_2$;

cada $R^{2'}$ es con independencia H o alquilo inferior;

R^3 es H o R^4 ;

- 5 R^4 es alquilo inferior, haloalquilo inferior, alcoxi inferior, amino, (alquilo inferior)-amino, cicloalquil-amino, di(alquilo inferior)-amino, arilo, arilalquilo, alquilari-
lo, heteroarilo, (alquilo inferior)-hetero-arilo, heteroarilo alquilo inferior, ciclo-
alquilo, (alquilo inferior)-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, heterociclo-
alquilo, (alquilo inferior)-hetero-cicloalquilo, heterocicloalquil-alquilo inferior,
10 cicloalquilo bicíclico, heterocicloalquilo bicíclico, espirocicloalquilo, espiro-
heterocicloalquilo o (espiro bicíclico)-heterociclo-alquilo, cada uno de los
cuales está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, halóge-
no, (alquilo inferior)-amino, di(alquilo inferior)-amino, hidroxil, hidroxil-alquilo
inferior, alcoxi inferior, alcanóilo inferior, halógeno, nitro, amino, amido, acilo,
15 ciano, oxo, sulfonilo, (alquilo inferior)-sulfonilo, guanidino, hidroxil-amino,
carboxi, carbamoilo, carbamato, haloalcoxi inferior, heterocicloalquilo o
haloalquilo inferior; dos grupos alquilo inferior juntos pueden formar un ani-
llo;

cada uno de A, Y e Y^1 es CH o N, con la condición de que por lo menos uno de A,

- 20 Y e Y^1 tiene que ser N;

Y^2 es CH o N;

Y^3 es H o F;

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

Y^{4a} es H o halógeno;

- 25 Y^{4b} es alquilo inferior opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegi-
dos entre el grupo formado por halo-alquilo inferior, halógeno, hidroxil, ami-
no, ciano y alcoxi inferior;

Y^{4c} es cicloalquilo inferior opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, haloalquilo inferior, halógeno, hidroxilo, amino, ciano y alcoxi inferior; y

Y^{4d} es amino opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, alcoxi alquilo inferior o hidroxilo-alquilo inferior;
 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que X es CH.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que X es N.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que --- es
 10 un doble enlace.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que --- es un enlace sencillo.

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

15 La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que --- es un enlace sencillo y X es CH_2 .

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que --- es un enlace sencillo y X es CHR' .

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que --- es
 20 un doble enlace y X es N.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que --- es un enlace sencillo y X es NH.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que --- es un enlace sencillo y X es NR' .

25 La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que A es CH, Y es CH e Y^1 es N.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que A es N, Y es CH e Y^1 es CH.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que A es CH, Y es N e Y^1 es CH.

- 5 La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que --- es un doble enlace, X es N, A es CH, Y es CH e Y^1 es N.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que X es CH, A es CH, Y es CH e Y^1 es N.

- 10 La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que X es CH, A es CH, Y es CH e Y^1 es N.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que Y^3 es H, --- es un doble enlace, X es N, A es CH, Y es CH e Y^1 es N.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que Y^3 es F, --- es un doble enlace, X es N, A es CH, Y es CH e Y^1 es N.

- 15 La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que Y^4 es tert-butilo, Y^3 es F, --- es un doble enlace, X es N, A es CH, Y es CH e Y^1 es N.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que A es CH, Y es CH, Y^1 es N e Y^2 es N.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que Y^2 es CH.

- 20 La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que Y^2 es N.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que Y es N e Y^1 es CH.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que Y^2 es CH, Y es N e Y^1 es CH.

- 25 La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que --- es un doble enlace, X es N, Y^2 es CH, Y es N e Y^1 es CH.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que Y^3 es H.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que Y^3 es F.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que --- es un doble enlace, X es N e Y^3 es F.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que Y^4 es ciclopropilo.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que --- es un doble enlace, X es N e Y^4 es ciclopropilo.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que Y^3 es F e Y^4 es ciclopropilo.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que --- es un doble enlace, X es N, Y^3 es F e Y^4 es ciclopropilo.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que Y^4 es dimetilamino.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que --- es un doble enlace, X es N e Y^4 es dimetilamino.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que Y^3 es F e Y^4 es dimetilamino.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que --- es un doble enlace, X es N, Y^3 es F e Y^4 es dimetilamino.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que Y^4 es tert-butilo.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que --- es un doble enlace, X es N e Y^4 es tert-butilo.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que Y^3 es F e Y^4 es tert-butilo.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que --- es un doble enlace, X es N, Y^3 es F e Y^4 es tert-butilo.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R es –
 $R^1-R^2-R^3$, R^1 es piridilo, R^2 es $-C(=O)$ y R^3 es morfolinilo.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R es –
 $R^1-R^2-R^3$, R^1 es piridilo, R^2 es $-C(=O)$, R^3 es morfolinilo e Y^4 es tert-butilo.

5 La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R es –
 $R^1-R^2-R^3$, R^1 es piridilo, R^2 es $-C(=O)$, R^3 es morfolinilo, $\overset{\text{---}}{\text{---}}$ es un doble enlace,
 X es N e Y^4 es tert-butilo.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R es –
 $R^1-R^2-R^3$, R^1 es piridilo, R^2 es $-C(=O)$, R^3 es morfolinilo, Y^3 es F e Y^4 es tert-
 10 butilo.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R es –
 $R^1-R^2-R^3$, R^1 es piridilo, R^2 es $-C(=O)$, R^3 es morfolinilo, $\overset{\text{---}}{\text{---}}$ es un doble enlace,
 X es N, Y^3 es F e Y^4 es tert-butilo.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R es R^1 y
 15 R^1 es 4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]-pirazin-2-ilo, opcionalmente sustituido por
 alquilo inferior, heterocicloalquilo, cicloalquilo o cicloalquil-alquilo inferior.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R es R^1 y
 R^1 es 4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]-pirazin-2-ilo, opcionalmente sustituido por
 alquilo inferior, heterocicloalquilo, cicloalquilo o cicloalquil-alquilo inferior e Y^4 es
 20 tert-butilo.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R es R^1 y
 R^1 es 4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]-pirazin-2-ilo, opcionalmente sustituido por
 alquilo inferior, heterocicloalquilo, cicloalquilo o cicloalquil-alquilo inferior, $\overset{\text{---}}{\text{---}}$ es
 un doble enlace, X es N e Y^4 es tert-butilo.

25 La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R es R^1 y
 R^1 es 4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]-pirazin-2-ilo, opcionalmente sustituido por

alquilo inferior, heterocicloalquilo, cicloalquilo o cicloalquil-alquilo inferior, Y^3 es F e Y^4 es tert-butilo.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R es R^1 y R^1 es 4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]-pirazin-2-ilo, opcionalmente sustituido por
 5 alquilo inferior, heterocicloalquilo, cicloalquilo o cicloalquil-alquilo inferior, --- es un doble enlace, X es N, Y^3 es F e Y^4 es tert-butilo.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R es R^1-R^3 , R^1 es piridilo y R^3 es (alquilo inferior)-heterocicloalquilo.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R es R^1-R^3 , R^1 es piridilo, R^3 es (alquilo inferior)-heterocicloalquilo e Y^4 es tert-butilo.
 10

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R es R^1-R^3 , R^1 es piridilo, R^3 es (alquilo inferior)-heterocicloalquilo, --- es un doble enlace, X es N e Y^4 es tert-butilo.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R es R^1-R^3 , R^1 es piridilo, R^3 es (alquilo inferior)-heterocicloalquilo, Y^3 es F e Y^4 es tert-butilo.
 15

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R es R^1-R^3 , R^1 es piridilo, R^3 es (alquilo inferior)-heterocicloalquilo, --- es un doble enlace, X es N, Y^3 es F e Y^4 es tert-butilo.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R es $R^1-R^2-R^3$, R^1 es piridilo, R^2 es $-O$ y R^3 es heterocicloalquil-alquilo inferior, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno.
 20

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R es $R^1-R^2-R^3$, R^1 es piridilo, R^2 es $-O$, R^3 es heterocicloalquil-alquilo inferior, opcionalmente sustituido por uno o más halógeno e Y^4 es tert-butilo.
 25

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R es $R^1-R^2-R^3$, R^1 es piridilo, R^2 es $-O$, R^3 es heterocicloalquil-alquilo inferior, opcio-

nalmente sustituido por uno o más halógeno, --- es un doble enlace, X es N e Y^4 es tert-butilo.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R es $\text{---R}^1\text{---R}^2\text{---R}^3$, R^1 es piridilo, R^2 es ---O , R^3 es heterocicloalquil-alquilo inferior, opcio-
5 nalmente sustituido por uno o más halógeno, Y^3 es F e Y^4 es tert-butilo.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R es $\text{---R}^1\text{---R}^2\text{---R}^3$, R^1 es piridilo, R^2 es ---O , R^3 es heterocicloalquil-alquilo inferior, opcio-
nalmente sustituido por uno o más halógeno, --- es un doble enlace, X es N, Y^3
es F e Y^4 es tert-butilo.

10 La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R es $\text{---R}^1\text{---R}^2\text{---R}^3$, R^1 es piridilo, R^2 es ---C(=O) y R^3 es dimetilamino.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R es $\text{---R}^1\text{---R}^2\text{---R}^3$, R^1 es piridilo, R^2 es ---C(=O) , R^3 es dimetilamino e Y^4 es tert-butilo.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R es $\text{---R}^1\text{---R}^2\text{---R}^3$, R^1 es piridilo, R^2 es ---C(=O) , R^3 es dimetilamino, --- es un doble en-
15 lace, X es N e Y^4 es tert-butilo.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R es $\text{---R}^1\text{---R}^2\text{---R}^3$, R^1 es piridilo, R^2 es ---C(=O) , R^3 es dimetilamino, Y^3 es F e Y^4 es tert-
butilo.

20 La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R es $\text{---R}^1\text{---R}^2\text{---R}^3$, R^1 es piridilo, R^2 es ---C(=O) , R^3 es dimetilamino, --- es un doble en-
lace, X es N, Y^3 es F e Y^4 es tert-butilo.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R es $\text{---R}^1\text{---R}^2\text{---R}^3$, R^1 es piridilo, R^2 es ---S(=O)_2 y R^3 es metilo.

25 La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R es $\text{---R}^1\text{---R}^2\text{---R}^3$, R^1 es piridilo, R^2 es ---S(=O)_2 , R^3 es metilo e Y^4 es tert-butilo.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R es –
 $R^1-R^2-R^3$, R^1 es piridilo, R^2 es $-S(=O)_2$, R^3 es metilo, $\overset{\text{---}}{\text{---}}$ es un doble enlace, X
 es N e Y^4 es tert-butilo.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R es –
 5 $R^1-R^2-R^3$, R^1 es piridilo, R^2 es $-S(=O)_2$, R^3 es metilo, Y^3 es F e Y^4 es tert-butilo.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que R es –
 $R^1-R^2-R^3$, R^1 es piridilo, R^2 es $-S(=O)_2$, R^3 es metilo, $\overset{\text{---}}{\text{---}}$ es un doble enlace, X
 es N, Y^3 es F e Y^4 es tert-butilo.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que $\overset{\text{---}}{\text{---}}$ es
 10 un doble enlace, Y^2 es N, X es N, Y^1 es N, Y^3 es F, Y^4 es tert-butilo, A es CH e Y
 es CH.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, elegido entre el
 grupo formado por:

6-tert-butil-8-fluor-2-{3-hidroximetil-4-[1-metil-5-(1'-metil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-
 15 [3,4']bipiridinil-6-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-piridin-2-il}-2H-ftalazin-1-
 ona;

6-tert-butil-8-fluor-2-(3-hidroximetil-4-{1-metil-5-[5-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-piridin-
 2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-piridin-2-il}-2H-ftalazin-1-ona;

6-tert-butil-8-fluor-2-(3-hidroximetil-4-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-
 20 ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-piridin-2-il}-2H-ftalazin-1-ona;

6-tert-butil-8-fluor-2-{3-hidroximetil-4-[5-(5-metanosulfonil-piridin-2-ilamino)-1-
 metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-piridin-2-il}-2H-ftalazin-1-ona;

6-{6-[2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-3-hidroximetil-piridin-4-il]-2-metil-
 3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino}-N,N-dimetil-nicotinamida;

25 6-{6-[2-(6-ciclopropil-8-fluor-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-3-hidroximetil-piridin-4-il]-2-
 metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino}-N,N-dimetil-nicotinamida;

- 6-tert-butil-2-(3-hidroximetil-4-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-piridin-2-il)-2H-ftalazin-1-ona;
- 2'-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-3'-hidroxi-metil-1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1H-[3,4']bipiridinil-6-ona;
- 5 2'-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-3'-hidroxi-metil-5-(5-metanosulfonil-piridin-2-ilamino)-1-metil-1H-[3,4']bipiridinil-6-ona;
- 6-[2'-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-5-ilamino]-N,N-dimetil-nicotinamida;
- 2'-(6-ciclopropil-8-fluor-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-3'-hidroximetil-1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1H-[3,4']bipiridinil-6-ona;
- 10 6-tert-butil-2-(3-hidroximetil-4-{1-metil-5-[5-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-piridin-2-il)-2H-ftalazin-1-ona;
- 6-tert-butil-2-{3-hidroximetil-4-[1-metil-5-(1'-metil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-piridin-2-il}-2H-ftalazin-1-
- 15 ona;
- 6-tert-butil-2-{4-[5-(1'-etil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-3-hidroximetil-piridin-2-il}-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona;
- 2-(4-{5-[5-(2-azetidin-1-il-1,1-dimetil-etoxi)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-3-hidroxi-metil-piridin-2-il)-6-tert-butil-8-fluor-2H-ftalazin-1-
- 20 ona;
- 2-(4-{5-[5-(2-azetidin-1-il-1,1-dimetil-etoxi)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-3-hidroxi-metil-piridin-2-il)-6-tert-butil-2H-ftalazin-1-ona;
- 2-{4-[5-(5-azetidin-1-ilmetil-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-3-hidroximetil-piridin-2-il}-6-tert-butil-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona;
- 25

- 6-tert-butil-8-fluor-2-{3-hidroximetil-4-[1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-piridin-2-il}-2H-ftalazin-1-ona;
- 6-tert-butil-2-{3-hidroximetil-4-[1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridazin-3-il]-piridin-2-il}-2H-ftalazin-1-ona;
- 5 6-ciclopropil-8-fluor-2-{3-hidroximetil-4-[1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-piridin-2-il}-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-tert-butil-8-fluor-2-{3-hidroximetil-4-[1-metil-5-(5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-piridin-2-il}-2H-ftalazin-1-ona;
- 10 6-tert-butil-2-{4-[5-(5-etil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-3-hidroximetil-piridin-2-il}-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona;
- 6-tert-butil-8-fluor-2-{3-hidroximetil-4-[1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-piridin-2-il}-2H-isoquinolin-1-ona;
- 15 6-tert-butil-8-fluor-2-{3-hidroximetil-4-[1-metil-5-(5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-piridin-2-il}-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-tert-butil-2-{4-[5-(5-etil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-3-hidroximetil-piridin-2-il}-8-fluor-2H-isoquinolin-1-ona;
- 20 6-tert-butil-2-{4-[5-(5-ciclopropilmetil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-3-hidroximetil-piridin-2-il}-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona;
- 25 2H-ftalazin-1-ona;

- 6-tert-butil-2-[4-(5-{5-[2-(3,3-difluor-azetidin-1-il)-1,1-dimetil-etoxi]-piridin-2-ilamino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-3-hidroximetil-piridin-2-il]-8-fluor-2H-iso-quinolin-1-ona;
- 4-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-3-hidroxi-metil-1'-metil-5'-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-il-amino]-1'H-[2,3']bipiridinil-6'-ona,
- 4-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-3-hidroxi-metil-5'-(5-metanosulfonil-piridin-2-ilamino)-1'-metil-1'H-[2,3']bipiridinil-6'-ona;
- 6-tert-butil-2-[4-(5-{5-[2-(3,3-difluor-azetidin-1-il)-1,1-dimetil-etoxi]-piridin-2-ilamino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-3-hidroximetil-piridin-2-il]-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona;
- 2-(8-fluor-2-{3-hidroximetil-4-[1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridazin-3-il]-piridin-2-il}-1-oxo-1,2-dihidro-iso-quinolin-6-il)-2-metil-propionitrilo;
- 2-{2-[4-(5-{5-[2-(3,3-difluor-azetidin-1-il)-1,1-dimetil-etoxi]-piridin-2-ilamino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-3-hidroximetil-piridin-2-il]-8-fluor-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il}-2-metil-propionitrilo;
- 6-tert-butil-2-[4-(5-{5-[2-(3,3-difluor-azetidin-1-il)-1,1-dimetil-etoxi]-piridin-2-ilamino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-3-hidroximetil-piridin-2-il]-2H-ftalazin-1-ona; y
- 6-tert-butil-8-fluor-2-{3-hidroximetil-4-[1-metil-5-(5-metil-5-oxi-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-piridin-2-il}-2H-ftalazin-1-ona.

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 de la fórmula I.

La solicitud proporciona un método para tratar la artritis reumatoide que consiste en administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula I.

La solicitud proporciona un método para tratar el asma que consiste en
5 administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula I.

La solicitud proporciona una composición farmacéutica que contiene el compuesto de la fórmula I.

La solicitud proporciona una composición farmacéutica que contiene el
10 compuesto de la fórmula I, mezclado por lo menos con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I para el uso de sustancia terapéuticamente activa.

La solicitud proporciona el uso del compuesto de la fórmula I para la
15 fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de un trastorno inflamatorio.

La solicitud proporciona el uso del compuesto de la fórmula I para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de un trastorno autoinmune.

20 La solicitud proporciona el uso del compuesto de la fórmula I para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de la artritis reumatoide.

La solicitud proporciona el uso del compuesto de la fórmula I para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento del asma.

La solicitud proporciona el uso del compuesto de la fórmula I para el
25 tratamiento de un trastorno inflamatorio.

La solicitud proporciona el uso del compuesto de la fórmula I para el tratamiento de un trastorno autoinmune.

La solicitud proporciona el uso del compuesto de la fórmula I para el tratamiento de la artritis reumatoide.

La solicitud proporciona el uso del compuesto de la fórmula I para el tratamiento del asma.

5 La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I para el uso en el tratamiento de un trastorno inflamatorio.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I para el uso en el tratamiento un trastorno autoinmune.

10 La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I para el uso en el tratamiento la artritis reumatoide.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I para el uso en el tratamiento del asma.

La solicitud proporciona un compuesto, método o composición aquí descritos.

15 Compuestos inhibidores de la Btk

En la tabla siguiente 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 expertos una mejor comprensión y puesta en práctica de la presente invención.

20 No deberán considerarse como una limitación del alcance de la invención, sino como meramente ilustrativos y representativos de la misma.

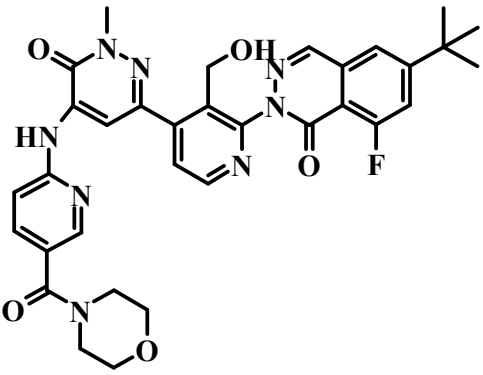
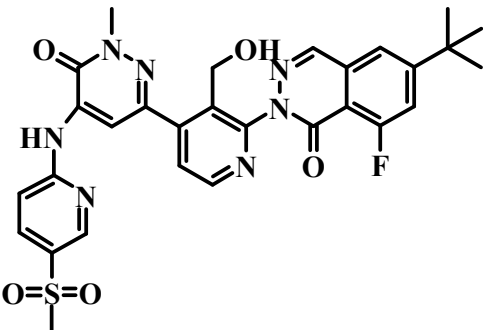
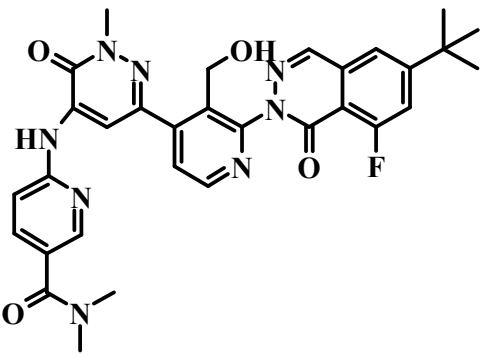
En general, en esta aplicación se emplea la nomenclatura basada en el programa AUTONOM™ v. 4.0, un sistema computerizado del Instituto Beilstein para la generación de la nomenclatura sistemática de la IUPAC. Si surgiera una
25 discrepancia entre la estructura representada y el nombre atribuido a la misma, entonces deberá darse prioridad a la estructura representada. Además, si la este-
reoquímica de una estructura o porción de una estructura no se indica, p.ej. con

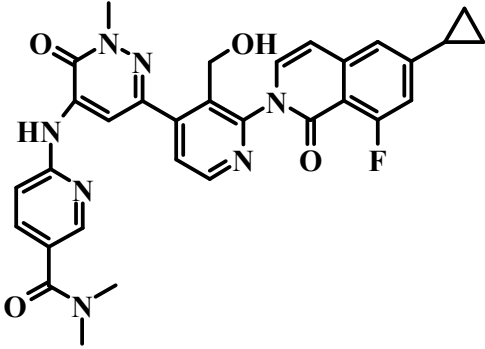
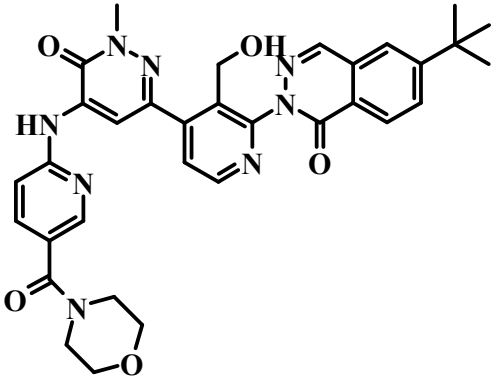
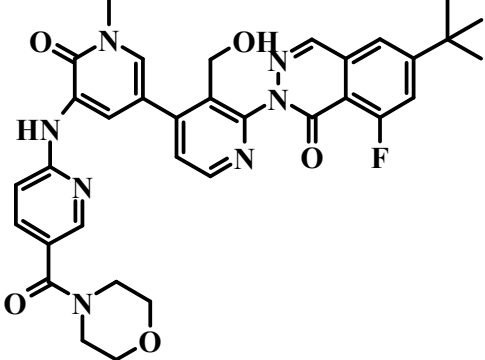
líneas de trazo continuo o discontinuo, entonces la estructura o porción de la estructura deberá interpretarse que abarca a todos los estereoisómeros de la misma.

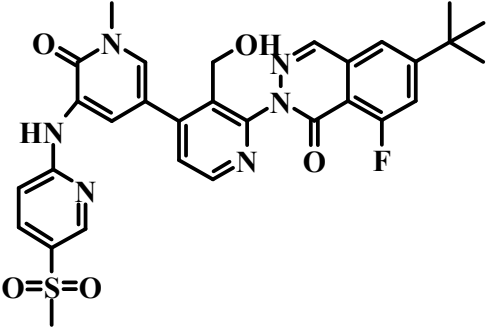
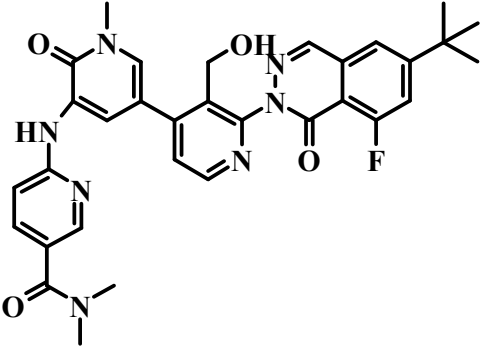
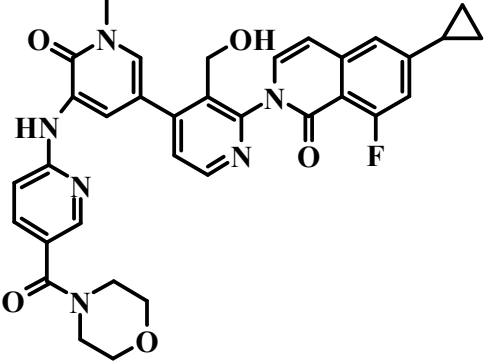
En la tabla I se recogen ejemplos de compuestos de piridazinona que se ajustan a la fórmula genérica I.

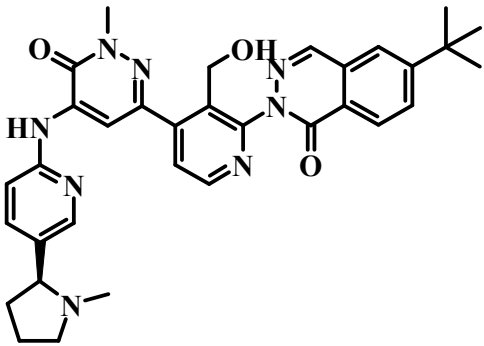
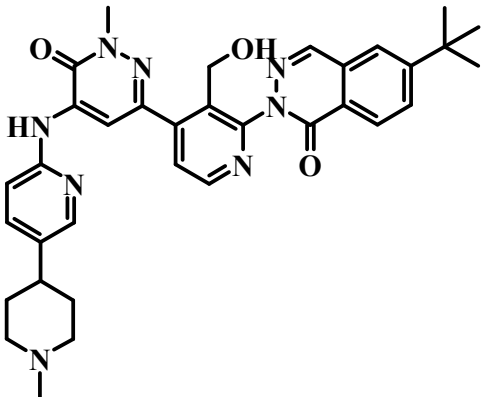
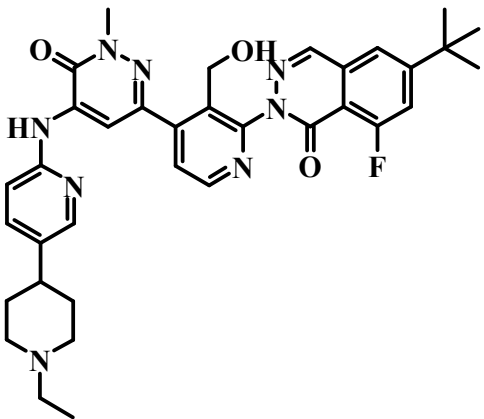
Tabla I

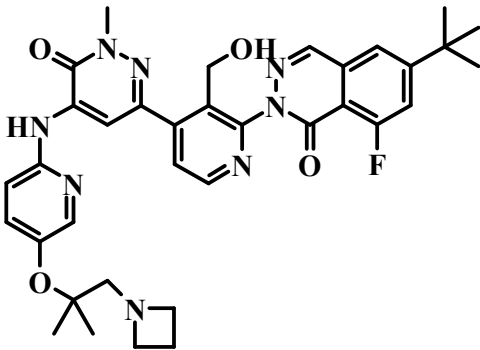
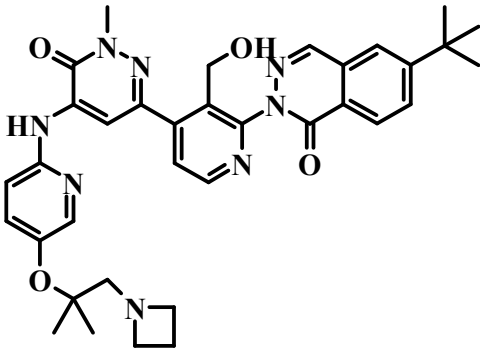
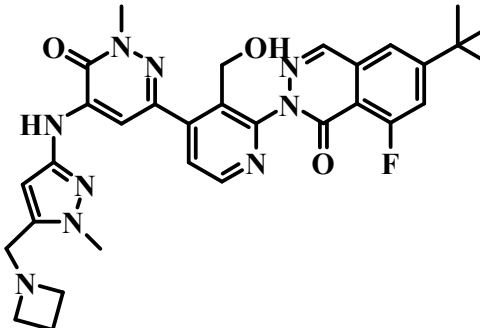
Comp.	Nomenclatura	Estructura
I-1	6-tert-butil-8-fluor-2-{3-hidroximetil-4-[1-metil-5-(1'-metil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-piridin-2-il}-2H-ftalazin-1-ona	
I-2	6-tert-butil-8-fluor-2-(3-hidroximetil-4-{1-metil-5-[5-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-piridin-2-il)-2H-ftalazin-1-ona	

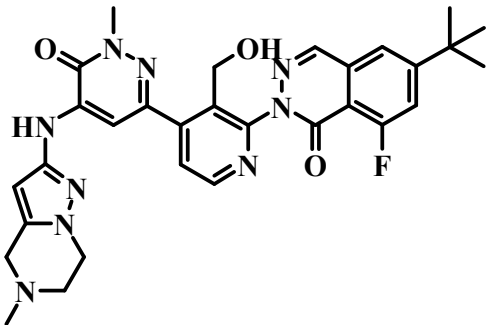
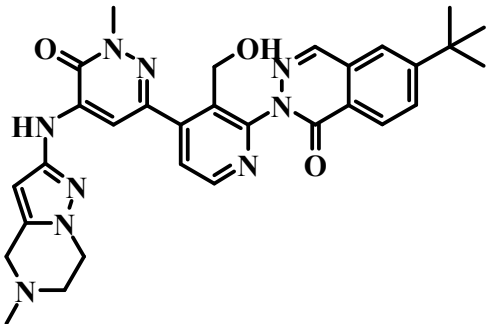
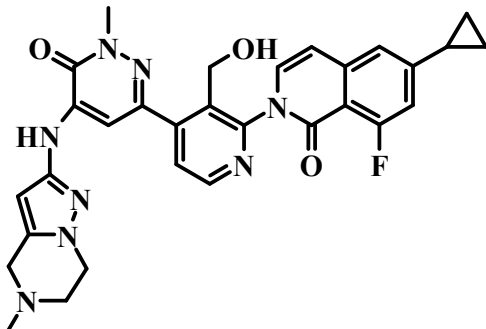
I-3	6-tert-butil-8-fluor-2-(3-hidroximetil-4-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-piridin-2-il)-2H-ftalazin-1-ona	
I-4	6-tert-butil-8-fluor-2-{3-hidroximetil-4-[5-(5-metanosulfonil-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-piridin-2-il}-2H-ftalazin-1-ona	
I-5	6-{6-[2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-3-hidroximetil-piridin-4-il]-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-il-amino}-N,N-dimetil-nicotinamida	

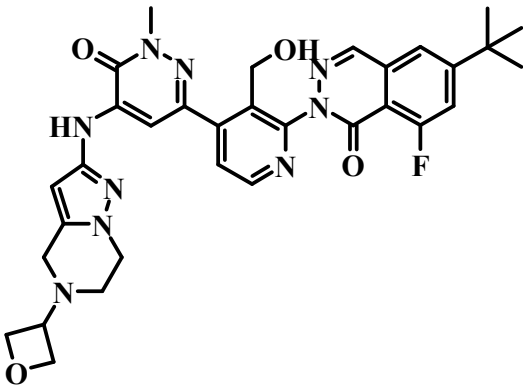
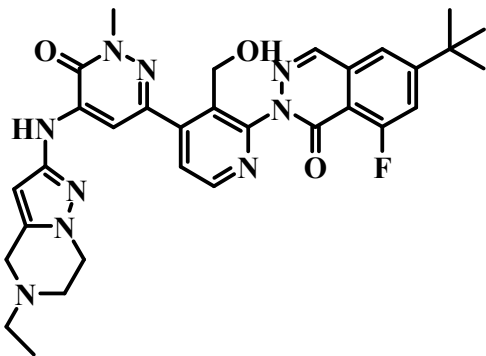
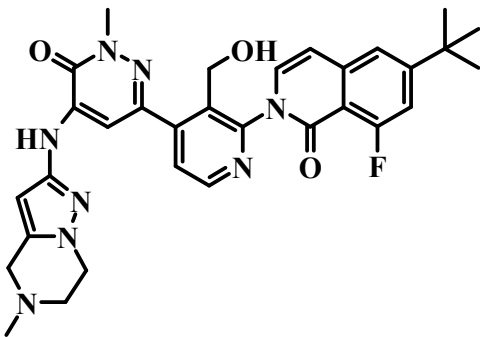
I-6	6-{6-[2-(6-ciclopropil-8-fluor-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-3-hidroximetil-piridin-4-il]-2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il-amino}-N,N-dimetil-nicotinamida	
I-7	6-tert-butil-2-(3-hidroximetil-4-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-il-amino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il}-piridin-2-il)-2H-ftalazin-1-ona	
I-8	2'-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-3'-hidroximetil-1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-il-amino]-1H-[3,4']bipiridinil-6-ona	

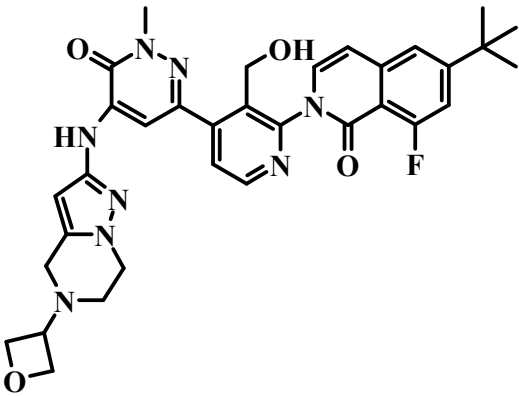
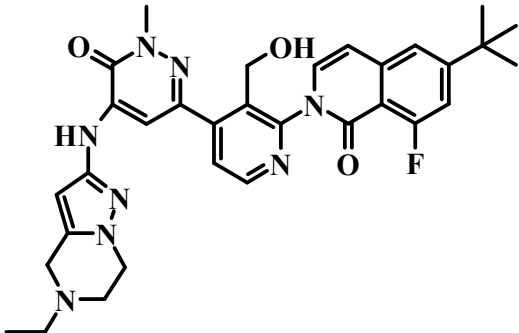
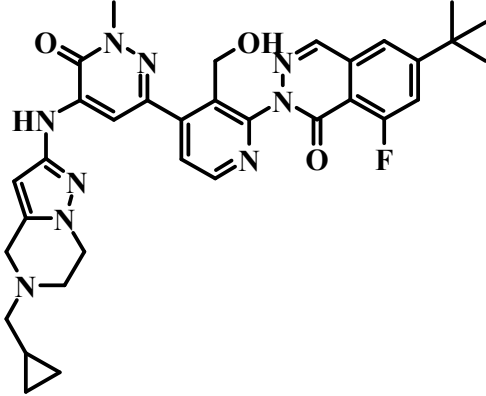
I-9	2'-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-3'-hidroximetil-5-(5-metano-sulfonil-piridin-2-ilamino)-1-metil-1H-[3,4']bipiridinil-6-ona	
I-10	6-[2'-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-5-ilamino]-N,N-dimetil-nicotinamida	
I-11	2'-(6-ciclopropil-8-fluor-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-3'-hidroximetil-1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1H-[3,4']bipiridinil-6-ona	

I-12	6-tert-butil-2-(3-hidroxi-metil-4-{1-metil-5-[5-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-piridin-2-il)-2H-ftalazin-1-ona	
I-13	6-tert-butil-2-{3-hidroxi-metil-4-[1-metil-5-(1'-metil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-piridin-2-il}-2H-ftalazin-1-ona	
I-14	6-tert-butil-2-{4-[5-(1'-etil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-3-hidroxi-metil-piridin-2-il}-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona	

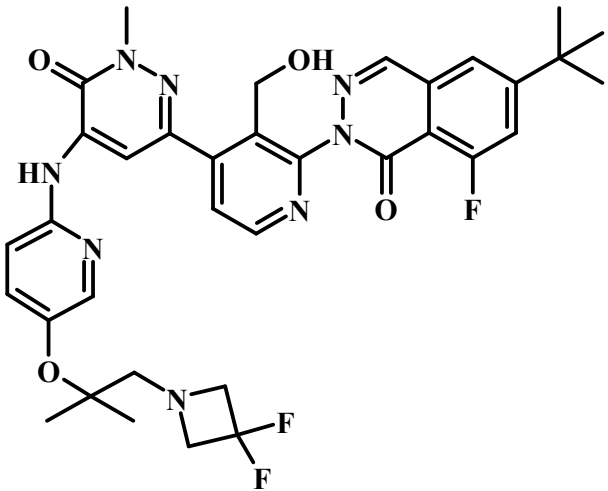
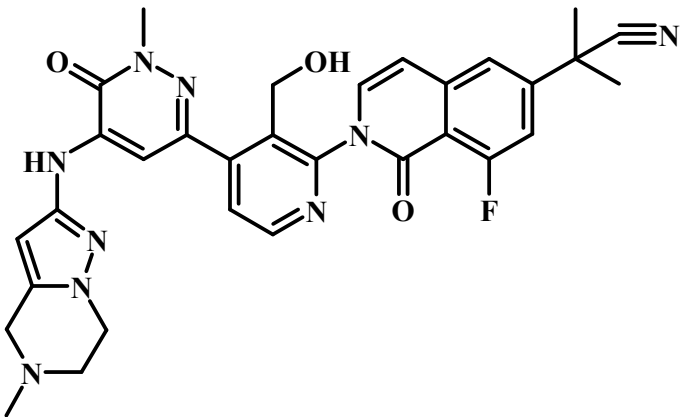
I-15	2-(4-{5-[5-(2-azetidin-1-il-1,1-dimetil-etoksi)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-3-hidroksimetil-piridin-2-il)-6-tert-butil-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona	
I-16	2-(4-{5-[5-(2-azetidin-1-il-1,1-dimetil-etoksi)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-3-hidroksimetil-piridin-2-il)-6-tert-butil-2H-ftalazin-1-ona	
I-17	2-{4-[5-(5-azetidin-1-ilmetil-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-3-hidroksimetil-piridin-2-il}-6-tert-butil-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona	

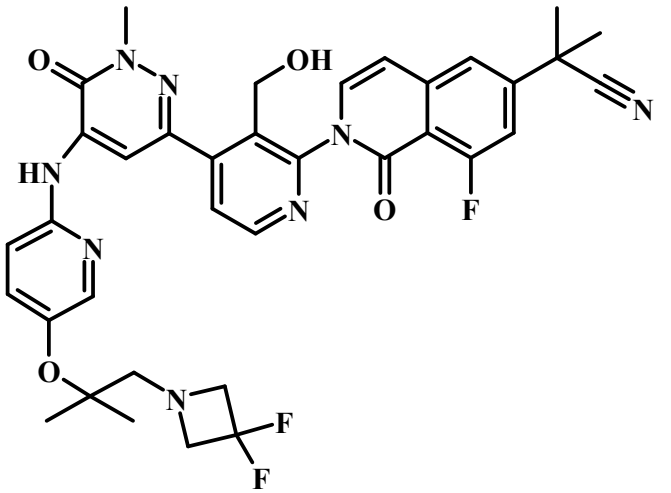
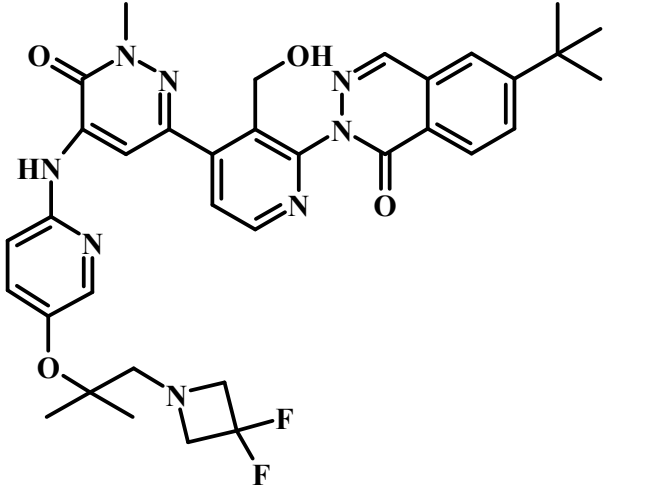
I-18	6-tert-butil-8-fluor-2-{3-hidroximetil-4-[1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-piridin-2-il}-2H-ftalazin-1-ona	
I-19	6-tert-butil-2-{3-hidroxi-metil-4-[1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo-[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-piridin-2-il}-2H-ftalazin-1-ona	
I-20	6-ciclopropil-8-fluor-2-{3-hidroximetil-4-[1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-piridin-2-il}-2H-isoquinolin-1-ona	

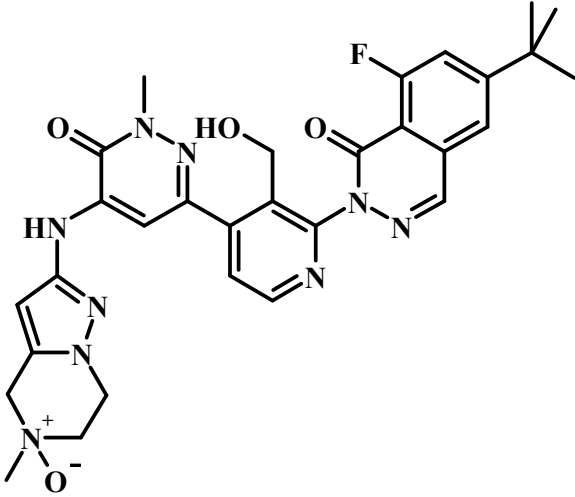
I-21	6-tert-butil-8-fluor-2-{3-hidroximetil-4-[1-metil-5-(5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetra-hidro-pirazolo[1,5-a]-pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-piridin-2-il}-2H-ftalazin-1-ona	
I-22	6-tert-butil-2-{4-[5-(5-etil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo-[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-3-hidroxi-metil-piridin-2-il}-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona	
I-23	6-tert-butil-8-fluor-2-{3-hidroximetil-4-[1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-piridin-2-il}-2H-isoquinolin-1-ona	

I-24	6-tert-butil-8-fluor-2-{3-hidroximetil-4-[1-metil-5-(5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]-pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-piridin-2-il}-2H-isoquinolin-1-ona	
I-25	6-tert-butil-2-{4-[5-(5-etil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo-[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-3-hidroxi-metil-piridin-2-il}-8-fluor-2H-isoquinolin-1-ona	
I-26	6-tert-butil-2-{4-[5-(5-ciclopropilmetil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-3-hidroxi-metil-piridin-2-il}-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona	

I-27	6-tert-butil-2-[4-(5-{5-[2-(3,3-difluor-azetidin-1-il)-1,1-dimetil-etoxi]-piridin-2-ilamino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-3-hidroxitetil-piridin-2-il]-8-fluor-2H-isoquinolin-1-ona	
I-28	4-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-3-hidroxitetil-1'-metil-5'-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1'H-[2,3']bipiridinil-6'-ona	
I-29	4-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-3-hidroxitetil-5'-(5-metano-sulfonil-piridin-2-ilamino)-1'-metil-1'H-[2,3']bipiridinil-6'-ona	

I-30	6-tert-butil-2-[4-(5-{5-[2-(3,3-difluor-azetidin-1-il)-1,1-dimetil-etoksi]-piridin-2-ilamino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-3-hidroxi-metil-piridin-2-il]-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona	
I-31	2-(8-fluor-2-{3-hidroxi-metil-4-[1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo-[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-piridin-2-il}-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-metil-propionitrilo	

I-32	2-{2-[4-(5-{5-[2-(3,3-difluor-azetidin-1-il)-1,1-dimetil-etoxi]-piridin-2-ilamino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-3-hidroxi-metil-piridin-2-il]-8-fluor-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il}-2-metil-propionitrilo	
I-33	6-tert-butil-2-[4-(5-{5-[2-(3,3-difluor-azetidin-1-il)-1,1-dimetil-etoxi]-piridin-2-ilamino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-3-hidroxi-metil-piridin-2-il]-2H-ftalazin-1-ona	

I-34	6-tert-butil-8-fluor-2-{3-hidroximetil-4-[1-metil-5-(5-metil-5-oxi-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-piridin-2-il}-2H-ftalazin-1-ona	
------	---	--

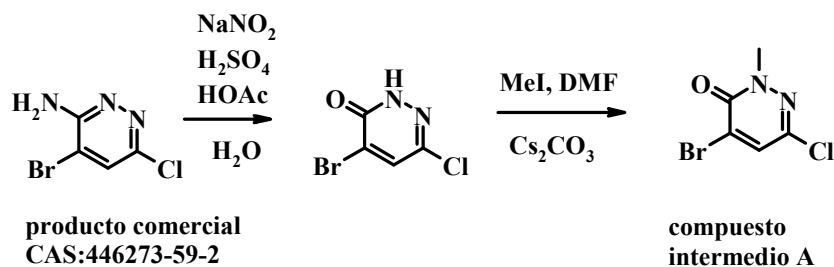
Síntesis

Esquemas generales de síntesis

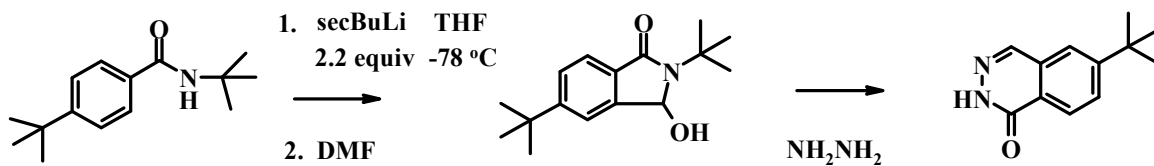
- En los esquemas generales siguientes, Y³ puede ser H o F, Y⁴ puede ser
- 5 Y^{4a}, Y^{4b}, Y^{4c} o Y^{4d}; Y^{4a} puede ser H o halógeno; Y^{4b} puede ser alquilo inferior opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por haloalquilo inferior, halógeno, hidroxilo, amino, ciano y alcoxi inferior; Y^{4c} puede ser cicloalquilo inferior opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, haloalquilo
- 10 inferior, halógeno, hidroxilo, amino, ciano y alcoxi inferior; e Y^{4d} puede ser amino opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, alcoxi alquilo inferior, o hidroxilo-alquilo inferior. En ellos, X puede ser CH o N, R puede ser H, -R¹, -R¹-R²-R³, -R¹-R³ o -R²-R³; R¹ puede ser arilo, heteroarilo, heteroarilo bicíclico, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno de ellos puede estar opcionalmente
- 15 sustituido por uno o más alquilo inferior, hidroxilo, hidroxilo-alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro, amino, amido, ciano, oxo o haloalquilo inferior; R² puede ser -C(=O), -C(=O)O, -C(=O)NR^{2'}, -NHC(=O)O, -C(R^{2'})₂, -O, -S, -C(=NH)NR^{2'} o -S(=O)₂; cada R^{2'} puede ser con independencia H o alquilo inferior; R³ puede ser

H o R⁴; R⁴ puede ser alquilo inferior, haloalquilo inferior, alcoxi inferior, amino, (alquilo inferior)-amino, cicloalquil-amino, di(alquilo inferior)-amino, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, (alquilo inferior)-heteroarilo, heteroaril-alquilo, heteroaril-alquilo inferior, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, (alquilo inferior)-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, cicloalquil-alquilo inferior, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo, (alquilo inferior)-heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquilo, heterocicloalquil-alquilo inferior, cicloalquilo bicíclico, heterocicloalquilo bicíclico, espirocicloalquilo, espiroheterociclo-alquilo o (espiro bicíclico)-heterociclo-alquilo, cada uno de ellos puede estar opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, halógeno, (alquilo inferior)-amino, di(alquilo inferior)-amino, hidroxil, hidroxil-alquilo inferior, alcoxi inferior, alcanóilo inferior, halógeno, nitro, amino, amido, acilo, ciano, oxo, sulfonilo, (alquilo inferior)-sulfonilo, guanidino, hidroxil-amino, carboxi, carbamoilo, carbamato, haloalcoxi inferior, heterocicloalquilo o halo-alquilo inferior; dos grupos alquilo inferior juntos pueden formar un anillo; R' puede ser H, alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior o heterocicloalquilo o haloalquilo inferior; R³ puede ser H, alquilo inferior o juntarse para formar un espirocicloalquilo; y R⁴ puede ser H, alquilo inferior, o juntarse para formar un heterociclo-alquilo opcionalmente sustituido por halógeno.

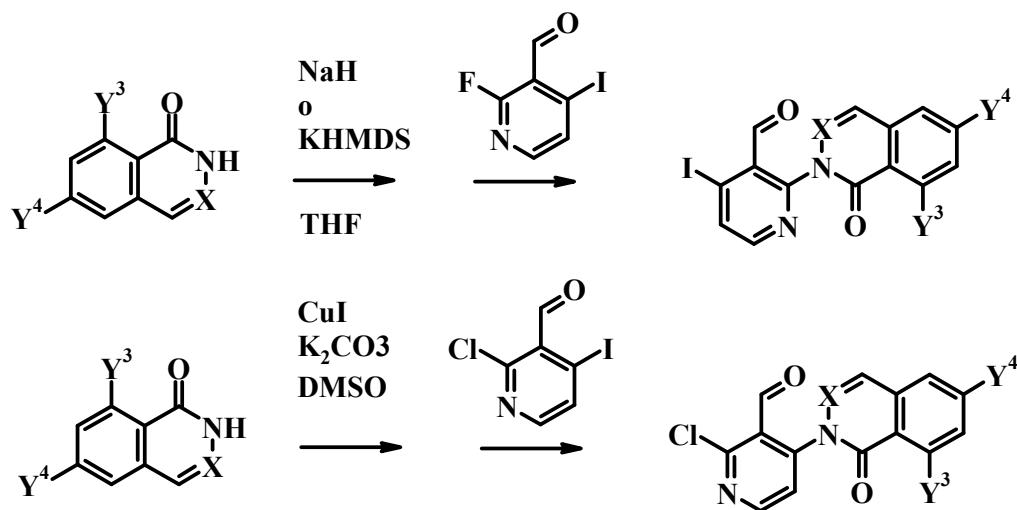
20

Esquemas 1-3Esquema 2

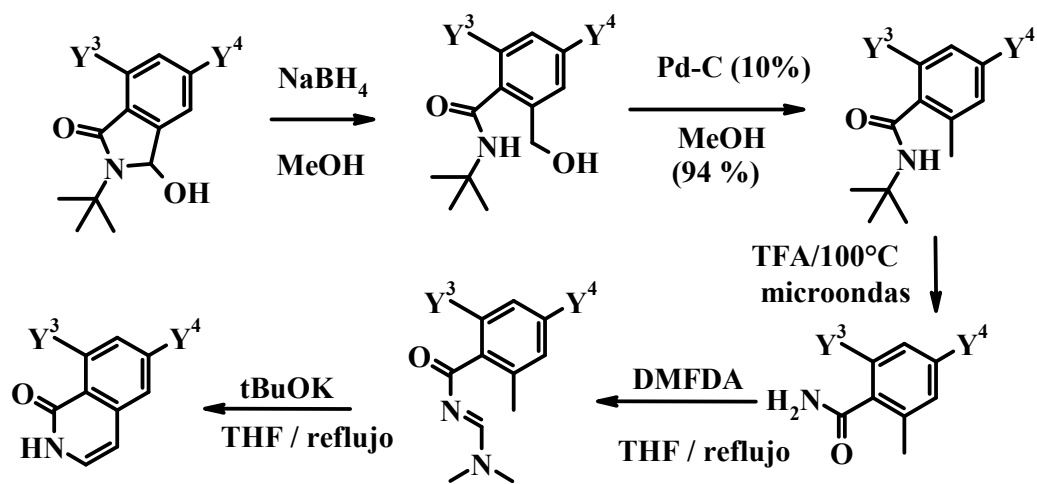
43



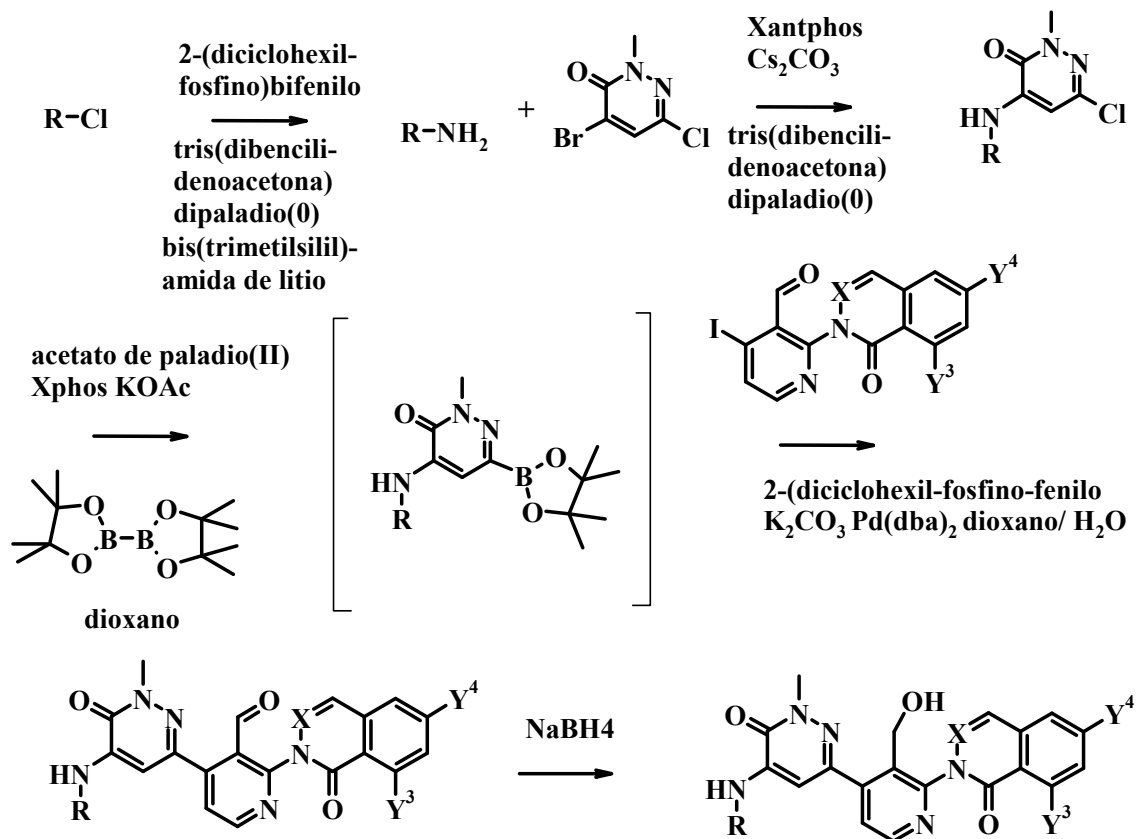
Esquema 3a-3b



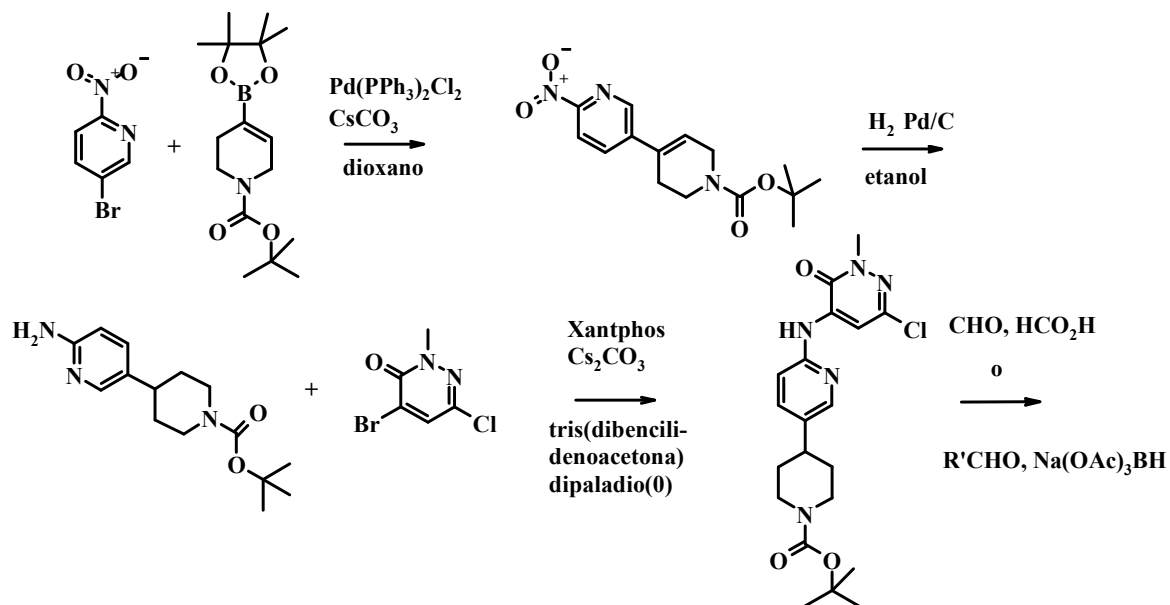
Esquema 4

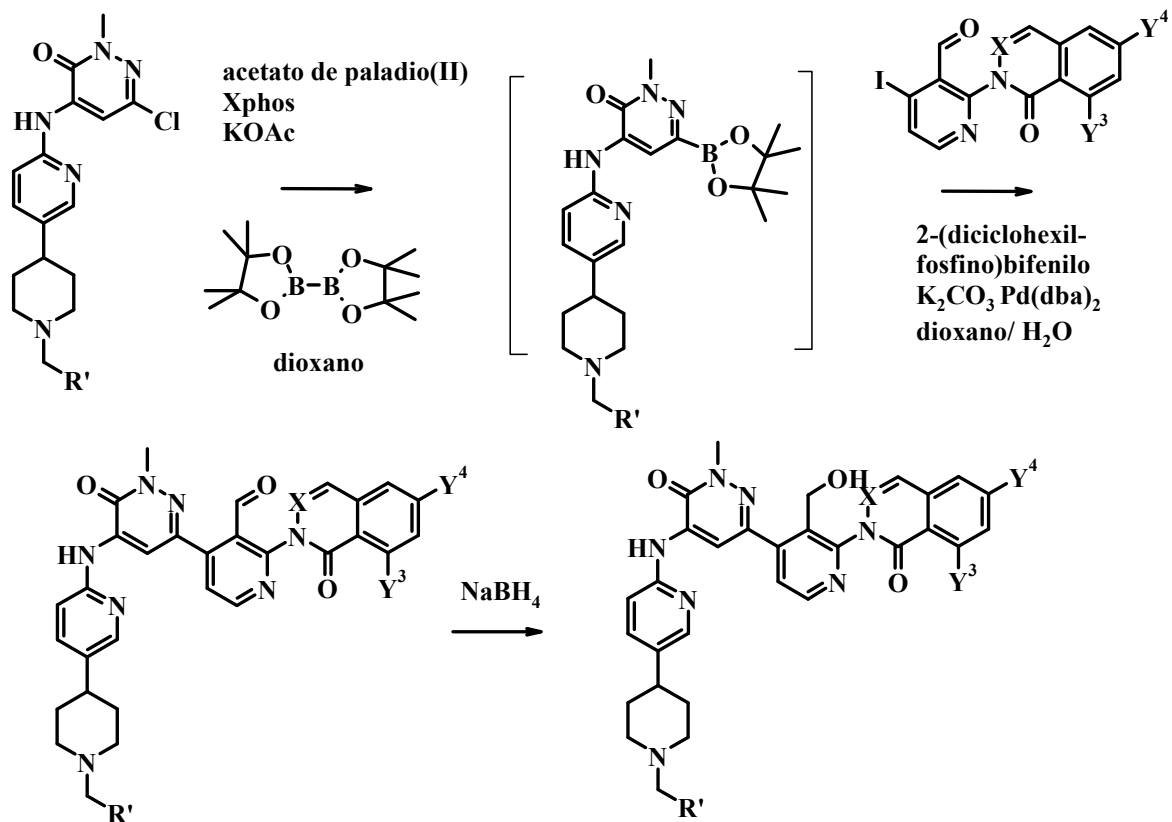


Esquema 5

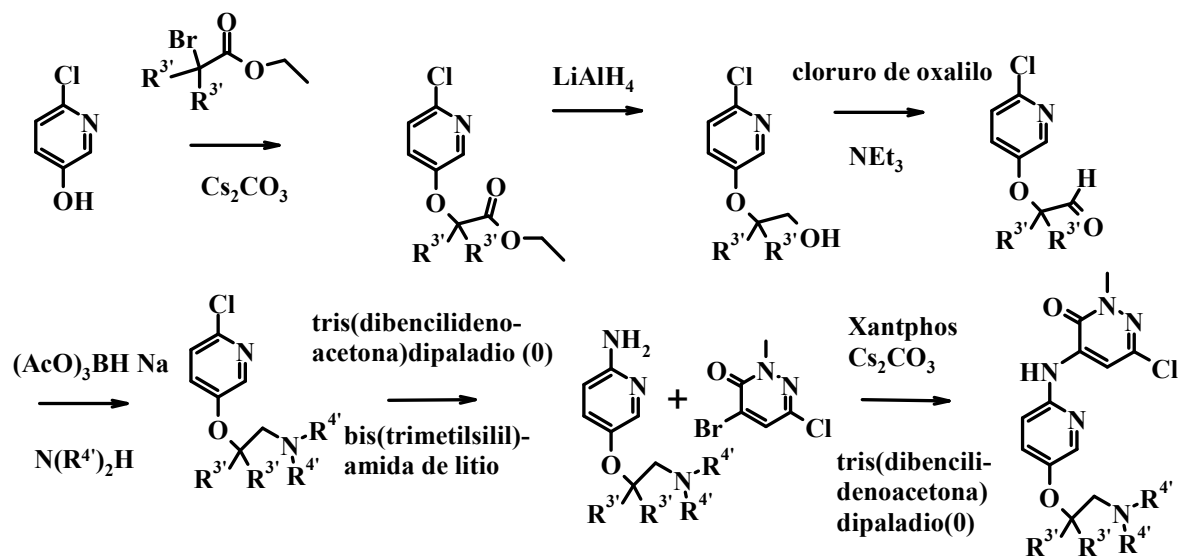


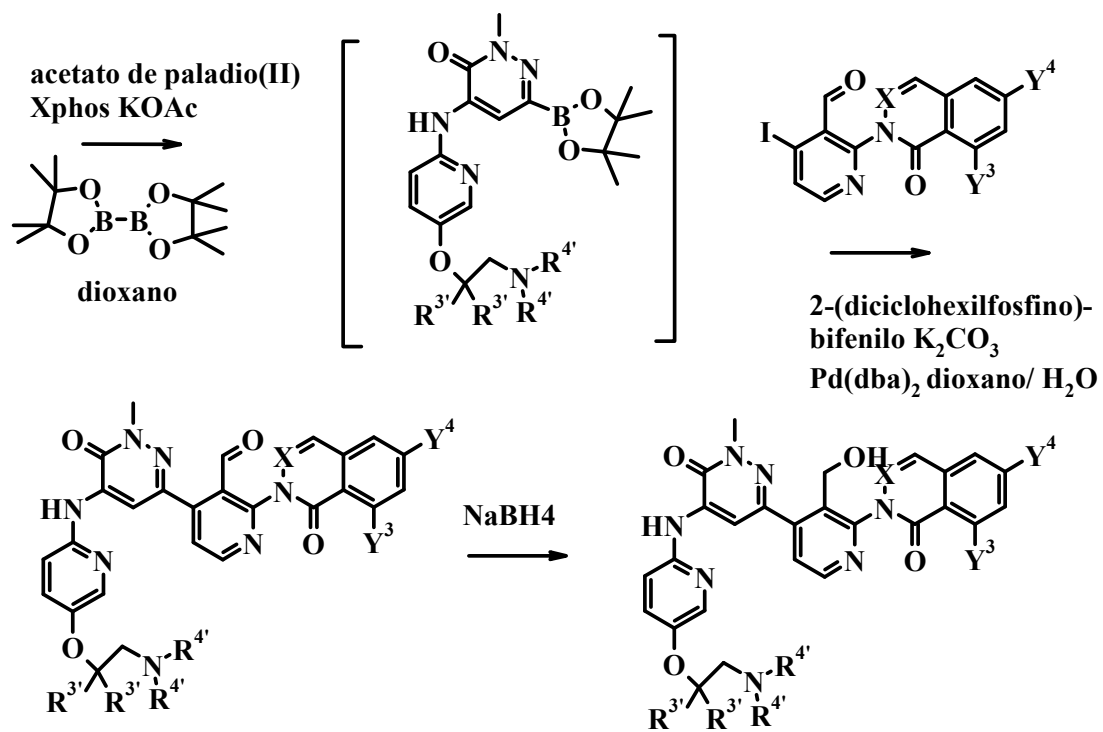
Esquema 6



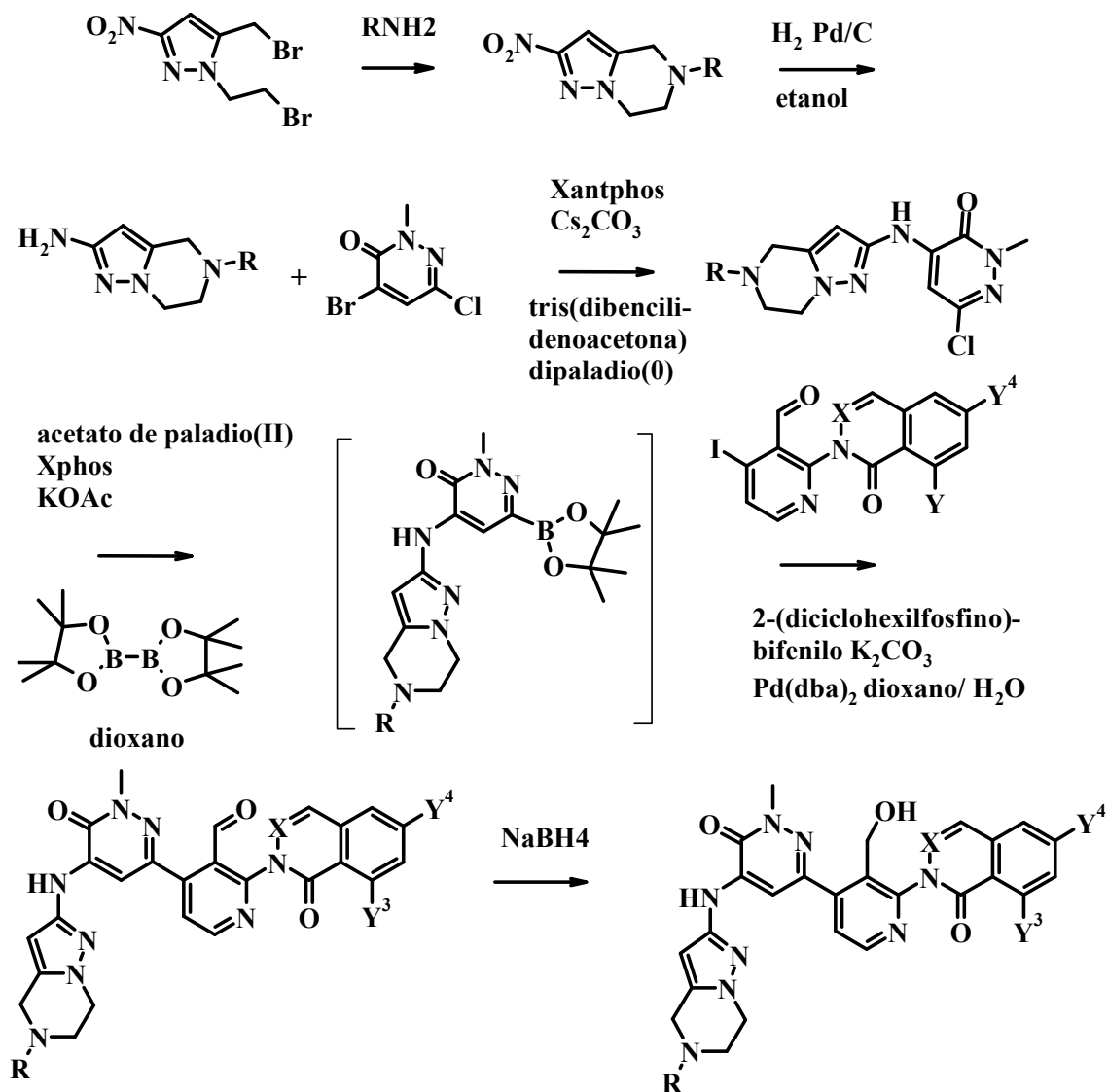


Esquema 7



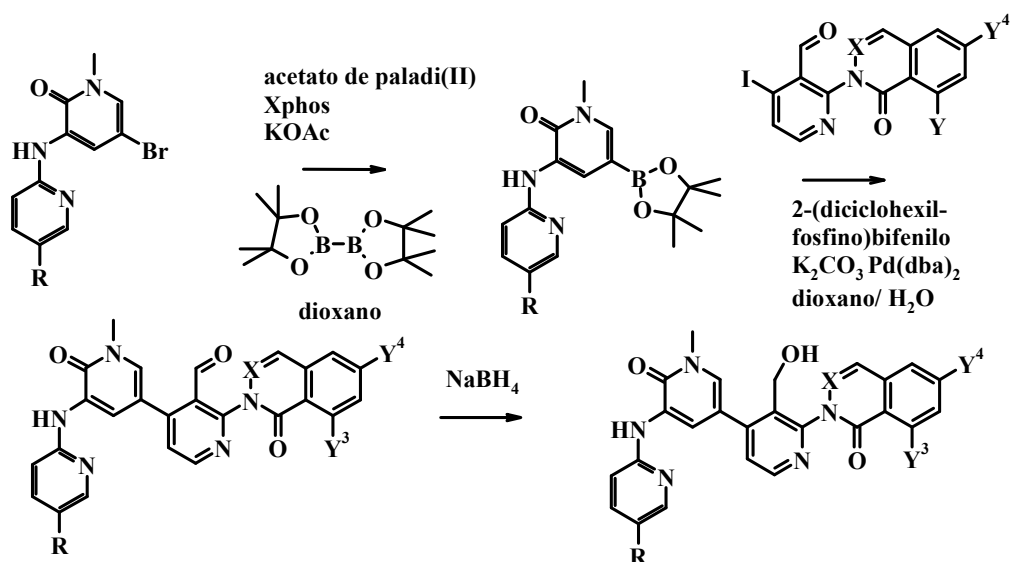


Esquema 8

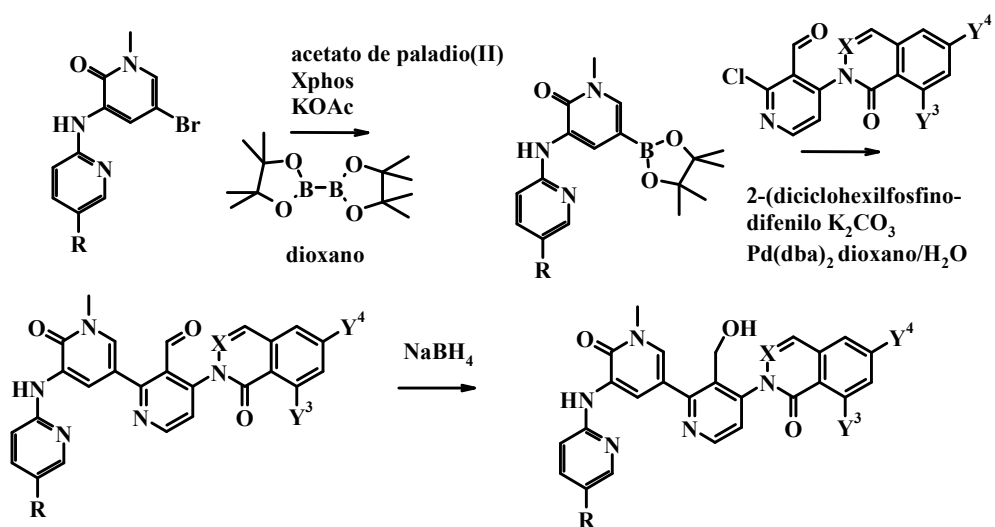


en los que R puede ser H, alquilo inferior, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo inferior, heterocicloalquilo o haloalquilo inferior.

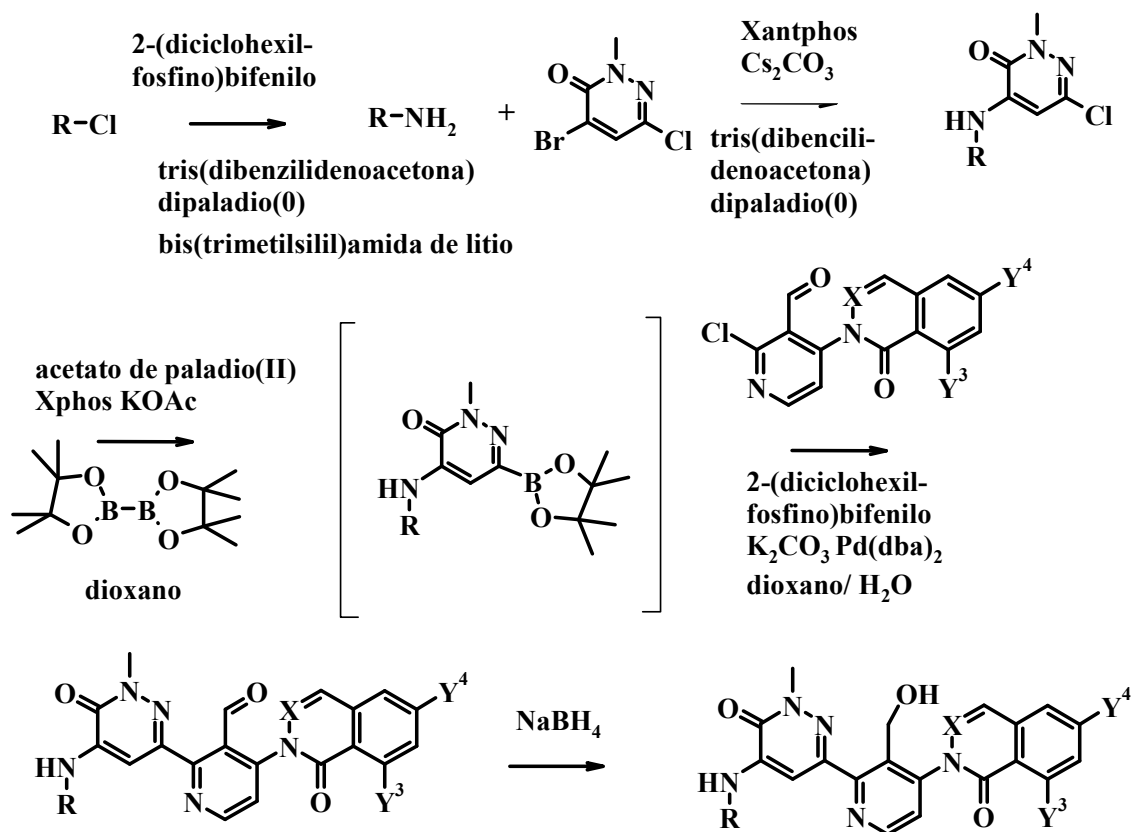
Esquema 9



Esquema 10



Esquema 11



Composiciones farmacéuticas y administración

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en una gran

5 variedad de formas de dosificación oral y 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

10 otras vías, incluida la 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 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, semisólidos, 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 composición 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.

“Farmacéuticamente aceptable” significa que es útil para preparar una
 5 composición farmacéutica, que es segura en general, no tóxica y no molesta en sentido biológico ni en ningún otro sentido y que incluye que es aceptable para el uso veterinario y también para el uso farmacéutico humano.

Una forma de “sal farmacéuticamente aceptable” de un ingrediente activo puede conferir también inicialmente una propiedad farmacocinética deseable del
 10 ingrediente activo, que esté ausente en la forma no salina y puede afectar incluso positivamente en la farmacodinámica del ingrediente activo con respecto a su actividad terapéutica en el organismo. La frase “sal farmacéuticamente aceptable” de un compuesto significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Tales sales in-
 15 cluyen: (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 máli-
 20 co, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, áci-
 25 do 4-metilbicyclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido tert-butilacético, ácido lauril-sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido es-

teárico, 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 base orgánica como la etanolamina, dietanolamina, trietanol-
5 amina, trometamina, N-metilglucamina y similares.

Las preparaciones sólidas incluyen los polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios y gránulos dispersables. Un excipiente sólido puede contener además una o más sustancias que actúen además como diluyentes, aromas, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de tabletas o un material de encapsulado. En los
10 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 suficiente en proporciones idóneas y se compacta para adquirir la forma y tamaño deseados.

15 Los excipientes idóneos incluyen pero no se limitan a: carbonato magnésico, estearato magnésico, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. Además del principio activo, las preparaciones sólidas pueden contener colorantes, aromas, estabilizantes, tampones,
20 edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, solubilizantes y similares.

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
25 también las preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse en preparaciones de forma líquida inmediatamente antes del uso. Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, por ejemplo, en soluciones de propilenglicol

acuoso o pueden contener agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, mono-oleato de sorbita o acacia. Las soluciones 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-envasadas, 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, emulsionantes 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, estabilizantes, dispersantes, agentes de suspensión, espesantes o colorantes. Las formulaciones idóneas para la administración tópica en la boca

5 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 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.

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

15

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración vaginal. Se conocen como adecuados en la técnica los pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizadores que, además del principio activo, contienen excipientes que en la técnica se aceptan como idóneos.

20 Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, 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 cuentagotas o pipeta, el uso puede

25 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.

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 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 diclorotetrafluoretano o dióxido de carbono u otro gas apropiado. De modo conveniente, el aerosol puede contener además un tensioactivo, por ejemplo la lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse mediante una válvula calibrada. Como alternativa, los principios activos pueden suministrarse en forma de polvo seco, 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 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 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 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 liberación persistente se insertan subcutáneamente a la capa subdérmica mediante cirugía o inyección.

- 5 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.

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, 10 19ª 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 por ello inestabilizar las composiciones de la presente invención ni com-
15 prometer su actividad terapéutica.

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

El término “cantidad terapéuticamente eficaz” aquí empleado significa la
25 cantidad requerida para reducir los síntomas de la enfermedad en un individuo. La 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 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

5 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 en-

10 tre 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

15 tipo descrito aquí serán capaces, sin realizar experimentos innecesarios 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

20 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

25 cápsula, una tableta, un sello o incluso una pastilla, o puede ser el número apropiado de una cualquiera de estas en forma envasada.

Indicaciones y métodos de tratamiento

Los derivados de 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 quinasa 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, 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.

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 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 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 la proliferación de las células B.

- 5 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
- 10
- 15 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

20 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,

25 etodolac, fenoprofen calcio, ketoprofen, nabumetona sódica, sulfasalazina, tolmetina sódica y hidroxiclороquina. Los ejemplos de NSAID incluyen además a los

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

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

El agente antiinflamatorio puede ser también un corticosteroide. Por ejemplo, el corticosteroide puede ser la cortisona, dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, prednisolona-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 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 combinaciones, 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.

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 inmunosupresor elegido entre el metotrexato, leflunomida, ciclosporina, tacrolimus, azatioprina y micofenolato de 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.

Se ha demostrado que la BTK es un inhibidor del complejo Fas/APO-1 (CD-95) señalizador que induce la muerte (DISC) en células linfoides del linaje B. El destino de las células de leucemia/linfoma puede residir en el equilibrio entre los efectos proapoptóticos opuestos de las caspasas activadas por el DISC y un
5 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 apóptosis. Los ejemplos de otros fármacos quimioterapéuticos, que pueden utilizarse
10 en combinación con inhibidores de BTK quimiosensibilizadores incluyen a los inhibidores de la topoisomerasa 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
15 vinblastina), 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 algunas leucemias que expresan el gen de fusión bcr-abl resultante de la translocación de partes de los cromosomas 9 y 22. Esta anomalía se observa habitualmente en la leucemia
20 mielógena crónica. La Btk se fosforila constitutivamente por la quinasa de bcr-abl que inicia en posición posterior (downstream) las señales de supervivencia que soslayan la apoptosis de las células bcr-abl (N. Feldhahn y col., J. Exp. Med. 201(11), 1837-1852, 2005).

Una forma de ejecución de la invención es un método para tratar un estado
25 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 la presente solicitud.

Una forma de ejecución de la invención es un método para tratar la artritis reumatoide que consiste en administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto inhibidor de la Btk de la presente solicitud.

- 5 Una forma de ejecución de la invención es un método para tratar el asma que consiste en administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto inhibidor de la Btk de la presente solicitud.

Una forma de ejecución de la invención es el uso de un compuesto de la presente solicitud como sustancia terapéuticamente activa.

- 10 Una forma de ejecución de la invención es el compuesto de la presente solicitud para el uso en tratamiento de un estado patológico inflamatorio y/o autoinmune.

Una forma de ejecución de la invención es el compuesto de la presente solicitud para el uso en tratamiento de la artritis reumatoide o del asma.

- 15 Una forma de ejecución de la invención es el uso de un compuesto de la presente solicitud para tratar un estado patológico inflamatorio y/o autoinmune.

Una forma de ejecución de la invención es el uso de un compuesto de la presente solicitud para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de un estado patológico inflamatorio y/o autoinmune.

- 20 Ejemplos

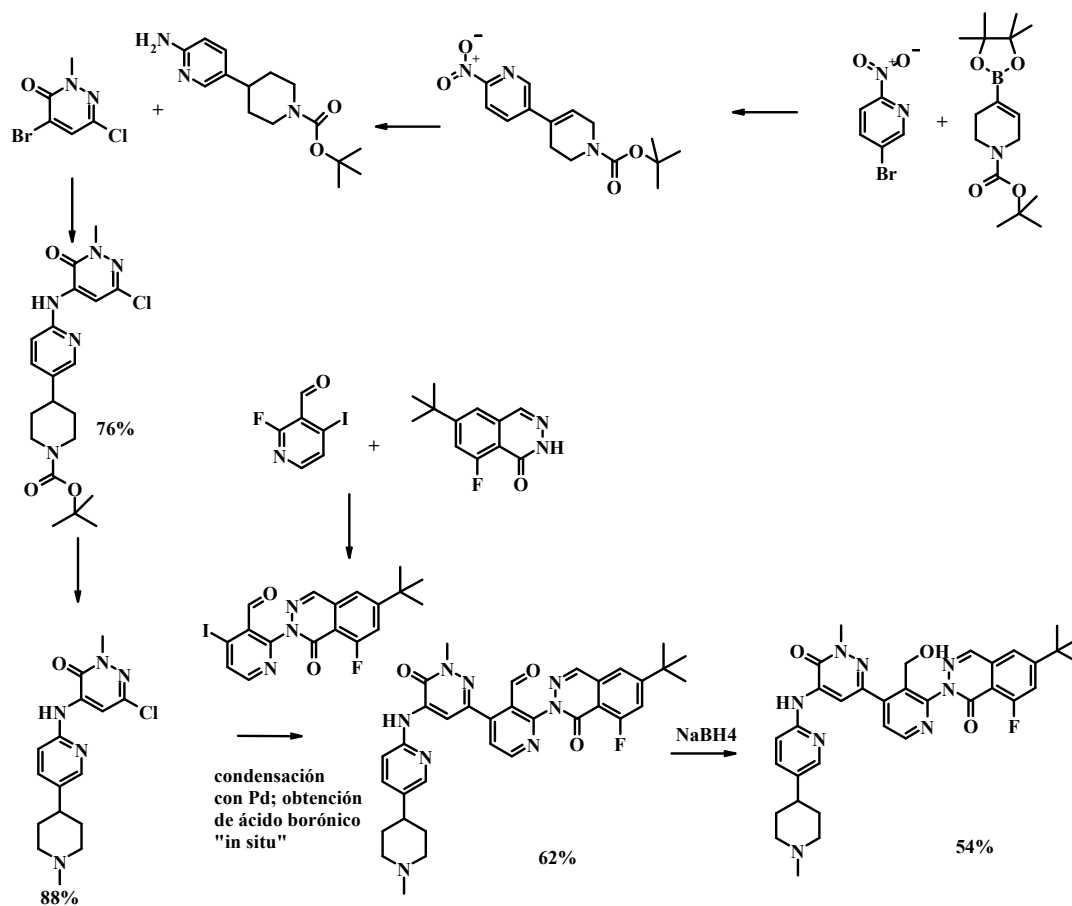
- Las abreviaturas empleadas habitualmente incluyen: acetilo (Ac), azo-bis-isobutirilnitrilo (AIBN), atmósferas (atm), 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN o BBN), 2,2'-bis-(difenil-fosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), tert-butoxi-carbonilo (Boc), pirocarbonato de di-tert-butilo o anhídrido boc (BOC₂O), bencilo (Bn), butilo (Bu),
 25 número de registro del Chemical Abstracts (CASRN), benciloxycarbonilo (CBZ o Z), carbonildi-imidazol (CDI), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), tri-fluoruro de dietilamino-azufre (DAST), dibencilidenoacetona (dba), 1,5-

diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU),
 N,N'-di-ciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,2-dicloroetano (DCE), diclorometano
 (DCM), 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ), azodicarboxilato de dieti-
 lo (DEAD), azodicarboxilato de di-isopropilo (DIAD), hidruro de di-isobutil-aluminio
 5 (DIBAL o DIBAL-H), di-iso-propiletilamina (DIPEA), N,N-dimetil-acetamida (DMA),
 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), N,N-dimetilformamida (DMF), sulfóxido de
 dimetilo (DMSO), 1,1'-bis-(difenilfosfino)etano (dppe), 1,1'-bis-(difenilfos-
 fino)ferroceno (dppf), clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
 (EDCI), 2-etoxi-1-etoxycarbonil-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), etilo (Et), acetato de
 10 etilo (EtOAc), etanol (EtOH), 2-etoxi-2H-quinolina-1-carboxilato de etilo (EEDQ),
 éter de dietilo (Et₂O), éter de etilo-isopropilo (EtOiPr), hexafluorofosfato de O-(7-
 azabenzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio (HATU), ácido acético (HOAc), 1-
 N-hidroxibenzotriazol (HOBt), cromatografía de líquidos de alta eficacia (HPLC),
 iso-propanol (IPA), cloruro de isopropil-magnesio (iPrMgCl), hexametil-disilazano
 15 (HMDS), cromatografía de líquidos – espectrometría de masas (CL-EM), hexame-
 tildisilazano de litio (LiHMDS), ácido meta-cloro-peroxibenzoico (m-CPBA), meta-
 nol (MeOH), punto de fusión (p.f.), MeSO₂- (mesilo o Ms), metilo (Me), acetonitrilo
 (MeCN), ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA), espectro de masas (EM), éter de
 metilo y t-butilo (MTBE), metiltetrahidrofurano (MeTHF), N-bromosuccinimida
 20 (NBS), n-butil-litio (nBuLi), N-carboxi-anhídrido (NCA), N-clorosuccinimida (NCS),
 N-metilmorfolina (NMM), N-metilpirrolidona (NMP), clorocromato de piridinio
 (PCC), dicloro-((bis-difenilfosfino)ferrocenil)-paladio(II) (Pd(dppf)Cl₂), acetato de
 paladio(II) (Pd(OAc)₂), tris(di-bencilidenoacetona)dipaladio(0) (Pd₂(dba)₃), dicro-
 mato de piridinio (PDC), fenilo (Ph), propilo (Pr), isopropilo (i-Pr), libras por pulga-
 25 da cuadrada (psi), piridina (pir), 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-tert-
 butilfosfino)ferroceno (Q-Phos), temperatura ambiente (RT o t.amb.), sec-butil-litio
 (sBuLi), tert-butil-dimetilsililo o t-BuMe₂Si (TBDMS), fluoruro de tetra-n-butil-

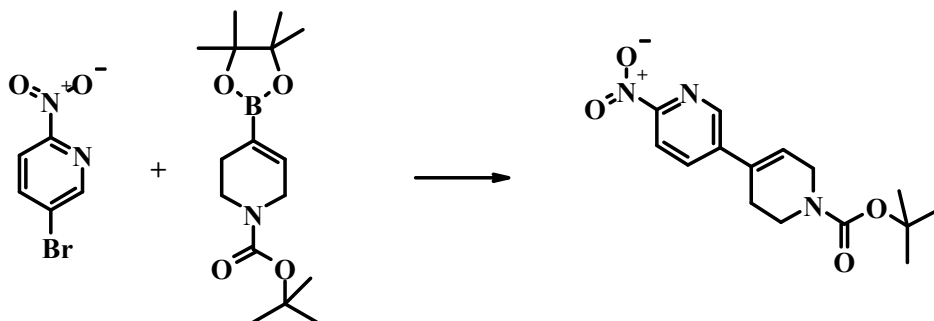
amonio (TBAF), trietilamina (TEA o Et_3N), 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo (TEMPO), triflato o CF_3SO_2^- (Tf), ácido trifluoracético (TFA), 1,1'-bis-2,2,6,6-tetrametilheptano-2,6-diona (TMHD), tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), cromatografía de capa fina (CCF), tetrahidrofuran
5 rano (THF), trimetil-sililo o Me_3Si (TMS), ácido p-toluenosulfónico monohidratado (TsOH o pTsOH), 4-Me- $\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2^-$ o tosilo (Ts), N-uretano-N-carboxianhídrido (UNCA) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (XPHOS). La nomenclatura convencional, que incluye los prefijos normal (n), iso (i-), secundario (sec-), terciario (tert-) y neo tiene sus significados habituales cuando se aplica a un resto
10 alquilo (Rigaudy y Klesney, Nomenclature in Organic Chemistry, IUPAC, 1979, Pergamon Press, Oxford).

Obtención del compuesto I-1

Esquema A

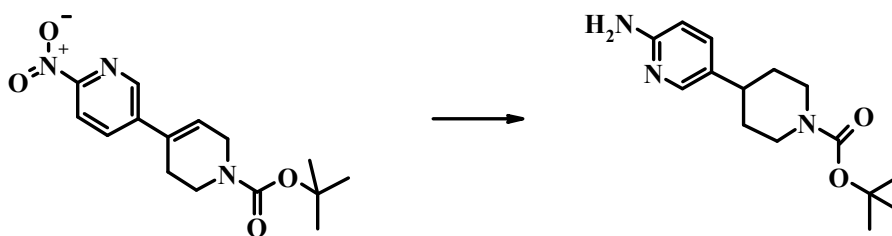


Paso 1. Obtención del 6-nitro-3',6'-dihidro-2'H-[3,4']-bipiridinil-1'-5 carboxilato de tert-butilo.



En un matraz de fondo redondo y 500 ml de capacidad se introducen la 5-bromo-2-nitropiridina (6,56 g, 32,3 mmoles, 1 equiv.) y el 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de tert-butilo (10 g, 32,3 mmoles, 1,00 equiv.) con dioxano (160 ml), formándose una solución ligeramente amarilla. Se le añaden Cs_2CO_3 (21,1 g, 64,7 mmoles, 2 equiv.) y agua (6 ml). Se desgasifica la mezcla reaccionante con argón y se le añade el dicloruro de bis-(trifenilfosfina)paladio (II) (2,27 g, 3,23 mmoles, 0,1 equiv.). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C y se agita durante 15 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 500 ml de H_2O y se extrae con EtOAc (3 x 200 ml). Se reúnen los extractos, se lavan con salmuera, se secan con MgSO_4 , se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (220 g de gel de sílice, EtOAc del 10 al 40% en hexanos), generándose un sólido rosa. Se tritura el sólido resultante con éter, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido (4,8 g). Se reúnen el líquido filtrado de la trituración y las fracciones mezcladas de la primera cromatografía y se purifican por cromatografía flash (220 g de gel de sílice, EtOAc del 20 al 40% en hexanos), obteniéndose producto adicional (2,2 g). RMN- ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,52 (s, 9 H) 2,59 (d, J = 1,52 Hz, 2 H) 3,72 (t, J = 5,56 Hz, 2 H) 4,19 (d, J = 3,03 Hz, 2 H) 6,35 (ancha s, 1 H) 7,97 (dd, J = 8,46, 2,40 Hz, 1 H) 8,27 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 8,67 (d, J = 2,27 Hz, 1 H).

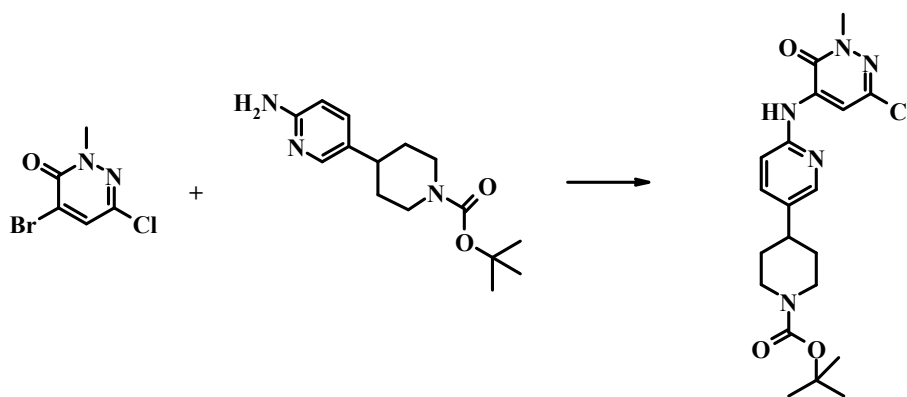
Paso 2. Obtención del 6-amino-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxilato de tert-butilo.



En un matraz de fondo redondo y 500 ml de capacidad se introducen el 4-(6-nitropiridin-3-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de tert-butilo (4,9 g, 16,0

mmoles, 1,00 equiv.) en EtOH (300 ml) y acetato de etilo (75 ml) con paladio sobre carbón (1,32 g, 1,24 mmoles, 0,0773 equiv.). Se somete la mezcla reaccionante a vacío dos veces con hidrógeno y se agita con un balón de hidrógeno durante una noche. El análisis por CL/EM indica que la reacción ha finalizado. Se
 5 purga la mezcla reaccionante con nitrógeno y se filtra a través de Celite. Se lava la torta del filtro varias veces con EtOAc. A los líquidos filtrados reunidos incoloros y sus lavados se les añade CH_2Cl_2 y se concentra la solución a sequedad. Se le añade más cantidad de CH_2Cl_2 y se concentra la solución con vacío, obteniéndose un rendimiento cuantitativo del producto deseado. $(\text{M}+\text{H})^+ = 278 \text{ m/e}$.

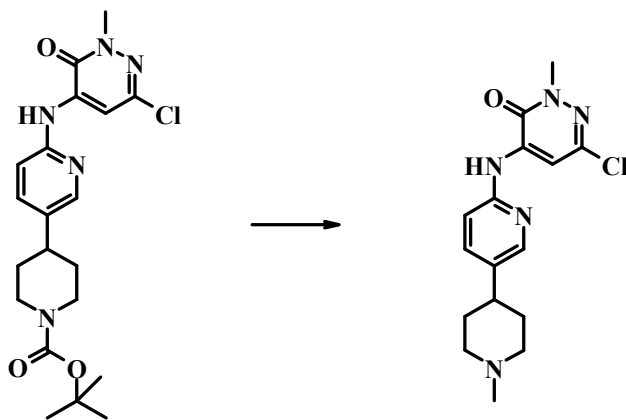
10 Paso 3. Obtención del 6-(6-cloro-2-metil-3-oxo-2,3-di-hidro-piridazin-4-ilamino)-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']-bipiridinil-1'-carboxilato de tert-butilo.



En atmósfera de argón se suspenden la 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (3,59 g, 16,0 mmoles, 1,00 equiv.), el 4-(6-aminopiridin-3-il)piperidina-
 15 1-carboxilato de tert-butilo (4,45 g, 16,0 mmoles, 1,00 equiv.), el 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (696 mg, 1,2 mmoles, 0,075 equiv.) y carbonato de cesio (18,3 g, 56,2 mmoles, 3,5 equiv.) en dioxano (150 ml). Finalmente se añade el tris(dibencilideno-acetona)dipaladio(0) (551 mg, 602 μmoles , 0,0375 equiv.). Se calienta la mezcla reaccionante a 90°C durante una noche. Se filtra la mezcla
 20 reaccionante a través de Celite y se lava la torta del filtro con dioxano varias veces. Se concentran los líquidos filtrados reunidos y sus lavados con vacío, se

tritura el sólido resultante con EtOAc, se lava con éter y se seca en una estufa de vacío a 50°C durante una noche, obteniéndose 4,57 g del producto deseado en forma de sólido blanco. Se concentran los líquidos filtrados reunidos y sus lavados a sequedad, se disuelven en CH₂Cl₂ (4 ml) y se purifica el material en bruto por cromatografía flash (columna Analogix de 120 g de gel de sílice, EtOAc del 20 al 50% en hexanos durante 20 min), obteniéndose 582 mg adicionales. Rendimiento total (5,15 g, 12,3 mmoles, rendimiento = 76,4%). (M+H)⁺ = 420 m/e; RMN-H¹ (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,50 (s, 9 H) 1,54 - 1,69 (m, 3 H) 1,83 (d, J = 13,64 Hz, 2 H) 2,67 (tt, J = 12,38, 3,66 Hz, 1 H) 2,83 (t, J = 13,14 Hz, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 6,89 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,51 (dd, J = 8,46, 2,40 Hz, 1 H) 8,25 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 8,27 (ancha s, 1 H) 8,30 (s, 1 H).

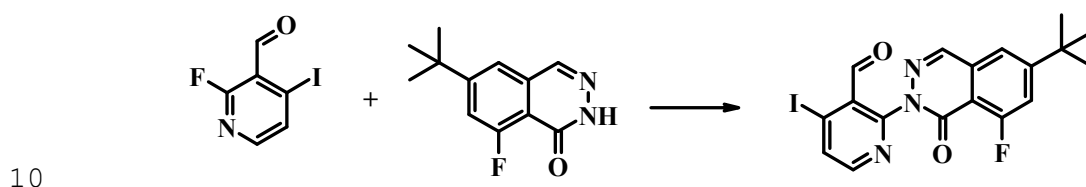
Paso 4a. Obtención de la 6-cloro-2-metil-4-(1'-metil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-ilamino)-2H-piridazin-3-ona.



Se disuelve el 4-(6-(6-cloro-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino)piridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (2,0 g, 4,76 mmoles, 1,00 equiv.) en una mezcla de disolventes formada por ácido fórmico (40,0 ml) y formaldehído del 37% (80,0 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 70°C durante una noche hasta que la reacción haya finalizado según indica el análisis por CL-EM y se enfría a temperatura ambiente. Se añade agua, se lava la mezcla acuosa resultante con CH₂Cl₂ y se desecha la fase de CH₂Cl₂. Se ajusta cuidadosamente el

pH de la fase acuosa a 12 con K_2CO_3 sólido, lo cual se traduce en la precipitación de un sólido. Se recoge el sólido por filtración, se lava con agua y se seca en una estufa de vacío a $50^\circ C$ durante 72 h, obteniéndose 1,4 g del producto deseado. $(M+H)^+ = 334$ m/e. RMN- H^1 (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,84 (dd, $J = 8,31$, 3,02 Hz, 4 H) 1,99 - 2,19 (m, 2 H) 2,35 (s, 3 H) 2,42 - 2,68 (m, 1 H) 3,02 (d, $J = 12,09$ Hz, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 6,86 (d, $J = 8,31$ Hz, 1 H) 7,52 (dd, $J = 8,50$, 2,46 Hz, 1 H) 8,16 - 8,33 (m, 3 H).

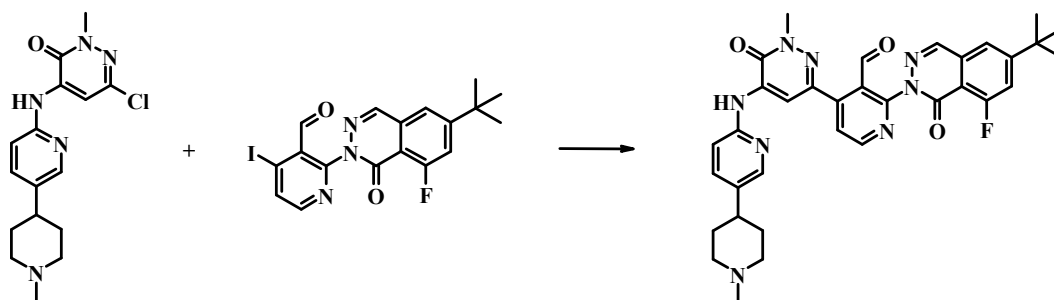
Paso 4b. Obtención del 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-4-yodo-piridina-3-carbaldehído.



En un matraz de fondo redondo y 1 l de capacidad se introducen la 6-tert-butil-8-fluorftalazin-1(2H)-ona (5,6 g, 25,4 mmoles, 1,00 equiv.) con THF (300 ml), formándose una solución incolora. Se le añade hidruro sódico (1,12 g, 28,0 mmoles, 1,1 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 10 min. Se le añade 2-fluor-4-yodo-nicotinaldehído (7,02 g, 28,0 mmoles, 1,1 equiv.) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción ha finalizado según determina el análisis por CL-EM. Se trata la mezcla reaccionante con una solución saturada de NH_4Cl . Se vierte la mezcla reaccionante sobre 200 ml de H_2O y se extrae 3 X con CH_2Cl_2 . Se lavan las fases orgánicas con salmuera, se secan con Na_2SO_4 y se concentran con vacío. Se transfiere el sólido amarillo brillante resultante a un embudo de filtración y se lava el matraz dos veces con un pequeño volumen de EtOAc para asegurar la transferencia completa del sólido al embudo. Se filtra el líquido del embudo. Se tritura el sólido dos veces con Et_2O y se seca con vacío, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido de color crema (8,09 g, 17,9 mmoles, rendimiento = 70,5%).

(M+H)⁺ = 452 m/e. RMN-H¹ (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,44 (s, 9 H) 7,49 - 7,54 (m, 1 H) 7,54 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 8,03 (d, J = 5,31 Hz, 1 H) 8,30 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 8,37 (d, J = 5,31 Hz, 1 H) 9,98 (s, 1 H).

Paso 5. 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-4-[1-metil-5-(1'-metil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bi-piridinil-6-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-piridina-3-carbaldehído.

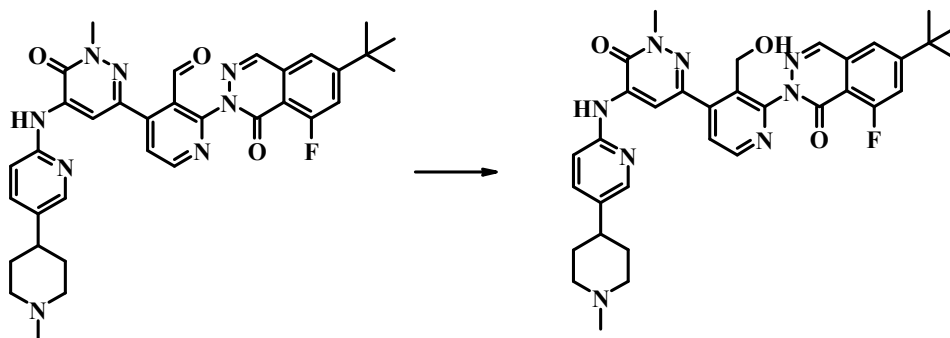


Se suspenden la 6-cloro-2-metil-4-(5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona (1,4 g, 4,19 mmoles, 1,00 equiv.), el
 10 bis(pinacolato)diboro (1,17 g, 4,61 mmoles, 1,1 equiv.) y acetato potásico (1,23 g, 12,6 mmoles, 3 equiv.) en dioxano (60 ml). Se desgasifica la mezcla reaccionante en atmósfera de argón. En atmósfera de nitrógeno se añaden el X-PHOS (300 mg, 629 μ moles, 0,15 equiv.) y acetato de paladio (II) (47,1 mg, 210 μ moles, 0,05 equiv.) y se agita la mezcla reaccionante a 100°C (temperatura externa) durante 1
 15 h. Se controla la reacción estrechamente por análisis CL-EM tomando muestras de partes alícuotas, disolviendo estas en metanol y mirando la desaparición del cloruro inicial y la aparición simultánea del ácido borónico (M+1 = 344), pero teniendo cuidado de minimizar la cantidad de producto des-clorado (M+1 = 300). La reacción ha finalizado pasada 1 h. Se baja la temperatura del baño de calenta-
 20 miento a 80°C y se retira el matraz del baño de calentamiento, pero se continúa la agitación. Se añaden el 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-ftalazin-2(1H)-il)-4-yodonicotinaldehído (1,89 g, 4,19 mmoles, 1,00 equiv.), carbonato potásico (1,74 g, 12,6 mmoles, 3 equiv.) y después agua (6,00 ml). Se añaden la triciclohexilfos-

fina (118 mg, 419 μ moles, 0,1 equiv.) y el bis(di-bencilidenoacetona)paladio (121 mg, 210 μ moles, 0,05 equiv.). Se calienta la mezcla reaccionante con agitación vigorosa a 80°C, se agita durante 2 h y se enfría a temperatura ambiente. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y se extrae con agitación suave en EtOAc (2 X). Se reúnen los extractos de EtOAc y se lavan con salmuera. Se extrae la fase acuosa 3 X con CH₂Cl₂. Se reúnen las fases de CH₂Cl₂ y acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se suspende el material en bruto en 50 ml de CH₂Cl₂ y se le añaden 200 ml de Et₂O. Se filtra el sólido y se lava con Et₂O. Precipita un segundo lote de sólido, se recoge por filtración y se lava con éter. Ambos lotes tienen espectros similares según los análisis CL-EM y RMN-H¹, que consisten en el producto deseado, y se reúnen, obteniéndose 1,62 g de producto. (M+H)⁺ = 623 m/e. RMN-H¹ (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,42 (s, 9 H) 1,88 (ancha s, 3 H) 2,39 (ancha s, 3 H) 2,46 - 2,64 (m, 1 H) 3,05 (ancha s, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 6,91 (d, J = 8,31 Hz, 1 H) 7,38 - 7,66 (m, 3 H) 7,76 (d, J = 5,29 Hz, 1 H) 8,19 - 8,38 (m, 3 H) 8,81 (s, 1 H) 8,87 (d, J = 5,29 Hz, 1 H) 10,11 (s, 1 H).

Ejemplo 1

Paso 6. 6-tert-butil-8-fluor-2-{3-hidroximetil-4-[1-metil-5-(1'-metil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bi-piridinil-6-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-piridin-2-il}-2H-ftalazin-1-ona.



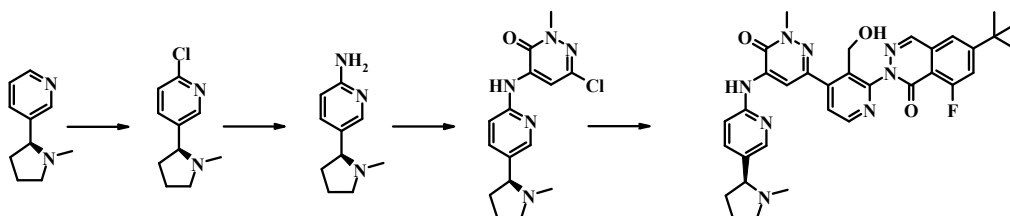
En un matraz de fondo redondo y 250 ml de capacidad se introducen el 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-4-(1-metil-5-(5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)nicotinaldehído (1,62 g, 2,6 mmoles, 1,00 equiv.) con CH₂Cl₂ seco (45 ml) y MeOH seco (20 ml), formándose una solución marrón. Se añade el borhidruro sódico (177 mg, 4,68 mmoles, 1,8 equiv.) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h y después se trata con una solución saturada de NH₄Cl. Se diluye la mezcla reaccionante con 50 ml de H₂O y se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 150 ml). Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el material en

bruto por cromatografía flash [80 g de gel de sílice, (mezcla 60:10:1 de CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH) del 0 al 50% en CH₂Cl₂], generándose una espuma ligeramente impura. Se suspende la espuma en 30 ml de Et₂O y 10 ml de EtOAc y se agita lentamente con una barra de agitación intensa durante 1 h, formándose un sólido blanco. Se recoge el sólido por filtración y se seca con vacío a 50°C durante 48 h, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco (880 mg).

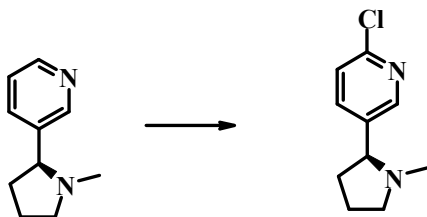
(M+H)⁺ = 625 m/e. RMN-H¹ (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,44 (s, 9 H) 1,87 (ancha s, 3 H) 2,15 (ancha s, 2 H) 2,39 (ancha s, 3 H) 2,52 (t, J = 7,74 Hz, 1 H) 3,04 (ancha s, 2 H) 3,82 - 3,91 (m, 1 H) 3,93 (s, 3 H) 4,46 - 4,63 (m, 2 H) 6,93 (d, J = 8,69 Hz, 1 H) 7,42 - 7,59 (m, 3 H) 7,64 (d, J = 4,91 Hz, 1 H) 8,15 - 8,39 (m, 3 H) 8,70 (s, 1 H) 8,73 (d, J = 4,91 Hz, 1 H).

Obtención del compuesto I-2

Esquema B

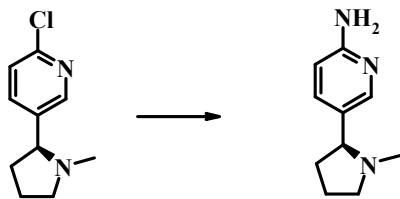


Paso 1. Obtención de la 2-cloro-5-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-piridina.

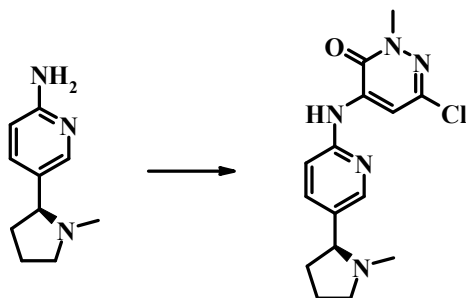


Se coloca un matraz de fondo redondo y 100 ml de capacidad en atmósfe-
ra de argón y se desgasifica con argón y con vacío. Se introducen los disolventes
5 (hexanos (4 ml) y tolueno 12 ml)) en el matraz. Se añade la N,N-
dimetiletanolamina (1,07 g, 1,21 ml, 12,0 mmoles). Se enfría la mezcla reaccio-
nante a 0°C. Se le añade el n-butil-litio (8,66 ml de una solución 2,5 M en hexa-
nos, 21,6 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 30 min. Se
enfría la mezcla reaccionante a -20°C. Se le añade la (S)-3-(1-metilpirrolidin-2-
10 il)piridina (650 mg, 0,64 ml, 4,01 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a -
20°C durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante a -78°C y se le añade el hexa-
cloroetano (3,8 g, 16,0 mmoles) en tolueno (8 ml). Se agita la mezcla reaccionan-
te a -78°C durante 1 h. Se trata la mezcla reaccionante fría con una solución satu-
rada de NaHCO₃ (4 ml). El análisis por CL-EM indica que la reacción da el re-
15 gioisómero deseado en una relación de 6:1 respecto del producto no deseado, la
6-cloro-piridina. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 50 ml de H₂O y se extrae
con CH₂Cl₂ (3 x 125 ml). Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄ y se concen-
tran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (40 g de gel
de sílice, EtOAc del 0 al 55% en hexanos), obteniéndose el producto deseado
20 (467 mg, 59%). RMN-H¹ (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,56 - 2,05 (m, 3 H) 2,16
- 2,40 (m y solapamiento de s, 5 H) 3,09 (t, J = 8,31 Hz, 1 H) 3,17 - 3,29 (m, 1 H)
7,23 - 7,32 (m, 1 H) 7,68 (dd, J = 8,12, 2,45 Hz, 1 H) 8,30 (d, J = 2,27 Hz, 1 H).

Paso 2. Obtención de la 5-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-piridin-2-ilamina.



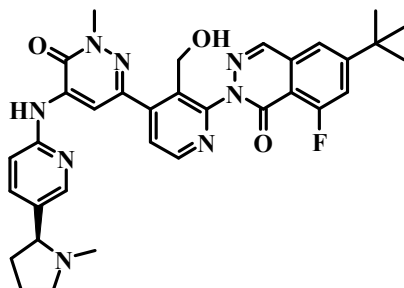
- En un tubo sellado de 75 ml de capacidad se introducen la (S)-2-cloro-5-
(1-metilpirrolidin-2-il)piridina (622 mg, 3,16 mmoles) y el 2-
(díciclohexilfosfino)bifenilo (222 mg, 633 μ moles) con THF (15 ml), formándose
5 una solución ligeramente amarilla. Se desgasifica la solución con argón. Se le
añade el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (290 mg, 316 μ moles). Se añade
el LiHMDS (9,49 ml de una solución 1 M en THF, 9,49 mmoles). Se coloca la
mezcla reaccionante en atmósfera de argón y se sella el matraz. Se calienta la
mezcla reaccionante a 90°C y se agita durante 15 h. La reacción ha finalizado
10 según el análisis por CCF. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura am-
biente y se diluye con EtOAc. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 150 ml de
una solución saturada de NH_4Cl y se extrae con EtOAc (4 x 75 ml). Se secan las
fases orgánicas con MgSO_4 y se concentran con vacío. Se purifica el material en
bruto por cromatografía flash con un gradiente gradual (40 g de gel de sílice,
15 (mezcla 60:10:1 de CH_2Cl_2 : metanol: NH_4OH) del 10 al 50% en CH_2Cl_2), obte-
niéndose el producto deseado (560 mg, 99%). RMN- ^1H (300 MHz, cloroformo-d) δ
ppm 1,57 - 2,03 (m, 3 H) 2,04 - 2,39 (m y superposición s, 5 H) 2,92 (t, J = 8,12
Hz, 1 H) 3,14 - 3,29 (m, 1 H) 4,40 (ancha s, 2 H) 6,51 (d, J = 8,69 Hz, 1 H) 7,47
(dd, J = 8,31, 2,27 Hz, 1 H) 7,95 (d, J = 2,27 Hz, 1 H).
- 20 Paso 3. Obtención de la 6-cloro-2-metil-4-[5-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-
piridin-2-ilamino]-2H-piridazin-3-ona.



En un matraz de fondo redondo y 50 ml de capacidad se introducen la 5-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-piridin-2-il-amina (560 mg, 3,16 mmoles), la 4-bromo-6-cloro-2-metil-piridazin-3(2H)-ona (847 mg, 3,79 mmoles) y carbonato de cesio (3,09 g, 9,48 mmoles) con dioxano (25 ml), formándose una suspensión anaranjada. Se añaden el 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (274 mg, 474 μ moles, 0,15 equiv.) y después el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (145 mg, 158 μ moles, 0,05 equiv.). Se desgasifica la mezcla reaccionante con argón durante 10 min y se calienta a 95-105°C durante 4 h. No queda nada del compuesto anilina de partida. Se diluye la mezcla reaccionante con 200 ml de CH_2Cl_2 . Se le añade MgSO_4 y se agita la mezcla durante 5 min. Se filtra la mezcla reaccionante y se lava la torta del filtro varias veces con CH_2Cl_2 . Se concentran los líquidos filtrados reunidos y sus lavados con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (40 g de gel de sílice, MeOH del 1 al 2% en CH_2Cl_2), obteniéndose el producto deseado (522 mg, 52%). $(\text{M}+\text{H})^+ = 320$ m/e.

Ejemplo 2

Paso 4. Obtención de la 6-tert-butil-8-fluor-2-(3-hidroximetil-4-{1-metil-5-[5-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-piridin-2-il-amino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-piridin-2-il)-2H-ftalazin-1-ona.

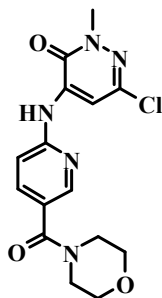


Por la síntesis con arreglo a un procedimiento similar al ejemplo 1 (pasos 5-6), excepto la sustitución de la 6-cloro-2-metil-4-(5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)-piridazin-3(2H)-ona por la 6-cloro-2-metil-4-[5-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-piridin-2-ilamino]-2H-piridazin-3-ona en el paso 5, se obtienen 85 mg del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. $(M+H)^+ = 611$ m/e. RMN- H^1 (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,41 - 1,46 (m, 9 H) 2,19 (ancha s, 3 H) 2,98 - 3,34 (m, 1 H) 3,88 (s, 1 H) 3,93 (s, 3 H) 4,46 - 4,64 (m, 2 H) 6,97 (d, J = 8,31 Hz, 1 H) 7,43 - 7,79 (m, 4 H) 8,21 - 8,38 (m, 3 H) 8,65 - 8,84 (m, 2 H).

10 $(M+H)^+ = 611$ m/e.

Obtención del compuesto I-3

Paso 1. Obtención de la 6-cloro-2-metil-4-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-2H-piridazin-3-ona.

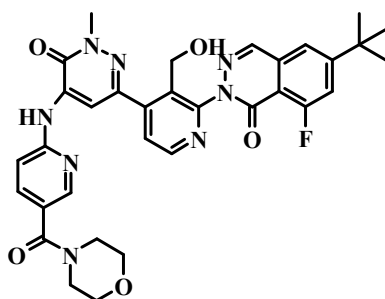


15 Se disuelven con calentamiento la (6-aminopiridin-3-il)(morfolino)metanona (58 g, 280 mmoles, 1,00 equiv.), la 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (63,66 g, 285 mmoles, 1,02 equiv.) y la (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(di-fenilfosfina) (4,86 g, 8,4 mmoles, 0,03 equiv.) en DMF (1,1

l). Se añade el carbonato de cesio (274 g, 840 mmoles, 3 equiv.). Finalmente en atmósfera de argón se añade el $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3,84 g, 4,2 mmoles, equiv. 0,015). Se calienta la mezcla reaccionante a 93°C (temperatura interna) durante 3 h. Se vierte la mezcla reaccionante caliente sobre agua/hielo (10 l). Se recoge un precipitado beige por filtración y se lava con agua (2 l). Se recoge el sólido resultante en DCM (5 l) y se filtra. Se concentra el líquido filtrado con vacío, generándose un sólido, que se tritura con isopropanol (700 ml), se filtra y se seca con vacío, obteniéndose el producto deseado (70,24 g) en forma de sólido beige. $(\text{M}+\text{H})^+ = 350$ m/e. RMN- ^1H (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 3,56 - 3,79 (m, 8 H) 3,83 (s, 3 H) 6,96 (d, J = 8,31 Hz, 1 H) 7,77 (dd, J = 8,31, 2,27 Hz, 1 H) 8,34 - 8,42 (m, 2 H) 8,47 (d, J = 2,27 Hz, 1 H).

Ejemplo 3

Obtención de la 6-tert-butil-8-fluor-2-(3-hidroximetil-4-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-piridin-2-il)-2H-ftalazin-1-ona.

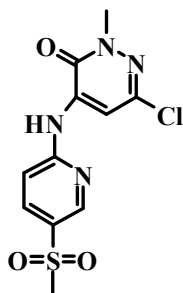


Por la síntesis con arreglo a un procedimiento similar al ejemplo 1 (pasos 5-6), excepto la sustitución de la 6-cloro-2-metil-4-(5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)-piridazin-3(2H)-ona por la 6-cloro-2-metil-4-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-2H-piridazin-3-ona en el paso 5, se obtienen 165 mg del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. $(\text{M}+\text{H})^+ = 641$ m/e. RMN- ^1H (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,44 (s, 9 H) 3,54 - 3,84 (m, 8 H) 3,94 (s, 3 H) 4,57 (s, 2 H) 7,03 (d, J = 8,69 Hz, 1 H) 7,45 - 7,59 (m, 2 H) 7,64 (d, J = 4,91 Hz, 1 H) 7,79

(dd, $J = 8,69, 2,27$ Hz, 1 H) 8,33 (d, $J = 2,64$ Hz, 1 H) 8,41 - 8,55 (m, 2 H) 8,74 (d, $J = 4,91$ Hz, 1 H) 8,77 (s, 1 H).

Obtención del compuesto I-4

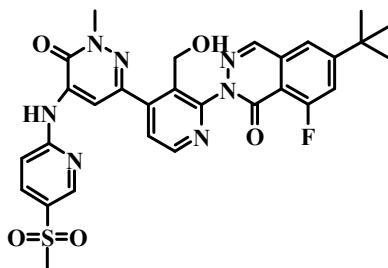
Paso 1. Obtención de la 6-cloro-4-(5-metanosulfonil-piridin-2-ilamino)-2-metil-2H-piridazin-3-ona.



En un matraz de fondo redondo y en atmósfera de argón se introducen 1,14 g de hidruro sódico, dispersión al 95% en aceite, y 90 ml de tetrahidrofurano (Aldrich, anhidro, sin inhibidor). Se enfría la mezcla en un baño de hielo y se le añaden en una porción 3,10 g de la 5-(metilsulfonil)piridina-2-amina. Se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla a temperatura ambiente. Pasados 15 minutos se enfría la mezcla en un baño de hielo y se le añaden en una porción 4,103 g de la 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona. Se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla a temperatura ambiente. Pasados 90 minutos se enfría la mezcla en un baño de hielo y se le añaden por goteo 90 ml de ácido clorhídrico 0,5 M (desprendimiento de gas con las primeras pocas gotas, el color vira de marrón-rojo a ligeramente marrón, adición durante 15 minutos). Se retira el baño de enfriamiento, se agita la mezcla durante 15 minutos más, se recoge el sólido por filtración con succión y se lava con agua y después con éter. Se seca el sólido con aire durante una noche, obteniéndose el producto deseado (5,05 g) en forma de sólido ligeramente amarillo. RMN- H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,25 (s, 3 H) 3,69 (s, 3 H) 7,73 (d, $J = 8,69$ Hz, 1 H) 8,16(dd, $J = 1,00$ Hz, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 8,83 (d, $J = 2,27$ Hz, 1 H).

Ejemplo 4

Obtención de la 6-tert-butil-8-fluor-2-{3-hidroximetil-4-[5-(5-metanosulfonil-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-piridin-2-il}-2H-ftalazin-1-ona.



5

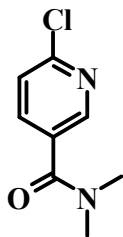
Por la síntesis con arreglo a un procedimiento similar al ejemplo 1 (pasos 5-6), excepto la sustitución de la 6-cloro-2-metil-4-(5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)-piridazin-3(2H)-ona por la 6-cloro-4-(5-metanosulfonil-piridin-2-ilamino)-2-metil-2H-piridazin-3-ona en el paso 5, se obtienen 65 mg del compuesto epigra-

10 fiado en forma de sólido blanco. $(M+H)^+ = 606$ m/e. RMN- H^1 (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,44 (s, 9 H) 3,11 (s, 3 H) 3,96 (s, 3 H) 4,58 (s, 2 H) 7,09 (d, J = 9,06 Hz, 1 H) 7,49 - 7,59 (m, 2 H) 7,64 (d, J = 4,91 Hz, 1 H) 8,11 (dd, J = 8,69, 2,27 Hz, 1 H) 8,34 (d, J = 2,64 Hz, 1 H) 8,64 (s, 1 H) 8,75 (d, J = 4,91 Hz, 1 H) 8,91 (s, 2 H).

15

Obtención del compuesto I-5

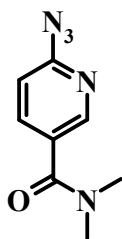
Paso 1. Obtención de la 6-cloro-N,N-dimetil-nicotinamida.



En atmósfera de argón, en un matraz de fondo redondo y 500 ml de capacidad se disuelve el cloruro de 6-cloro-nicotinoílo (8 g, 45,5 mmoles, 1,00 equiv.)

en DCM (200 ml) y se enfría a 0°C. A esta solución se le añade por goteo durante 15 min la dimetilamina (90,9 ml de una solución 2 M en THF, 182 mmoles, 4 equiv.) manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Se retira el baño de hielo y se agita la mezcla reaccionante durante 3 h. Se lava la mezcla reaccionante con
 5 agua (100 ml), carbonato potásico al 20% (200 ml) y agua (100 ml) y se seca con Na₂SO₄. Se elimina el disolvente, obteniéndose un aceite amarillo que solidifica en reposo. RMN-H¹ (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 2,76 - 3,27 (m, 6 H) 7,38 (d, J = 8,31 Hz, 1 H) 7,74 (dd, J = 8,12, 2,46 Hz, 1 H) 8,46 (d, J = 2,64 Hz, 1 H).

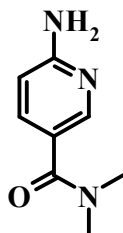
Paso 2. Obtención de la 6-azido-N,N-dimetil-nicotinamida



10

En un matraz de fondo redondo y 500 ml de capacidad se introduce la 6-cloro-N,N-dimetilnicotinamida (8,15 g, 44,1 mmoles) con DMF (50,0 ml), formándose una solución marrón. Se añade la azida sódica (3,44 g, 53,0 mmoles), se calienta la mezcla reaccionante a 120°C y se agita durante 60 h. Se diluye la
 15 mezcla reaccionante con 100 ml de H₂O y se extrae con EtOAc (2 x 200 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con H₂O (1 x 50 ml) y una solución saturada de NaCl (1 x 100 ml), se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío, formándose un aceite amarillo. Se añade MeOH y la mezcla entera solidifica al concentrarse. Se seca el producto en bruto con vacío durante una noche. Se recristaliza el
 20 sólido pastoso en EtOAc/hexano. Se filtra el sólido y se lava con la mínima cantidad de hexano. Se seca el polvo blanco con vacío a 45°C durante 3 h, obteniéndose 2,23 g (26%) del compuesto epigrafiado. RMN-H¹ (300 MHz, cloroformo-d) δ: 8,95 (s, 1H), 8,09 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 9,1, 1,5 Hz, 1H), 3,15 (ancha s, 6H).

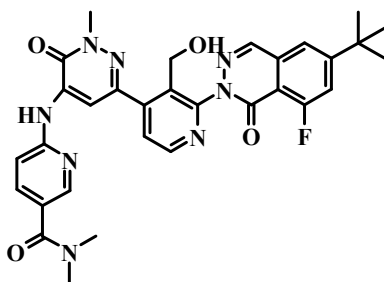
Paso 3. Obtención de la 6-amino-N,N-dimetil-nicotinamida



En un matraz de fondo redondo y 250 ml de capacidad se introducen la 6-azido-N,N-dimetilnicotinamida (2,26 g, 11,8 mmoles) con acetato de etilo (50 ml) y metanol (30 ml), formándose una solución amarilla. Se añade Pd al 10% sobre C (200 mg, 1,88 mmoles), se somete la mezcla reaccionante a vacío y se rellena con H₂ dos veces. Se agita la mezcla reaccionante con presión de un balón de H₂ a 25°C durante 17 h. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite y se lava la torta del filtro con MeOH. Se concentra el líquido filtrado con vacío y se seca el sólido de color crema con vacío a 45°C durante 3 h, obteniéndose el compuesto epigrafiado en rendimiento cuantitativo. (M+H)⁺ = 166 m/e. RMN-H¹ (300 MHz, cloroformo-d) δ: 8,21 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,69 (ancha s, 2H), 3,08 (s, 6H).

Ejemplo 5

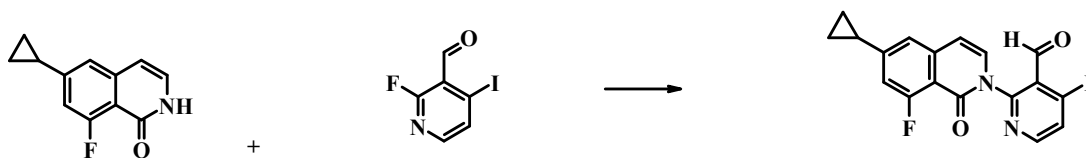
Obtención de la 6-{6-[2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-3-hidroximetil-piridin-4-il]-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino}-N,N-dimetil-nicotinamida.



Por la síntesis con arreglo a un procedimiento similar al ejemplo 3, excepto la sustitución de la 6-amino-N,N-di-metilnicotinamida por la (6-aminopiridin-3-il)(morfolino)-metanona, se obtienen 163 mg del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. $(M+H)^+ = 599$ m/e. RMN- H^1 (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,43 (s, 9 H) 3,12 (s, 6 H) 3,94 (s, 3 H) 4,57 (s, 2 H) 7,00 (d, J = 8,69 Hz, 1 H) 7,48 - 7,59 (m, 2 H) 7,64 (d, J = 4,91 Hz, 1 H) 7,80 (dd, J = 8,50, 2,08 Hz, 1 H) 8,32 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 8,42 - 8,51 (m, 2 H) 8,74 (d, J = 5,29 Hz, 1 H) 8,78 (s, 1 H).

Obtención del compuesto I-6

Paso 1. 2-(6-ciclopropil-8-fluor-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-4-yodo-piridina-3-carbaldehído.



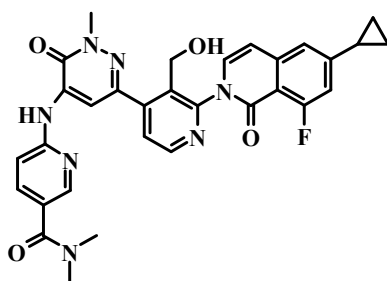
En un matraz de fondo redondo y 50 ml de capacidad se introduce la 6-ciclopropil-8-fluorisoquinolin-1(2H)-ona (364 mg, 1,79 mmoles, 1,00 equiv.) con THF (13,00 ml), formándose una solución incolora, ligeramente turbia. Se le añade la bis-(trimetilsilil)amida de litio en THF (2,15 ml de 1 M, 2,15 mmoles, 1,2 equiv.). Se agita a temperatura ambiente durante 20 min y se le añade el 2-fluor-4-yodonicotinaldehído (629 mg, 2,51 mmoles, 1,4 equiv.) en 5 ml de THF. Se calienta la mezcla reaccionante a 65°C, se agita durante 3 h y después se deja enfriar a t.amb. Se trata la mezcla reaccionante con una solución saturada de NH_4Cl y se extrae una vez con EtOAc y tres veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na_2SO_4 y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (80 g de gel de sílice, MeOH del 1 al 2% en DCM) y se espuma con EtOAc, obteniéndose el producto deseado (pureza del 90%, 423 mg) en forma de polvo ligeramente amarillo.

Se emplea el producto tal cual para el paso siguiente. $(M+H)^+ = 435$ m/e. RMN- H^1

(300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 0,74 - 0,92 (m, 2 H) 1,03 - 1,20 (m, 2 H) 1,91 - 2,05 (m, 1 H) 6,56 (dd, J = 7,74, 2,08 Hz, 1 H) 6,78 (dd, J = 12,84, 1,51 Hz, 1 H) 7,02 (d, J = 1,51 Hz, 1 H) 7,51 (d, J = 7,93 Hz, 1 H) 7,89 (d, J = 5,29 Hz, 1 H) 8,25 (d, J = 5,29 Hz, 1 H) 9,91 (s, 1 H).

5 Ejemplo 6

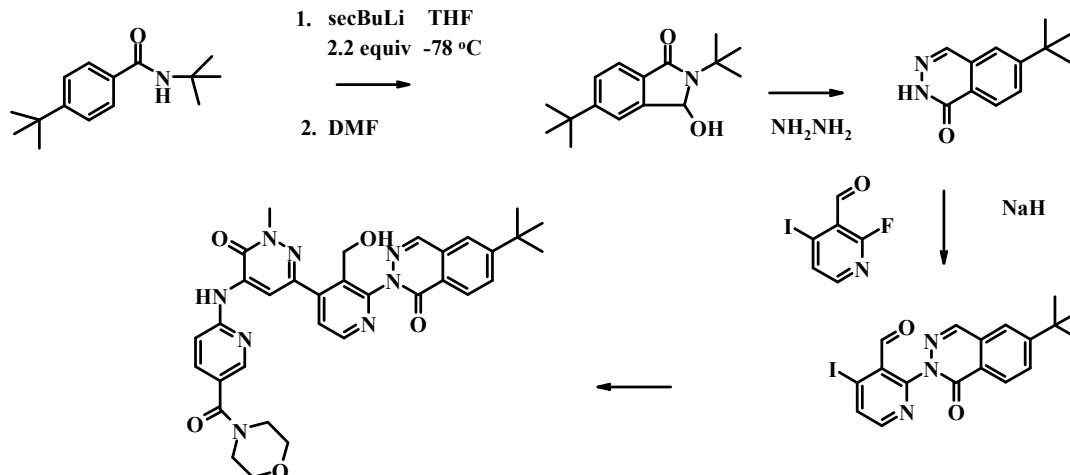
Paso 2. Obtención de la 6-{6-[2-(6-ciclopropil-8-fluor-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-3-hidroximetil-piridin-4-il]-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino}-N,N-dimetil-nicotinamida.



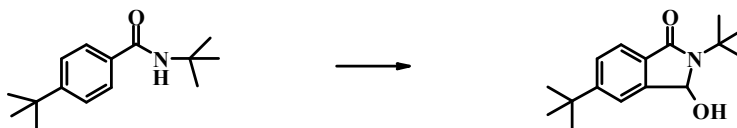
10 Por la síntesis con arreglo a un procedimiento similar al ejemplo 1 (pasos 5-6), excepto la sustitución de la 6-cloro-2-metil-4-(5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)-piridazin-3(2H)-ona por la 6-(6-cloro-2-metil-3-oxo-2,3-di-hidro-piridazin-4-ilamino)-N,N-dimetil-nicotinamida y la sustitución del 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-4-ydonicotinaldehído por el 2-(6-ciclopropil-8-fluor-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-4-yodo-piridina-3-carbaldehído en el paso 5, se obtienen 148 mg
15 del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. (M+H)⁺ = 582 m/e. RMN-H¹ (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 0,81 - 0,93 (m, 2 H) 1,06 - 1,21 (m, 2 H) 1,90 - 2,14 (m, 1 H) 3,34 - 3,56 (m, 1 H) 3,94 (s, 3 H) 4,40 - 4,66 (m, 6 H) 6,51 - 6,62 (m, 1 H) 6,82 (d, J = 12,84 Hz, 1 H) 7,02 (d, J = 8,69 Hz, 1 H) 7,07 (s, 1 H) 7,19 - 7,31
20 (m, 4 H) 7,61 (d, J = 4,91 Hz, 1 H) 7,80 (dd, J = 8,31, 2,27 Hz, 1 H) 8,42 - 8,52 (m, 2 H) 8,69 (dd, J = 4,91, 0,76 Hz, 1 H) 8,78 (s, 1 H).

Obtención del compuesto I-7

Esquema C



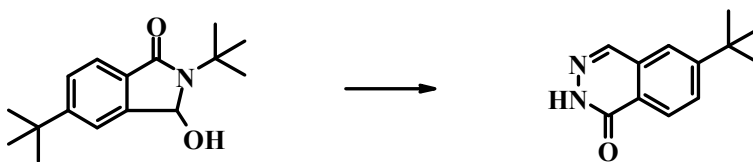
Paso 1. Obtención de la 2,5-di-tert-butil-3-hidroxi-2,3-dihidro-isoindol-1-ona.



- 5 En un matraz de tres bocas de 1 l de capacidad, equipado con un embudo de adición conectado a un burbujeador y una entrada de nitrógeno, que se purga con N₂, se introduce la N,4-di-tert-butilbenzamida (5 g, 21,4 mmoles, 1,00 equiv.) con THF (200 ml), formándose una solución ligeramente amarilla. Se enfría la mezcla reaccionante a -78°C. Se le añade por goteo lentamente el sec-butil-litio en ciclohexanos (31,4 ml de 1,4 M, 43,9 mmoles, 2,05 equiv.) y con una corriente de N₂. Se forma una solución amarilla. Se calienta la mezcla reaccionante a -15°C durante 1 h. Se forma una suspensión de color amarillo pálido. Se enfría la mezcla reaccionante de nuevo a -78°C. Se le añade por goteo la DMF seca (3,13 g, 3,32 ml, 42,9 mmoles, 2 equiv.). Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente. Se le añaden lentamente a 0°C 30 ml de una solución saturada de NH₄Cl. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 150 ml de H₂O y se extrae con EtOAc (3 x 250 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por
- 10
- 15

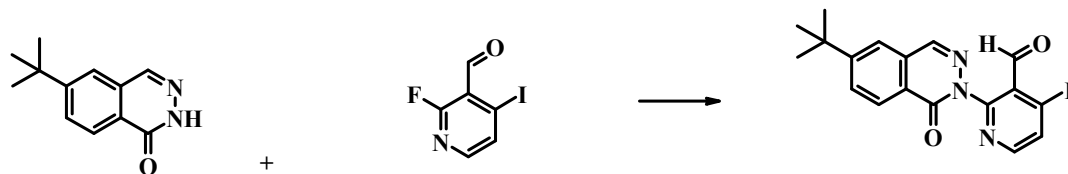
cromatografía flash (80 g de gel de sílice, EtOAc del 0 al 40% en hexanos), obteniéndose el producto deseado (4,9 g, rendimiento = 88%). $(M+H)^+ = 262$ m/e.

Paso 2. Obtención de la 6-tert-butil-2H-ftalazin-1-ona



- 5 En un matraz de fondo redondo y 250 ml de capacidad se introduce la 2,5-di-tert-butil-3-hidroxiisoindolin-1-ona (4,9 g, 18,7 mmoles, 1,00 equiv.) con ácido acético (60 ml), formándose una solución incolora. Se calienta la mezcla reaccionante a 90°C. Se le añade por goteo hidrazina monohidratada (1,61 g, 1,57 ml, 20,6 mmoles, 1,1 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante a 90°C durante
- 10 1 h. Se diluye la mezcla reaccionante con 24 ml de H₂O y se enfría lentamente a 25°C durante 3 h. Se concentra la mezcla reaccionante pero no hasta sequedad. Se recoge la mezcla reaccionante en diclorometano. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 75 ml de una solución saturada de NaHCO₃ y se extrae con diclorometano (3 x 50 ml). Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄ y se concentran
- 15 con vacío, generándose producto puro en forma de sólido blanco, que se purifica por cromatografía flash (80 g de gel de sílice, MeOH del 1 al 4% en DCM), obteniéndose el producto deseado (3,7 g) en forma de sólido blanco. $(M+H)^+ = 203$ m/e. RMN-H¹ (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 0,32 (s, 9 H) 6,58 (d, J = 1,89 Hz, 1 H) 6,76 (dd, J = 8,31, 1,89 Hz, 1 H) 7,06 (s, 1 H) 7,26 (d, J = 8,31 Hz, 1 H) 9,19
- 20 (ancha s, 1 H).

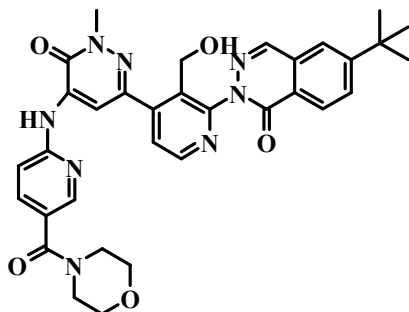
Paso 3. Obtención del 2-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-4-yodo-piridina-3-carbaldehído.



En un matraz de fondo redondo y 100 ml de capacidad se introduce la 6-tert-butylftalazin-1(2H)-ona (700 mg, 3,46 mmoles, 1,00 equiv.) con THF (30 ml), formándose una solución incolora. Se le añade hidruro sódico (152 mg, 3,81 mmoles, 1,1 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 15 min. Se añade a la mezcla reaccionante una solución del 2-fluor-4-ydonicotinaldehído (956 mg, 3,81 mmoles, 1,1 equiv.) en 10 ml de THF y se agita a temperatura ambiente durante 3,5 h. La reacción no ha finalizado. Se le añaden 50 mg más de NaH. Se agita la mezcla reaccionante durante 1,5 h más y después se le añade una solución saturada de NH_4Cl . Se vierte la mezcla reaccionante sobre 100 ml de H_2O y se extrae con diclorometano (5 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (80 g de gel de sílice, EtOAc del 10 al 60% en hexanos), generándose un producto ligeramente impuro. Se tritura el producto con EtOAc, formándose el producto deseado en forma de sólido color crema. Se concentran los líquidos filtrados reunidos y sus lavados de la trituración, se purifican otra vez por cromatografía flash (80 g de gel de sílice, EtOAc del 10 al 60% en hexanos) y se trituran con EtOAc, obteniéndose producto adicional en forma de sólido de color crema. Se reúnen los dos lotes de producto, obteniéndose 320 mg del producto deseado. RMN- ^1H (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,44 (s, 9 H) 7,74 (d, J = 1,89 Hz, 1 H) 7,89 (dd, J = 8,50, 1,70 Hz, 1 H) 8,02 (d, J = 5,29 Hz, 1 H) 8,28 - 8,44 (m, 3 H) 9,92 (s, 1 H) $(\text{M}+\text{H})^+ = 434$ m/e.

Ejemplo 7

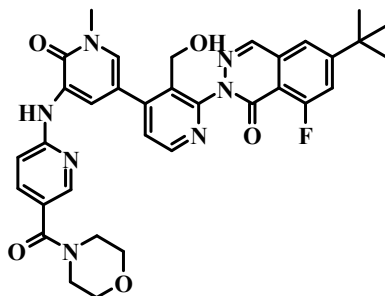
Obtención de la 6-tert-butilo-2-(3-hidroximetil-4-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-piridin-2-il)-2H-ftalazin-1-ona.



- 5 Por la síntesis con arreglo a un procedimiento similar al ejemplo 1 (pasos 5-6), excepto la sustitución de la 6-cloro-2-metil-4-(5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)-piridazin-3(2H)-ona por la 6-cloro-2-metil-4-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-2H-piridazin-3-ona y la sustitución del 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-4-yodonicotinaldehído por el 2-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-4-yodo-piridina-3-carbaldehído en el paso 5, se obtienen 115 mg del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. $(M-H)^+ = 621$ m/e. RMN- H^1 (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,47 (s, 9 H) 3,58 - 3,87 (m, 6 H) 3,96 (s, 3 H) 4,57 (ancha s, 2 H) 7,05 (dd, J = 8,53, 0,50 Hz, 1 H) 7,65 (d, J = 5,02 Hz, 1 H) 7,80 (td, J = 4,27, 2,26 Hz, 2 H) 7,95 (dd, J = 8,41, 1,88 Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 8,47 (dd, J = 5,02, 3,26 Hz, 2 H) 8,50 (s, 1 H) 8,77 (d, J = 5,02 Hz, 1 H) 8,81 (s, 1 H).

Ejemplo 8

Obtención de la 2'-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-3'-hidroximetil-1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1H-[3,4']bipiridinil-6-ona.



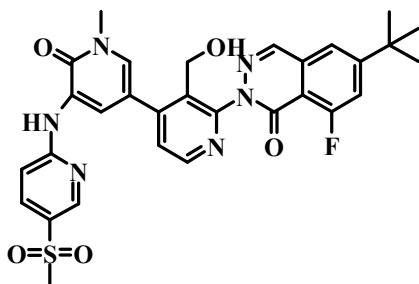
En un matraz de fondo redondo y 50 ml de capacidad se introducen el 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-4-yodonicotinaldehído (105 mg, 233 μ moles, 1,00 equiv.) y la 1-metil-3-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona (123 mg, 279 μ moles, 1,20 equiv.) con dioxano (5 ml), formándose una solución ligeramente amarilla. Se añade agua (1 ml) y después carbonato potásico (74,0 mg, 535 μ moles, 2,3 equiv.). Se desgasifica la mezcla reaccionante haciendo burbujear argón a través de la solución durante 5 min. Se le añaden la triciclohexilfosfina (6,53 mg, 23,3 μ moles, 0,1 equiv.) y el bis-(dibencilidenoacetona)paladio (6,69 mg, 11,6 μ moles, 0,05 equiv.). Se calienta la mezcla reaccionante a 75°C y se agita durante 1 h. Todavía queda el éster bórico consumido con el 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-4-yodo-nicotinaldehído según indica el análisis por CL-EM. Se añaden otros 30 mg de la 1-metil-3-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridin-2(1H)-ona y 3 mg de ligando y catalizador, se calienta la mezcla reaccionante a 75°C y se agita durante 1 h.

Se vierte la mezcla reaccionante sobre 50 ml de H₂O y se extrae con EtOAc (1 X) y DCM con algo de MeOH (<5%) (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (24 g de gel de sílice, MeOH del 0,5 al 2% en DCM), obteniéndose 50 mg del 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-4-(1-metil-5-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-nicotinaldehído.

En un matraz de fondo redondo y 250 ml de capacidad se introducen el 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-4-(1-metil-5-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)nicotinaldehído (50 mg, 78,4 μ moles, 1,00 equiv.) con diclorometano (6 ml) y 2 ml de MeOH, formándose una solución amarilla. Se el añade borhidruro sódico (3,56 mg, 94,1 μ moles, 1,2 equiv.). Se agita la solución incolora a temperatura ambiente durante 1 h. Se añade 1 ml de una solución saturada de NH_4Cl y después 5 ml de H_2O . Se agita la mezcla durante 5 min. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 50 ml de H_2O y se extrae con EtOAc (3 x 50 ml). Se secan las fases orgánicas con Na_2SO_4 y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (24 g de gel de sílice, MeOH del 1 al 3% en DCM), obteniéndose el producto deseado (41 mg) en forma de polvo blanco mate. $(\text{M}+\text{H})^+ = 640$ m/e. RMN- ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,46 (s, 9 H) 3,50 - 3,85 (s y superposición m, 11 H) 4,51 (ancha s, 2 H) 6,90 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,51 - 7,63 (m, 3 H) 7,71 (dd, J = 8,59, 2,53 Hz, 1 H) 7,79 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 8,26 (ancha s, 1 H) 8,37 (d, J = 1,52 Hz, 2 H) 8,70 (d, J = 5,05 Hz, 1 H) 8,82 (d, J = 2,02 Hz, 1 H).

Ejemplo 9

Obtención de la 2'-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-3'-hidroximetil-5-(5-metanosulfonil-piridin-2-ilamino)-1-metil-1H-[3,4']bipiridinil-6-ona.



20

En un matraz de fondo redondo y 50 ml de capacidad se introducen el 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-4-ydonicotinaldehído (200 mg, 443 μ moles, 1,00 equiv.) y la 1-metil-3-(5-(metilsulfonil)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-

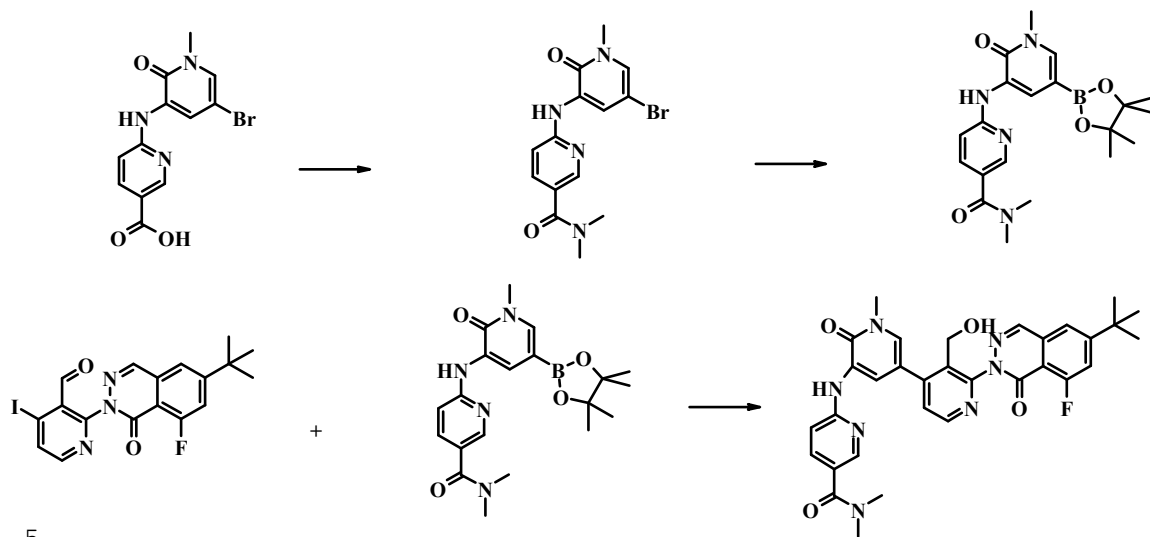
tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona (234 mg, 576 μ moles, 1,3 equiv.) en dioxano (5 ml), formándose una solución ligeramente amarilla. Se añaden agua (1 ml) y carbonato potásico (141 mg, 1,02 mmoles, 2,3 equiv.). Se desgasifica la mezcla reaccionante haciendo burbujear argón a través de la solución
 5 durante 5 min. Se le añaden la triciclohexilfosfina (12,4 mg, 44,3 μ moles, 0,1 equiv.) y el bis(di-bencilidenoacetona)paladio (12,7 mg, 22,2 μ moles, 0,05 equiv.). Se calienta la mezcla reaccionante a 70°C y se agita durante 3 h. La mezcla reaccionante resultante es una suspensión anaranjada. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se diluye con EtOAc y se filtra. Se lava el sólido
 10 resultante tres veces con H₂O, tres veces con volúmenes pequeños de EtOAc y una vez con éter, obteniéndose 154 mg del 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-4-(1-metil-5-(5-(metilsulfonil)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)nicotinaldehído. El análisis por CL-EM indica que se trata de un producto puro. (M+H)⁺ = 603 m/e.

15 En un matraz de fondo redondo y 250 ml de capacidad se introduce el 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-4-(1-metil-5-(5-(metilsulfonil)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)nicotinaldehído (154 mg, 256 μ moles, 1,00 equiv.) con diclorometano (24 ml) y 2 ml de MeOH. Se le añade borhidruro sódico (14,5 mg, 383 μ moles, 1,5 equiv.) y se agita la suspensión reaccionante a tempe-
 20 ratura ambiente durante 1 h. Se le añade 1 ml de una solución saturada de NH₄Cl y después 5 ml de H₂O. Se agita la mezcla durante 5 min. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 50 ml de H₂O y se extrae con diclorometano (3 x 50 ml). Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (12 g de gel de sílice, MeOH del 1 al 3%
 25 en DCM), obteniéndose el producto deseado (90 mg) en forma de polvo blanco. (M+H)⁺ = 605 m/e. RMN-H¹ (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,46 (s, 9 H) 3,10 (s, 3 H) 3,77 (s, 3 H) 4,51 (ancha s, 2 H) 6,94 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,48 - 7,65 (m, 3 H)

7,88 (d, $J = 2,53$ Hz, 1 H) 8,00 (dd, $J = 8,59, 2,53$ Hz, 1 H) 8,33 - 8,45 (m, 2 H)
8,71 (d, $J = 5,05$ Hz, 1 H) 8,82 (d, $J = 2,53$ Hz, 1 H) 8,92 (d, $J = 2,53$ Hz, 1 H).

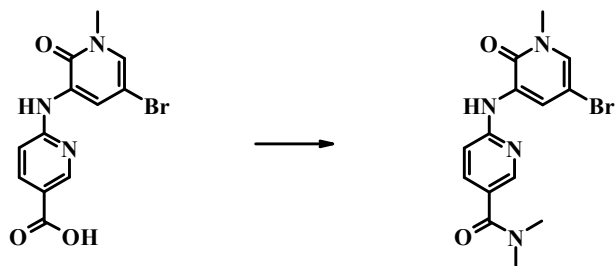
Obtención del compuesto I-10

Esquema D



5

Paso 1. Obtención de la 6-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-N,N-dimetil-nicotinamida.

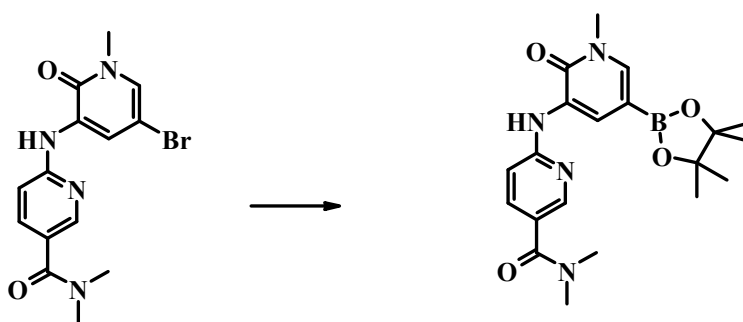


Se mezclan el ácido 6-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-di-hidropiridin-3-ilamino)nicotínico (obtenido de la hidrólisis del éster metílico (3,7 g de una mezcla
10 80:20 de ácido puro: éster, 9,1 mmoles, 1 equiv.), la DIEA (1,77 g, 13,7 mmoles, 1,5 equiv.), la dimetilamina (6,85 ml de 2M, 13,7 mmoles, 1,5 equiv.) y el hexafluorofosfato (V) de (1H-benzo[d][1,2,3]tri-azol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (6,06 g, 13,7 mmoles, 1,5 equiv.) con 200 ml de THF. Se agita la mezcla reaccio-
15 nante durante una noche y se concentra a casi sequedad. Se diluye la mezcla

reaccionante con NH_4Cl /agua (300 ml) y se extrae con EtOAc (3 X 250 ml). Se lava la fase orgánica con NaHCO_3 /agua (3 X 200 ml) y agua (3 X 200 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se concentran, obteniéndose un sólido, que se cristaliza de nuevo en EtOH/hexano, obteniéndose el producto deseado (1,7 g).

5 $(\text{M}+\text{H})^+ = 351, 353 \text{ m/e}$. RMN- ^1H (300 MHz, cloroformo- d) δ ppm 3,11 (s, 6 H) 3,61 (s, 3 H) 6,80 (d, $J = 8,31 \text{ Hz}$, 1 H) 7,03 (d, $J = 2,27 \text{ Hz}$, 1 H) 7,69 (dd, $J = 8,69, 2,27 \text{ Hz}$, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,42 (d, $J = 2,27 \text{ Hz}$, 1 H) 8,74 (d, $J = 2,64 \text{ Hz}$, 1 H).

Paso 2. Obtención de la N,N-dimetil-6-[1-metil-2-oxo-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino]-nicotinamida.



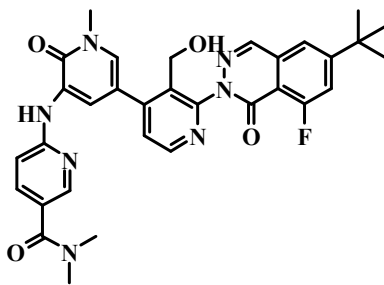
10

En un matraz de fondo redondo y 50 ml de capacidad se introducen la 6-(5-bromo-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-N,N-dimetilnicotinamida (1,0 g, 2,85 mmoles, 1,00 equiv.), y el bis(pinacolato)diboro (795 mg, 3,13 mmoles, 1,1 equiv.) con 1,4-dioxano (10,0 ml), formándose una solución verde. Se agita la
 15 mezcla reaccionante hasta que se disuelve por completo. Se coloca la mezcla en atmósfera de argón y se le añade acetato potásico (838 mg, 8,54 mmoles, 3 equiv.). A la mezcla reaccionante se le añaden acetato de paladio (II) (12,8 mg, 56,9 μmoles , 0,02 equiv.) y X-PHOS (40,7 mg, 85,4 μmoles , 0,03 equiv.). Se coloca la mezcla en atmósfera de argón, se calienta la mezcla reaccionante a 75°C y
 20 se agita en atmósfera de N_2 durante 1 h. Se deja enfriar la mezcla reaccionante a 65°C y se filtra a través de Celite. Se lavan los sólidos con dioxano caliente (10 ml), se enfrían a temperatura ambiente y se les añaden hexanos (30 ml). Se deja

la mezcla en reposo a temperatura ambiente durante 1 h, se recoge el sólido por filtración, se lava con hexanos y se seca en una estufa de vacío a 50°C durante una noche, obteniéndose el producto deseado (227 mg). RMN- H^1 (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,36 (s, 12 H) 3,13 (s, 6 H) 3,66 (s, 3 H) 6,81 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,43 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 7,69 (dd, J = 8,59, 2,53 Hz, 1 H) 7,96 (ancha s, 1 H) 8,48 (d, J = 2,02 Hz, 1 H) 8,67 (d, J = 1,52 Hz, 1 H).

Ejemplo 10

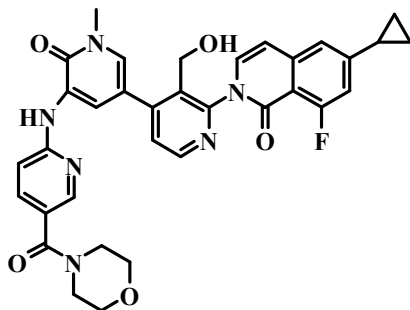
Obtención de la 6-[2'-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-5-ilamino]-N,N-dimetil-nicotinamida.



Por la síntesis con arreglo a un procedimiento similar al ejemplo 8, excepto la sustitución de la 1-metil-3-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-5-(4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2(1H)-ona por la N,N-di-metil-6-[1-metil-2-oxo-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino]-nicotinamida, se obtienen 54 mg del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. (M+H) $^+$ = 598 m/e. RMN- H^1 (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,44 (s, 9 H) 3,11 (s, 6 H) 3,74 (s, 3 H) 4,49 (ancha s, 2 H) 6,86 (d, J = 8,31 Hz, 1 H) 7,49 - 7,62 (m, 3 H) 7,70 (dd, J = 8,50, 2,45 Hz, 1 H) 7,78 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 8,16 (ancha s, 1 H) 8,36 (dd, J = 8,88, 2,45 Hz, 2 H) 8,68 (d, J = 4,91 Hz, 1 H) 8,82 (d, J = 2,27 Hz, 1 H).

Ejemplo 11

Obtención de la 2'-(6-ciclopropil-8-fluor-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-3'-hidroximetil-1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1H-[3,4']bipiridinil-6-ona.



5

Por la síntesis con arreglo a un procedimiento similar al ejemplo 8, excepto la sustitución del 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-4-yodonicotinaldehído por el 2-(6-ciclopropil-8-fluor-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-4-yodo-piridina-3-carbaldehído, se obtienen 83 mg del compuesto epigrafiado en

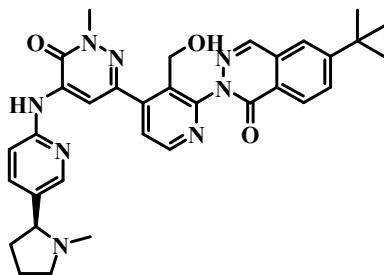
10 forma de sólido blanco. $(M+H)^+ = 623$ m/e. RMN- H^1 (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 0,78 - 0,97 (m, 2 H) 1,09 - 1,23 (m, 2 H) 1,60 (ancha s, 1 H) 1,94 - 2,10 (m, 1 H) 3,55 - 3,88 (m y solapamiento de singulete, 11 H) 4,29 - 4,62 (m, 2 H) 6,61 (dd, $J = 7,55, 1,89$ Hz, 1 H) 6,79 - 6,96 (m, 2 H) 7,09 (d, $J = 1,51$ Hz, 1 H) 7,21 - 7,27 (m, 1 H) 7,53 (d, $J = 5,29$ Hz, 1 H) 7,68 (dd, $J = 8,69, 2,27$ Hz, 1 H) 7,96 (d, $J =$

15 2,27 Hz, 1 H) 8,26 (ancha s, 1 H) 8,35 (d, $J = 2,27$ Hz, 1 H) 8,62 (d, $J = 4,91$ Hz, 1 H) 8,80 (d, $J = 2,27$ Hz, 1 H).

Ejemplo 12

Obtención de la 6-tert-butil-2-(3-hidroximetil-4-{1-metil-5-[5-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-piridin-2-il)-2H-ftalazin-1-ona.

20

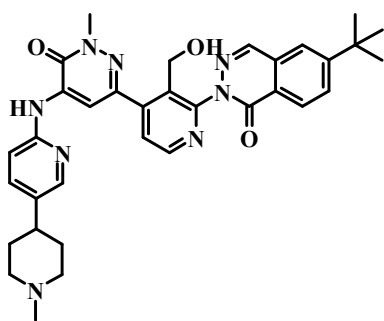


Por la síntesis con arreglo a un procedimiento similar al ejemplo 1 (pasos 5-6), excepto la sustitución de la 6-cloro-2-metil-4-(5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)-piridazin-3(2H)-ona por la 6-cloro-2-metil-4-[5-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-piridin-2-ilamino]-2H-piridazin-3-ona y la sustitución del 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-4-yodonicotinaldehído por el 2-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-4-yodo-piridina-3-carbaldehído en el paso 5, se obtienen 78 mg del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. $(M+H)^+ = 593$ m/e.

RMN- H^1 (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,47 (s, 9 H) 1,52 - 2,49 (m y solapamiento de singulete, 6 H) 2,99 - 3,38 (m, 1 H) 3,95 (s, 3 H) 4,01 (t, J = 7,03 Hz, 1 H) 4,57 (d, J = 6,02 Hz, 2 H) 7,00 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 7,66 (d, J = 5,02 Hz, 1 H) 7,73 (ancha s, 1 H) 7,79 (d, J = 1,76 Hz, 1 H) 7,94 (dd, J = 8,41, 1,88 Hz, 1 H) 8,26 - 8,37 (m, 2 H) 8,40 (d, J = 0,50 Hz, 1 H) 8,47 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 8,72 - 8,81 (m, 2 H).

15 Ejemplo 13

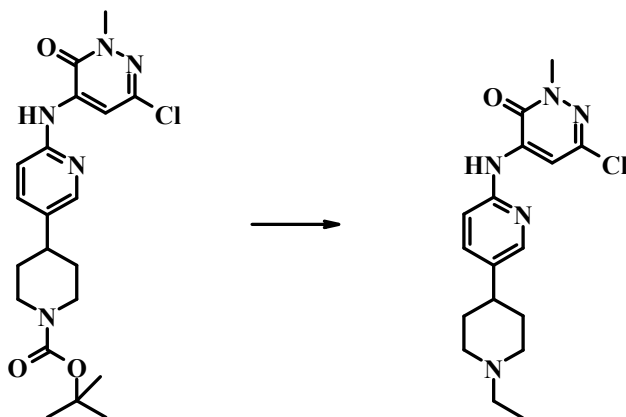
Obtención de la 6-tert-butil-2-{3-hidroximetil-4-[1-metil-5-(1'-metil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bi-piridinil-6-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-piridin-2-il}-2H-ftalazin-1-ona.



Por la síntesis con arreglo a un procedimiento similar al ejemplo 1 (pasos 5-6), excepto la sustitución del 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-4-yodonicotinaldehído por el 2-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-4-yodo-piridina-3-carbaldehído en el paso 5, se obtienen 68 mg del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. $(M+H)^+ = 607$ m/e. RMN- H^1 (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,46 (s, 9 H) 1,75 - 2,26 (m, 5 H) 2,38 (ancha s, 3 H) 2,44 - 2,61 (m, 1 H) 3,05 (d, J = 10,20 Hz, 2 H) 3,93 (s, 3 H) 4,00 (t, J = 6,99 Hz, 1 H) 4,55 (d, J = 6,42 Hz, 2 H) 6,93 (d, J = 8,69 Hz, 1 H) 7,54 (dd, J = 8,50, 2,45 Hz, 1 H) 7,64 (d, J = 4,91 Hz, 1 H) 7,77 (d, J = 1,89 Hz, 1 H) 7,92 (dd, J = 8,50, 1,70 Hz, 1 H) 8,20 - 8,31 (m, 2 H) 8,39 (s, 1 H) 8,45 (d, J = 8,31 Hz, 1 H) 8,71 (s, 1 H) 8,74 (d, J = 4,91 Hz, 1 H).

Obtención del compuesto I-14

Obtención de la 6-cloro-4-(1'-etil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-ilamino)-2-metil-2H-piridazin-3-ona.



En un matraz de fondo redondo y 250 ml de capacidad se introduce el 4-(6-(6-cloro-2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-ilamino)piridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (620 mg, 1,48 mmoles, 1,00 equiv.) con diclorometano (30 ml), formándose una solución amarilla. Se añade el TFA (3,37 g, 2,28 ml, 29,5 mmoles, 20 equiv.). En atmósfera de N_2 se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 24 h. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío, se disuelve de nuevo en diclorometano y se concentra con vacío. Se suspende el

residuo en éter y se concentra con vacío, generándose la sal TFA. $(M+H)^+ = 320$ m/e. En un matraz de fondo redondo y 250 ml de capacidad, se reúne la sal TFA resultante con DCE (5,0 ml), formándose una suspensión amarilla. Se le añaden 10 ml de diclorometano para facilitar la disolución de la mayor parte del sólido. Se

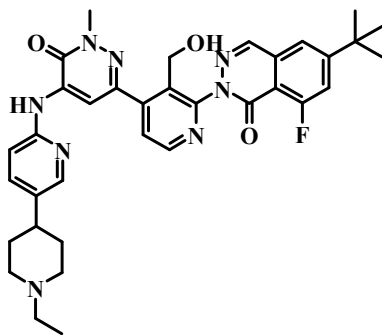
5 añade un exceso de acetaldehído (652 mg, 836 μ l, 14,8 mmoles, 10,0 equiv.). Se añade triacetoxiborhidruro sódico (471 mg, 2,22 mmoles, 1,5 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 h. Se le añade una solución saturada de NaHCO_3 , se agita la mezcla reaccionante durante 5 min, se vierte sobre NaHCO_3 al 10% y se extrae cinco veces con diclorometano. Se reúnen

10 los extractos orgánicos y se secan con Na_2SO_4 . Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (24 g de gel de sílice, MeOH del 1 al 6% en DCM), obteniéndose el producto deseado (400 mg). $(M+H)^+ = 348$ m/e. RMN- ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,18 (ancha s, 3 H) 1,87 (ancha s, 4 H) 2,07 (ancha s, 1 H) 2,54 (ancha s, 3 H) 3,16 (ancha s, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 6,88 (d, $J = 8,34$ Hz, 1 H)

15 7,55 (d, $J = 8,34$ Hz, 1 H) 8,17 - 8,38 (m, 3 H).

Ejemplo 14

Obtención de la 6-tert-butil-2-{4-[5-(1'-etil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-3-hidroximetil-piridin-2-il}-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona.



20

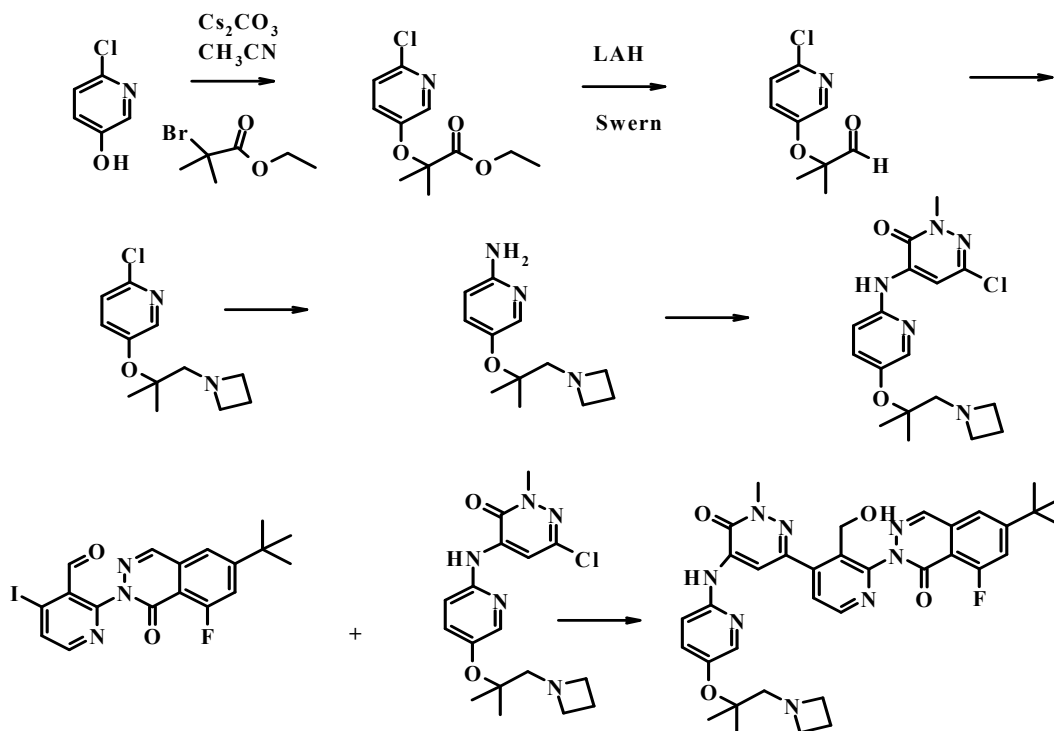
Por la síntesis con arreglo a un procedimiento similar al ejemplo 1 (pasos 5-6), excepto la sustitución de la 6-cloro-2-metil-4-(5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-

ilamino)-piridazin-3(2H)-ona por la 6-cloro-4-(1'-etil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-ilamino)-2-metil-2H-piridazin-3-ona en el paso 5, se obtienen 61 mg del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. $(M+H)^+ = 639$ m/e. RMN- 1H (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,03 - 1,24 (m, 3 H) 1,43 (s, 9 H) 1,69 - 2,20 (m, 6 H) 2,36 - 2,68 (m, 3 H) 3,12 (d, J = 9,82 Hz, 2 H) 3,88 (t, J = 7,18 Hz, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 4,49 - 4,63 (m, 2 H) 6,92 (d, J = 8,69 Hz, 1 H) 7,46 - 7,59 (m, 3 H) 7,64 (d, J = 5,29 Hz, 1 H) 8,21 - 8,29 (m, 2 H) 8,32 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 8,69 (s, 1 H) 8,73 (d, J = 4,91 Hz, 1 H).

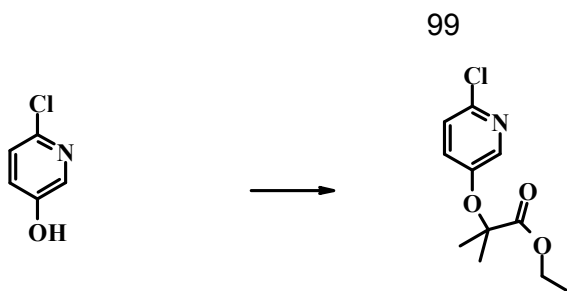
Esquema E

10

Obtención del compuesto I-15

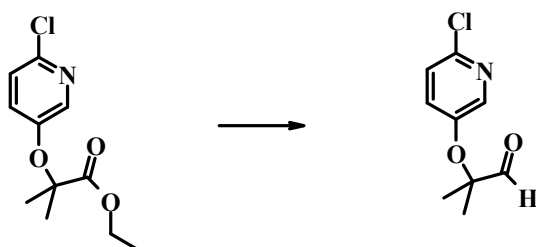


Paso 1. Obtención del 2-(6-cloropiridin-3-iloxi)-2-metilpropanoato de etilo



A una solución del 6-cloropiridin-3-ol (40 g, 309 mmoles, 1,00 equiv.) y el 2-bromo-2-metilpropanoato de etilo (63,2 g, 48,1 ml, 324 mmoles, 1,05 equiv.) en 300 ml de CH₃CN se le añade Cs₂CO₃ (216 g, 664 mmoles, 309 mmoles, 2,15 equiv.) y se agita la mezcla reaccionante resultante en atmósfera de argón durante 48 h. Se filtra la mezcla reaccionante y se lava bien la torta del filtro con EtOAc. Se diluyen los líquidos filtrados reunidos y sus lavados con agua (300 ml), se agitan y se recoge la fase orgánica. Se extrae de nuevo la fase acuosa con EtOAc (2 X 150 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran con vacío. Por purificación haciendo pasar a través de un cartucho de 200 g de gel de sílice y eluyendo con EtOAc al 30% en hexanos se obtiene el producto deseado (51,1 g) en forma de aceite ligeramente amarillo. RMN-H¹ (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,27 (t, J = 7,18 Hz, 3 H) 1,61 (s, 6 H) 4,24 (q, J = 7,18 Hz, 2 H) 7,12 - 7,25 (m, 2 H) 8,01 (d, J = 2,64 Hz, 1 H).

Paso 2. Obtención del 2-(6-cloropiridin-3-iloxi)-2-metilpropanal.



En atmósfera de nitrógeno, a una solución del 2-(6-cloropiridin-3-iloxi)-2-metilpropanoato de etilo (51,15 g, 210 mmoles, 1,00 equiv.) en THF seco, enfriado de -20 a -30°C (CH₃CN/CO₂), se le añade por goteo durante 10 min una solución de LiAlH₄ (294 ml de 1 M en THF, 294 mmoles, 1,4 equiv.). Se agita la mez-

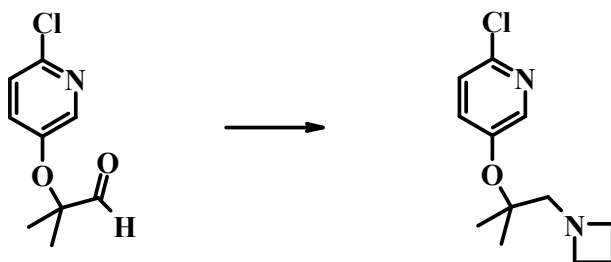
cla reaccionante a -20°C durante 1 h. Se trata la mezcla reaccionante lentamente con H_2O (6,1 ml), después se agita durante 10 minutos, se añaden NaOH al 5% (11,4 ml), se agita durante 10 minutos y se añade H_2O (11,4 ml) y se agita durante 10 minutos. Se añade MgSO_4 para absorber el agua y se filtra la mezcla a través
5 de un cartucho de Celite. Se lava bien la torta del filtro con THF (~ 400 ml).

Se agitan las sales sólidas de aluminio procedentes de la filtración en THF (300 ml) durante 10 minutos, se filtran y se lavan bien con THF. Se concentran los líquidos filtrados reunidos y sus lavados con vacío. Se disuelve el residuo resultante en 150 ml de diclorometano y se lava con un volumen igual de salmuera
10 diluida al 50%. Se extrae de nuevo la fase acuosa (2 x 100 ml de diclorometano). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el 2-(6-cloro-piridin-3-iloxi)-2-metil-propan-1-ol (pureza del 92%, 41,17) g en forma de aceite ligeramente marrón.

En atmósfera de argón se enfría a -78°C un matraz secado en la estufa
15 que contiene 350 ml de CH_2Cl_2 seco. Se le añaden por goteo el cloruro de oxalilo (31,0 g, 20,7 ml, 244 mmoles, 1,30 equiv.) y después DMSO (28 ml, 394 mmoles, 2,1 equiv.). Se agita la mezcla durante 10 minutos y se le añade por goteo lento una solución del 2-(6-cloropiridin-3-iloxi)-2-metil-propan-1-ol (41,17 g de material de una pureza del 92%, 188 mmoles, 1,00 equiv.) disuelto en 60 ml de CH_2Cl_2 . Se
20 agita la mezcla a -78°C durante 30 minutos. Se le añade la trietilamina (105 ml, 751 mmoles, 4 equiv.), se retira el baño de enfriamiento y se mantiene la mezcla reaccionante en agitación con calentamiento a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluye la mezcla reaccionante con una solución saturada de NaHCO_3 (275 ml), se agita, se recoge la fase orgánica y se lava con un volumen igual de
25 salmuera. Se extrae de nuevo la fase acuosa con DCM (2 X 150 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO_4), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica este residuo resultante por CL-MP Analogix (columna SF40-240 g), elu-

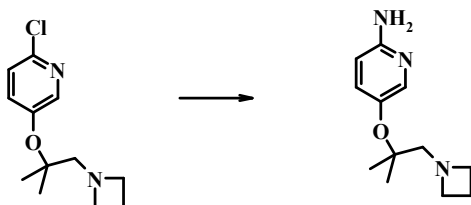
yendo con un gradiente de EtOAC del 2 al 30% en hexanos durante 60 minutos, obteniéndose el producto deseado (37,1 g) en forma de aceite ligeramente amarillo. $(M+H)^+ = 200$ m/e. RMN- H^1 (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,44 (s, 6 H) 7,07 - 7,34 (m, 2 H) 8,05 (d, $J = 3,02$ Hz, 1 H) 9,79 (s, 1 H).

5 Paso 3. Obtención de la 5-(2-azetidin-1-il-1,1-dimetil-etoxi)-2-cloropiridina.



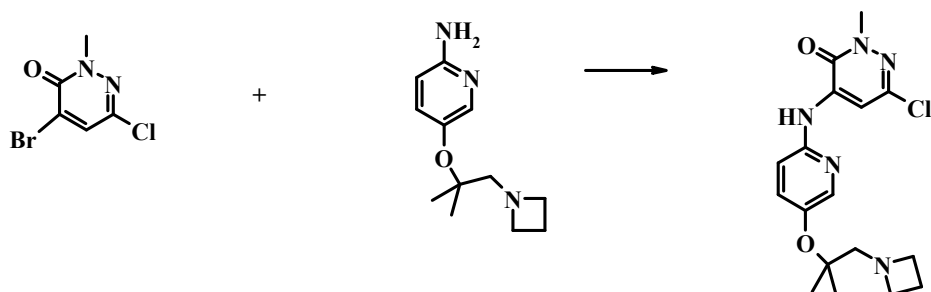
En un matraz de presión de 100 ml se disuelven el 2-(6-cloropiridin-3-iloxi)-2-metilpropanal (10 g, 50,1 mmoles, 1,00 equiv.), ácido acético (5,7 ml, 100
 10 mmoles) y triacetoxiborhidruro sódico (22,3 g, 105 mmoles, 2,1 equiv.) en diclorometano (58 ml) y se enfrían a 0°C. A esta solución se le añade por goteo la azetidina (11,8 ml, 175 mmoles, 3,5 equiv.). Se calienta la mezcla reaccionante a 55°C durante una noche y se enfría a temperatura ambiente. Se diluye la mezcla reaccionante con 120 ml de una solución saturada de $NaHCO_3$ y 80 ml de dicloro-
 15 metano. Se agita la mezcla y se recoge la fase de diclorometano. Se lava de nuevo la fase orgánica con 100 ml de una solución acuosa de $NaHCO_3$ al 5% y con un volumen igual de salmuera diluida al 50%. Se extrae de nuevo la fase acuosa con 2 x 70 ml de diclorometano. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en
 20 bruto por CL-MP Analogix (columna SF25 de 60 gramos) eluyendo con un gradiente de DCM al 100% a MeOH al 5% en DCM, obteniéndose una mezcla 70:30 del producto deseado: 2-(6-cloro-piridin-3-iloxi)-2-metil-propan-1-ol (7,5 g) en forma de aceite amarillo pálido. Se emplea tal cual para el paso siguiente.

Paso 4. Obtención de la 5-(1-(azetidin-1-il)-2-metilpropan-2-iloxi)piridina-2-amina



Se disuelve la 5-(1-(azetidin-1-il)-2-metilpropan-2-il-oxi)-2-cloropiridina (3,5 g, 14,5 mmoles, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (78,0 ml). En atmósfera de argón se le añaden el 2-(díciclohexilfosfino)bifenilo (1,02 g, 2,91 mmoles, 0,2 equiv.) y el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (1,33 g, 1,45 mmoles, 0,1 equiv.). Finalmente se le añade por goteo la bis(trimetilsilil)amida de litio 1 M en THF (43,6 ml, 43,6 mmoles, 3 equiv.). En atmósfera de argón se agita la mezcla reaccionante a 75°C durante una noche. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 100 ml de una solución saturada de NH₄Cl y se extrae con EtOAc (100 ml). La fase orgánica y se lava con salmuera diluida al 50%. Se extrae de nuevo la fase acuosa con 2 X 80 ml de EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el material en bruto por CL-MP Analogix (columna de 40 g, eluyendo con MeOH del 1 al 10% en DCM), obteniéndose el producto deseado (1,66 g) en forma de aceite viscoso marrón. RMN-H¹ (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,18 (s, 6 H) 2,10 (quin, J = 7,08 Hz, 2 H) 2,54 (s, 2 H) 3,33 (t, J = 6,99 Hz, 4 H) 4,25 (ancha s, 2 H) 6,43 (d, J = 8,69 Hz, 1 H) 7,12 (dd, J = 8,69, 2,64 Hz, 1 H) 7,79 (d, J = 2,64 Hz, 1 H).

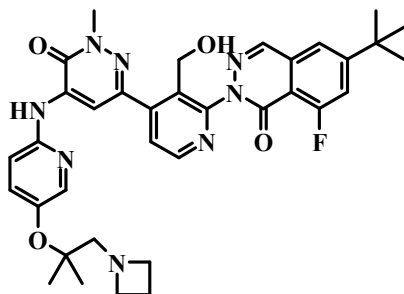
Paso 5. Obtención de la 4-[5-(2-azetidin-1-il-1,1-dimetil-etoxi)-piridin-2-ilamino]-6-cloro-2-metil-2H-piridazin-3-ona.



Se mezclan la 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (2,18 g, 9,75 mmoles, 1,30 equiv.), la 5-(1-(azetidin-1-il)-2-metilpropan-2-iloxi)piridina-2-amina (1,66 g, 7,5 mmoles, 1,00 equiv.), el Xantphos (651 mg, 1,13 mmoles, 0,15 equiv.) y Cs₂CO₃ (8,55 g, 26,3 mmoles, 3,5 equiv.) con dioxano y se desgasifica la mezcla reaccionante con vacío y desplazamiento de argón. A la solución se le añade el Pd₂(dba)₃ (515 mg, 563 µl, 0,075 equiv.) y se desgasifica otra vez la mezcla con argón. En atmósfera de argón se agita la mezcla reaccionante a 90°C durante 18 h y después se enfría a temperatura ambiente. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un cartucho de Celite. Se lava la torta del filtro con THF y diclorometano. Se concentran los líquidos filtrados reunidos y sus lavados con vacío. Se purifica el producto en bruto por CL-MP Analogix (columna de 60 g; se eluye con MeOH del 0,5 al 15% en DCM), obteniéndose el producto deseado (1,43 g) en forma de sólido marrón. (M+H)⁺ = 364 m/e. RMN-H¹ (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,24 (s, 6 H) 2,12 (quin, J = 7,08 Hz, 2 H) 2,59 (s, 2 H) 3,35 (t, J = 6,99 Hz, 4 H) 3,81 (s, 3 H) 6,83 (d, J = 8,69 Hz, 1 H) 7,32 (dd, J = 8,88, 2,83 Hz, 1 H) 8,09 (d, J = 3,02 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,25 (s, 1 H).

Ejemplo 15

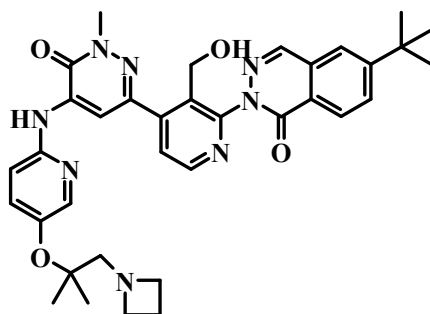
Obtención de la 2-(4-{5-[5-(2-azetidin-1-il-1,1-dimetil-etoxi)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-3-hidroximetil-piridin-2-il)-6-tert-butil-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona.



Por la síntesis con arreglo a un procedimiento similar al ejemplo 1 (pasos 5-6), excepto la sustitución de la 6-cloro-2-metil-4-(5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)-piridazin-3(2H)-ona por la 4-[5-(2-azetidin-1-il-1,1-dimetil-etoxi)-piridin-2-ilamino]-6-cloro-2-metil-2H-piridazin-3-ona en el paso 5, se obtienen 99 mg del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. $(M+H)^+ = 655$ m/e. RMN- H^1 (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,25 (s, 6 H) 1,43 (s, 9 H) 2,13 (ancha s, 2 H) 2,61 (ancha s, 2 H) 3,37 (ancha s, 4 H) 3,85 (t, J = 6,99 Hz, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 4,46 - 4,63 (m, 2 H) 6,91 (d, J = 8,69 Hz, 1 H) 7,34 (dd, J = 9,06, 2,64 Hz, 1 H) 7,45 - 7,58 (m, 2 H) 7,64 (d, J = 4,91 Hz, 1 H) 8,09 (d, J = 2,64 Hz, 1 H) 8,24 - 8,37 (m, 2 H) 8,61 (s, 1 H) 8,73 (d, J = 4,91 Hz, 1 H).

Ejemplo 16

Obtención de la 2-(4-{5-[5-(2-azetidin-1-il-1,1-dimetil-etoxi)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-3-hidroximetil-piridin-2-il)-6-tert-butil-2H-ftalazin-1-ona.



Por la síntesis con arreglo a un procedimiento similar al ejemplo 1 (pasos 5-6), excepto la sustitución de la 6-cloro-2-metil-4-(5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-

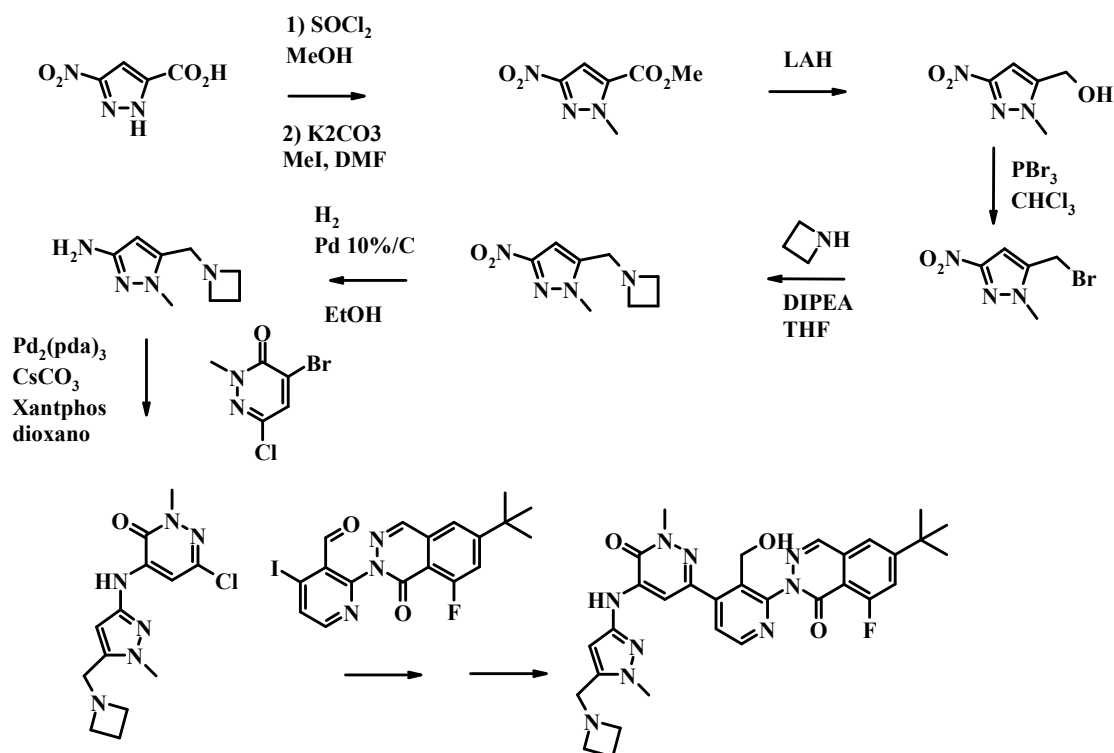
ilamino)-piridazin-3(2H)-ona por la 4-[5-(2-azetidin-1-il-1,1-dimetil-etoxi)-piridin-2-ilamino]-6-cloro-2-metil-2H-piridazin-3-ona y la sustitución del 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-4-yodonicotinaldehído por el 2-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-4-yodo-piridina-3-carbaldehído en el paso 5, se obtienen 37 mg del

5 compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. $(M+H)^+ = 637$ m/e. RMN- H^1 (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,27 (ancha s, 6 H) 1,46 (s, 9 H) 2,16 (ancha s, 2 H) 2,64 (ancha s, 2 H) 3,39 (ancha s, 4 H) 3,93 (s, 3 H) 3,97 (t, $J = 7,18$ Hz, 1 H) 4,54 (d, $J = 6,42$ Hz, 2 H) 6,91 (d, $J = 8,69$ Hz, 1 H) 7,35 (d, $J = 7,55$ Hz, 1 H) 7,64 (d, $J = 4,91$ Hz, 1 H) 7,77 (d, $J = 1,51$ Hz, 1 H) 7,92 (dd, $J = 8,50, 1,70$ Hz, 1 H)

10 8,09 (d, $J = 2,64$ Hz, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 8,45 (d, $J = 8,31$ Hz, 1 H) 8,63 (s, 1 H) 8,74 (d, $J = 4,91$ Hz, 1 H).

Obtención del compuesto I-17

Esquema F



A una solución del ácido 5-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico (1,13 g, 7,19 mmoles) en metanol anhidro (20 ml) se le añade por goteo a 0°C el cloruro de tionilo (2,23 g, 1,37 ml, 18,7 mmoles). Se calienta a reflujo la solución resultante durante 2 h. Se concentra la solución enfriada a sequedad, obteniéndose el 5-nitro-2H-pirazol-3-carboxilato de metilo (1,17 g, 95%) en forma de sólido blanco.

A una solución del 5-nitro-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (1,87 g, 10,9 mmoles) en dimetilformamida anhidra (20 ml) se le añaden el carbonato potásico (3,02 g, 21,9 mmoles) y el yoduro de metilo (2,02 g, 0,89 ml, 14,2 mmoles) y se agita la solución resultante a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluye la mezcla resultante con agua (1 x 150 ml) y se extrae con diclorometano (3 x 75 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se secan con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla, se concentra y se purifica el residuo por cromatografía flash (25 g de gel de sílice, diclorometano del 20 al 60% en hexanos), formándose una mezcla del 2-metil-5-nitro-2H-pirazol-3-carboxilato de metilo y el 1-metil-5-nitro-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (1,64 g, 81%) en forma de sólido blanco.

A una solución del 2-metil-5-nitro-2H-pirazol-3-carboxilato de metilo y el 1-metil-5-nitro-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (1,18 g, 6,37 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añade por goteo a 0°C una solución de hidruro de litio y aluminio (1,0 M en tetrahidrofurano, 7,65 ml, 7,65 mmoles). Se agita la mezcla resultante a 0°C durante 20 min. A esta solución se le añaden el acetato de etilo (1 ml) y después unos pocos cristales de sulfato sódico decahidratado. Se agita la mezcla resultante durante 30 min, se filtra, se lava la torta del filtro con acetato de etilo y se concentra el líquido filtrado. Se purifica el residuo por cromatografía flash (80 g de gel de sílice, acetato de etilo del 50 al 70% en hexanos), obteniéndose el 1-metil-3-nitro-1H-pirazol-5-il)-metanol (496 mg, 50%) en forma de sólido blanco. RMN- H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,90 (s, 3 H) 4,53 (d, J = 5,67 Hz, 2 H) 5,55 (t, J = 5,48 Hz, 1 H) 6,93 (s, 1 H).

A una solución del (1-metil-3-nitro-1H-pirazol-5-il)-metanol (496 mg, 3,16 mmoles) en cloroformo (10 ml) se le añade por goteo mediante una jeringuilla a 0°C el tribromuro de fósforo (854 mg, 0,30 ml, 3,16 mmoles). Se calienta la solución resultante a temperatura ambiente y se agita durante 1 h. Se enfría la solución resultante a 0°C y se diluye con diclorometano (50 ml). Se basifica la solución resultante (pH 8,5) con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml). Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con diclorometano (3 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se secan con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla resultante, se concentra con vacío y se purifica el residuo por cromatografía flash (40 g de gel de sílice, acetato de etilo del 20 al 40% en hexanos), obteniéndose el 5-(bromometil)-1-metil-3-nitro-1H-pirazol (436 mg, 63%) en forma de sólido blanco. RMN- ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,94 (s, 3 H) 4,85 (s, 2 H) 7,14 (s, 1 H).

A una solución del 5-(bromometil)-1-metil-3-nitro-1H-pirazol (436 mg, 1,98 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añaden por goteo la azetidina (141 mg, 0,17 ml, 2,48 mmoles) y la diisopropiletilamina (307 mg, 0,42 ml, 2,38 mmoles) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 24 h. Se concentra la solución, se disuelve el residuo en diclorometano (50 ml) y se lava con agua (50 ml). Se extrae la fase acuosa con cloruro de metileno (2 x 50 ml), se reúnen las fases orgánicas y se secan con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla resultante, se concentra y se purifica el residuo por cromatografía flash (40 g, metanol del 1 al 5% en dicloro-metano), obteniéndose el 5-(azetidin-1-ilmetil)-1-metil-3-nitro-1H-pirazol (349 mg, 90%) en forma de aceite incoloro. RMN- ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,97 (quin, J = 6,99 Hz, 2 H) 3,15 (t, J = 6,99 Hz, 4 H) 3,59 (s, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 6,89 (s, 1 H).

Se trata una solución del 5-(azetidin-1-ilmetil)-1-metil-3-nitro-1H-pirazol (349 mg, 1,78 mmoles) en etanol (20 ml) con paladio al 10% sobre carbón (50

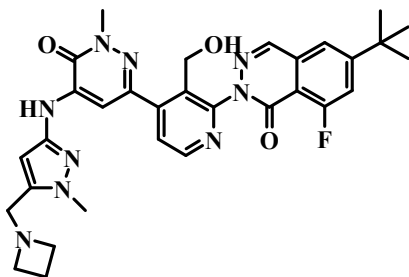
mg). Se agita la mezcla resultante con presión de hidrógeno (1 atm) durante 48 h. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de Celite y se lava el lecho con etanol. Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose la 5-(azetidin-1-ilmetil)-1-metil-1H-pirazol-3-amina (292 mg, 99%) en forma de aceite ligeramente amarillo. RMN- H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,93 (quin, J = 6,89 Hz, 2 H) 3,06 (t, J = 6,99 Hz, 4 H) 3,34 (s, 2 H) 3,46 (s, 3 H) 4,36 (s, 2 H) 5,25 (s, 4 H).

Se hace burbujear argón a través de una solución de la 5-(azetidin-1-ilmetil)-1-metil-1H-pirazol-3-amina (292 mg, 1,76 mmoles), la 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (393 mg, 1,76 mmoles), el carbonato de cesio (2,00 g, 6,15 mmoles) y el 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (152 mg, 0,26 mmoles) en dioxano (10 ml), después se le añade el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (121 mg, 0,13 mmoles) y se calienta la solución resultante a 90°C durante 18 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se diluye con diclorometano (50 ml) y agua. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con diclorometano (2 x 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se secan con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla resultante y se concentra con vacío. Se aísla el precipitado formado por filtración, se lava con éter y se seca con vacío, obteniéndose la 4-(5-(azetidin-1-ilmetil)-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (272 mg, 50%) en forma de sólido ligeramente amarillo. $(M+H)^+ = 309$ m/e.

RMN- H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,96 (quin, J = 6,99 Hz, 2 H) 3,11 (t, J = 6,99 Hz, 4 H) 3,31 (s, 2 H) 3,63 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 6,07 (s, 1 H) 7,68 (s, 1 H) 9,53 (s, 1 H).

Ejemplo 17

Obtención de la 2-{4-[5-(5-azetidin-1-ilmetil-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-3-hidroximetil-piridin-2-il}-6-tert-butil-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona.



Por la síntesis con arreglo a un procedimiento similar al ejemplo 1 (pasos 5-6), excepto la sustitución de la 6-cloro-2-metil-4-(5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)-piridazin-3(2H)-ona por la 4-(5-(azetidin-1-ilmetil)-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona en el paso 5, se obtienen 70 mg del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. $(M+H)^+ = 600$ m/e. RMN- H^1 (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,43 (s, 9 H) 2,12 (quin, $J = 6,99$ Hz, 2 H) 3,27 (t, $J = 6,80$ Hz, 4 H) 3,55 (s, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,90 (s, 3 H) 3,99 (t, $J = 7,18$ Hz, 1 H) 4,54 (d, $J = 6,04$ Hz, 2 H) 5,98 (s, 1 H) 7,42 - 7,57 (m, 2 H) 7,62 (d, $J = 4,91$ Hz, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 8,31 (d, $J = 2,64$ Hz, 1 H) 8,71 (d, $J = 5,29$ Hz, 1 H).

Obtención del compuesto I-18

Esquema G

A una solución del 5-nitro-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (5,97 g, 35 mmoles) en acetona (100 ml) se le añaden el carbonato potásico (24 g, 174 mmoles) y el 1,2-dibromoetano (19,7 g, 9,02 ml, 105 mmoles) y se calienta la solución resultante a reflujo durante 2 h. Se deja enfriar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche, se filtra, se concentra y se purifica el residuo por cromatografía flash (400 g de gel de sílice, acetato de etilo del 20 al 70% en hexanos), obteniéndose una mezcla 11:2 de 1-(2-bromoetil)-3-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo y 2-(2-bromo-etil)-5-nitro-2H-pirazol-3-carboxilato de metilo (4,86 g, 50%) en forma de sólido ligeramente amarillo. Componente del isómero principal RMN- H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,77 - 4,05 (m, 40 H) 5,02 (t, J = 6,04 Hz, 16 H) 7,61 (s, 5,65 H) 7,70 (s, 1 H).

A una suspensión de borhidruro de litio (755 mg, 34,7 mmoles) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añade lentamente a 0°C el 1-(2-bromoetil)-3-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (4,82 g, 17,3 mmoles) en 10 ml de THF. Se deja calentar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla
5 resultante se le añaden el acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). Se separa la mezcla bifásica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico, se filtra la mezcla resultante y se concentra con vacío, obteniéndose una mezcla en bruto del 2-(2-bromo-etil)-5-nitro-2H-pirazol-3-il]-metanol y el (1-(2-bromoetil)-3-nitro-1H-pirazol-
10 5-il)metanol (4,24, 97%) en forma de aceite ligeramente amarillo, que se emplea tal cual para la siguiente reacción.

A la solución del (1-(2-bromoetil)-3-nitro-1H-pirazol-5-il)metanol (4,24 g, 17 mmoles) en cloroformo (100 ml), enfriada a 0°C, se le añade por goteo el tri-bromuro de fósforo (4,59 g, 1,6 ml, 17 mmoles). Se calienta la solución resultante
15 a temperatura ambiente y se agita durante 2 h. Se enfría la solución resultante a 0°C y se diluye con diclorometano (50 ml). Se basifica la solución resultante (pH 8,5) con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml). Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con diclorometano (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (30 ml) y se secan con sulfato magnésico.
20 Se filtra la mezcla resultante y se concentra con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (240 g de gel de sílice SF40, EtOAc del 15 al 40% en hexanos), obteniéndose el 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1H-pirazol (3,58 g, 67%) en forma de sólido blanco. RMN- H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,92 (t, J = 6,23 Hz, 2 H) 4,69 (t, J = 6,23 Hz, 2 H) 4,89 (s, 2 H) 7,19 (s, 1 H).

25 En un matraz de fondo redondo y 250 ml de capacidad se introduce el 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1H-pirazol (3,58 g, 11,4 mmoles, 1,00 equiv.) con THF (120 ml), formándose una solución ligeramente amarilla. Se le añade por

goteo la metilamina 2,0 M en THF (40,0 ml, 80,1 mmoles, 7,00 equiv.) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 76 h. Pasado este tiempo se concentra la mezcla reaccionante y se agita el sólido resultante con una mezcla de EtOAc (50 ml) y una solución acuosa de K_2CO_3 al 10% (30 ml). Se separan
 5 las fases y se extrae de nuevo la fase acuosa con EtOAc (2 x 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con $MgSO_4$ y se concentran con vacío a casi sequedad. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (240 g de gel de sílice, MeOH del 1 al 10% en DCM). Se reúnen las fracciones que contienen producto, se concentran y se recristalizan en MeOH. Se filtra el sólido y se lava con
 10 éter, obteniéndose el producto deseado (1,6 g) en forma de sólido blanco mate. RMN- H^1 (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 2,38 (s, 3 H) 2,89 (t, J = 5,67 Hz, 2 H) 3,61 (s, 2 H) 4,19 (t, J = 5,48 Hz, 2 H) 6,83 (s, 1 H).

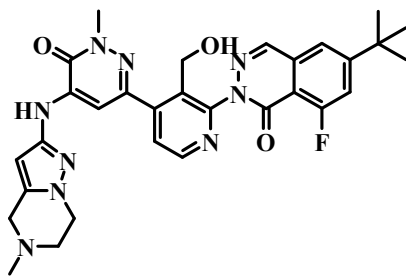
Se trata una solución de la 5-metil-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazina (1,6 g, 8,7 mmoles) en etanol (20 ml) con paladio al 10% sobre carbón
 15 (300 mg) y se hace burbujear argón a través de ella. Se agita la mezcla resultante con presión de hidrógeno (1 atm) durante una noche. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de Celite y se lava el lecho con etanol. Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose la 5-metil-4,5,6,7-tetra-hidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina (1,35 g, rendimiento cuantitativo) en forma de sólido ligeramente
 20 amarillo. RMN- H^1 (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 2,71 (t, J = 5,67 Hz, 2 H) 3,37 (s, 2 H) 3,74 (t, J = 5,67 Hz, 2 H) 4,46 (s, 2 H) 5,14 (s, 1 H).

Se hace burbujear argón a través de una solución de la 5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina (342 mg, 2,25 mmoles), la 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (527 mg, 2,36 mmoles), el carbonato de cesio
 25 (2,2 g, 6,74 mmoles) y el 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (195 mg, 0,34 mmoles) en dioxano (15 ml), después se le añade el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (154 mg, 0,17 mmoles) y en un tubo sellado

se calienta la solución resultante a 110°C durante 18 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se filtra a través de Celite. Se lava la torta con diclorometano. Se diluyen los líquidos filtrados reunidos y sus lavados con HCl 3 M y se separan. Se extrae de nuevo la fase de DCM con HCl acuoso y se descarta. Se reúnen los extractos de HCl acuoso y se basifican con NaOH 3 M. Se extrae la fase acuosa resultante 2 veces con DCM. Se reúnen los extractos de DCM, se concentran con vacío y se tritura el sólido resultante con éter de etilo, se filtra y se seca, obteniéndose la 6-cloro-2-metil-4-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona (455 mg, 69%) en forma de sólido blanco mate. RMN- H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,35 (s, 3 H) 2,81 (t, J = 5,48 Hz, 2 H) 3,51 (s, 2 H) 3,63 (s, 3 H) 4,03 (t, J = 5,48 Hz, 2 H) 5,98 (s, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 9,60 (s, 1 H).

Ejemplo 18

Obtención de la 6-tert-butil-8-fluor-2-{3-hidroximetil-4-[1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-piridin-2-il}-2H-ftalazin-1-ona.

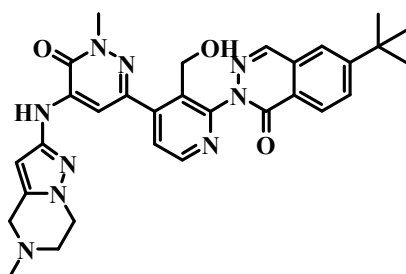


Por la síntesis con arreglo a un procedimiento similar al ejemplo 1 (pasos 5-6), excepto la sustitución de la 6-cloro-2-metil-4-(5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)-piridazin-3(2H)-ona por la 6-cloro-2-metil-4-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona en el paso 5, se obtienen 1,02 g del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. (M+H) $^+$ = 586 m/e. RMN- H^1 (300 MHz, cloroformo- d) δ ppm 1,43 (s, 9 H) 2,52 (s, 3 H) 2,94

(t, J = 5,48 Hz, 2 H) 3,66 (s, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 3,97 (t, J = 6,99 Hz, 1 H) 4,15 (t, J = 5,48 Hz, 2 H) 4,46 - 4,61 (m, 2 H) 5,84 (s, 1 H) 7,45 - 7,58 (m, 2 H) 7,62 (d, J = 4,91 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 8,31 (d, J = 2,64 Hz, 1 H) 8,71 (d, J = 4,91 Hz, 1 H).

5 Ejemplo 19

Obtención de la 6-tert-butil-2-{3-hidroximetil-4-[1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-piridin-2-il}-2H-ftalazin-1-ona.

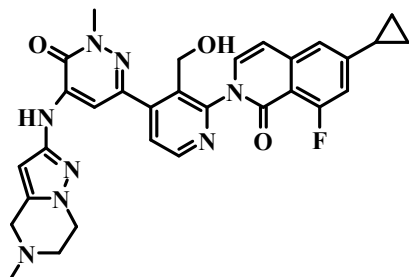


10 Por la síntesis con arreglo a un procedimiento similar al ejemplo 1 (pasos 5-6), excepto la sustitución de la 6-cloro-2-metil-4-(5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)-piridazin-3(2H)-ona por la 6-cloro-2-metil-4-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona y la sustitución del 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-4-yodonicotinaldehído por el 2-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-4-yodo-piridina-3-carbaldehído en el paso 5, se obtie-

15 nen 72 mg del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. $(M+H)^+ = 568$ m/e. RMN- H^1 (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,45 (s, 9 H) 2,54 (s, 3 H) 2,97 (ancha s, 2 H) 3,68 (s, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 4,08 (t, J = 6,99 Hz, 1 H) 4,17 (t, J = 5,48 Hz, 2 H) 4,47 - 4,56 (m, 2 H) 5,86 (s, 1 H) 7,62 (d, J = 4,91 Hz, 1 H) 7,77 (d, J = 1,89 Hz, 1 H) 7,86 - 8,01 (m, 3 H) 8,38 (s, 1 H) 8,44 (d, J = 8,31 Hz, 1 H) 8,72 (d, J = 4,91 Hz, 1 H).

Ejemplo 20

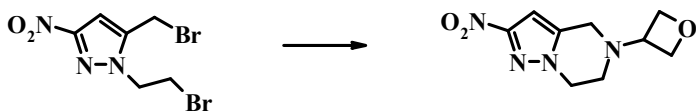
Obtención de la 6-ciclopropil-8-fluor-2-{3-hidroximetil-4-[1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-piridin-2-il}-2H-isoquinolin-1-ona.



- 5 Por la síntesis con arreglo a un procedimiento similar al ejemplo 1 (pasos 5-6), excepto la sustitución de la 6-cloro-2-metil-4-(5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)-piridazin-3(2H)-ona por la 6-cloro-2-metil-4-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona y la sustitución del 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-4-ydonicotinaldehído por el 2-(6-
- 10 ciclopropil-8-fluor-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-4-yodo-piridina-3-carbaldehído en el paso 5, se obtienen 33 mg del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. $(M+H)^+ = 569$ m/e. RMN- 1H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 0,81 - 0,93 (m, 2 H) 1,07 - 1,22 (m, 2 H) 1,95 - 2,09 (m, 1 H) 2,54 (s, 3 H) 2,96 (ancha s, 2 H) 3,68 (ancha s, 2 H) 3,92 (s, 3 H) 4,17 (t, J = 5,43 Hz, 2 H) 4,24 (dd, J = 10,48, 2,91 Hz, 1 H) 4,45 - 4,64 (m, 2 H) 5,91 (s, 1 H) 6,57 (dd, J = 7,58, 2,02 Hz, 1 H) 6,83 (dd, J = 12,63, 1,52 Hz, 1 H) 7,08 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 7,26 (d, J = 7,33 Hz, 2 H) 7,62 (d, J = 5,05 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,68 (d, J = 5,05 Hz, 1 H).

Obtención del compuesto I-21

- Paso 1. Obtención de la 2-nitro-5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina.
- 20



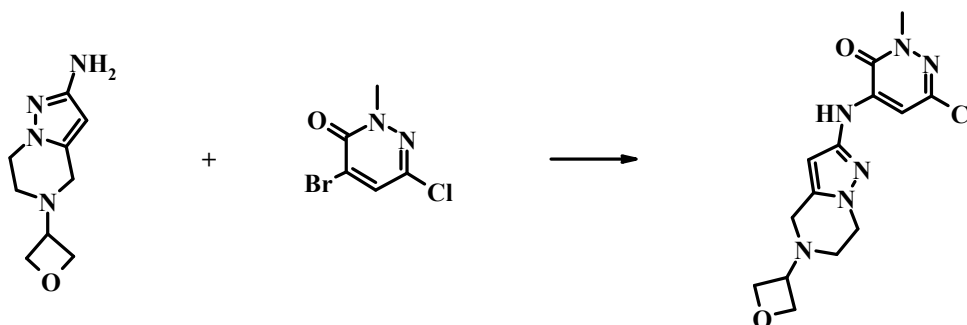
En un matraz de fondo redondo y 250 ml de capacidad se introduce el 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1H-pirazol (1,54 g, 4,92 mmoles, 1,00 equiv.) con CH₃CN (60 ml), formándose una solución ligeramente amarilla. Se le añaden la oxetano-3-amina (432 mg, 5,91 mmoles, 1,20 equiv.) y por goteo la DIPEA (1,14 g, 1,55 ml, 8,86 mmoles, 1,80 equiv.) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 24 h. Se concentra la mezcla, se recoge el residuo en EtOAc (50 ml) y se lava con agua (50 ml). Se seca la fase orgánica con MgSO₄ y se concentra con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (40 g de gel de sílice SF25, de EtOAc al 50% en hexanos a EtOAc al 100%), obteniéndose el producto deseado (674 mg). RMN-H¹ (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 2,94 - 3,01 (m, 2 H) 3,71 (s, 2 H) 3,87 (quin, J = 6,32 Hz, 1 H) 4,31 - 4,39 (m, 2 H) 4,67 - 4,75 (m, 2 H) 4,77 - 4,84 (m, 2 H) 6,68 (s, 6 H).

Paso 2. Obtención de la 5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetra-hidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamina.



En un matraz de fondo redondo y 250 ml de capacidad se introduce la 2-nitro-5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo-[1,5-a]pirazina (674 mg, 2,99 mmoles, 1,00 equiv.) con EtOH (50 ml), formándose una suspensión ligeramente amarilla. Se somete a vacío la mezcla reaccionante, se hace burbujear argón tres veces, se le añade Pd al 10% sobre C (159 mg, 1,5 mmoles, 0,5 equiv.) y se agita con la presión de un balón de hidrógeno durante una noche. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de Celite. Se lava el lecho de Celite con etanol. Se concentran los líquidos filtrados reunidos y sus lavados con vacío, obteniéndose el producto deseado (555 mg). (M+H)⁺ = 195 m/e.

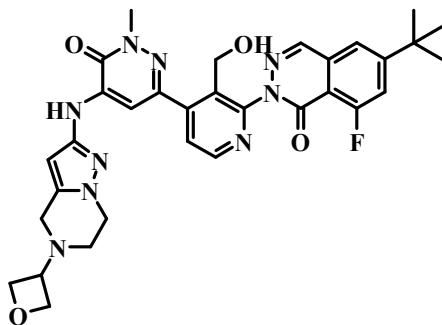
25 Paso 3. Obtención de la 6-cloro-2-metil-4-(5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-2H-piridazin-3-ona.



En un matraz de fondo redondo y 250 ml de capacidad se introducen la 5-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]-pirazin-2-amina (555 mg, 2,86 mmoles, 1,00 equiv.), la 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (638 mg, 2,86 mmoles, 1,00 equiv.), el carbonato de cesio (3,26 g, 10,0 mmoles, 3,50 equiv.) y el 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (248 mg, 429 μ moles, 0,15 equiv.) con dioxano (40 ml), se somete la mezcla reaccionante a vacío y se hace burbujear argón a su través 3 x. Se le añade el bis(dibencilidenoacetona)paladio (123 mg, 214 μ moles, 0,075 equiv.) y se calienta la mezcla reaccionante a 90°C durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluye con 50 ml de diclorometano y agua. Se extrae la fase acuosa de nuevo con DCM (2 x 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO_4 y se concentran con vacío a casi sequedad. Se recoge el sólido resultante por filtración y se lava con éter de etilo. Se recoge un segundo lote de sólido que se forma en el líquido filtrado y sus lavados por filtración y se lava con éter de etilo. Se reúnen los sólidos, se secan con vacío, obteniéndose el producto deseado (669 mg) en forma de sólido. $(\text{M}+\text{H})^+ = 337$ m/e. RMN- ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 3,01 (t, J = 5,18 Hz, 2 H) 3,73 (s, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,92 (t, J = 6,44 Hz, 1 H) 4,26 (t, J = 5,43 Hz, 2 H) 4,79 (d, J = 6,57 Hz, 4 H) 5,77 (s, 1 H) 7,60 (s, 1 H) 7,88 (s, 1 H).

20 Ejemplo 21

Obtención de la 6-tert-butil-8-fluor-2-{3-hidroximetil-4-[1-metil-5-(5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-piridin-2-il}-2H-ftalazin-1-ona.



- 5 Por la síntesis con arreglo a un procedimiento similar al ejemplo 1 (pasos 5-6), excepto la sustitución de la 6-cloro-2-metil-4-(5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)-piridazin-3(2H)-ona por la 6-cloro-2-metil-4-(5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]-pirazin-2-ilamino)-2H-piridazin-3-ona en el paso 5, se obtienen 106 mg del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. $(M+H)^+ =$
- 10 628 m/e. RMN- H^1 (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,44 (s, 9 H) 2,91 (t, J = 5,48 Hz, 2 H) 3,65 (s, 2 H) 3,83 (t, J = 6,23 Hz, 1 H) 3,91 (s, 3 H) 4,18 (t, J = 5,48 Hz, 2 H) 4,54 (s, 2 H) 4,75 (quin, J = 6,52 Hz, 4 H) 5,89 (s, 1 H) 7,47 - 7,58 (m, 2 H) 7,62 (d, J = 5,29 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 7,98 (s, 1 H) 8,32 (d, J = 2,64 Hz, 1 H) 8,71 (d, J = 4,91 Hz, 1 H).

15 Obtención del compuesto I-22

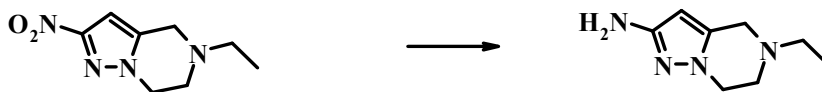
Paso 1. Obtención de la 5-etil-2-nitro-4,5,6,7-tetra-hidro-pirazolo[1,5-a]pirazina.



- En un matraz de fondo redondo y 100 ml de capacidad se introduce el 1-
- 20 (2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1H-pirazol (0,7 g, 2,24 mmoles, 1,00 equiv.) con THF (25 ml), formándose una solución ligeramente amarilla. A esta se le aña-

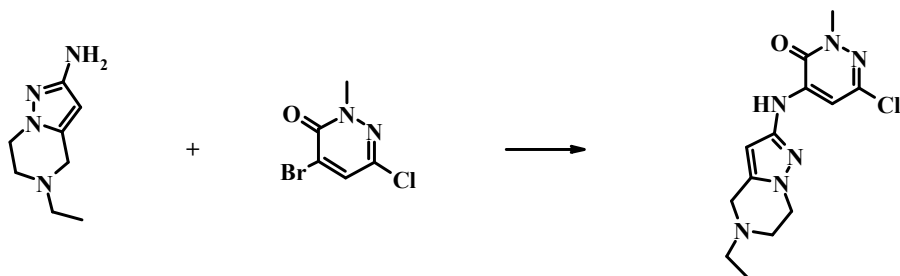
de por goteo la etilamina (7,83 ml de 2 M en THF, 15,7 mmoles, 7 equiv.) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 12 h. Se concentra la mezcla reaccionante y se agita el sólido resultante con una mezcla de EtOAc (250 ml) y una solución acuosa de K_2CO_3 al 10% (200 ml). Se separan las fases y se extrae la fase acuosa de nuevo con EtOAc (2 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con $MgSO_4$ y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (40 g de gel de sílice, MeOH del 1 al 4% en DCM). Se reúnen las fracciones que contienen producto y se concentran, obteniéndose el producto deseado (427 mg). RMN- H^1 (300 MHz, cloroformo- d) δ ppm 1,20 (t, J = 7,18 Hz, 3 H) 2,68 (q, J = 7,18 Hz, 2 H) 3,01 (t, J = 5,48 Hz, 2 H) 3,72 (s, 2 H) 4,29 (t, J = 5,67 Hz, 2 H) 6,64 (s, 1 H).

Paso 2. Obtención de la 5-etil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamina.



En un matraz de fondo redondo y 250 ml de capacidad se introduce la 5-etil-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazina (427 mg, 2,17 mmoles, 1,00 equiv.) con EtOH (50 ml), formándose una suspensión ligeramente amarilla. Se somete a vacío la mezcla reaccionante, se hace burbujear argón a través tres veces, se le añade Pd al 10% sobre C (115 mg, 1,08 mmoles, 0,5 equiv.) y se agita la mezcla reaccionante con la presión de un balón de hidrógeno durante una noche. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de Celite. Se lava el lecho de Celite con etanol. Se concentran los líquidos filtrados reunidos y sus lavados con vacío, obteniéndose el producto deseado (350 mg). $(M+H)^+ = 167$ m/e. RMN- H^1 (300 MHz, cloroformo- d) δ ppm 1,16 (t, J = 7,18 Hz, 3 H) 2,59 (q, J = 7,18 Hz, 2 H) 2,79 - 3,03 (m, 2 H) 3,57 (solapamiento de s, 4 H) 3,87 - 4,12 (m, 2 H) 5,35 (s, 1 H).

Paso 3. Obtención de la 6-cloro-4-(5-etil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-2-metil-2H-piridazin-3-ona.

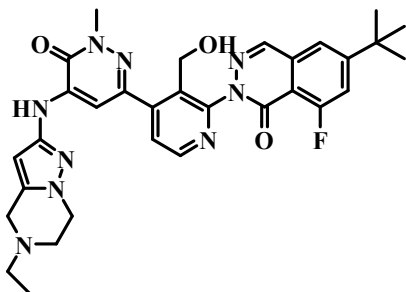


En un matraz de fondo redondo y 250 ml de capacidad se introducen la 5-etil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina-2-amina (350 mg, 2,11 mmoles, 1,00 equiv.), la 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (471 mg, 2,11 mmoles, 1,00 equiv.), el carbonato de cesio (2,4 g, 7,37 mmoles, 3,50 equiv.) y el 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (183 mg, 316 μ moles, 0,15 equiv.) con dioxano (40 ml) y se hace burbujear argón a través de la mezcla reaccionante. Se le
 10 añade el bis(dibencilidenoacetona)paladio (90,8 mg, 158 μ moles, 0,075 equiv.) y se calienta la mezcla reaccionante a 90°C durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente se diluye con 50 ml de diclorometano y agua. Se extrae de nuevo la fase acuosa con DCM (2 x 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO_4 y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por
 15 cromatografía flash (40 g de gel de sílice, MeOH del 0 al 3% en DCM). Se trituran las fracciones puras con EtOAc. Se purifican las fracciones mezcladas y el líquido filtrado por cromatografía, obteniéndose producto puro, que se reúne con el sólido triturado, obteniéndose el producto deseado (500 mg). $(\text{M}+\text{H})^+ = 309$ m/e.

RMN- ^1H (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,21 (t, $J = 7,18$ Hz, 3 H) 2,67 (d, $J = 6,80$ Hz, 2 H) 2,99 (ancha s, 2 H) 3,69 (ancha s, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 4,16 (d, $J = 5,29$ Hz, 2 H) 5,72 (s, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 7,85 (s, 1 H).

Ejemplo 22

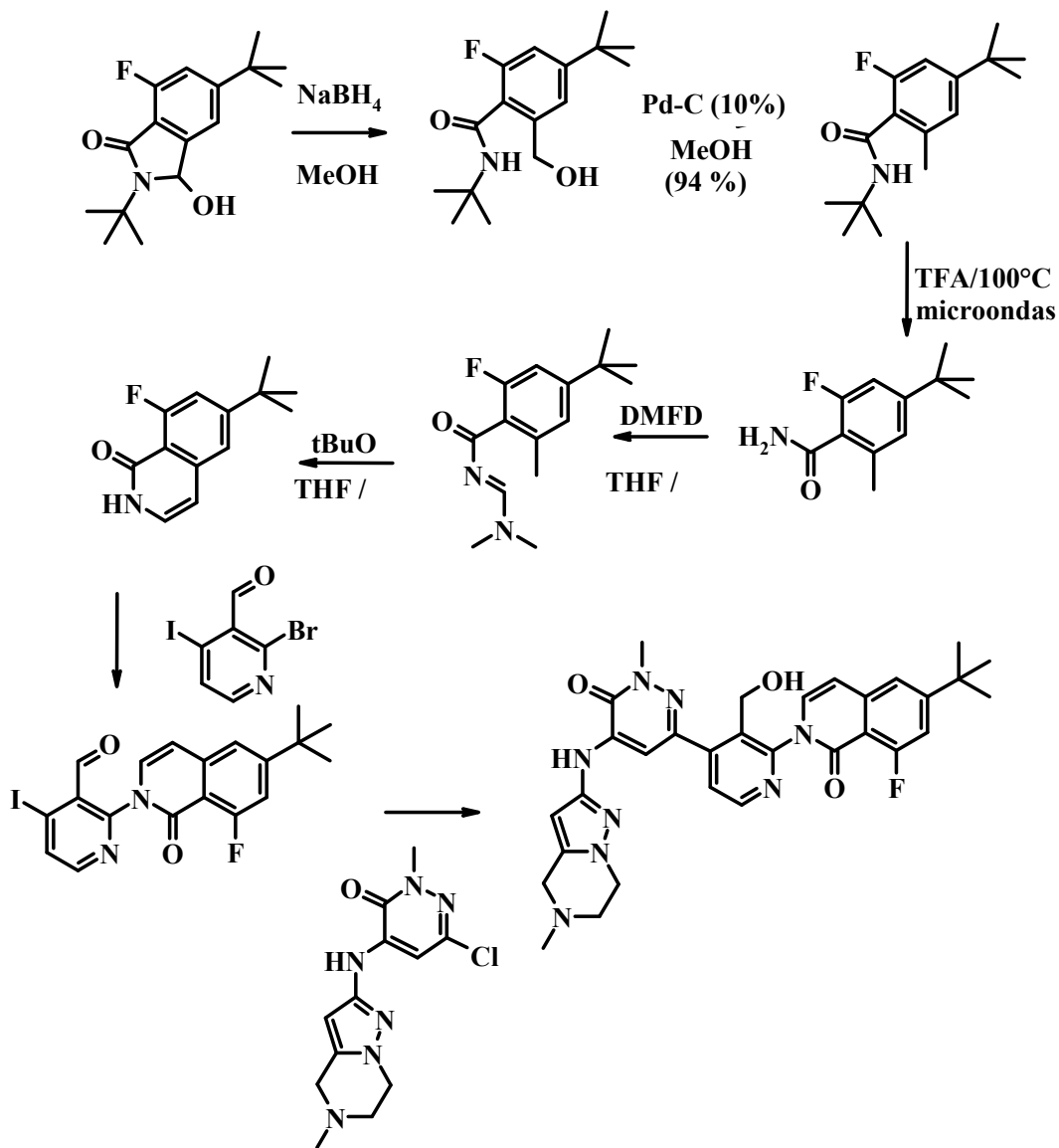
Obtención de la 6-tert-butil-2-{4-[5-(5-etil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-3-hidroximetil-piridin-2-il}-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona.



- 5 Por la síntesis con arreglo a un procedimiento similar al ejemplo 1 (pasos 5-6), excepto la sustitución de la 6-cloro-2-metil-4-(5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)-piridazin-3(2H)-ona por la 6-cloro-4-(5-etil-4,5,6,7-tetra-hidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-2-metil-2H-piridazin-3-ona en el paso 5, se obtienen 196 mg del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. $(M+H)^+ = 600$ m/e.
- 10 RMN- H^1 (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,21 (td, J = 6,99, 2,27 Hz, 3 H) 1,43 (s, 9 H) 2,66 (d, J = 6,80 Hz, 2 H) 2,98 (ancha s, 2 H) 3,69 (ancha s, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 3,97 (t, J = 6,99 Hz, 1 H) 4,15 (t, J = 4,53 Hz, 2 H) 4,47 - 4,60 (m, 2 H) 5,85 (s, 1 H) 7,46 - 7,57 (m, 2 H) 7,62 (d, J = 4,91 Hz, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 8,31 (d, J = 2,64 Hz, 1 H) 8,71 (d, J = 4,91 Hz, 1 H).

15 Obtención del compuesto I-23

Esquema H



Paso 1. Obtención de la 4, N-di-tert-butil-2-fluor-6-hidroximetil-benzamida.

A una solución de la 2,5-di-tert-butil-7-fluor-3-hidroxiisoindolin-1-ona (4,3 g, 15,4 mmoles, 1,00 equiv.) en una mezcla de MeOH (100 ml) y CH₂Cl₂ (150 ml) se le añade a temperatura ambiente el borhidruro sódico (582 mg, 15,4 mmoles, 1,00 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante a la misma temperatura durante 1 h. Se le añade otra vez el borhidruro sódico (582 mg, 15,4 mmoles, 1,00 equiv.) y se agita la mezcla reaccionante durante 1 h más. Pasado este tiempo se le añade borhidruro sódico una vez más (582 mg, 15,4 mmoles, 1,00 equiv.) y se agita la

mezcla reaccionante durante 1 h. Se vierte la mezcla reaccionante (cuidadosamente) sobre una solución de HCl acuoso (del 10%, 100 ml). Se extrae el producto con CH_2Cl_2 (2 x 100 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan (Na_2SO_4) y se concentran con vacío, obteniéndose 4,2 g de producto (rendimiento = 97%);

5 CL-EM, m/z 282 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN- ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm 1,33 (s, 9 H) 1,49 (s, 9 H) 4,59 (s, 2 H) 6,02 (ancha s, 2 H) 7,08 (dd, $J = 12,63, 1,77$ Hz, 1 H) 7,22 (d, $J = 1,77$ Hz, 1 H).

Paso 2. Obtención de la 4,N-di-tert-butil-2-fluor-6-metil-benzamida.

A una solución de la N,4-di-tert-butil-2-fluor-6-(hidroximetil)benzamida (4,3 g, 15,3 mmoles, 1,00 equiv.) en MeOH (100 ml) se le añade Pd al 10% sobre C

10 (húmedo al 50%) (1,19 g) y se agita la mezcla reaccionante con presión de H_2 (balón) durante 3 h. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de Celite y se lava el lecho de Celite con EtOH (3 x 50 ml). Se concentran los líquidos filtrados reunidos y sus lavados con vacío, obteniéndose 4,01 g de producto en forma

15 de sólido blanco (rendimiento = 99%); CL-EM, m/z 266 $[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN- ^1H (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm 1,30 (s, 9 H) 1,48 (s, 9 H) 2,41 (s, 3 H) 5,60 (ancha s, 2 H) 6,90 - 6,95 (m, 1 H) 7,00 (d, $J = 0,51$ Hz, 1 H).

Paso 3. Obtención de la 4-tert-butil-2-fluor-6-metil-benzamida.

Se agita a 100°C en el microondas durante 3 h una solución de la N,4-di-

20 tert-butil-2-fluor-6-metilbenzamida (4,01 g, 15,1 mmoles, 1,00 equiv.) en TFA (48 ml) (4 viales de microondas de 12 ml). Se reúnen los contenidos de los cuatro viales de microondas, se concentran con vacío y se vierte el residuo (cuidadosamente) sobre una solución acuosa saturada de NaHCO_3 (100 ml) y se extrae el producto con CH_2Cl_2 (2 x 100 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan

25 (Na_2SO_4) y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía (SiO_2 , CH_2Cl_2 del 100% al 30% en AcOEt, en 30 min), obteniéndose el producto deseado (2,55 g, rendimiento = 81%) en forma de sólido blanco. CL-EM,

m/z 210[M+H]⁺. RMN-H¹ (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,32 (s, 9 H) 2,49 (t, J = 0,63 Hz, 3 H) 5,86 (ancha s, 2 H) 6,94 - 7,00 (m, 1 H) 7,05 (dd, J = 1,26, 0,51 Hz, 1 H).

5 Paso 4. Obtención de la 4-tert-butil-n-[1-dimetilamino-met-(e)-ilideno]-2-fluor-6-metil-benzamida.

A una solución de la 4-tert-butil-2-fluor-6-metil-benzamida (1,28 g, 6,12 mmoles, 1,00 equiv.) en THF (49,2 ml) se le añade el dimetil-acetal de la N,N-dimetilformamida (802 mg, 897 µl, 6,73 mmoles, 1,1 equiv.) y se calienta la mezcla reaccionante a la temperatura de reflujo durante 3 h. Se concentra la mezcla reaccionante a sequedad con vacío, obteniéndose el producto deseado (1,6 g, 10 rendimiento = 99%). Se emplea el producto en bruto en el paso siguiente sin más purificación. RMN-H¹ (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,30 (s, 9 H) 2,42 (s, 3 H) 3,16 (s, 3 H) 3,20 (s, 3 H) 6,93 (dd, J = 11,75, 1,64 Hz, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 8,57 (s, 1 H).

15 Paso 5. Obtención de la 6-tert-butil-8-fluor-2H-iso-quinolin-1-ona, sal de potasio.

A una solución de la (E)-4-tert-butil-N-((dimetilamino) metileno)-2-fluor-6-metilbenzamida (1,6 g, 6,05 mmoles, 1,00 equiv.) en THF (38 ml) se le añade el tert-butóxido potásico (7,87 ml de una solución 1 M, 7,87 mmoles, 1,30 equiv.) y se calienta la mezcla reaccionante a la temperatura de reflujo durante 2 h (se 20 forma un precipitado). Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se le añade éter (40 ml). Se agita la mezcla durante 30 min. Se recoge el sólido por filtración (con vacío) y se lava con éter (40 ml), obteniéndose 1,22 g de producto en forma de sólido blanco (rendimiento = 78%); CL-EM, m/z 220[M+H]⁺.

25 Paso 6. Obtención de la 6-tert-butil-8-fluor-2H-iso-quinolin-1-ona.

A una suspensión de la 6-tert-butil-8-fluor-2H-iso-quinolin-1-ona, sal potásica (2,4 g, 9,29 mmoles, 1,00 equiv.) en DCM (200 ml) se le añade HCl acuoso

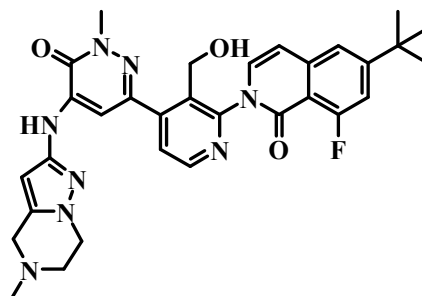
(100 ml), se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 30 min. Se separa la fase orgánica, se seca (Na_2SO_4) y se concentra con vacío, obteniéndose el producto en forma de polvo blanco (1,9 g) en un rendimiento = 93%; CL-EM, m/z 220[M+H]⁺. RMN- ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 7,70 (dd, J = 7,20, 1,14 Hz, 1 H) 8,32 (dd, J = 7,07, 5,81 Hz, 1 H) 8,42 (dd, J = 13,89, 1,77 Hz, 1 H) 8,60 (d, J = 1,77 Hz, 1 H).

Paso 7. Obtención del 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-4-yodo-piridina-3-carbaldehído.

A una solución de la 6-tert-butil-8-fluorisoquinolin-1(2H)-ona (225 mg, 1,03 mmole, 1,00 equiv.) en THF (11,1 ml) se le añade a temperatura ambiente la bis(trimetilsilil)amida de litio en THF (1 M) (1,13 ml, 1,13 mmole, 1,1 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante a la misma temperatura durante 20 min. Se le añade el 2-fluor-4-yodonicotinaldehído (335 mg, 1,33 mmole, 1,3 equiv.) en THF (5 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 65°C y se agita durante 3 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución acuosa saturada de NH_4Cl (30 ml) y se extrae el producto con EtOAc (2 x 50 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan (Na_2SO_4) y se concentran con vacío. Se diluyen el material en bruto con CH_2Cl_2 (2 ml) y se purifican por cromatografía (SiO_2 , hexano del 100% al 70% en AcOEt en 25 min), obteniéndose el producto deseado (350 mg) en forma de polvo ligeramente amarillo. CL-EM, m/z 451[M+H]⁺. RMN- ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,39 (s, 9 H) 6,65 (dd, J = 7,58, 2,02 Hz, 1 H) 7,21 (dd, J = 13,64, 1,77 Hz, 1 H) 7,31 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 7,55 (d, J = 7,58 Hz, 1 H) 7,91 (d, J = 5,05 Hz, 1 H) 8,28 (d, J = 5,31 Hz, 1 H) 9,94 (s, 1 H).

Ejemplo 23

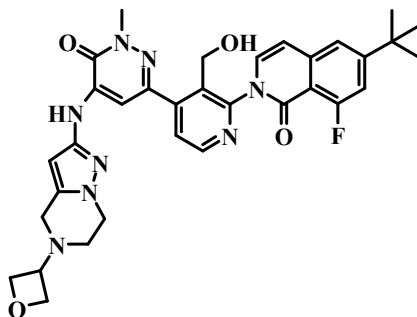
Obtención de la 6-tert-butil-8-fluor-2-{3-hidroximetil-4-[1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]-pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-piridin-2-il}-2H-isoquinolin-1-ona.



Por la síntesis con arreglo a un procedimiento similar al ejemplo 1 (pasos 5-6), excepto la sustitución de la 6-cloro-2-metil-4-(5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)-piridazin-3(2H)-ona por la 6-cloro-2-metil-4-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona y la sustitución del 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-4-ydonicotinaldehído por el 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-4-yodo-piridina-3-carbaldehído en el paso 5, se obtienen 60 mg del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. $(M+H)^+ = 585$ m/e. RMN- H^1 (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,42 (s, 9 H) 2,55 (s, 3 H) 2,98 (ancha s, 2 H) 3,70 (ancha s, 2 H) 3,92 (s, 3 H) 4,18 (ancha s, 2 H) 4,24 (dd, J = 10,74, 3,16 Hz, 1 H) 4,44 - 4,63 (m, 2 H) 5,91 (s, 1 H) 6,64 (dd, J = 7,58, 2,02 Hz, 1 H) 7,24 (dd, J = 13,64, 1,77 Hz, 1 H) 7,28 (d, J = 7,58 Hz, 1 H) 7,35 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 7,62 (d, J = 5,05 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,68 (d, J = 5,05 Hz, 1 H).

15 Ejemplo 24

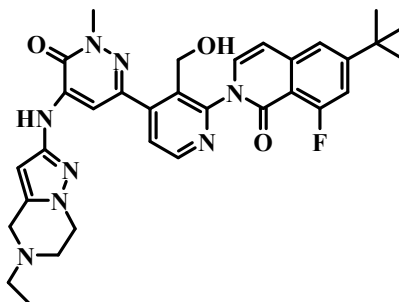
Obtención de la 6-tert-butil-8-fluor-2-{3-hidroximetil-4-[1-metil-5-(5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-piridin-2-il}-2H-isoquinolin-1-ona.



Por la síntesis con arreglo a un procedimiento similar al ejemplo 1 (pasos 5-6), excepto la sustitución de la 6-cloro-2-metil-4-(5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)-piridazin-3(2H)-ona por la 6-cloro-2-metil-4-(5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-2H-piridazin-3-ona y la sustitución del 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-4-ydonicotinaldehído por el 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-4-yodo-piridina-3-carbaldehído en el paso 5, se obtienen 100 mg del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. $(M+H)^+ = 627$ m/e. RMN- H^1 (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,42 (s, 9 H) 2,84 - 2,96 (m, 2 H) 3,60 - 3,71 (m, 2 H) 3,80 - 3,87 (m, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 4,19 (t, J = 5,43 Hz, 2 H) 4,46 - 4,60 (m, 2 H) 4,70 - 4,75 (m, 2 H) 4,76 - 4,81 (m, 2 H) 5,96 (s, 1 H) 6,65 (dd, J = 7,45, 2,15 Hz, 1 H) 7,21 - 7,27 (m, 2 H) 7,27 (d, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,35 (d, J = 1,77 Hz, 1 H) 7,62 (d, J = 5,05 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 8,68 (d, J = 5,05 Hz, 1 H).

15 Ejemplo 25

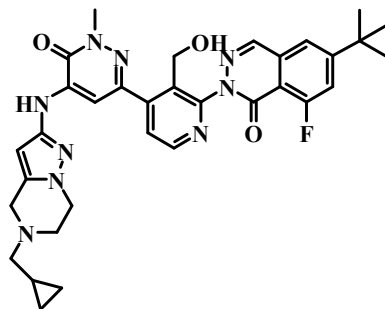
Obtención de la 6-tert-butil-2-{4-[5-(5-etil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]-3-hidroximetil-piridin-2-il}-8-fluor-2H-isoquinolin-1-ona.



Por la síntesis con arreglo a un procedimiento similar al ejemplo 1 (pasos 5-6), excepto la sustitución de la 6-cloro-2-metil-4-(5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)-piridazin-3(2H)-ona por la 6-cloro-4-(5-etil-4,5,6,7-tetra-hidro-pirazolo[1,5-
 5 a]pirazin-2-ilamino)-2-metil-2H-piridazin-3-ona y la sustitución del 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-ftalazin-2(1H)-il)-4-ydonicotinaldehído por el 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-4-yodo-piridina-3-carbaldehído en el paso 5, se obtienen 65 mg del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. (M+H)⁺ = 599 m/e. RMN-H¹ (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,17 - 1,27 (m, 3 H) 1,41 (s, 9
 10 H) 2,68 (ancha s, 2 H) 2,98 (ancha s, 2 H) 3,70 (ancha s, 2 H) 3,92 (s, 3 H) 4,14 (ancha s, 2 H) 4,24 (dd, J = 10,61, 3,28 Hz, 1 H) 4,43 - 4,63 (m, 2 H) 5,92 (s, 1 H) 6,64 (dd, J = 7,58, 2,02 Hz, 1 H) 7,24 (dd, J = 13,39, 1,77 Hz, 1 H) 7,28 (d, J = 7,4 Hz, 1 H) 7,35 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 7,62 (d, J = 5,05 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 8,00 (s, 1 H) 8,68 (d, J = 5,05 Hz, 1 H).

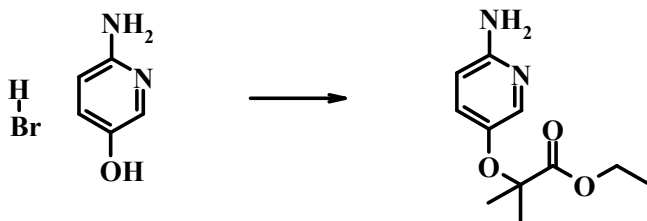
15 Ejemplo 26

Obtención de la 6-tert-butil-2-{4-[5-(5-ciclopropil-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-3-hidroximetil-piridin-2-il}-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona.



Por la síntesis con arreglo a un procedimiento similar al ejemplo 21, excepto la sustitución de la oxetano-3-amina por la ciclopropilmetanamina en el paso 1, se obtienen 100 mg del compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo pálido. $(M+H)^+ = 626$ m/e. RMN- H^1 (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 0,01 (d, J = 4,15 Hz, 2 H) 0,42 (d, J = 7,55 Hz, 2 H) 0,77 (ancha s, 1 H) 1,22 (s, 9 H) 2,30 (ancha s, 2 H) 2,86 (ancha s, 2 H) 3,58 (ancha s, 2 H) 3,69 (s, 3 H) 3,77 (t, J = 7,18 Hz, 1 H) 3,96 (ancha s, 2 H) 4,32 (d, J = 7,18 Hz, 2 H) 5,65 (s, 1 H) 7,26 - 7,36 (m, 2 H) 7,41 (d, J = 4,91 Hz, 1 H) 7,68 (s, 1 H) 7,76 (s, 1 H) 8,10 (d, J = 2,64 Hz, 1 H) 8,50 (d, J = 5,29 Hz, 1 H).

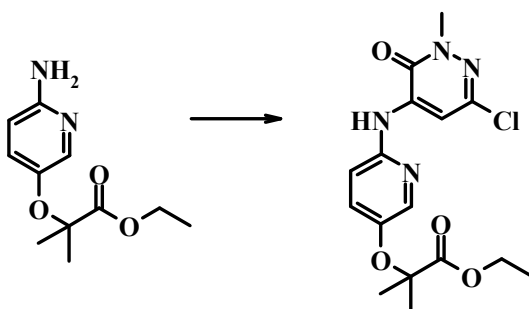
5 lo.



A un matraz que contiene el bromhidrato del 6-amino-piridin-3-ol (2 g, 10,5 mmoles) y el 2-bromo-2-metilpropanoato de etilo (2,04 g, 10,5 mmoles) en acetonitrilo anhidro (25 ml) se le añade el carbonato de cesio (10,7 g, 33 mmoles) y se agita el material en atmósfera de argón durante 16 horas. Se le añaden agua (60 ml) y acetato de etilo (60 ml) y se agita el material en un embudo de separación.

Se recoge la fase orgánica y se extrae de nuevo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose un sólido de color marrón dorado (1,626 g)(M+H)⁺ = 225 m/e.

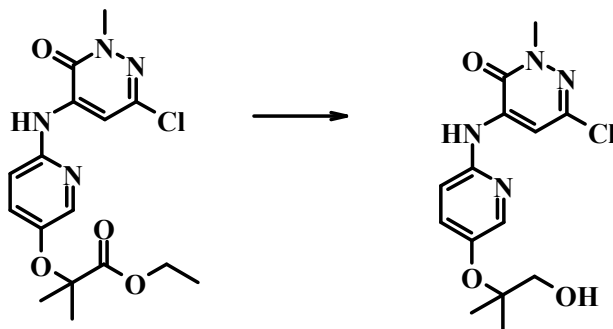
- 5 Paso 2. Obtención del 2-[6-(6-cloro-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino)-piridin-3-iloxi]-2-metil-propionato de etilo.



- Se somete a vacío un matraz que contiene el 2-(6-amino-piridin-3-iloxi)-2-metil-propionato de etilo (1,365 g, 6,09 mmoles), la 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (1,77 g, 7,91 mmoles), el 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (528 mg, 0,913 mmoles) y carbonato de cesio (6,94 g, 21,3 mmoles) en dioxano seco (60 ml) y se rellena con argón (se repite 3 veces). Se añade el tris(dibencilidenoacetona)di-paladio (0) (418 mg, 0,457 mmoles) y se somete el matraz a vacío y se rellena con argón (se repite 3 veces). Se coloca el matraz en un baño de aceite calentado a 90°C y se agita en atmósfera de argón durante 16 horas. Se enfría el matraz a temperatura ambiente y se filtra el material a través de un cartucho de Celite, enjuagando bien con dioxano. Se concentran las fracciones volátiles con vacío y se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo del 5 al 25% en hexano, obteniéndose el producto deseado en forma de polvo de color ligeramente amarillo-marrón (2,035 g). (M+H)⁺ = 367 m/e. RMN-H¹ (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,30 (t, J = 7,18 Hz,
- 10
- 15
- 20

3 H) 1,59 (s, 6 H) 3,80 (s, 3 H) 4,26 (q, J = 7,18 Hz, 2 H) 6,83 (d, J = 9,06 Hz, 1 H) 7,26 - 7,30 (m, 1 H) 8,04 (d, J = 3,02 Hz, 1 H) 8,18 (s, 1 H) 8,22 (s, 1 H).

Paso 3. Obtención de la 6-cloro-4-[5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etoxi)-piridin-2-ilamino]-2-metil-2H-piridazin-3-ona.



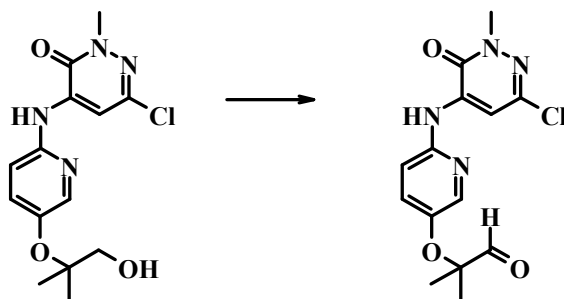
5

Se disuelve el 2-[6-(6-cloro-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino)-piridin-3-iloxi]-2-metil-propionato de etilo (1,23 g, 3,35 mmoles, 1,00 equiv.) en THF anhidro (25 ml) y se enfría en atmósfera de nitrógeno a -30°C (baño de enfriamiento de hielo seco/acetonitrilo). Se le añade por goteo lentamente durante 10 minutos una solución de hidruro de litio y aluminio (4,7 ml, 4,69 mmoles, 1,0 M en THF). Se agita la mezcla durante 1 hora, manteniendo la temperatura del baño a unos -20°C. Se añade agua (0,1 ml) cuidadosamente a la mezcla reaccionante y se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añade una solución acuosa de hidróxido sódico al 5% (0,19 ml) y se agita la mezcla durante 10 minutos. Se le añade agua (0,19 ml) y se continúa la agitación durante 10 minutos. Finalmente se añade sulfato magnésico y se filtra el material a través de un cartucho de Celite, enjuagando bien con tetrahidrofurano. Se concentran los líquidos filtrados reunidos y sus lavados en un rotavapor a más o menos la mitad del volumen. Se añaden acetato de etilo (50 ml) y agua (70 ml) y se agita el material en un embudo de separación. Se recoge la fase orgánica y se extrae de nuevo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 40 ml). Se reúnen las fracciones orgánicas, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío. Se tritura el

20

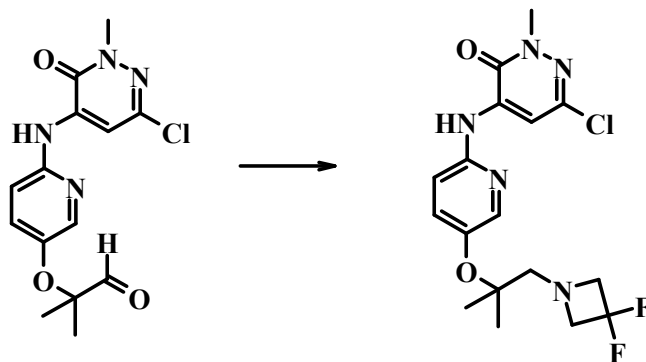
residuo en diclorometano caliente/ hexanos, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido ligeramente amarillo-marrón (1,041 g). $(M+H)^+ = 325$ m/e. RMN- H^1 (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,28 (s, 6 H) 3,81 (s, 3 H) 6,92 (d, J = 8,69 Hz, 1 H) 7,30 (s, 1 H) 7,36 (dd, J = 8,69, 2,64 Hz, 1 H) 8,12 (d, J = 2,64 Hz, 1 H) 8,28 (s, 1 H).

Paso 4. Obtención del 2-[6-(6-cloro-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino)-piridin-3-iloxi]-2-metil-propionaldehído.



A una suspensión de la 6-cloro-4-(5-(1-hidroxi-2-metil-propan-2-iloxi)piridin-2-ilamino)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (750 mg, 2,31 mmoles, 1,00 equiv.) en DCM (100 ml) se le añade el peryodinano de Dess-Martin (1,27 g, 3,00 mmoles, 1,30 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante unos 40 minutos. Se le añade éter (100 ml) y después 50 ml de una solución de NaOH (1 M). Se agita la mezcla durante 15 minutos más y se transfiere a un embudo de separación. Se lava la fase orgánica con un volumen igual de NaOH (1 M) y agua (50 ml), se seca (Na_2SO_4) y se concentra con vacío, obteniéndose el producto deseado (668 mg) en forma de polvo ligeramente marrón. $(M+H)^+ = 323$ m/e. RMN- H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,36 (s, 6 H) 3,68 (s, 3 H) 7,43 - 7,47 (m, 1 H) 7,51 - 7,55 (m, 1 H) 8,10 (dd, J = 3,03, 0,51 Hz, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 9,69 (s, 1 H) 9,82 (s, 1 H).

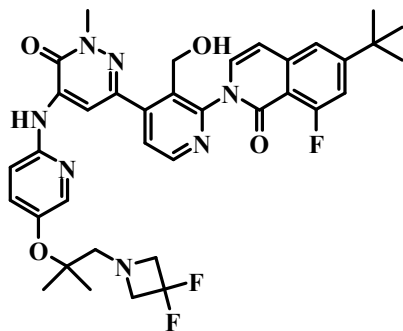
Paso 5. Obtención de la 6-cloro-4-{5-[2-(3,3-difluor-azetidin-1-il)-1,1-dimetil-etoxi]-piridin-2-ilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona.



A una solución del 2-(6-(6-cloro-2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-ilamino)piridin-3-iloxi)-2-metilpropanal (665 mg, 2,06 mmoles, 1,00 equiv.) en DCE (70 ml) se le añade el clorhidrato de la 3,3-difluorazetidina (347 mg, 2,68 mmoles, 1,30 equiv.). Se agita la mezcla a t.amb. durante 1 h, se le añade el triacetoxiborhidruro sódico (655 mg, 3,09 mmoles, 1,5 equiv.) y se continúa la agitación durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con una solución saturada de NaHCO_3 y se extrae con DCM (5 x 20 ml). Se seca la fase orgánica (MgSO_4) y se concentra con vacío. Se purifica el residuo resultante por cromatografía (50 g de SiO_2 , hexanos:AcOEt, 7:3 en 20 min, al 50% en 30 min), obteniéndose el producto deseado (566 mg) en forma de polvo blanco. $(\text{M}+\text{H})^+ = 400$ m/e. RMN- ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,29 (s, 6 H) 2,79 (ancha s, 2 H) 3,70 - 3,81 (m, 4 H) 3,83 (s, 3 H) 6,87 (dd, $J = 8,84, 0,51$ Hz, 1 H) 7,32 (d, $J = 8,59$ Hz, 1 H) 8,10 (d, $J = 2,78$ Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,28 (s, 1 H).

15 Ejemplo 27

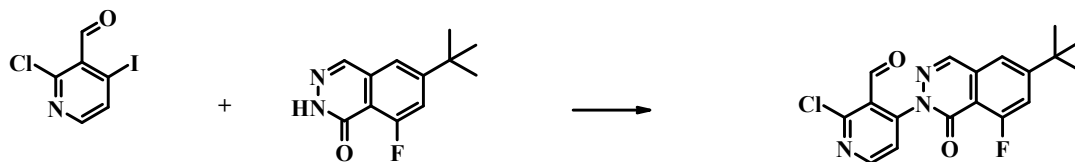
Obtención de la 6-tert-butil-2-[4-(5-{5-[2-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-1,1-dimetil-etoxi]-piridin-2-ilamino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-3-hidroximetil-piridin-2-il]-8-fluor-2H-isoquinolin-1-ona.



Por la síntesis con arreglo a un procedimiento similar al ejemplo 1 (pasos 5-6), excepto la sustitución de la 6-cloro-2-metil-4-(5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)-piridazin-3(2H)-ona por la 6-cloro-4-{5-[2-(3,3-difluor-azetidin-1-il)-1,1-dimetil-etoxi]-piridin-2-ilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona y la sustitución del 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-4-yodonicotinaldehído por el 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-4-yodo-piridina-3-carbaldehído en el paso 5, se obtienen 95 mg del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. $(M+H)^+ = 690$ m/e. RMN- H^1 (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,30 (s, 6 H) 1,41 (s, 9 H) 2,80 (ancha s, 1 H) 3,76 (ancha s, 4 H) 3,94 (s, 3 H) 4,14 (dd, $J = 11,12, 3,03$ Hz, 1 H) 4,45 - 4,67 (m, 2 H) 6,65 (dd, $J = 7,58, 2,02$ Hz, 1 H) 6,96 (d, $J = 8,84$ Hz, 1 H) 7,24 (dd, $J = 13,64, 1,77$ Hz, 1 H) 7,30 (d, $J = 7,33$ Hz, 2 H) 7,31 - 7,36 (m, 2 H) 7,63 (d, $J = 5,05$ Hz, 1 H) 8,09 (d, $J = 2,78$ Hz, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 8,64 (s, 1 H) 8,71 (d, $J = 5,05$ Hz, 1 H).

15 Obtención del compuesto I-28

Paso 1. 4-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-cloro-piridina-3-carbaldehído.

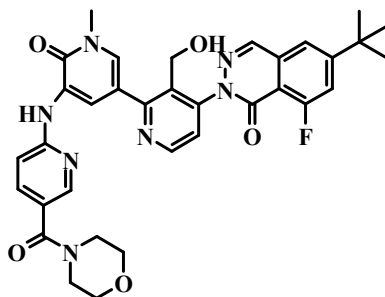


En un matraz de fondo redondo y 50 ml de capacidad se introducen el 2-cloro-4-yodonicotinaldehído (389 mg, 1,45 mmoles, 1,6 equiv.), la 6-tert-butil-8-

fluorftalazin-1(2H)-ona (200 mg, 908 μ moles, 1,00 equiv.) y el carbonato potásico (251 mg, 1,82 mmoles, 2 equiv.) con DMSO (8 ml), formándose una solución amarilla. Se desgasifica la solución durante 5 min con argón. Se añade el yoduro de cobre (I) (173 mg, 908 μ moles, 1,00 equiv.). Se calienta la mezcla reaccionante a 110°C, se agita durante 2 h y se deja enfriar a temperatura ambiente. Se diluye la mezcla reaccionante con una mezcla 1:1 de H₂O/ solución saturada de NH₄Cl (80 ml) y se recoge el sólido resultante por filtración. Se lava el sólido varias veces con una mezcla 1:1 de H₂O solución saturada de NH₄Cl, agua (2 X) y después EtOAc:hexanos (3:1, 2 X). La fase orgánica tiene mucho color. Queda un sólido marrón. Se lava el sólido con EtOAc y después con CH₂Cl₂ varias veces. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con agua, se secan con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el residuo resultante por cromatografía flash (40 g de gel de sílice, EtOAc del 5 al 30% en hexanos), obteniéndose el producto deseado (170 mg) en forma de sólido blanco. (M+H)⁺ = 360 m/e. RMN-H¹ (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,42 (s, 9 H) 7,40 - 7,65 (m, 3 H) 8,24 (d, J = 2,64 Hz, 1 H) 8,66 (d, J = 5,29 Hz, 1 H) 10,32 (s, 1 H).

Ejemplo 28

Obtención de la 4-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-3-hidroximetil-1'-metil-5'-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1'-H-[2,3']bipiridinil-6'-ona.



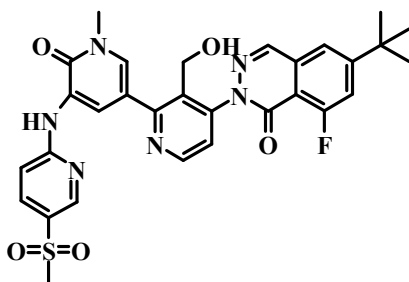
20

Por la síntesis con arreglo a un procedimiento similar al ejemplo 8, excepto la sustitución del 4-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-cloro-piridina-3-carbaldehído por el 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-4-yodo-piridina-3-

carbaldehído, se obtienen 54 mg del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. RMN- H^1 (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,46 (s, 9 H) 3,57 - 3,86 (s y solapamiento de m, 11 H) 4,05 (ancha s, 1 H) 4,52 (ancha s, 2 H) 6,88 (d, J = 8,53 Hz, 1 H) 7,35 (d, J = 5,27 Hz, 1 H) 7,55 - 7,64 (m, 2 H) 7,69 (dd, J = 8,53, 2,26 Hz, 1 H) 7,91 (d, J = 2,26 Hz, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,36 (dd, J = 11,29, 2,26 Hz, 2 H) 8,83 (d, J = 5,02 Hz, 1 H) 9,05 (d, J = 2,26 Hz, 1 H).

Ejemplo 29

Obtención de la 4-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-3-hidroximetil-5'-(5-metanosulfonyl-piridin-2-ilamino)-1'-metil-1'H-[2,3']bipiridinil-6'-ona.



10

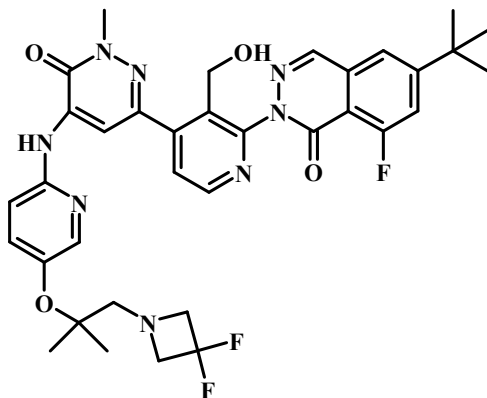
Por la síntesis con arreglo a un procedimiento similar al ejemplo 9, excepto la sustitución del 4-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-cloro-piridina-3-carbaldehído por el 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-4-yodo-piridina-3-carbaldehído, se obtienen 54 mg del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. RMN- H^1 (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,30 (s, 9 H) 2,92 (s, 3 H) 3,61 (s, 3 H) 3,80 - 4,02 (m, 1 H) 4,36 (s, 2 H) 6,76 (d, J = 9,06 Hz, 1 H) 7,21 (d, J = 5,29 Hz, 1 H) 7,35 - 7,52 (m, 2 H) 7,73 - 7,90 (m, 2 H) 8,15 (s, 2 H) 8,19 (d, J = 2,64 Hz, 1 H) 8,60 - 8,73 (m, 2 H) 9,01 (d, J = 2,27 Hz, 1 H).

15

Ejemplo 30

Obtención de la 6-tert-butil-2-[4-(5-{5-[2-(3,3-difluor-azetidin-1-il)-1,1-dimetil-etoxi]-piridin-2-ilamino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-3-hidroximetil-piridin-2-il]-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona.

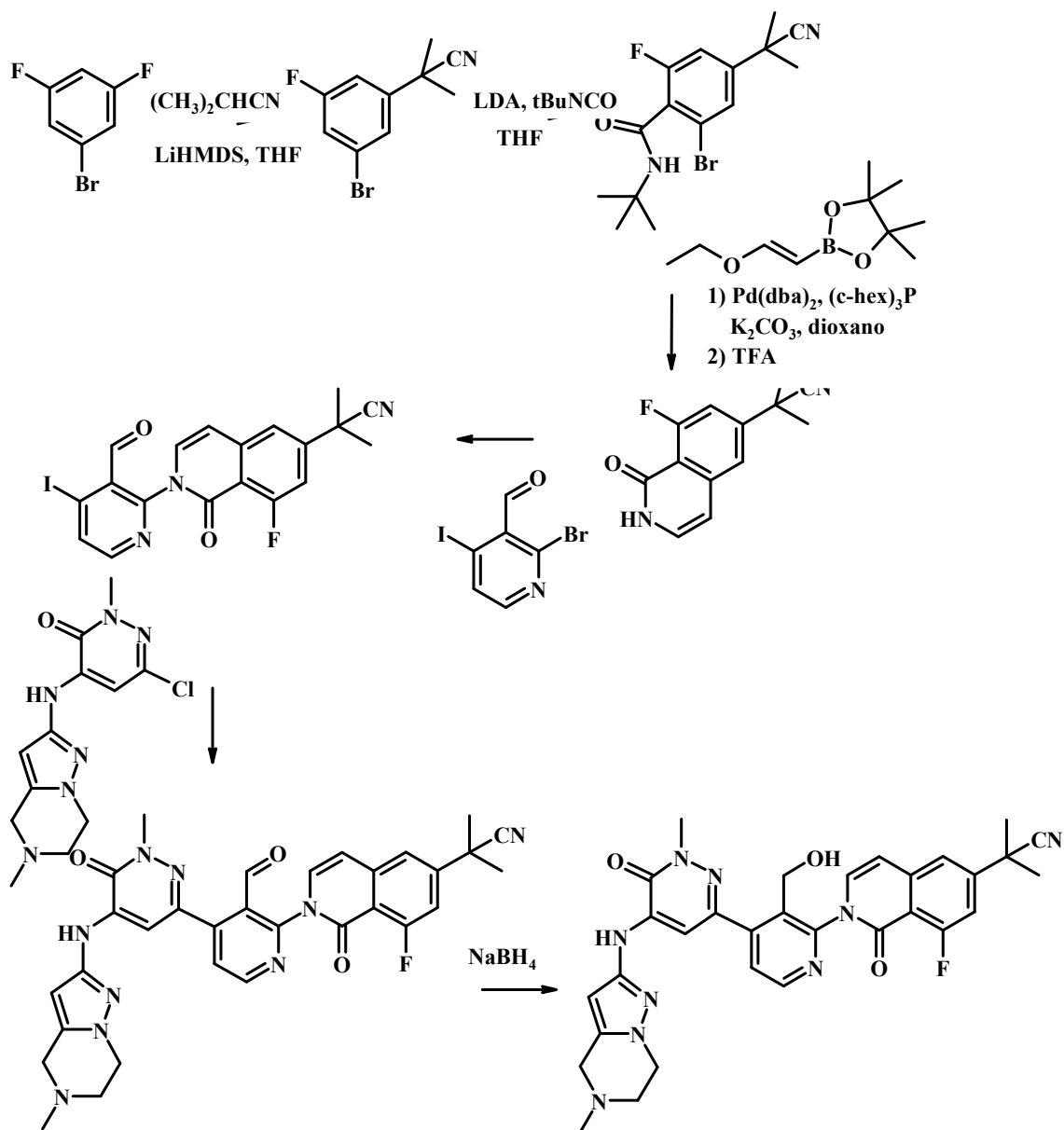
20



Por la síntesis con arreglo a un procedimiento similar al ejemplo 1 (pasos 5-6), excepto la sustitución de la 6-cloro-2-metil-4-(5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)-piridazin-3(2H)-ona por la 6-cloro-4-{5-[2-(3,3-difluor-azetidin-1-il)-1,1-dimetil-etoxi]-piridin-2-ilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona y la sustitución del 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-4-yodonicotinaldehído por el 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-4-yodo-piridina-3-carbaldehído en el paso 5, se obtienen 110 mg del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. $(M+H)^+ = 691$ m/e. RMN- H^1 (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,28 (s, 6 H) 1,44 (s, 9 H) 2,77 (ancha s, 2 H) 3,75 (ancha s, 4 H) 3,85 (t, J = 7,07 Hz, 1 H) 3,93 (s, 3 H) 4,55 (ancha s, 2 H) 6,92 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 7,31 (d, J = 8,08 Hz, 1 H) 7,46 - 7,57 (m, 2 H) 7,64 (d, J = 5,05 Hz, 1 H) 8,08 (d, J = 2,78 Hz, 1 H) 8,23 - 8,35 (m, 2 H) 8,63 (s, 1 H) 8,74 (d, J = 4,80 Hz, 1 H).

Obtención del compuesto I-31

Esquema H



Paso 1. Obtención del 2-(3-bromo-5-fluor-fenil)-2-metil-propionitrilo,

- 5 Se añade por goteo a 2-5°C una solución de la bis(tri-metilsilil)amida de litio en THF (326 ml de 1 M, 326 mmoles, 1,05 equiv.) a una solución del 1-bromo-3,5-difluorobenceno (60 g, 311 mmoles, 1,0 equiv.) y el isobutironitrilo (25,8 g, 373

mmoles, 1,2 equiv.) en 360 ml de THF. Después de agitar durante 20 h queda un 13% del reactivo inicial, así que se le añade 0,1 equiv. más de la bis(trimetilsilil)amida de litio. Pasadas 6 h más, queda un 10% del reactivo inicial, así que se le añaden otro 0,1 equiv. de la bis(trimetilsilil)amida de litio y 0,1 equiv. del isobutironitrilo. Se agita la mezcla reaccionante durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con una solución 1 N de HCl y se concentra para eliminar parte del THF. Se extrae la mezcla reaccionante con éter de metilo y tert-butilo (2 veces) y se concentra a presión reducida, obteniéndose el producto en bruto (75,3 g) que se emplea tal cual.

10 Paso 2. Obtención de la 2-bromo-N-tert-butil-4-(ciano-dimetil-metil)-6-fluorbenzamida.

A una solución del 2-(3-bromo-5-fluorfenil)-2-metil-propanonitrilo (30 g, 124 mmoles, 1,0 equiv.) en 180 ml de THF se le añade por goteo a -75°C la diisopropilamida de litio (82,6 ml de una solución 1,8 M, 149 mmoles, 1,2 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante a -76°C durante 2 h. Se le añade por goteo a -75°C el isocianato de tert-butilo (18,4 g, 21,8 ml, 186 mmoles, 1,5 equiv.) y se continúa la agitación durante 2 h. Se le añade 0,5 equiv. más cantidad de isocianato de tert-butilo, se deja calentar la mezcla reaccionante gradualmente a temperatura ambiente y se agita durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con 180 ml de agua y se elimina el THF a presión reducida a 60°C. Se le añade a 60°C IPA y se cristaliza el producto a 60°C en 180 ml de H₂O y 120 ml de IPA. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente lentamente durante una noche. Se recogen los cristales por filtración, se lavan con H₂O, H₂O/IPA (1/1) y heptano y se secan durante una noche, obteniéndose la 2-bromo-N-tert-butil-4-(2-cianopropan-2-il)-6-fluorbenzamida (34,7 g, 102 mmoles, rendimiento = 82,1%) en forma de sólido cristalino blanco con una pureza HPLC >99%. RMN-H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ

ppm 1,34 (s, 9 H) 1,70 (s, 6 H) 7,47 (dd, $J = 10,01$, 1,70 Hz, 1 H) 7,60 (s, 1 H) 8,34 (s, 1 H).

Paso 3. Obtención del 2-(8-fluor-1-oxo-1,2-dihidro-iso-quinolin-6-il)-2-metil-propionitrilo.

- 5 En un matraz de fondo redondo y 500 ml de capacidad se introducen la 2-bromo-N-tert-butil-4-(2-cianopropan-2-il)-6-fluorbenzamida (34,5 g, 101 mmoles, 1 equiv.) y carbonato potásico (27,9 g, 202 mmoles, 2 equiv.) y después se purga el matraz con nitrógeno (3 veces). Se le añaden 1,4-dioxano (242 ml) y agua (34,5 ml). Se añade con una jeringuilla el E-2-(2-etoxivinil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-
- 10 dioxaborolano (28,0 g, 142 mmoles, 1,4 equiv.). Se calienta la mezcla reaccionante a 40°C. A la mezcla se le añaden el bis(dibencilidenoacetona)-paladio (2,33 g, 4,04 mmoles, 0,04 equiv.) y la triciclohexil-fosfina (2,27 g, 8,09 mmoles, 0,08 equiv.) y se calienta la mezcla resultante con agitación a 90°C (temperatura interna)/ 100°C (baño) durante 2 h hasta que la reacción haya finalizado. Se enfría la
- 15 mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se trata con una solución de NaHSO₃ al 20% (150 ml) y después se agita durante 2 h. Se extrae la mezcla con EtOAc (2 veces), se seca con MgSO₄, y se concentra a presión reducida. Se disuelve el producto resultante con TFA (138 ml) en una botella presurizada de 350 ml y se calienta a 100°C (temp. del baño) durante 3 h. Se transfiere la mezcla
- 20 reaccionante a un matraz de fondo redondo con tolueno, se elimina el TFA a presión reducida y se basifica con una solución de K₂CO₃ al 20%. Se extrae la mezcla reaccionante con EtOAc y después con DCM. Por cristalización en éter de metilo y tert-butilo se obtiene el 2-(8-fluor-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-6-il)-2-metilpropanonitrilo (16,2 g, rendimiento = 69,6%) en forma de sólido marrón.
- 25 RMN-H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,74 (s, 6 H) 6,60 (dd, $J = 6,99$, 1,70 Hz, 1 H) 7,16 - 7,28 (m, 1 H) 7,36 (dd, $J = 13,03$, 1,70 Hz, 1 H) 7,61 (d, $J = 1,89$ Hz, 1 H) 11,31 (ancha s, 1 H).

Paso 4. Obtención del 2-[8-fluor-2-(3-formil-4-yodo-piridin-2-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il]-2-metil-propionitrilo.

En un matraz de fondo redondo y 100 ml de capacidad se introduce el 2-(8-fluor-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-6-il)-2-metilpropanonitrilo (800 mg, 3,47 mmol, 1 equiv.) con THF (32,0 ml), formándose una suspensión amarilla. Se le añade una solución 1 M de la bis(trimetilsilil)amida de litio en THF (4,52 ml, 4,52 mmol, 1,3 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 15 min. A la solución resultante de color ámbar se le añade el 2-fluor-4-yodonicotinaldehído (1,31 g, 5,21 mmol, 1,5 equiv.). Se calienta la mezcla reaccionante a 50°C con agitación durante 15 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 5 ml de una solución saturada de NH₄Cl y 100 ml de H₂O y se extrae con DCM (3 x 100 ml). Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (80 g de gel de sílice, MeOH del 0 al 0,5% en DCM) y después se tritura con éter:hexanos (1:8), obteniéndose el 2-[8-fluor-2-(3-formil-4-yodo-piridin-2-il)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il]-2-metil-propionitrilo en forma de sólido amarillo pálido (830 mg). (M+H)⁺ = 462 m/e.

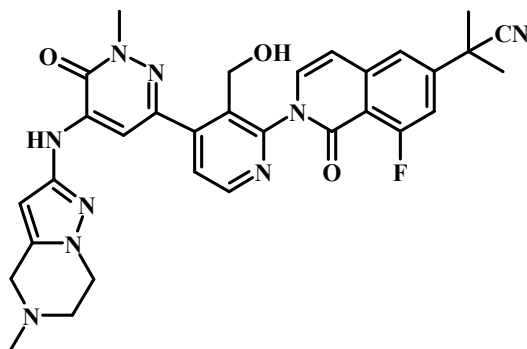
Paso 5. Obtención del 2-(8-fluor-2-{3-formil-4-[1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il-amino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-piridin-2-il}-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-metil-propionitrilo.

Se suspenden el 6-cloro-2-metil-4-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il-amino)piridazin-3(2H)-ona (511 mg, 1,73 mmol, 1 equiv.), el bis(pinacolato)diboro (485 mg, 1,91 mmol, 1,1 equiv.) y acetato potásico (511 mg, 5,2 mmol, 3 equiv.) en dioxano (25 ml). Se desgasifica la mezcla reaccionante en atmósfera de argón. Se añaden el X-PHOS (124 mg, 260 µmol, 0,15 equiv.) y el acetato de paladio (II) (19,5 mg, 86,7 µmol, 0,05 equiv.) y en atmósfera de argón se agita la mezcla reaccionante a 100°C (temperatura externa) du-

rante 40 min hasta que la reacción haya finalizado. Se baja la temperatura del baño a 80°C. Se retira el matraz del baño de calentamiento, pero se continúa la agitación. Se le añaden el 2-(8-fluor-2-(3-formil-4-yodopiridin-2-il)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-6-il)-2-metilpropanonitrilo (800 mg, 1,73 mmoles, 1,0 equiv.), carbonato potásico (719 mg, 5,2 mmoles, 3 equiv.) y después 2,5 ml de H₂O. Se le añaden la triciclo-hexilfosfina (48,6 mg, 173 µmoles, 0,1 equiv.) y el bis(dibencilidenoacetona)paladio (49,9 mg, 86,7 µmoles, 0,05 equiv.). Se calienta la mezcla reaccionante con agitación vigorosa a 80°C y se agita durante 1,5 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua. Se añade algo de salmuera para romper la emulsión y se extrae la mezcla con DCM (4 veces). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se tritura el sólido resultante mediante la adición de 10 ml de EtOAc y después 75 ml de éter. Se recoge el sólido por filtración y se lava varias veces con éter, obteniéndose un sólido de color verde pálido-gris (800 mg). (M+H)⁺ = 594 m/e. Se emplea el producto tal cual en el paso siguiente sin más purificación.

Ejemplo 31

Paso 6. Obtención del 2-(8-fluor-2-{3-hidroximetil-4-[1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-piridin-2-il}-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-metil-propionitrilo.



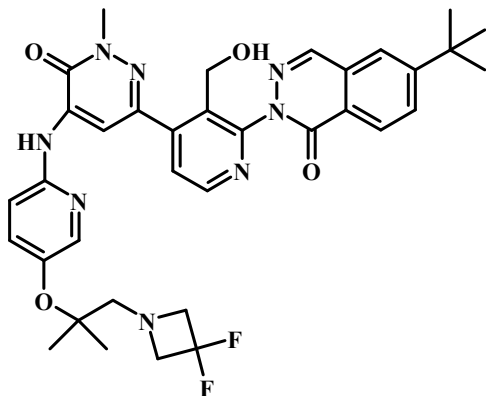
20

En un matraz de fondo redondo y 25 ml de capacidad se introduce el 2-(8-fluor-2-{3-formil-4-[1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-

ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-piridin-2-il}-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-metil-propionitrilo (800 mg, 1,35 mmoles, 1,0 equiv.) con DCM seco (25 ml) y metanol seco (5 ml), formándose una solución ligeramente amarilla. Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C y se le añade borhidruro sódico (91,8 mg, 2,43 mmoles, 1,8 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 40 min y se trata con agitación durante 5 min con 2 ml de una solución saturada de NH₄Cl. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 100 ml de H₂O y se extrae con DCM (3 x 150 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se recoge la espuma en bruto en 20 ml de DCM y 15 ml de metanol. A esta mezcla se le añaden 200 mg de Pd al 10% sobre C (producto de Degussa). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h. Se retira el sólido por filtración y se lava varias veces con metanol al 10% en DCM. Se concentran los líquidos filtrados reunidos y sus lavados con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (40 g de gel de sílice, MeOH del 0 al 4%, gradiente sostenido a medida que va saliendo cada pico). Se concentran las fracciones del centro del corte, formándose un vidrio, que se tritura con éter, obteniéndose el 2-(8-fluor-2-{3-hidroximetil-4-[1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-piridin-2-il}-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-metil-propionitrilo en forma de sólido blanco mate. (M+H)⁺ = 596 m/e. RMN-H¹ (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,81 (s, 6 H) 2,52 (s, 3 H) 2,94 (t, J = 5,67 Hz, 2 H) 3,65 (d, J = 2,27 Hz, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 4,05 - 4,22 (m, 3 H) 4,42 - 4,60 (m, 2 H) 5,85 (s, 1 H) 6,66 (dd, J = 7,55, 1,89 Hz, 1 H) 7,22 (dd, J = 12,46, 1,89 Hz, 1 H) 7,35 (d, J = 7,55 Hz, 1 H) 7,53 (d, J = 1,89 Hz, 1 H) 7,62 (d, J = 4,91 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,68 (d, J = 4,91 Hz, 1 H).

25 Ejemplo 32

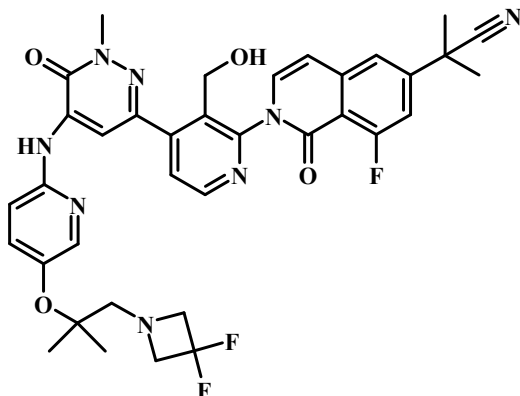
Obtención de la 6-tert-butil-2-[4-(5-{5-[2-(3,3-difluor-azetidin-1-il)-1,1-dimetil-etoxi]-piridin-2-ilamino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-3-hidroxi-metil-piridin-2-il]-2H-ftalazin-1-ona.



- 5 Por la síntesis con arreglo a un procedimiento similar al ejemplo 1 (pasos 5-6), excepto la sustitución de la 6-cloro-2-metil-4-(5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)-piridazin-3(2H)-ona por la 6-cloro-4-{5-[2-(3,3-difluor-azetidin-1-il)-1,1-dimetil-etoxi]-piridin-2-ilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona y la sustitución del 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-4-yodonicotinaldehído por el 2-(6-tert-butil-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-4-yodo-piridina-3-carbaldehído en el paso 5, se obtienen 149 mg del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. $(M+H)^+ = 673$ m/e. RMN- H^1 (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,28 (ancha s, 6 H) 1,46 (s, 9 H) 2,77 (ancha s, 2 H) 3,75 (ancha s, 4 H) 3,93 (s, 3 H) 3,98 (t, J = 7,07 Hz, 1 H) 4,54 (ancha s, 2 H) 6,93 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 7,31 (d, J = 7,07 Hz, 1 H) 7,64 (d, J = 5,05 Hz, 1 H) 7,78 (d, J = 1,52 Hz, 1 H) 7,90 - 7,95 (m, 1 H) 8,07 (d, J = 2,53 Hz, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,39 (d, J = 0,76 Hz, 1 H) 8,45 (d, J = 8,34 Hz, 1 H) 8,64 (s, 1 H) 8,75 (d, J = 5,05 Hz, 1 H).

Ejemplo 33

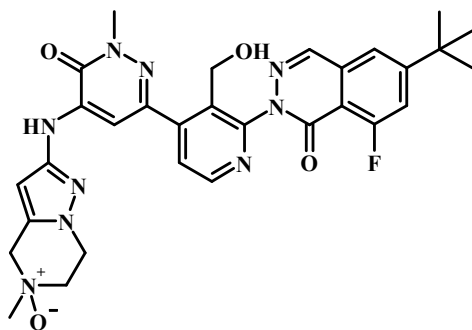
- Obtención del 2-{2-[4-(5-{5-[2-(3,3-difluor-azetidin-1-il)-1,1-dimetil-etoxi]-piridin-2-ilamino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-3-hidroxi-metil-piridin-2-il]-8-fluor-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il}-2-metil-propionitrilo.



Por la síntesis con arreglo a un procedimiento similar al ejemplo 1 (pasos 5-6), excepto la sustitución de la 6-cloro-2-metil-4-(5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)-piridazin-3(2H)-ona por la 6-cloro-4-{5-[2-(3,3-difluor-azetidín-1-il)-1,1-dimetil-etoxi]-piridin-2-ilamino}-2-metil-2H-piridazin-3-ona en el paso 5, se obtienen 135 mg del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. $(M+H)^+ = 701$ m/e RMN- H^1 (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 1,30 (ancha s, 6 H) 1,81 (s, 6 H) 2,81 (ancha s, 2 H) 3,81 (ancha s, 4 H) 3,93 (s, 3 H) 4,01 (dd, J = 10,36, 3,28 Hz, 1 H) 4,43 - 4,62 (m, 2 H) 6,67 (dd, J = 7,58, 2,02 Hz, 1 H) 6,93 (d, J = 8,84 Hz, 1 H) 7,23 (dd, J = 12,25, 1,89 Hz, 1 H) 7,32 (ancha s, 1 H) 7,37 (d, J = 7,33 Hz, 1 H) 7,52 - 7,56 (m, 1 H) 7,64 (d, J = 4,80 Hz, 1 H) 8,08 (d, J = 2,78 Hz, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 8,63 (s, 1 H) 8,71 (d, J = 5,05 Hz, 1 H).

Ejemplo 34

Obtención del 5-óxido de la 2-(6-(2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-3-(hidroximetil)piridin-4-il)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-ilamino)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina.



A una solución de la 6-tert-butil-8-fluor-2-(3-(hidroxi-metil)-4-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)piridin-2-il)ftalazin-1(2H)-ona (500 mg, 854 μ moles, 1 equiv.) en DCM (10 ml) se le añade el ácido 3-clorobenzoperoxoico (191 mg, 854 μ moles, 1 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con cloruro de metileno y se lava con NaOH acuoso 1,0 N. Se separan las fases, se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra, formándose un líquido que se solidifica gradualmente formando un sólido amarillo de punto de fusión bajo, durante una noche. Se disuelve el sólido en un mínimo de metanol, se diluye con cloruro de metileno y se introduce en una columna. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (40 g de gel de sílice, mezcla 60:10:1 de DCM:MeOH:NH₄OH al 50% en DCM), obteniéndose el 5-óxido de la 2-(6-(2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-3-(hidroximetil)piridin-4-il)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino)-5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (158,5 mg, 263 μ moles, rendimiento = 30,9%) en forma de sólido amarillo. (M+H)⁺ = 602 m/e. RMN-H¹ (300 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1,47 (s, 9 H) 3,45 (s, 3 H) 3,74 (dt, J = 12,46, 2,46 Hz, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 4,07 (td, J = 11,80, 4,72 Hz, 1 H) 4,25 - 4,43 (m, 1 H) 4,45 - 4,62 (m, 2 H) 4,61 - 4,85 (m, 3 H) 6,13 (s, 1 H) 7,54 - 7,79 (m, 2 H) 7,87 (d, J = 1,51 Hz, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 8,50 (d, J = 2,64 Hz, 1 H) 8,66 (d, J = 5,29 Hz, 1 H).

Datos de los ensayos biológicos

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

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

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:
 10 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-AAEEIYGEI-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), MgCl₂ 20 mM (Sigma), 0,1 mg/ml de BSA (Sigma), DTT 2 mM (Sigma),
 15 ATP- P^{33} 1 μ Ci (Amersham), esferillas del 20% de estreptavidina-Sepharose (Amersham), EDTA 50 mM (Gibco), NaCl 2 M (Gibco), NaCl 2 M p./1% de ácido fosfórico (Gibco), Microscint-20 (Perkin Elmer).

Las determinaciones de la IC₅₀ se calculan a partir de 10 puntos de datos por compuesto empleando los datos obtenidos en un molde de ensayo de placa
 20 estándar de 96 hoyos. Se ensayan un compuesto de control y siete inhibidores desconocidos en cada placa y cada placa se analiza dos veces. De forma típica se diluyen los compuestos en concentraciones semi-log partiendo de 100 μ M 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 total en pre-
 25 sencia 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).

2) preparación de las esferillas:

5 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.

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:

20 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 H_2O

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 P^{33} en cpm en el contador de centelleo.

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

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

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 = mín, B = máx, C = IC₅₀, D = 1 (pendiente).

Inhibición de la activación de las células B en sangre total medida mediante la expresión de CD69

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

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

Al término de las 20 horas de incubación, se incuban las muestras con anticuerpos marcados con una sonda fluorescente (15 µl de CD20 PE de ratón anti-

- humano, de BD Pharmingen, nº 555623, y/o 20 µl de CD60 APC de ratón anti-humano, de BD Pharmingen, nº 555533) durante 30 minutos, a 37°C, con un 5% de CO₂, 100% de humedad. Se incluyen el control inducido, las cepas no teñidas y las individuales para los ajustes de compensación y los ajustes iniciales de voltaje. Después se lisan las muestras con 1 ml de tampón de lisis 1X Pharmingen Lyse Buffer (BD Pharmingen, nº 555899) y se centrifugan las placas a 1800 rpm durante 5 minutos. Se separan los líquidos sobrenadantes por succión y se lisan los culotes restantes contra otro ml de tampón de lisis 1X Pharmingen Lyse Buffer y se centrifugan de nuevo las placas. Se aspiran los líquidos sobrenadantes y se lavan los culotes restantes con tampón FACs (PBS + 1% de FBS). Después de la centrifugación final se separan los líquidos sobrenadantes y se suspenden de nuevo los culotes en 180 µl de tampón FACs. Se transfieren las muestras a una placa de 96 hoyos adecuada para el uso en el sistema de 96 hoyos HTS del citómetro de flujo BD LSR II.
- Empleando longitudes de onda apropiadas de excitación y de emisión para los fluoróforos elegidos se obtienen datos y con el programa informático de Cell Quest se calculan los valores celulares porcentuales positivos. Los resultados se analizan inicialmente con un programa informático de análisis de FACS (Flow Jo). El valor de la IC₅₀ de los compuestos ensayados se define como la concentración que produce una disminución del 50 % en el porcentaje de las células positivas de CD69, que también son positivas de CD20 después de la estimulación con una anti-IgM (promedio de 8 hoyos de control después de la sustracción del promedio de 8 hoyos para la línea de fondo carente de estímulo). Los valores IC₅₀ se calculan con el programa informático XLfit, versión 3, ecuación 201.
- Los datos de los compuestos representativos para este ensayo se recogen en la siguiente tabla II.

Tabla II

Compuesto	HWB IC50 (μ M)
I-1	11
I-2	5
I-3	14
I-4	95
I-5	30
I-6	77
I-7	101
I-8	27
I-9	35
I-10	9
I-11	15
I-12	28
I-13	47
I-14	6
I-15	3
I-16	28
I-17	30
I-18	29
I-19	24
I-20	74
I-21	18
I-22	44
I-23	15
I-24	6
I-25	3
I-26	

Compuesto	HWB IC50 (μM)
I-27	62
I-28	74
I-29	162
I-30	55
I-31	36
I-32	106
I-33	212
I-34	3500

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

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 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 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, nº de cat. 0116, preparado en DMSO anhidro y 10% de ácido plurónico) en un frasco de cultivo de tejidos y se incuban a 37°C (4% de CO_2) durante una h. Para eliminar el colorante extracelular se recogen las células por centrifugación (5 min, 1000 rpm), se suspenden de nuevo en tampón FLIPR (descrito a

continuación) a razón de 1×10^6 células/ml y después se dispensan en placas de 96 hoyos negro/transparente recubiertas con poli-D-lisina (BD nº 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 μ M a 0,03 μ M (7 concentraciones, ver
 5 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 μ g/ml de anti-IgM (Southern Biotech, nº 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).

10 Medios/tampones:

Medio de crecimiento: medio RPMI 1640 con L-glutamina (Invitrogen, nº de cat. 61870-010), 10% suero fetal bovino (FBS, Summit Biotechnology, nº de cat. FP-100-05); piruvato sódico 1 mM (Invitrogen, nº de cat. 11360-070).

Tampón FLIPR: HBSS (Invitrogen, nº de cat. 141175-079), CaCl_2 2 mM
 15 (Sigma, nº de cat. C-4901), HEPES (Invitrogen, nº de cat. 15630-080), probenecida 2,5 mM (Sigma, nº de cat. P-8761), 0,1% BSA (Sigma, nº de cat. A-7906), glucosa 11 mM (Sigma, nº de cat. G-7528).

Detalles de dilución de los compuestos:

Con el fin de conseguir la mayor concentración final de ensayo de 100
 20 μ M, se añaden directamente 24 μ l de la solución patrón 10 mM del compuesto (en DMSO) a 576 μ l 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, $1,00 \times 10^{-4}$ M, $1,00 \times 10^{-5}$, $3,16 \times 10^{-6}$, $1,00 \times 10^{-6}$, $3,16 \times 10^{-7}$, $1,00 \times 10^{-7}$, $3,16 \times 10^{-8}$.

25 Ensayo y análisis:

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 IC_{50} empleando un ajuste de curva no lineal (programa informático GraphPad Prism).

5 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 completo de Freund (CFA), 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 colágeno en adyuvante incompleto de Freund (IFA; i.d.) el día 21. A partir del día 20, los animales se examinan a diario para observar cualquier inicio de artritis moderada (puntuación 1 ó 2; véase la descripción de la puntuación en páginas siguientes), que es la señal de revacunación. Después de la revacunación se puntúan los ratones y reciben las dosis de agentes terapéuticos candidatos durante el tiempo prescritos (por ejemplo 2-3 semanas) y con la frecuencia de dosificación prescrita: diaria (QD) o dos veces al día (BID).

10

15

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 período de la prueba secundaria y durante el tiempo prescri-

20

25

to (por ejemplo 2-3 semanas) y la frecuencia de dosificación, una vez al día (QD) o dos veces al día (BID).

Evaluación de la artritis

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.
- 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 se obtiene sumando las cuatro puntuaciones de las patas individuales, que pueden alcanzar una puntuación máxima de 16 por animal.

Modelo de asma "in vivo" en ratas

Se sensibilizan ratas pardas, machos, por vía i.p. con 100 µg de ovalbúmina (OA) en 0,2 ml de alumbre, una vez por semana durante tres semanas (días 0, 7 y 14). El día 21 (una semana después de la última sensibilización), se administran a las ratas una vez al día el vehículo o la formulación que contiene compuesto, por vía subcutánea, 0,5 horas antes de exponerlas al aerosol de OA (OA al 1 % durante 45 minutos) y se termina al cabo de 4 ó 24 horas después de la exposición. En el momento del sacrificio se recogen el suero y el plasma de todos los animales para el estudio de serología y PK, respectivamente. Se inserta una

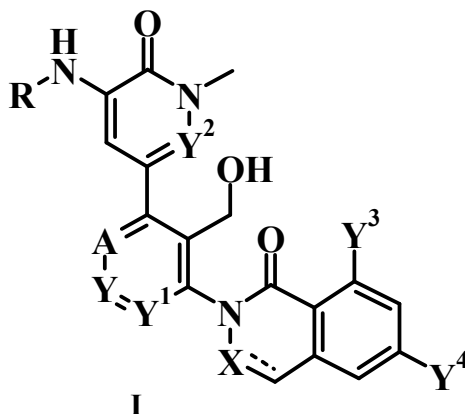
cánula en la tráquea y se lavan los pulmones 3 veces con PBS. Se analiza el líquido BAL para determinar el número total de leucocitos y el número diferencial de leucocitos. El número total de leucocitos se determina en una parte alícuota de las células (20-100 μ l) mediante un contador de tipo Coulter. Para los números
5 diferenciales de leucocitos se centrifugan 50-200 μ l de la muestra en una máquina Cytospin y se tiñe el culote con Diff-Quik. Se cuentan las proporciones de monocitos, eosinófilos, neutrófilos y linfocitos con un microscopio de luz, aplicando criterios morfológicos estándar y se expresan en forma de porcentaje. Los inhibidores representativos de la Btk presentan un número total de leucocitos menos en el
10 BAL de ratas sensibilizadas y expuestas a la OA, si se comparan con los niveles que presentan los animales de control.

La anterior invención se ha descrito con algún detalle a título ilustrativo y de ejemplo, para facilitar la claridad y la comprensión. Para los expertos en la materia es obvio que se pueden introducir cambios y modificaciones dentro del
15 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 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
20 refieren.

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 individual.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I,



en la que:

5 --- es un enlace sencillo o doble;

cada X es con independencia CH, CH₂, CHX' o N;

X' es alquilo inferior;

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

10 R¹ es arilo, heteroarilo, heteroarilo bicíclico, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heterociclo bicíclico, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, hidroxilo, hidroxilo-alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro, amino, amido, ciano, oxo o haloalquilo inferior;

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

15 cada R^{2'} es con independencia H o alquilo inferior;

R³ es H o R⁴;

20 R⁴ es alquilo inferior, haloalquilo inferior, alcoxi inferior, amino, (alquilo inferior)-amino, cicloalquil-amino, di-(alquilo inferior)-amino, arilo, arilalquilo, alquilario, heteroarilo, (alquilo inferior)-heteroarilo, heteroaril-alquilo inferior, cicloalquilo, (alquilo inferior)-ciclo-alquilo, cicloalquil-alquilo inferior, heterocicloalquilo, (alquilo inferior)-heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquilo inferior, ci-

- cicloalquilo bicíclico, heterociclo-alquilo bicíclico, espirocicloalquilo, espiro-heterociclo-alquilo o (espiro bicíclico)-heterocicloalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, halógeno, (alquilo inferior)-amino, di(alquilo inferior)-amino, hidroxil, hidroxil-alquilo inferior, alcoxi inferior, alcanoílo inferior, halógeno, nitro, amino, amido, acilo, ciano, oxo, sulfonilo, (alquilo inferior)-sulfonilo, guanidino, hidroxil-amino, carboxi, carbamoílo, carbamato, haloalcoxi inferior, heterocicloalquilo o haloalquilo inferior; dos grupos alquilo inferior juntos pueden formar un anillo;
- 5 cada uno de A, Y e Y¹ es CH o N, con la condición de que por lo menos uno de A, Y e Y¹ tiene que ser N;
- Y² es CH o N;
- Y³ es H o F;
- Y⁴ es Y^{4a}, Y^{4b}, Y^{4c} o Y^{4d};
- 15 Y^{4a} es H o halógeno;
- Y^{4b} es alquilo inferior opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halo-alquilo inferior, halógeno, hidroxil, amino, ciano y alcoxi inferior;
- Y^{4c} es cicloalquilo inferior opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, haloalquilo inferior, halógeno, hidroxil, amino, ciano y alcoxi inferior; e
- 20 Y^{4d} es amino opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, alcoxi alquilo inferior o hidroxil-alquilo inferior;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que $\text{---}=\text{---}$ es un doble enlace y X es N.

3. El compuesto de la reivindicación 1 ó 2, en el que A es CH, Y es CH, Y¹ es N e Y² es N.
4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que Y³ es H.
- 5 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que Y³ es F.
6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que Y⁴ es ciclopropilo, dimetilamino o tert-butilo.
7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que
- 10 R es -R¹-R²-R³, R¹ es piridilo, R² es -C(=O) y R³ es morfolinilo.
8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R es R¹ y R¹ es 4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilo, opcionalmente sustituido por alquilo inferior, heterocicloalquilo, cicloalquilo o cicloalquil-alquilo inferior.
9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que
- 15 R es -R¹-R³, R¹ es piridilo y R³ es (alquilo inferior)-heterocicloalquilo.
10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R es -R¹-R²-R³, R¹ es piridilo, R² es -O y R³ es heterocicloalquil-alquilo inferior opcionalmente sustituido por uno o más halógeno.
11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que
- 20 R es -R¹-R²-R³, R¹ es piridilo, R² es -C(=O) y R³ es dimetilamino.
12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R es -R¹-R²-R³, R¹ es piridilo, R² es -S(=O)₂ y R³ es metilo.
13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, elegido entre el grupo formado por:
- 25 6-tert-butil-8-fluor-2-{3-hidroximetil-4-[1-metil-5-(1'-metil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-piridin-2-il}-2H-ftalazin-1-ona;

- 6-tert-butil-8-fluor-2-(3-hidroximetil-4-{1-metil-5-[5-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-piridin-2-il)-2H-ftalazin-1-ona;
- 6-tert-butil-8-fluor-2-(3-hidroximetil-4-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-piridin-2-il)-2H-ftalazin-1-ona;
- 5 6-tert-butil-8-fluor-2-{3-hidroximetil-4-[5-(5-metanosulfonil-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-piridin-2-il}-2H-ftalazin-1-ona;
- 6-{6-[2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-3-hidroximetil-piridin-4-il]-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino}-N,N-dimetil-nicotinamida;
- 6-{6-[2-(6-ciclopropil-8-fluor-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-3-hidroximetil-piridin-4-il]-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino}-N,N-dimetil-nicotinamida;
- 10 6-tert-butil-2-(3-hidroximetil-4-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-piridin-2-il)-2H-ftalazin-1-ona;
- 2'-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-3'-hidroxi-metil-1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1H-[3,4']bipiridinil-6-ona;
- 15 2'-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-3'-hidroxi-metil-5-(5-metanosulfonil-piridin-2-ilamino)-1-metil-1H-[3,4']bipiridinil-6-ona;
- 6-[2'-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-3'-hidroximetil-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-[3,4']bipiridinil-5-ilamino]-N,N-dimetil-nicotinamida;
- 2'-(6-ciclopropil-8-fluor-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-3'-hidroximetil-1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1H-[3,4']bipiridinil-6-ona;
- 20 6-tert-butil-2-(3-hidroximetil-4-{1-metil-5-[5-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-piridin-2-il)-2H-ftalazin-1-ona;
- 6-tert-butil-2-{3-hidroximetil-4-[1-metil-5-(1'-metil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-piridin-2-il}-2H-ftalazin-1-ona;
- 25 ona;

- 6-tert-butil-2-{4-[5-(1'-etil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-3-hidroximetil-piridin-2-il}-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona;
- 2-(4-{5-[5-(2-azetidin-1-il-1,1-dimetil-etoxi)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-3-hidroxi-metil-piridin-2-il)-6-tert-butil-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona;
- 2-(4-{5-[5-(2-azetidin-1-il-1,1-dimetil-etoxi)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-3-hidroxi-metil-piridin-2-il)-6-tert-butil-2H-ftalazin-1-ona;
- 2-{4-[5-(5-azetidin-1-ilmetil-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-3-hidroximetil-piridin-2-il}-6-tert-butil-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona;
- 6-tert-butil-8-fluor-2-{3-hidroximetil-4-[1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-piridin-2-il}-2H-ftalazin-1-ona;
- 6-tert-butil-2-{3-hidroximetil-4-[1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridazin-3-il]-piridin-2-il}-2H-ftalazin-1-ona;
- 6-ciclopropil-8-fluor-2-{3-hidroximetil-4-[1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-piridin-2-il}-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-tert-butil-8-fluor-2-{3-hidroximetil-4-[1-metil-5-(5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-piridin-2-il}-2H-ftalazin-1-ona;
- 6-tert-butil-2-{4-[5-(5-etil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-3-hidroximetil-piridin-2-il}-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona;
- 6-tert-butil-8-fluor-2-{3-hidroximetil-4-[1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-piridin-2-il}-2H-isoquinolin-1-ona;

- 6-tert-butil-8-fluor-2-{3-hidroximetil-4-[1-metil-5-(5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-piridin-2-il}-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-tert-butil-2-{4-[5-(5-etil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-3-hidroximetil-piridin-2-il}-8-fluor-2H-isoquinolin-1-ona;
- 6-tert-butil-2-{4-[5-(5-ciclopropilmetil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-3-hidroximetil-piridin-2-il}-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona;
- 6-tert-butil-2-[4-(5-{2-(3,3-difluor-azetidin-1-il)-1,1-dimetil-etoxi]-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-3-hidroximetil-piridin-2-il}-8-fluor-2H-iso-quinolin-1-ona;
- 4-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-3-hidroxi-metil-1'-metil-5'-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-il-amino]-1'H-[2,3']bipiridinil-6'-ona,
- 4-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-3-hidroxi-metil-5'-(5-metanosulfonil-piridin-2-ilamino)-1'-metil-1'H-[2,3']bipiridinil-6'-ona;
- 6-tert-butil-2-[4-(5-{2-(3,3-difluor-azetidin-1-il)-1,1-dimetil-etoxi]-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-3-hidroximetil-piridin-2-il}-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona;
- 2-(8-fluor-2-{3-hidroximetil-4-[1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-di-hidro-piridazin-3-il]-piridin-2-il}-1-oxo-1,2-dihidro-iso-quinolin-6-il)-2-metil-propionitrilo;
- 2-{2-[4-(5-{2-(3,3-difluor-azetidin-1-il)-1,1-dimetil-etoxi]-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-3-hidroximetil-piridin-2-il}-8-fluor-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il}-2-metil-propionitrilo;

6-tert-butil-2-[4-(5-{5-[2-(3,3-difluor-azetidin-1-il)-1,1-dimetil-etoxi]-piridin-2-ilamino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-3-hidroximetil-piridin-2-il]-2H-ftalazin-1-ona; y

6-tert-butil-8-fluor-2-{3-hidroximetil-4-[1-metil-5-(5-metil-5-oxi-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-piridin-2-il]-2H-ftalazin-1-ona.

14. 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 reivindicaciones 1-13.

15. Un método para tratar la artritis reumatoide 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 reivindicaciones 1-13.

16. Un método para tratar el asma 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 reivindicaciones 1-13.

17. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto inhibidor de la Btk de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13.

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

19. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 como sustancia terapéuticamente activa.

20. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para el uso en el tratamiento de un estado patológico inflamatorio y/o autoinmune.

21. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para tratar un estado patológico inflamatorio y/o autoinmune.

22. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de un estado patológico inflamatorio y/o autoinmune.

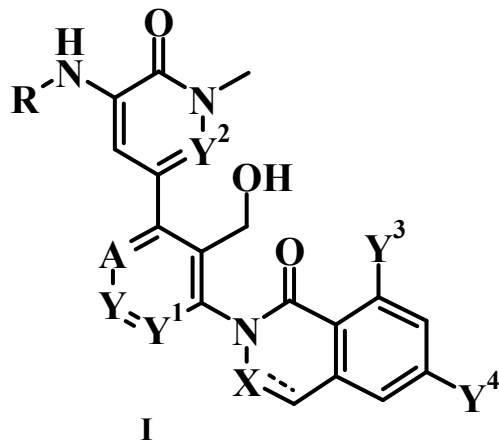
23. La invención tal como se ha descrito.

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 401/14	
(22) Fecha de solicitud: 30-12-13		(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/524,374	17-08-11	US
	61/649,991	22-05-12	US
		(72) Inventor(es): BROTHERTON-PLEISS, Christine; JAIME-FIGUEROA, Saul; LOPEZ-TAPIA, Francisco Javier; LOU, Yan y OWENS, Timothy D.	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85)	Fecha límite inicio fase nacional: 17-03-14		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 21-02-13
	Fecha de presentación de la solicitud: 14-08-12		No. publicación: WO 2013/024078 A1
	No. de solicitud: PCT/EP2012/065844		
(54) Titulo: "INHIBIDORES DE LA TIROSINA-QUINASA DE BRUTON"			

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

Esta solicitud describe compuestos que se ajustan a la fórmula genérica I:



en la que las variables tienen los significados aquí descritos, y 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. Los compuestos son útiles además para tratar enfermedades inflamatorias y autoinmunes asociadas con la proliferación aberrante de las células B, por ejemplo la artritis reumatoide. Se describen también composiciones que contienen compuestos de la fórmula I y por lo menos un vehículo, diluyente o excipiente.

Sector: Industria farmacéutica, compuestos heterocíclicos fusionados de fórmula (I) y composiciones farmacéuticas que los comprenden, los cuales modulan de la actividad de la Btk, útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias causadas por una activación aberrante de las células B.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 30574 WO	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/EP2012/065844	International filing date (day/month/year) 14.08.2012	Priority date (day/month/year) 17.08.2011	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D401/14			
Applicant F.Hoffmann-La Roche AG			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority, unless those sheets were superseded or cancelled, and any accompanying letters (see Rules 46.5, 66.8, 70.16, 91.2, and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets containing rectifications, where the decision was made by this Authority not to take them into account because they were not authorized by or notified to this Authority at the time when this Authority began to draw up this report, and any accompanying letters (Rules 66.4bis, 70.2(e), 70.16 and 91.2). ☐ superseded sheets and any accompanying letters, where this Authority either considers that the superseding sheets contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, or the superseding sheets were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box (see Rule 70.16(b)). b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3bis of Annex C of the Administrative Instructions).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ 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 Article 35(2) 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			
Date of submission of the demand		Date of completion of this report	
06.06.2013		12.11.2013	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Lauro, Paola Telephone No. +49 89 2399-8288	



**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2012/065844

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on
- ☒ 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 (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a) and (b))
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-130 as originally filed

Claims, Numbers

1-23 as originally filed

- ☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (c-bis)):
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
5. ☐ This report has been established:
- ☐ taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rules 66.1(d-bis) and 70.2(e)).
 - ☐ without taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91(Rules 66.4bis and 70.2(e)).
6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) has/have been received and taken into account in establishing this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2012/065844

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-23</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-23</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-23</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Re Item V.

1 Reference is made to the following documents:

D1 US 2010/222325 A1 (BERTHEL STEVEN [US] ET AL) 2
September 2010 (2010-09-02)

D2 WO 2009/098144 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; DEWDNEY
NOLAN JAMES [US]; KENNEDY-SMITH JOSHUA) 13 August
2009 (2009-08-13)

2 Claims 14-16,19,21-22 relate 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.

3 **Novelty**

The compounds of the present application differ from the compounds disclosed in D1 and D2 in the proviso inserted in claim 1 that the 6-membered ring which carries the hydroxymethyl substituent contains at least one nitrogen atom, a proviso which excludes a phenyl ring, which is present in D1 and D2. Novelty can thus be acknowledged (Article 33(2) PCT).

4 **Inventive step**

The problem underlying the present application appears to reside in the provision which inhibit Bruton's Tyrosine Kinase (Btk) (shown by activity Test results in table II on page 127) and are therefore useful in the treatment of auto-immune and inflammatory diseases.

D1 and D2 disclose 2-phenyl-1-oxo-phthalazine derivatives for the same use. The differentiating structural feature of the compounds of the current application appears to reside in that said 2-phenyl ring is replaced by a pyridine ring. That such a modification would not have affected the activity would have been taught to the skilled person by the disclosure of the cited prior art, which show various alternatives of Btk inhibitors which all differ by the number or position of nitrogen atoms within the rings. The prior art thus teaches that within this class of Btk inhibitors, the introduction of a further nitrogen within a ring, as in the present case replacing a phenyl with a pyridine, would not affect the activity. Therefore, the provision of the current compounds for the alleged use is seen as obvious in the light of the teaching of the prior art. In the absence of data which show that the compounds of the

current application possess unexpected effects compared to the structurally closest compounds disclosed in D1, which is considered to represent the closest state of the art, no inventive step can be acknowledged (Article 33 (3) PCT).

Re Item VII

- 5 Claim 23 contains a reference to the description. According to Rule 6.2(a) PCT, claims should not contain such references except where absolutely necessary, which is not the case here.

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** 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

10. Firma

Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

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

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

258651

2004 SET - 3 P 12:12

Pana Urcochea

UCS

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

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**

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

domiciled at **4070 Basel, Switzerland**

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 de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

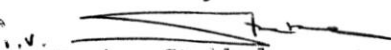
hereby appoint, **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial 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 2009.*
F. Hoffmann-La Roche AG


Fridolin Klausner
Holder of procuration


Denise Strébel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Suiza
Basilea

{ss

El día 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Stöbel 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).

Switzerland
Basel

{ss

On this 17th day of August, 2004, personally, Fridolin Klausner and Denise Stöbel 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. Pro.

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 Dr. R. Kuch

3. in his/her function as Att. Noller

4. and certified by the seal of the Gemeinde

Certified

18. Aug. 2004

5. in Basel (Bâle)

6. on

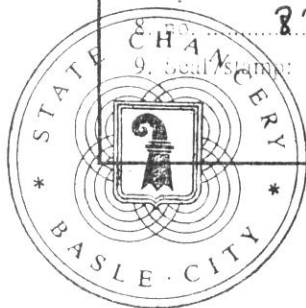
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. No. **8835 / 10 376**

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

[Signature]





(51) International Patent Classification:

C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/4725 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2012/065844

(22) International Filing Date:

14 August 2012 (14.08.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/524,374 17 August 2011 (17.08.2011) US

61/649,991 22 May 2012 (22.05.2012) 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): **BROTHERTON-PLEISS, Christine** [US/US]; 848 Stella Court, Sunnyvale, California 94087 (US). **JAIME-FIGUEROA, Saul** [US/US]; 45 Gatheringhill Court, Morris Plains, New Jersey 07950 (US). **LOPEZ-TAPIA, Francisco Javier** [US/US]; 9 Country Lane, Mahwah, New Jersey 07430 (US). **LOU, Yan** [US/US]; 254 Forest Avenue, Glen Ridge, New Jersey 07028 (US). **OWENS, Timothy D.** [US/US]; 5 Pyxie Lane, San Carlos, California 94070 (US).

(74) Agent: **SAUER, Frank**; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

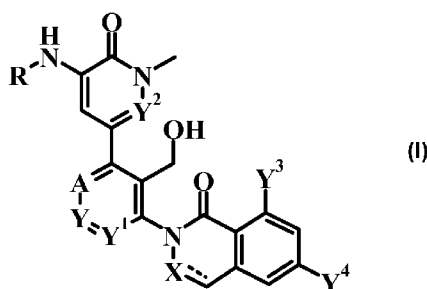
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, 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, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, 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, RS, SE, SI, SK, SM, 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: INHIBITORS OF BRUTON'S TYROSINE KINASE



(57) Abstract: This application discloses compounds according to generic Formula I: wherein the variables are defined as described herein, and 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 auto immune diseases associated with aberrant B-cell proliferation, such as rheumatoid arthritis. Also disclosed are compositions containing compounds of Formula I and at least one carrier, diluent or excipient.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 30574 WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2012/065844	International filing date (<i>day/month/year</i>) 14/08/2012	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 17/08/2011
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 3 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 43.6**bis**(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, 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/EP2012/065844

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/14 C07D487/04 A61K31/4725 A61P19/02
ADD.

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 practicable, search terms used)

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2010/222325 A1 (BERTHEL STEVEN [US] ET AL) 2 September 2010 (2010-09-02) the whole document	1-23
Y	WO 2009/098144 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; DEWDNEY NOLAN JAMES [US]; KENNEDY-SMITH JOSHUA) 13 August 2009 (2009-08-13) the whole document	1-23



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 application or patent 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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 September 2012

Date of mailing of the international search report

01/10/2012

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

Lauro, Paola

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

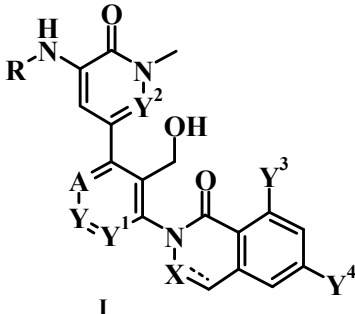
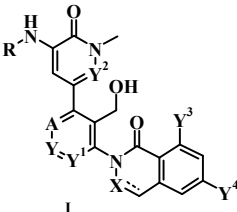
Information on patent family members

International application No

PCT/EP2012/065844

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2010222325	A1	02-09-2010	AR 076066 A1 18-05-2011
		AU 2010220435 A1 18-08-2011	
		CA 2753341 A1 10-09-2010	
		CN 102341383 A 01-02-2012	
		EP 2403846 A1 11-01-2012	
		KR 20110111325 A 10-10-2011	
		PE 00812012 A1 06-02-2012	
		SG 173816 A1 29-09-2011	
		TW 201035072 A 01-10-2010	
		US 2010222325 A1 02-09-2010	
		WO 2010100070 A1 10-09-2010	

WO 2009098144	A1	13-08-2009	AR 070408 A1 07-04-2010
		AU 2009211514 A1 13-08-2009	
		CA 2710462 A1 13-08-2009	
		CN 101932573 A 29-12-2010	
		CO 6290767 A2 20-06-2011	
		CR 11598 A 27-10-2010	
		EC SP10010384 A 30-09-2010	
		EP 2242749 A1 27-10-2010	
		JP 2011511027 A 07-04-2011	
		KR 20100093130 A 24-08-2010	
		NZ 586916 A 29-06-2012	
		PE 14842009 A1 03-10-2009	
		RU 2010136665 A 20-03-2012	
		TW 200938538 A 16-09-2009	
		WO 2009098144 A1 13-08-2009	

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO PATENTE DE INVENCION ____ PCT <u>X</u> MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____		
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 30-12-13		 I
(51) Clasificación Internacional: C07D 401/14		
(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN–LA ROCHE AG		
(72) Inventor(es): BROTHERTON-PLEISS, Christine; JAIME-FIGUEROA, Saul; LOPEZ-TAPIA, Francisco Javier; LOU, Yan y OWENS, Timothy D.		
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE		
(30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 61/524,374 17-08-11 US 61/649,991 22-05-12 US		
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 17-03-14		(87) Publicación internacional: Fecha: 21-02-13 No. Publicación: WO 2013/024078 A1
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT Fecha de presentación de la solicitud: 14-08-12 No. de solicitud: PCT/EP2012/065844		
(54) Título: INHIBIDORES DE LA TIROSINA-QUINASA DE BRUTON.		
(57) Resumen - Reivindicación(es): Resumen.- Esta solicitud describe compuestos que se ajustan a la fórmula genérica I:  I en la que las variables tienen los significados aquí descritos, y 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. Los compuestos son útiles además para tratar enfermedades inflamatorias y autoinmunes asociadas con la proliferación aberrante de las células B, por ejemplo la artritis reumatoide. Se describen también composiciones que contienen compuestos de la fórmula I y por lo menos un vehículo, diluyente o excipiente. Sector: Industria farmacéutica, compuestos heterocíclicos fusionados de fórmula (I) y composiciones farmacéuticas que los comprenden, los cuales modulan de la actividad de la Btk, útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias causadas por una activación aberrante de las células B.		

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS PATENTE DE INVENCION ____ PCT <u>X</u> MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____		
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 30-12-13		
(51) Clasificación Internacional: C07D 401/14		
(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN–LA ROCHE AG		
(72) Inventor(es): BROTHERTON-PLEISS, Christine; JAIME-FIGUEROA, Saul; LOPEZ-TAPIA, Francisco Javier; LOU, Yan y OWENS, Timothy D.		
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE		
(30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 61/524,374 17-08-11 US 61/649,991 22-05-12 US		
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 17-03-14		(87) Publicación internacional Fecha: 21-02-13 No. publicación: WO 2013/024078 A1
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 14-08-12 No. de solicitud: PCT/EP2012/065844		
(54) Título: INHIBIDORES DE LA TIROSINA-QUINASA DE BRUTON.		