



No. 13-256661- -00000-0000

Fecha: 2013-10-29 17:08:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

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

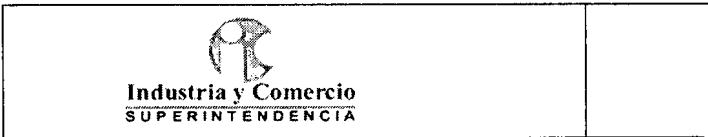
51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 401/10**

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

DOMICILIO **BASILEA, SUIZA.**

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

22. BOGOTÁ, D.C. **29 de octubre de 2013**



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



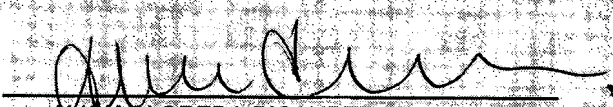
No. 13-256661-00000-0000

Fecha: 2013-10-29 17:08:29
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION
Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 4

licación

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/EP2012/058845	Fecha 14/05/12
Publicación Internacional No.		WO 2012/156334 A1	Fecha 22/11/12
3	(54) TÍTULO DE LA INVENCION:		
"INHIBIDORES DE LA TIROSINA-QUINASA DE BRUTON"			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (51) CIP		
C07D 401/10			
5	(71) SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	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 Suiza
PAÍS DE RESIDENCIA		Suiza	CONSTITUCIÓN
7	(72) INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. BILLEDEAU	Roland J.	Estados Unidos de América	
2. KONDRU	Rama K.	Estados Unidos de América	
3. LOPEZ-TAPIA	Francisco Javier	Estados Unidos de América	
4. LOU	Yan	Estados Unidos de América	
5. OWENS	Timothy D.	Estados Unidos de América	
6. QIAN	Yimin	Estados Unidos de América	
7. SO	Sung-Sau	Estados Unidos de América	
8. THAKKAR	Kshitij Chhabilbhai	Estados Unidos de América	
9. WANNER	Jutta	Alemania	
10. MORALES	Omar Jose	Estados Unidos de América	
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO: notificacionespatentes@lloredacamacho.com			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
Estados Unidos de América	California	Santa Clara	1. 3491 Butcher Drive, Santa Clara, California 95051, Estados Unidos de América.
	New Jersey	Morris Plains	2. 33 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	Fremont	4. 3280 Wyndham Drive, Fremont, California 94536, Estados Unidos de América.
	California	San Carlos	5. 5 Pyxie Lane, San Carlos, California 94070, Estados Unidos de América.
	New Jersey	Wayne	6. 81 Agawam Drive, Wayne, New Jersey 07470, Estados Unidos de América.
	New Jersey	Verona	7. 11 Westover Road, Verona, New Jersey 07044, Estados Unidos de América.
	New Jersey	Clifton	8. 167 Knollwood Terrace, Clifton, New Jersey, Estados Unidos de América.
	New Jersey	Montclair	9. 16 Trinity Place #3, Montclair, New Jersey 07042, Estados Unidos de América.
	New Jersey	New Milford	10. 246 Linden Place, New Milford, New Jersey 07646, Estados Unidos de América.
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 América		US	61/486,809	11/05/17
2. Estados Unidos de América		US	61/635,470	12/04/19
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
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.				
☐ 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			
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.				
☐ 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			
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.				
☐ 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 Colciencias.	☐ 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	Nº 13-0098443	Fecha 01-10-2013	
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		Documentación Jurídica		
Solicitud Internacional en castellano				
1. ☒ Descripción N° de folios: 1&2		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.		
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 14		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.		

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS		
Dependencia: 2020	Fecha: 13 / 10 / 29 / AAAA MM DD	Recorrido: 3	
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐			
Radicator:		Planilla:	

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	13 - 256661 -	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
☒	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:
El CD ANEXO CONTIENE UN TOTAL DE 10 ARCHIVOS.
10 EN FORMATO P.D.F, LOS CUALES FUERON PROCESADOS,
UBICADO EN EL FOLIO 3.

Ce.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0098443
		Bogotá D.C., Octubre 01 de 2013 - 08:59:15

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	601682200	01/10/2013	14.295.000.00

*** 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
			<u>\$500.000.00</u>
			=====

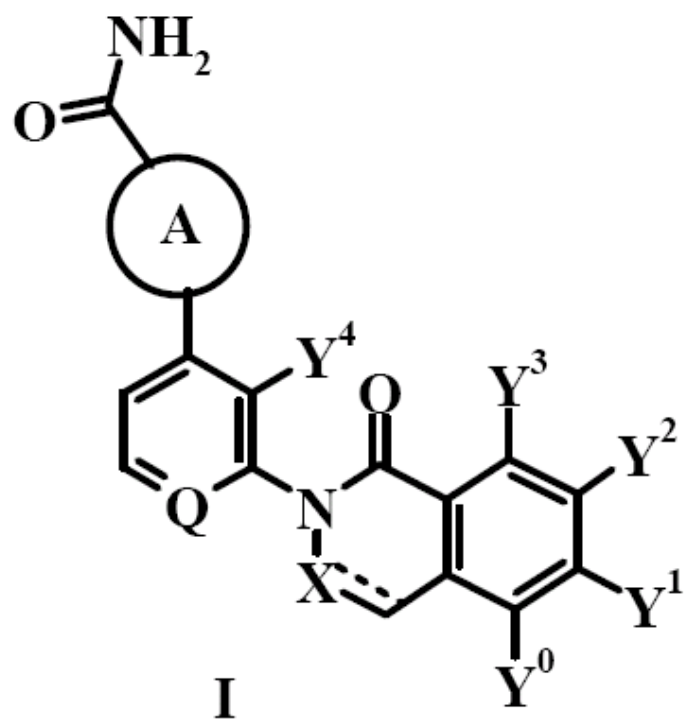
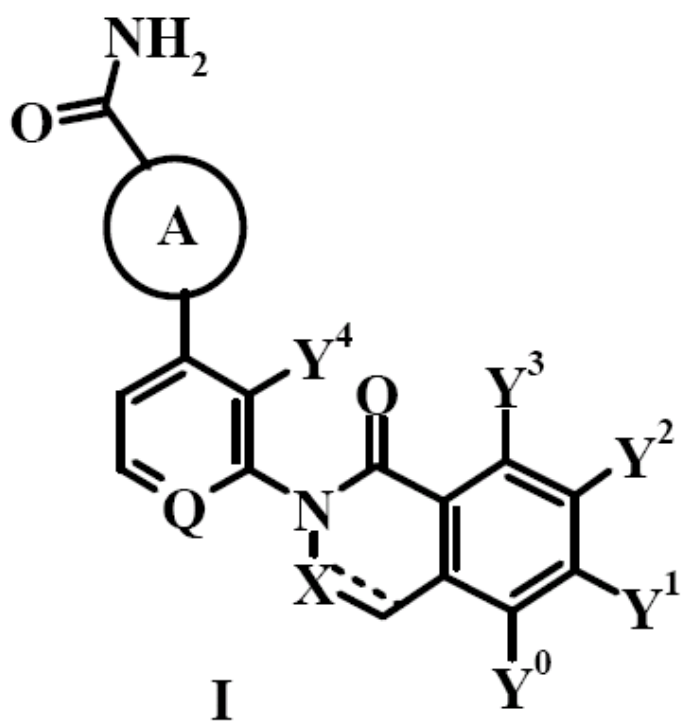
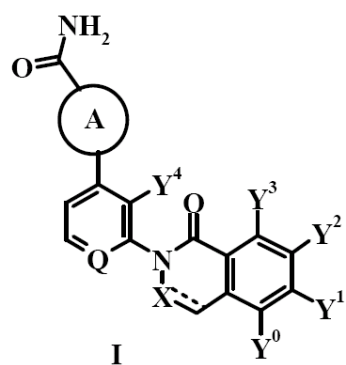
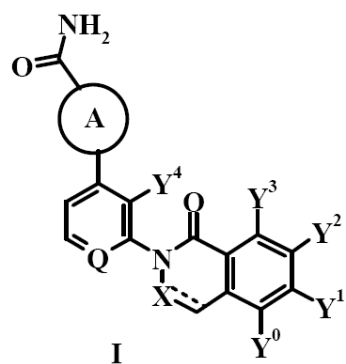
SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-256661- -00000-0000
Fecha: 2013-10-29 17:08:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 4



**MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES
PRESENTADAS EN FASE INTERNACIONAL
(INDICADAS EN EL REPORTE PRELIMINAR SOBRE
PATENTABILIDAD)**

5

Atentamente me permito informar a ese Despacho que el Capítulo Reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Interna-
10 cional fue modificado en dicha instancia bajo el Reporte Preliminar Internacional sobre Patentabilidad.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en
15 la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

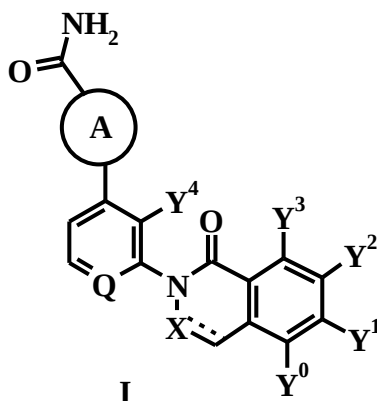
20

INHIBIDORES DE LA TIROSINA-QUINASA DE BRUTON

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

En esta solicitud se describen compuestos que se ajustan a la fórmula

5 genérica I:



- en la que todas las variables tienen los significados aquí descritos, e 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 una proliferación aberrante de las células B, por ejemplo la artritis reumatoide. Se describen también composiciones que contienen los compuestos de la fórmula I y por lo menos un vehículo, diluyente o excipiente.
- 15 **SECTOR:** Química farmacéutica. Compuestos químicos heterocíclicos que actúan como agentes antiinflamatorios en procesos provocados por la activación de las células B.

INHIBIDORES DE LA TIROSINA-QUINASA DE BRUTON

Ámbito de la invención

La presente solicitud se refiere al uso de nuevos compuestos, que inhiben
5 la Btk y son útiles para el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamato-
rias provocadas por la activación aberrante de las células B.

Antecedentes de la invención

Las proteína-quinasas constituyen uno de los grupos más grandes de en-
zimas humanas y regulan muchos procesos de señalización distintos mediante la
10 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-
dad anormal de las quinasas puede intervenir en un gran número de enfermeda-
15 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
modo, constituyen también una diana para el diseño de buenos fármacos. Ade-
20 más del tratamiento de procesos patológicos mediados por las quinasas, los inhi-
bidores 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.

Existen indicios suficientes para pensar que las células B desempeñan un
25 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 proteín-
5 terapia útil para las patologías mediadas por las células B, por ejemplo la produc-
ción 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 inmuno-
25 lógico 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.

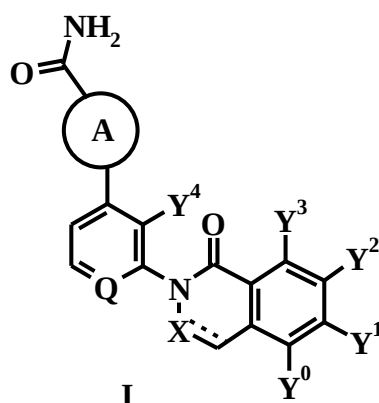
Se han obtenido también indicios del rol de la Btk en las enfermedades autoinmunes e inflamatorias en modelos de ratones deficientes en Btk. En los
5 modelos murinos preclínicos de lupus eritematoso sistémico (SLE), los ratones deficitarios de Btk presentan una mejora marcada en progreso de la enfermedad. 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
10 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 ma-
15 nifiesto 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 (Hor-
20 wood 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 leu-
25 cemias (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;

A es un heteroarilo de 5 eslabones o es un heteroarilo bicíclico de 5 ó 6 eslabones, en el que el CONH₂ está unido al heteroarilo de 5 eslabones, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno o más A';

10 A' es -NHR o R⁴;

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

R¹ es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo fusionado con un heterocicloalquilo, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno o más R^{1'} o R^{1''};

15 cada R^{1'} es con independencia halógeno, nitro, ciano, alquilo inferior-sulfonamido, -S(O)₂ u oxo;

cada R^{1''} es con independencia alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcoxi inferior, amino o amido, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno o más R^{1'''};

cada $R^{1''}$ es con independencia hidroxil, halógeno, amino, alquil-amino, dialquil-amino o heterocicloalquilo;

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

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

R^3 es H o R^4 ;

R^4 es alquilo inferior, haloalquilo inferior, alcoxi inferior, amino, (alquilo inferior)-amino, di(alquilo inferior)-amino, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquilo, cicloalquilo bicíclico, heterocicloalquilo bicíclico, espirocicloalquilo o espiro-heterocicloalquilo, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, halógeno, (alquilo inferior)-amino, di(alquilo inferior)-amino, hidroxil, hidroxil-alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro, amino, amido, acilo, ciano, oxo, guanidino, hidroxil-amino, carboxi, carbamóilo, carbamato, haloalcoxi inferior o haloalquilo inferior; dos grupos alquilo inferior juntos pueden formar un anillo;

10

15

Q es CH o N;

X es CH, N o $N(X')$;

20 X' es alquilo inferior;

Y^0 es H, halógeno o alquilo inferior;

Y^1 es Y^{1a} , Y^{1b} , Y^{1c} o Y^{1d} ;

Y^{1a} es H o halógeno;

Y^{1b} es alquilo inferior opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por haloalquilo inferior, halógeno, hidroxil, amino, ciano y alcoxi inferior;

25

Y^{1c} 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^{1d} es amino opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, alcoxi alquilo inferior o hidroxilo-alquilo inferior;

Y² es H, halógeno o alquilo inferior;

Y³ es H, halógeno, alquilo inferior, haloalquilo inferior, alcoxi inferior o hidroxialquilo inferior; e

Y⁴ es H, alquilo inferior o hidroxialquilo inferior;

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 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 menos 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 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
5 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
10 contexto de un compuesto o composición, el término “comprender” significa que el compuesto o composición incluye por lo menos las características o componentes mencionados, pero puede incluir también otras características o componentes adicionales.

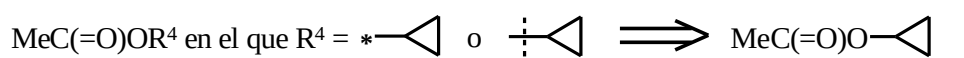
Tal como se emplea aquí, a menos que se indique explícitamente otra cosa, la conjunción “o” se emplea en el sentido “inclusivo” de “y/o” y no en el sentido
15 “exclusivo” de “el uno, o el otro”.

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
20 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
25 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 acontecimiento o circunstancia suceden y los casos en los que no sucede. Por ejemplo “opcionalmente sustituido” indica que el resto opcionalmente sustituido puede incorporar un hidrógeno o un sustituyente.

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.

5 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
10 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
15 y heterocíclico 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
20 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
25 (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 des-

criben los materiales y métodos preferidos. Los materiales, reactivos y similares que se mencionan en la descripción que sigue y en los ejemplos pueden adquirirse a proveedores comerciales, a menos que se indique otra cosa.

Las definiciones aquí descritas pueden completarse para formar combinaciones químicamente relevantes, por ejemplo “heteroalquilarilo”, “haloalquilheteroarilo”, “arilalquilheterociclilo”, “alquilcarbonilo”, “alcoxialquilo” y similares. Cuando el término “alquilo” se emplea como sufijo después de otro término, por ejemplo en “fenilalquilo” o “hidroxialquilo”, esto se efectúa para indicar un resto alquilo, ya definido antes, que está sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el otro grupo que se nombra específicamente. Así p.ej. “fenilalquilo” indica un resto alquilo que tiene uno o dos sustituyentes fenilo e incluye, por tanto, al bencilo, feniletilo y bifenilo. Un “alquilaminoalquilo” es un resto alquilo que tiene uno o dos sustituyentes alquilamino. “Hidroxialquilo” incluye al 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-(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 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 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 C_{1-6}

indica un resto -C(=O)R , que tiene 6 átomos de carbono. Tal como se emplea aquí, el término “arilcarbonilo” indica un grupo de la fórmula C(=O)R , en la que R es un resto arilo; tal como se emplea aquí, el término “benzoílo” indica un resto “arilcarbonilo”, en el que R es fenilo.

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

- 15 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 defi-
20 ne 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
25 que R' es opcionalmente un resto arilo o a heteroarilo.

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.

5 Tal como se emplea aquí, el término “alquilenilo” o “alquilenilo” indica un resto hidrocarburo saturado divalente lineal, de 1 a 10 átomos de carbono (p.ej., $(CH_2)_n$) 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 alquilenilo
10 no estarán unidas al mismo átomo. Los ejemplos de restos alquilenilo incluyen, pero no se limitan a: metileno, etileno, propileno, 2-metil-propileno, 1,1-dimetil-etileno, butileno, 2-etilbutileno.

Tal como se emplea aquí, el término “alcoxi” indica un resto -O-alquilo, en el que alquilo tiene el significado definido anteriormente, por ejemplo metoxi, etoxi,
15 n-propiloxi, i-propiloxi, n-butiloxi, i-butiloxi, t-butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, incluidos 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.

20 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
25 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 C_{1-3} 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 C_{3-7} ” 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 $-CO_2H$.

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 quí-

mica 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

5 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, 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

10 sustituyentes, con preferencia uno o dos, elegidos entre hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, tio, haloalcoxi inferior, alquiltio, halógeno, haloalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo y dialquilaminoalquilo, nitro, alcóxicarbonilo y carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, alquilcarbonilamino y arilcarbonilamino.

15 Los ejemplos de restos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a: quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzoxazol, bencisoxazol, benzotiazol, naftiridinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,6]naftiridinilo y bencisotiazol. Los restos bicíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos en ambos anillos; sin embargo, el punto de unión se halla en el anillo que contiene un heteroátomo.

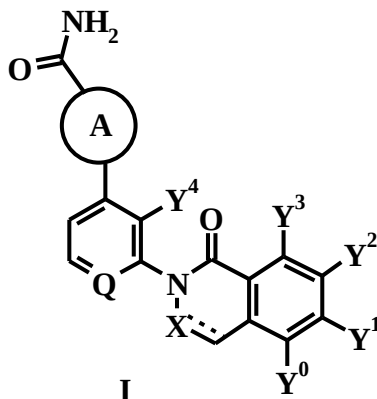
20 El término "heterociclilo", "heterocicloalquilo" o "heterociclo" se emplea aquí para indicar un resto cíclico saturado monovalente, que contiene uno o más anillos, con preferencia uno o dos anillos, incluidos los sistemas de anillo espirocíclicos, que contiene de tres a ocho átomos por anillos, e incorpora uno o más heteroátomos al anillo (elegidos entre N, O y S(O)₀₋₂), y que puede estar opcio-

25 nalmente sustituido con independencia por uno o más, con preferencia por uno o dos sustituyentes elegidos entre hidroxilo, oxo, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior,

haloalcoxi inferior, alquiltio, halógeno, haloalquilo inferior, hidroxialquilo, nitro, alcoxycarbonilo, 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 ejemplos de restos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a: morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, azetidini-
lo, pirrolidinilo, hexahidroazepinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, isoxazolidinilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, quinuclidi-
nilo e imidazolinilo y las formas iónicas de los mismos. Los ejemplos pueden ser
también bicíclicos, por ejemplo, 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano, 2,5-diaza-biciclo-
[2.2.2]octano u octahidro-pirazino[2,1-c][1,4]oxazina.

Inhibidores de la Btk

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I,



en la que:

--- es un enlace sencillo o doble;

A es un heteroarilo de 5 eslabones o es un heteroarilo bicíclico de 5 ó 6 eslabones, en el que el CONH₂ está unido al heteroarilo de 5 eslabones, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno o más A';

A' es -NHR o R⁴;

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

R^1 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo fusionado con un heterocicloalquilo, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno o más $R^{1'}$ o $R^{1''}$;

5 cada $R^{1'}$ es con independencia halógeno, nitro, ciano, alquilo inferior-sulfonamido, $-S(O)_2$ u oxo;

cada $R^{1''}$ es con independencia alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcoxi inferior, amino o amido, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno o más $R^{1'''}$;

10 cada $R^{1'''}$ es con independencia hidroxil, halógeno, amino, alquil-amino, dialquil-amino o heterocicloalquilo;

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

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

15 R^3 es H o R^4 ;

R^4 es alquilo inferior, haloalquilo inferior, alcoxi inferior, amino, (alquilo inferior)-amino, di(alquilo inferior)-amino, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquilo, cicloalquilo bicíclico, heterocicloalquilo bicíclico, espirocicloalquilo o espiroheterocicloalquilo, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, halógeno, (alquilo inferior)-amino, di(alquilo inferior)-amino, hidroxil, hidroxil-alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro, amino, amido, acilo, ciano, oxo, guanidino, hidroxil-amino, carboxi, carbamóilo, carbamato, haloalcoxi inferior o haloalquilo inferior; dos grupos alquilo inferior
20
25 juntos pueden formar un anillo;

- Q es CH o N;
- X es CH, N o N(X');
- X' es alquilo inferior;
- Y^0 es H, halógeno o alquilo inferior;
- 5 Y^1 es Y^{1a} , Y^{1b} , Y^{1c} o Y^{1d} ;
- Y^{1a} es H o halógeno;
- Y^{1b} es alquilo inferior opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por haloalquilo inferior, halógeno, hidroxilo, amino, ciano y alcoxi inferior;
- 10 Y^{1c} 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^{1d} es amino opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, alcoxi alquilo inferior o hidroxilo-alquilo inferior;
- 15 Y^2 es H, halógeno o alquilo inferior;
- Y^3 es H, halógeno, alquilo inferior, haloalquilo inferior, alcoxi inferior o hidroxilo-alquilo inferior; e
- Y^4 es H, alquilo inferior o hidroxialquilo inferior;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 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 Q es CH.
- La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que Y^1 es Y^{1a} .
- La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que Y^{1a} es H.
- La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que Y^1 es al-
- 25 quilo inferior o cicloalquilo inferior.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que Y^1 es tert-butilo, iso-propilo, ciclopropilo o isopropilnitrilo.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que Y^1 s tert-butilo.

5 La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que X es N e Y^1 es tert-butilo o ciclopropilo.

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

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

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

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que Y^0 es H, Y^2 es H, Y^3 es F o H e Y^4 es hidroximetilo.

15 La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que Q es CH, X es N y $\overset{\cdot\cdot\cdot}{\text{---}}$ es un doble enlace.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que A es furanilo, imidazolilo, tiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, fenilo, indolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo u oxazolilo.

20 La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que Y^1 es tert-butilo o ciclopropilo.

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 Y^3 es H o F y X es N.

25 La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que Y^3 es H o F e Y^1 es tert-butilo o ciclopropilo.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que Y^3 es H o F, X es N e Y^1 es tert-butilo o ciclopropilo.

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

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

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que A es furanilo opcionalmente sustituido por uno o más A'.

10 La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que Y^3 es H o F, X es N e Y^1 es tert-butilo o ciclopropilo y A es furanilo opcionalmente sustituido por uno o más A'.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que A es imidazolilo opcionalmente sustituido por uno o más A'.

15 La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que Y^3 es H o F, X es N e Y^1 es tert-butilo o ciclopropilo y A es imidazolilo opcionalmente sustituido por uno o más A'.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que A es tiazolilo opcionalmente sustituido por uno o más A'.

20 La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que Y^3 es H o F, X es N e Y^1 es tert-butilo o iso-propilo y A es tiazolilo opcionalmente sustituido por uno o más A'.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que A es pirrolilo opcionalmente sustituido por uno o más A'.

25 La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que Y^3 es H o F, X es N e Y^1 es tert-butilo o iso-propilo y A es pirrolilo opcionalmente sustituido por uno o más A'.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que A es pirazolilo opcionalmente sustituido por uno o más A'.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que Y³ es H o F, X es N e Y¹ es tert-butilo o iso-propilo y A es pirazolilo opcionalmente sustituido
5 por uno o más A'.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que A es fenilo opcionalmente sustituido por uno o más A'.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que Y³ es H o F, X es N e Y¹ es tert-butilo o iso-propilo y A fenilo opcionalmente sustituido por
10 uno o más A'.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que A es indolilo opcionalmente sustituido por uno o más A'.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que Y³ es H o F, X es N e Y¹ es tert-butilo o iso-propilo y A es indolilo opcionalmente sustituido
15 por uno o más A'.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que A es pirrolo[2,3-b]piridinilo opcionalmente sustituido por uno o más A'.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que Y³ es H o F, X es N e Y¹ es tert-butilo o iso-propilo y A es pirrolo[2,3-b]piridinilo opcional-
20 mente sustituido por uno o más A'.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que A es oxazolilo opcionalmente sustituido por uno o más A'.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que Y³ es H o F, X es N e Y¹ es tert-butilo o iso-propilo y A es oxazolilo opcionalmente sustituido
25 por uno o más A'.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que Y³ es hidroximetilo.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que Y³ es hidroximetilo, X es N e Y¹ es tert-butilo o iso-propilo.

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

amida del ácido 4-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico;

10 amida del ácido 2-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-tiazol-4-carboxílico;

amida del ácido 4-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirrol-2-carboxílico;

amida del ácido 4-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;

15 amida del ácido 5-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;

amida del ácido 2-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-4-metil-oxazol-5-carboxílico;

20 amida del ácido 2-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-tiazol-4-carboxílico;

amida del ácido 4-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico;

amida del ácido 4-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;

25 amida del ácido 5-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-furano-2-carboxílico;

- amida del ácido 4-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-
furano-2-carboxílico;
- amida del ácido 4-[3-(6-tert-butil-8-hidroximetil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-
hidroximetil-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 5 amida del ácido 4-[3-(6-ciclopropil-8-fluor-1-oxo-1H-iso-quinolin-2-il)-2-
hidroximetil-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;
- amida del ácido 4-[3-(6-tert-butil-3-metil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-ftalazin-2-il)-2-
hidroximetil-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;
- amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-
10 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxílico;
- amida del ácido 4-[2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-3-hidroximetil-
piridin-4-il]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;
- amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-
1H-indol-3-carboxílico;
- 15 amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-
indol-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-[4-
(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-
20 3-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-fenil]-3-[4-
(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-
3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenilamino]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 25 amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-
3-(5-cloro-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;

- amida del ácido 3-[5-(2-azetidin-1-il-1,1-dimetil-etoxi)-piridin-2-ilamino]-1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-
- 5 carboxílico;
- amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(4-metanosulfonil-fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 10 amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-fluor-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 15 amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il-amino)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-trifluormetil-piridin-2-il-amino)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 20 amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-metil-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-
- 25 fluor-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;

- amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-metil-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 5 amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-metanosulfonil-piridin-2-il-amino)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-ciano-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirazol-3-carboxílico;
- 10 amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 7-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carboxílico;
- 15 amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-morfolin-4-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-(6-etoxi-piridin-3-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carboxílico;
- 20 amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-(2-fluor-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-(2-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carboxílico;
- 25 amida del ácido 6-bromo-1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carboxílico;

- amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-(1,2-dihidroxi-etil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxílico;
- 5 amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-(2-dimetilamino-etilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxílico;
- amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-dimetilaminometil-1H-pirrolo-[2,3-b]piridina-3-carboxílico;
- amida del ácido 3-(4-acetil-fenilamino)-1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 10 amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-dimetilaminometil-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico; y
- 15 amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico.

La solicitud proporciona el uso del compuesto de la fórmula I como sustancia terapéuticamente activa.

- La solicitud proporciona el uso del compuesto de la fórmula I para tratar
- 20 un estado patológico inflamatorio y/o autoinmune.

La solicitud proporciona el uso del compuesto de la fórmula I para tratar un estado patológico inflamatorio.

La solicitud proporciona el uso del compuesto de la fórmula I para tratar la artritis reumatoide o el asma.

La solicitud proporciona el compuesto de la fórmula I el uso del compuesto de la fórmula I para el uso en el tratamiento de un estado patológico inflamatorio y/o autoinmune.

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

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

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 un estado patológico inflamatorio, 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 administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de la fórmula I.

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

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

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

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

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

Compuestos y obtención

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. 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 discrepancia entre la estructura representada y el nombre atribuido a la misma, entonces deberá darse prioridad a la estructura representada. Además, si la estereoquímica de una estructura o porción de una estructura no se indica, p.ej. con líneas de trazo continuo o discontinuo, entonces la estructura o porción de la estructura deberá interpretarse que abarca a todos los estereoisómeros de la misma.

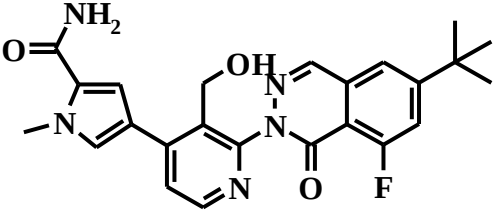
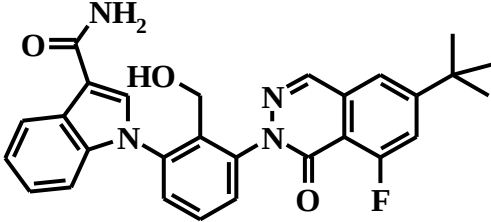
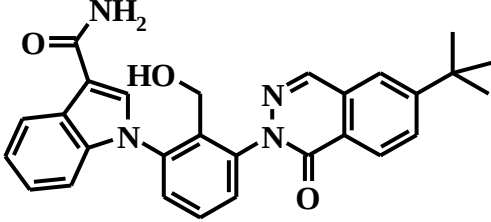
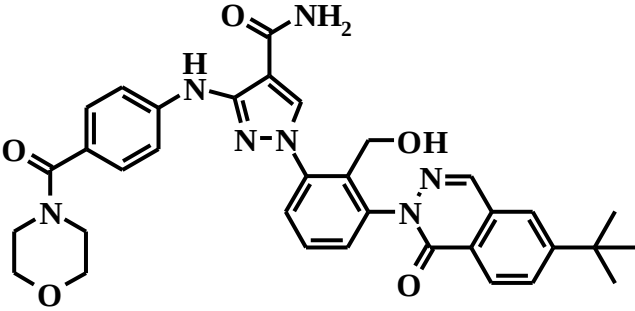
En la tabla I se recogen ejemplos de compuestos de piridazinona que se ajustan a la fórmula genérica I.

Tabla I

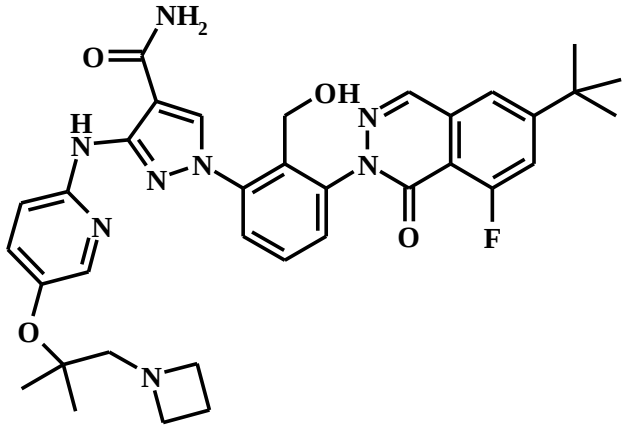
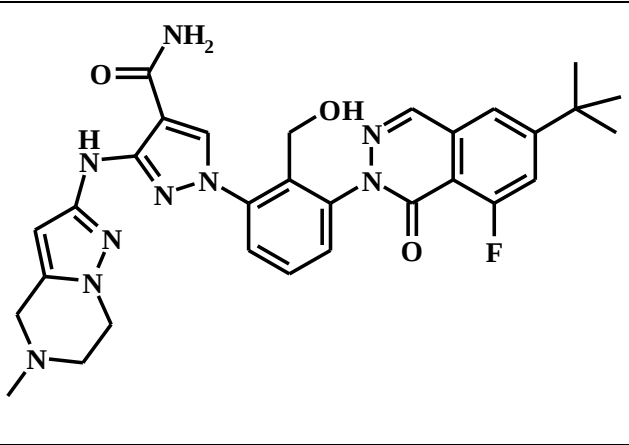
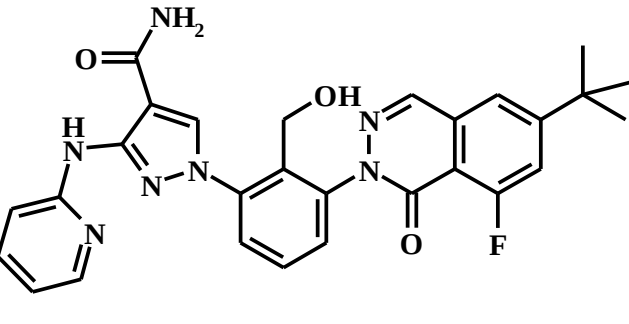
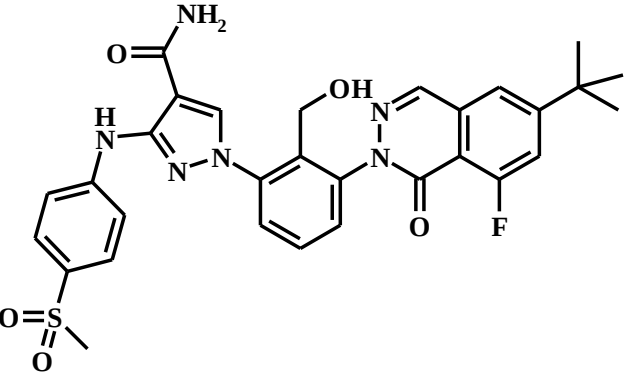
comp.	nomenclatura	estructura
I-1	amida del ácido 4-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico	
I-2	amida del ácido 2-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-tiazol-4-carboxílico	
I-3	amida del ácido 4-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-1H-pirrol-2-carboxílico	
I-4	amida del ácido 4-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico	
I-5	amida del ácido 5-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico	

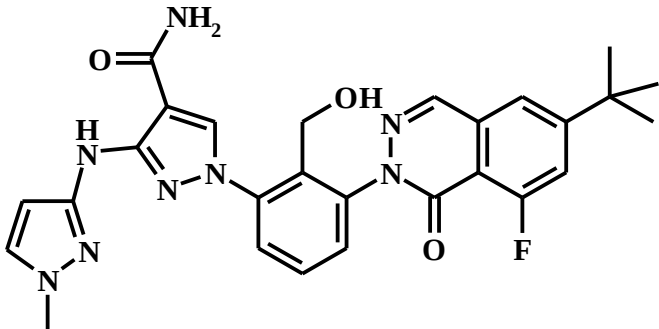
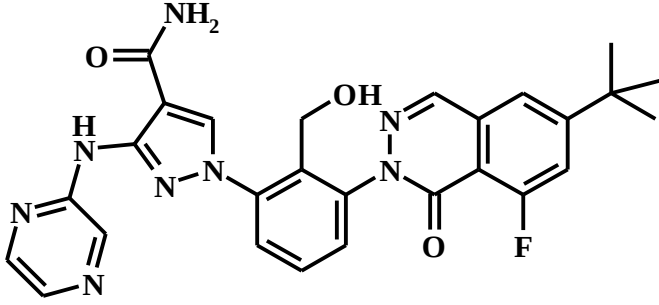
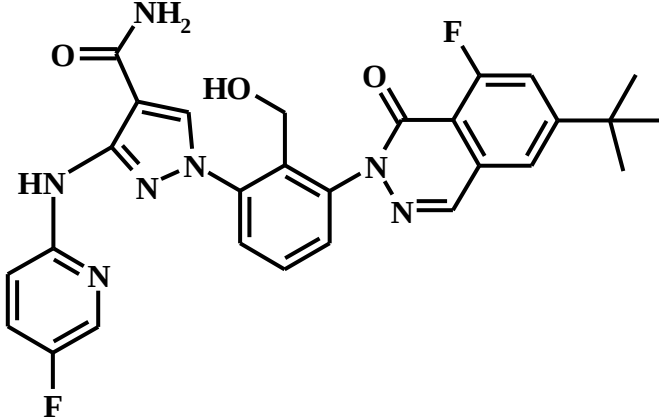
comp.	nomenclatura	estructura
I-6	amida del ácido 2-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-4-metil-oxazol-5-carboxílico	
I-7	amida del ácido 2-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-tiazol-4-carboxílico	
I-8	amida del ácido 4-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico	
I-9	amida del ácido 4-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico	
I-10	amida del ácido 5-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-furano-2-carboxílico	

comp.	nomenclatura	estructura
I-11	amida del ácido 4-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-furano-2-carboxílico	
I-12	amida del ácido 4-[3-(6-tert-butil-8-hidroximetil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico	
I-13	amida del ácido 4-[3-(6-ciclopropil-8-fluor-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico	
I-14	amida del ácido 4-[3-(6-tert-butil-3-metil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico	
I-15	amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxílico	

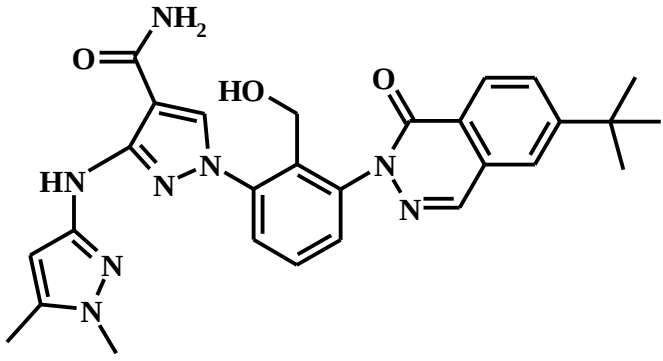
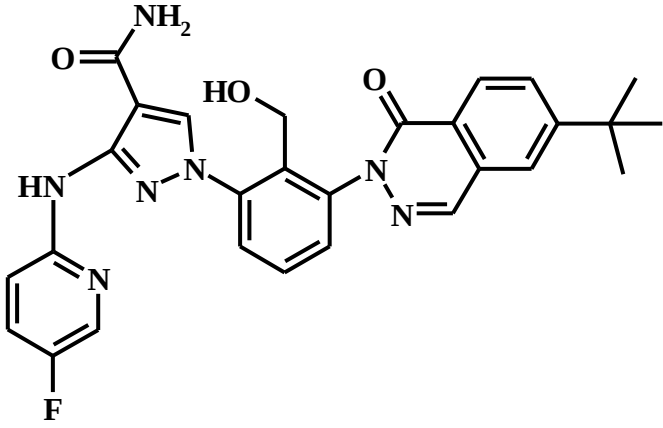
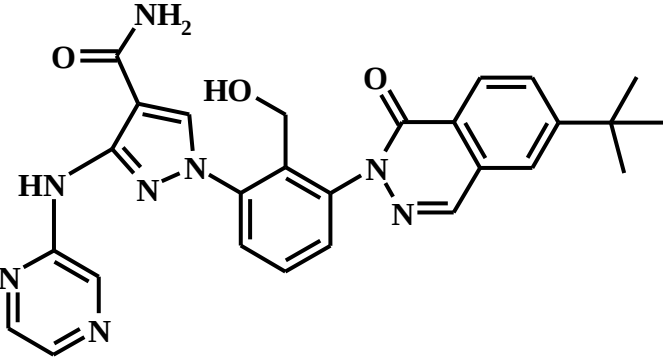
comp.	nomenclatura	estructura
I-16	amida del ácido 4-[2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-3-hidroximetil-piridin-4-il]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico	
I-17	amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-indol-3-carboxílico	
I-18	amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-indol-3-carboxílico	
I-19	amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-1H-pirazol-4-carboxílico	

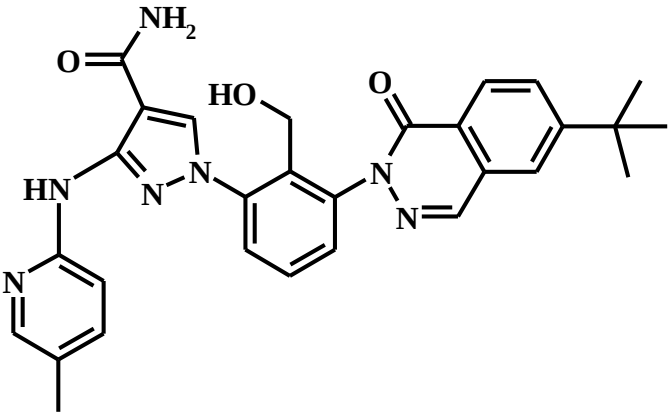
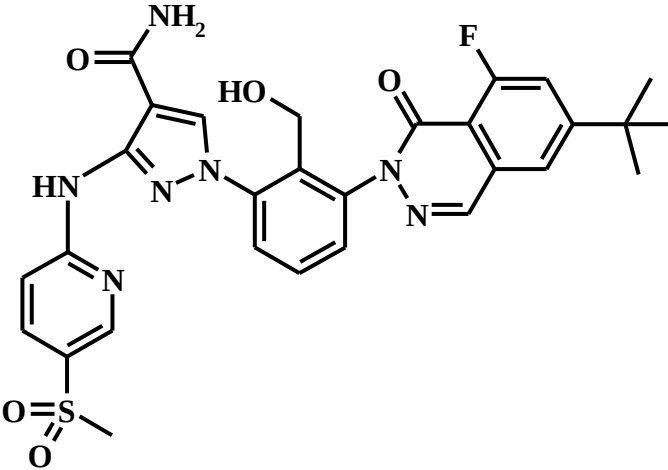
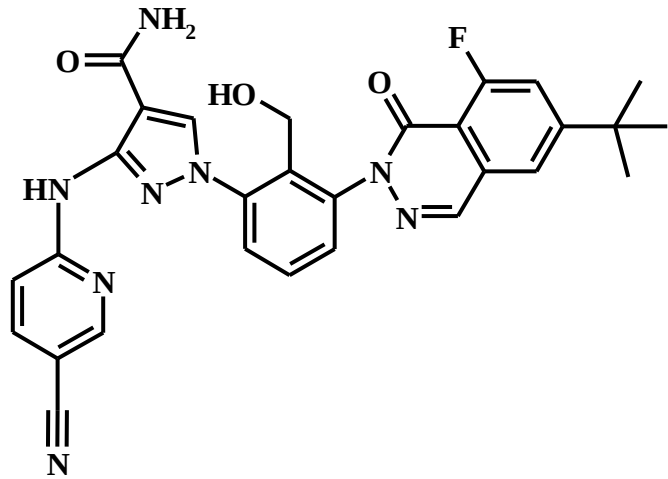
comp.	nomenclatura	estructura
I-20	amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-1H-pirazol-4-carboxílico	
I-21	amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-fenil]-3-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-1H-pirazol-4-carboxílico	
I-22	amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenilamino]-1H-pirazol-4-carboxílico	
I-23	amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-cloro-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico	

comp.	nomenclatura	estructura
I-24	amida del ácido 3-[5-(2-azetidin-1-il-1,1-dimetiletoxi)-piridin-2-ilamino]-1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico	
I-25	amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico	
I-26	amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico	
I-27	amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(4-metanosulfonil-fenil-amino)-1H-pirazol-4-carboxílico	

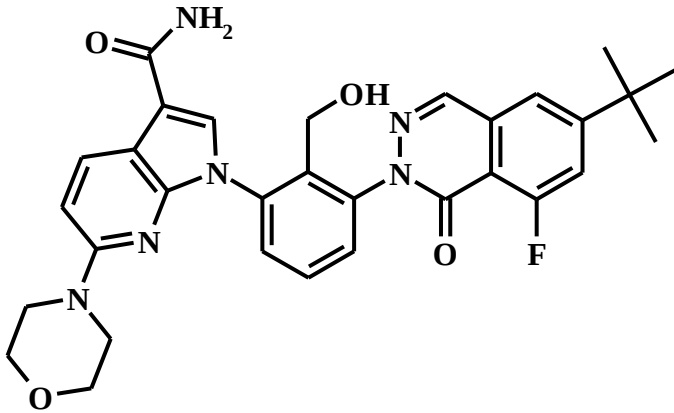
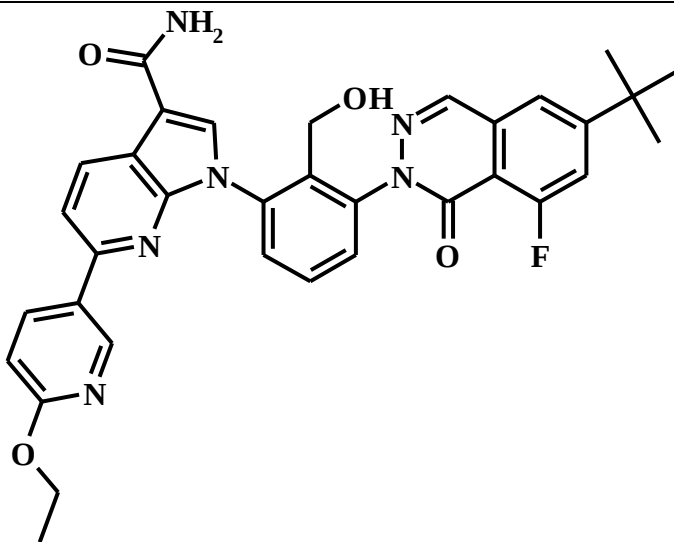
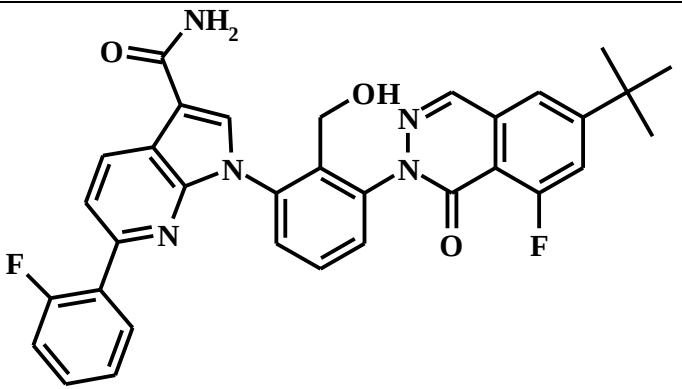
comp.	nomenclatura	estructura
I-28	amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(1-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-1H-pirazol-4-carboxílico	
I-29	amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico	
I-30	amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-fluor-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico	

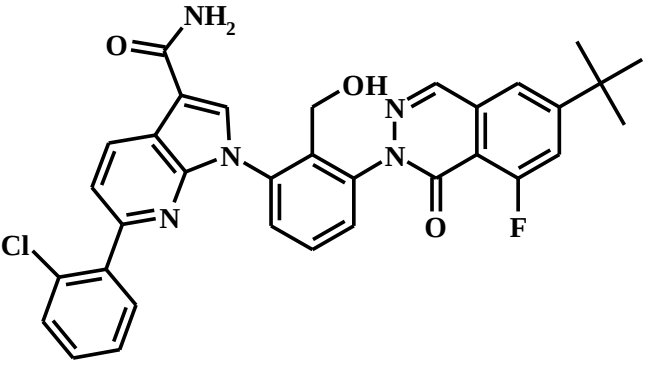
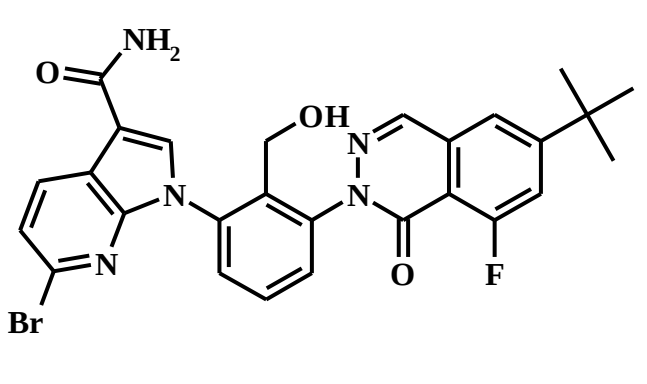
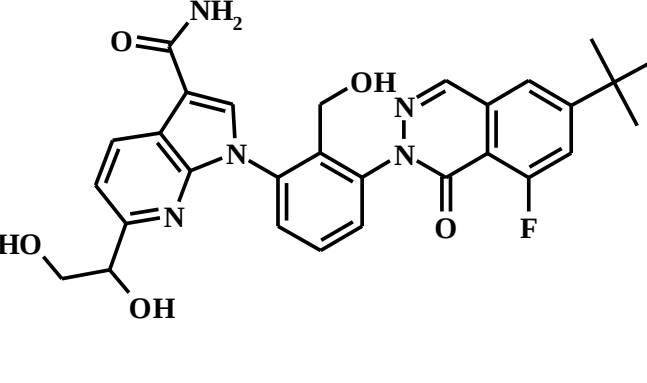
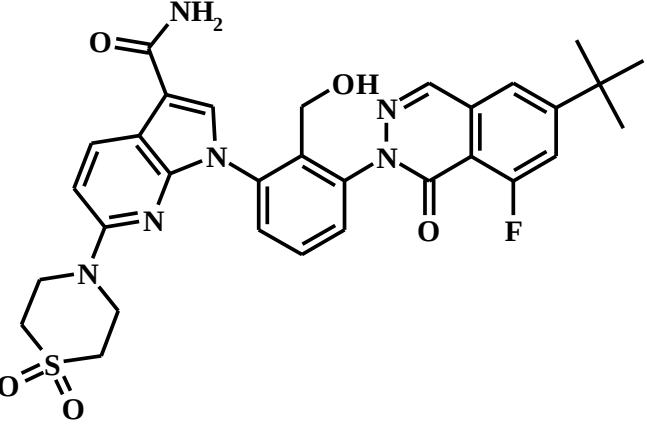
comp.	nomenclatura	estructura
I-31	amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico	
I-32	amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-trifluorometil-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico	
I-33	amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-metil-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico	

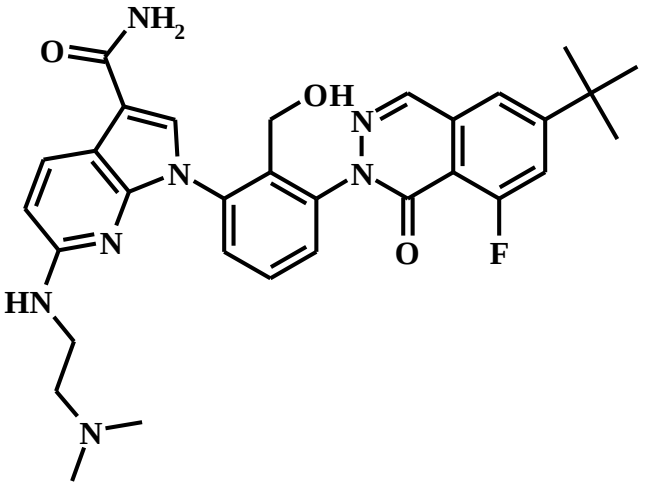
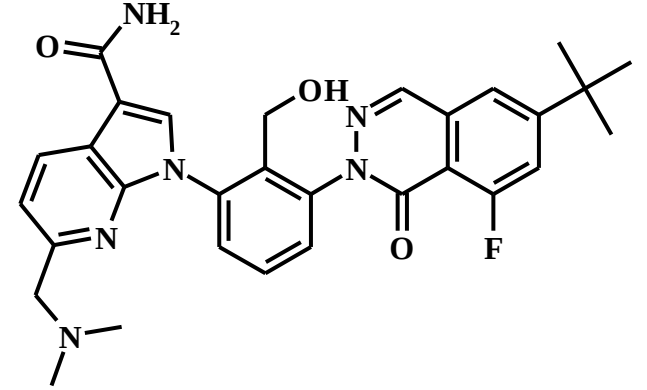
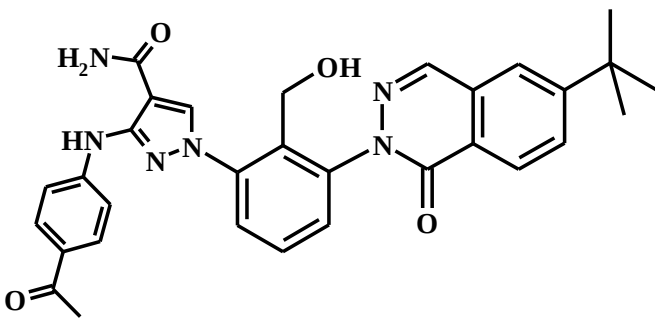
comp.	nomenclatura	estructura
I-34	amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il-amino)-1H-pirazol-4-carboxílico	
I-35	amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-3-(5-fluor-piridin-2-il-amino)-1H-pirazol-4-carboxílico	
I-36	amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-3-(pirazin-2-il-amino)-1H-pirazol-4-carboxílico	

comp.	nomenclatura	estructura
I-37	amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-3-(5-metil-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico	
I-38	amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-metanosulfonil-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico	
I-39	amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-ciano-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico	

comp.	nomenclatura	estructura
I-40	amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirazol-3-carboxílico	
I-41	amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico	
I-42	amida del ácido 7-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-5-carboxílico	
I-43	amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-pirrólo[2,3-b]piridina-3-carboxílico	

comp.	nomenclatura	estructura
I-44	amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-morfolin-4-il-1H-pirrolo-[2,3-b]piridina-3-carboxílico	
I-45	amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-(6-etoxi-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxílico	
I-46	amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-(2-fluor-fenil)-1H-pirrolo-[2,3-b]piridina-3-carboxílico	

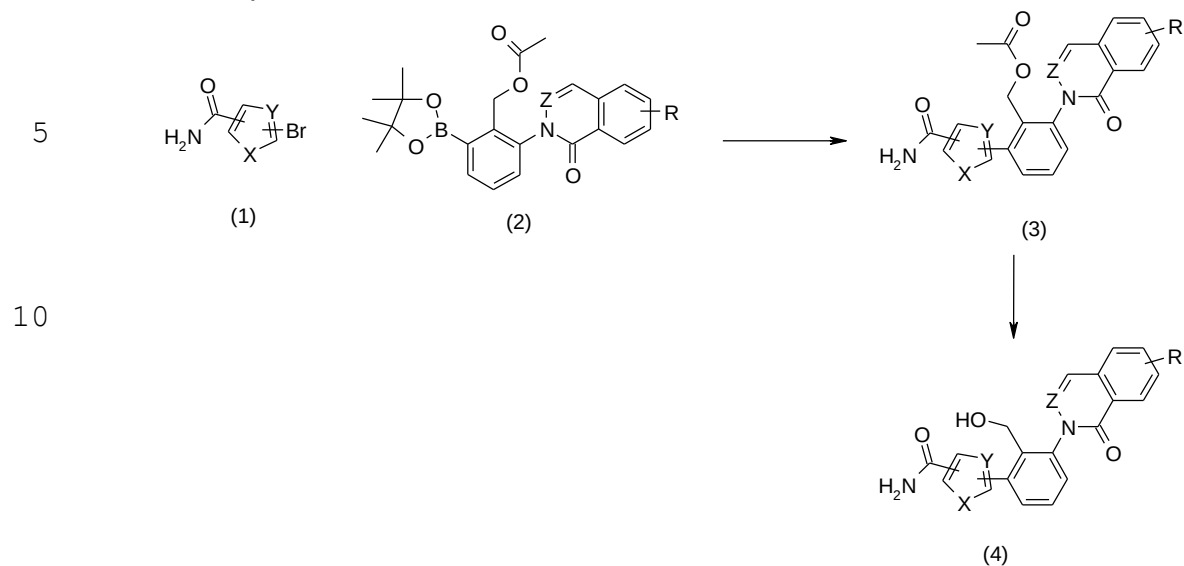
comp.	nomenclatura	estructura
I-47	amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-(2-cloro-fenil)-1H-pirrolo-[2,3-b]piridina-3-carboxílico	
I-48	amida del ácido 6-bromo-1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxílico	
I-49	amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-(1,2-dihidroxi-etil)-1H-pirrolo-[2,3-b]piridina-3-carboxílico	
I-50	amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-(1,1-dioxo-1λ ⁶ -tiomorfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carboxílico	

comp.	nomenclatura	estructura
I-51	amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-(2-dimetilamino-etilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxílico	
I-52	amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-dimetilaminometil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxílico	
I-53	amida del ácido 3-(4-acetil-fenilamino)-1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico	

comp.	nomenclatura	estructura
I-54	amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-3-(piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico	
I-55	amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-3-(5-dimetil-aminometil-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico	
I-56	amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico	

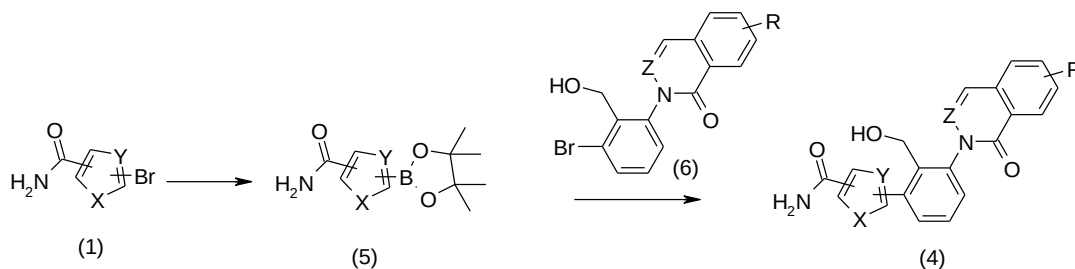
Síntesis: esquemas generales de síntesis

Esquema 1



Tal como se describe en el esquema 1, la carboxamida heterocíclico-aromática de cinco eslabones, sustituida por bromo (1) puede obtenerse a partir del éster o ácido carboxílico correspondiente por formación de amida con amoníaco. En la estructura (1), X puede ser NH, NR, O o S, en el que R puede ser alquilo inferior, por ejemplo un resto metilo. En la estructura (1), Y puede ser CH o carbono sustituido por alquilo inferior, por ejemplo un resto metilo o un átomo de nitrógeno. En la estructura (2), Z puede ser nitrógeno o CH y R puede estar mono- o di-sustituido. Los sustituyentes pueden ser flúor, cloro, restos alquilo, alquilo sustituido o alquilo cíclico. La obtención del compuesto (2) se ha descrito en la bibliografía técnica (US 2010/0222325). En condiciones de condensación catalizada con paladio (US 2010/0222325), la condensación del compuesto (1) con el (2) puede proporcionar el compuesto (3), que puede hidrolizarse para generar el compuesto deseado (4).

Esquema 2



20

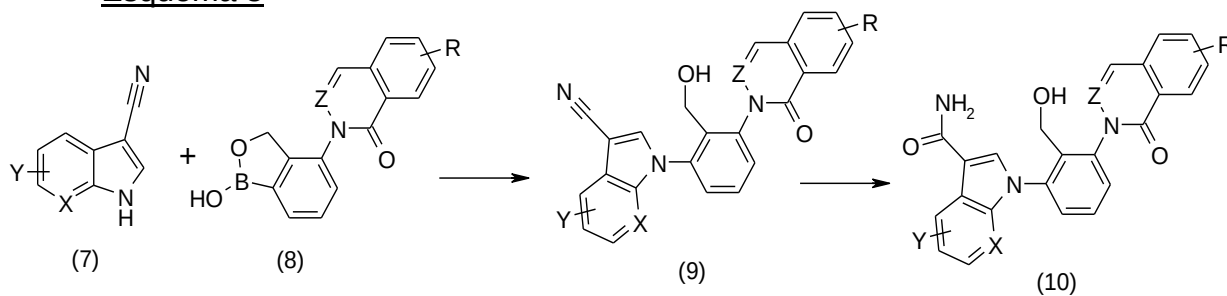
Como alternativa, la carboxamida de 5 eslabones (4) puede obtenerse con arreglo al esquema (2). La carboxamida heterocíclico-aromática de cinco eslabones, sustituida por bromo (1) puede obtenerse a partir del éster o ácido carboxílico correspondiente por formación de amida con amoníaco. En la estructu-

25

ra (1), X puede ser NH, NR, O o S, en el que R puede ser alquilo inferior, por ejemplo un resto metilo. En la estructura (1), Y puede ser CH o carbono sustituido por alquilo inferior, por ejemplo un resto metilo o un átomo de nitrógeno. La carboxamida heterocíclico-aromática de cinco eslabones, sustituida por bromo (1) puede convertirse en el correspondiente pinacolatoborato (5) por reacción con bis-pinacolatoborano en condiciones de formación de aril-borato catalizada con paladio (US 2010/0222325). En la estructura (6), Z puede ser nitrógeno o CH y R puede estar mono- o disustituido. Los sustituyentes pueden ser flúor, cloro, restos alquilo, alquilo sustituido o alquilo cíclico. La obtención del compuesto (6) se describe en el esquema 9. El bromuro de arilo (6) puede condensarse con un borato heteroaromático de 5 eslabones (5) en condiciones de condensación catalizada con paladio (US 2010/0222325), obteniéndose el compuesto deseado (4).

15

Esquema 3



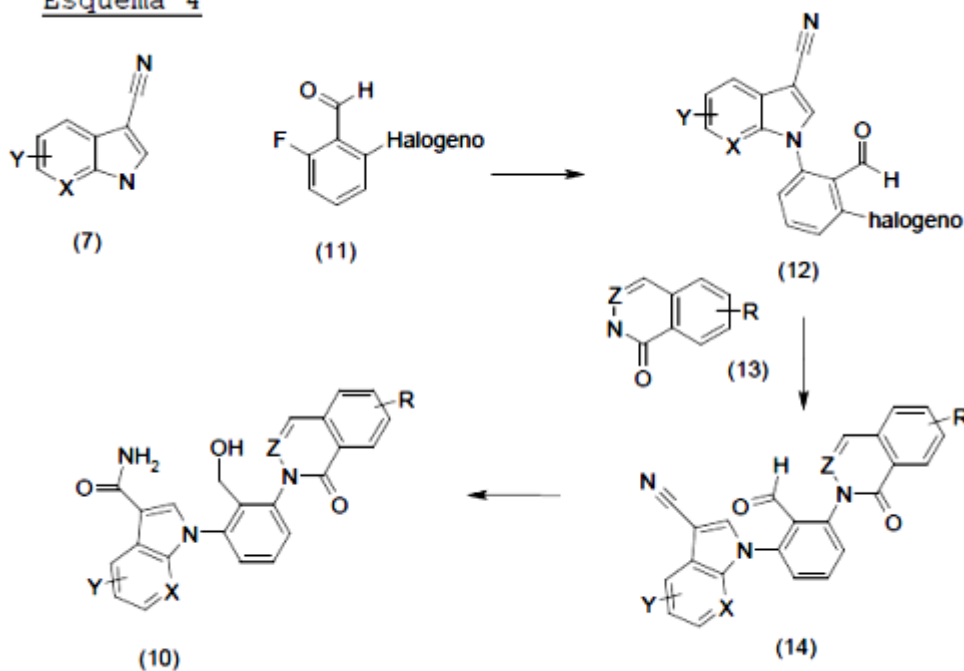
20

La carboxamida heterocíclica de 5 eslabones puede fusionarse con un anillo aromático para formar una carboxamida heteroaromática bicíclica tal como se representa en el esquema 3. Los derivados de indol o aza-indol (7) pueden condensarse con un ácido aril-borónico (8) en condiciones de condensación catalizada con paladio, formándose un indol o aza-indol sustituido por arilo (9) en con-

25

diciones similares a las descritas en la bibliografía técnica (Tetrahedron Letters 50, 15-18, 2009). La obtención del ácido aril-borónico (8) se describe en el esquema 9. En la estructura (7), X puede ser CH o nitrógeno e Y puede ser alquilo, alquilo sustituido por heteroátomos o heterociclos. En la estructura (8), R puede estar mono- o di-sustituido. El sustituyente puede ser flúor, cloro, restos alquilo, alquilo sustituido o alquilo cíclico. En la estructura (8), Z puede ser nitrógeno o CH. La hidrólisis del grupo ciano del compuesto (9) puede realizarse en condiciones neutras, en presencia de un catalizador de platino (Journal of Organic Chemistry 69, 2327-2331, 2004), obteniéndose la carboxamida correspondiente (10).

Esquema 4



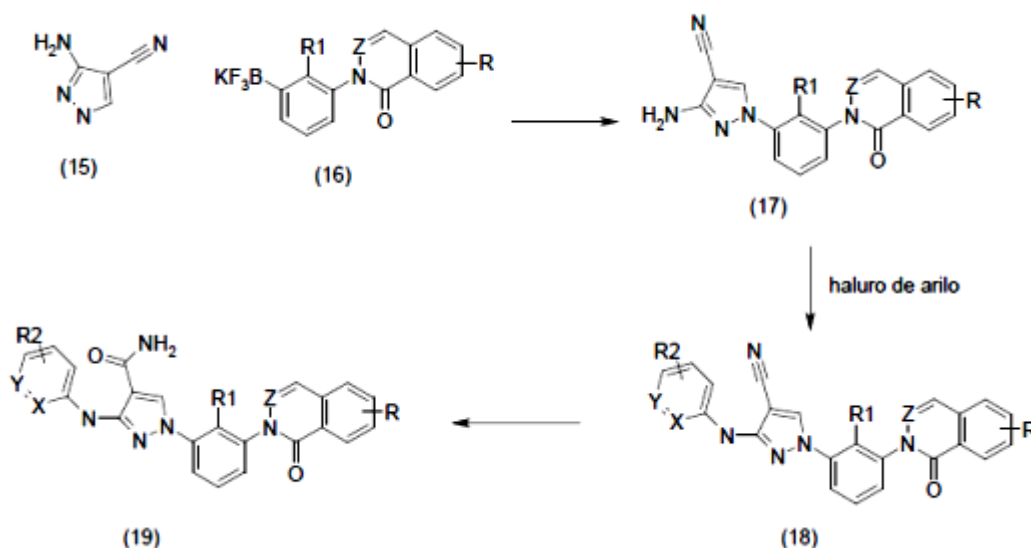
Como alternativa, la carboxamida (10) puede obtenerse con arreglo al esquema 4. En la estructura (7), X puede ser CH o nitrógeno e Y puede ser alquilo, alquilo sustituido por heteroátomos o heterociclos. En condiciones básicas, por

ejemplo tert-butoxido potásico, el compuesto (7) puede reaccionar con un fluoruro de arilo (11) por una reacción de sustitución nucleófila aromática, formándose el compuesto (12), el halógeno del compuesto (11) puede ser un átomo de bromo o yodo. Por tratamiento del compuesto (12) con el (13) en presencia de yoduro de
5 cobre (US 2010/0222325) se puede obtener el compuesto (14). La obtención del compuesto (13) se ha descrito en la bibliografía técnica (US 2010/0222325), en el que R puede estar mono- o disustituido. El sustituyente puede ser flúor, cloro, restos alquilo, alquilo sustituido o alquilo cíclico. En la estructura (13), Z puede ser nitrógeno o CH. El grupo aldehído del compuesto (14) puede reducirse a alcohol
10 empleando un reactivo reductor, por ejemplo borhidruro sódico. La hidrólisis del grupo ciano del compuesto (14) puede realizarse en condiciones neutras, en presencia de un catalizador de platino (Journal of Organic Chemistry 69, 2327-2331, 2004), obteniéndose la carboxamida correspondiente (10).

15

Esquema 5

20



25

En cuanto a los compuestos, en los que la carboxamida heteroaromática de 5 eslabones es una aminopirazol-carboxamida, la obtención se describe en el

esquema 5. Puede hacerse reaccionar el aminopirazol-nitrilo (15), que es un producto comercial, con una sal trifluorborato potásico (16) en presencia de acetato de cobre, formándose el compuesto (17). En cuanto a la mezcla de regioisómeros de la N-arilación durante la conversión del compuesto (15) en el (17), el compuesto deseado (17) puede separarse por cromatografía de fluidos supercríticos (SFC). En la estructura (16), R1 puede ser hidrógeno, grupos alquilo o acetoxi. En la estructura (16), R puede estar mono- o disustituido. El sustituyente puede ser flúor, cloro, restos alquilo, alquilo sustituido o alquilo cíclico y Z puede ser nitrógeno o carbono. La obtención del compuesto (16) se describe en el esquema 10.

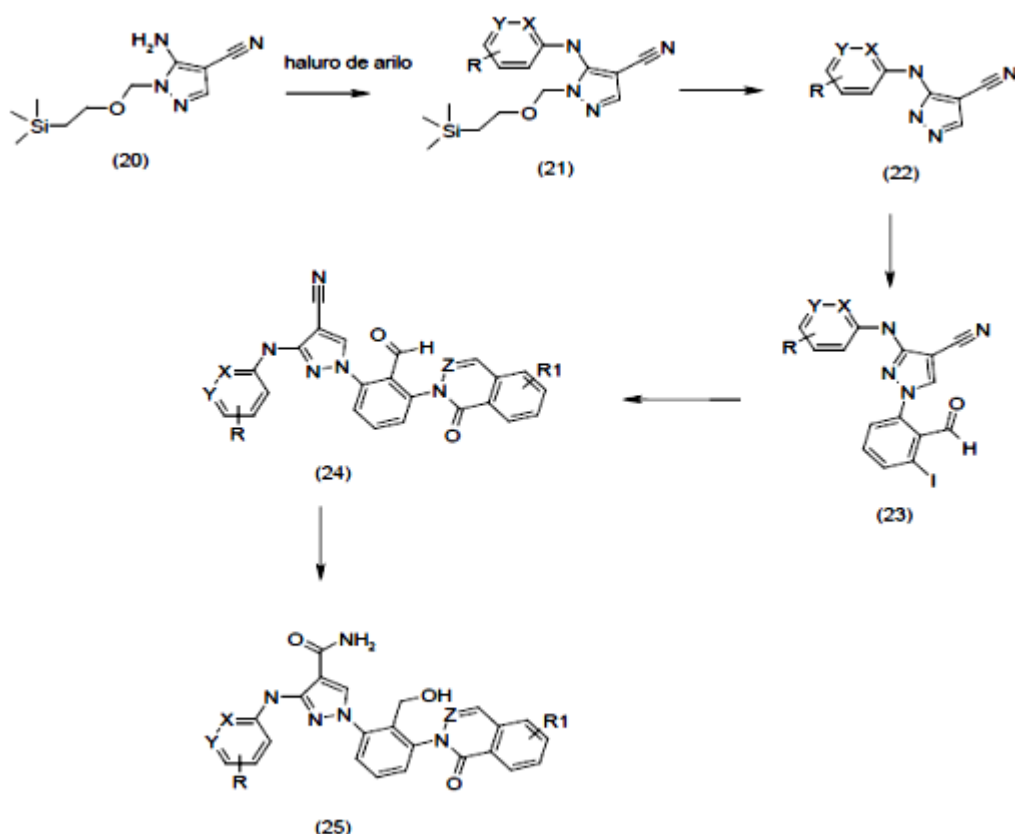
10 Por reacción de N-arilación del compuesto (17) con un haluro de arilo, por ejemplo un bromuro de arilo, catalizada con paladio, se puede obtener el compuesto (18), en el que, X e Y pueden ser CH o uno de X e Y puede ser nitrógeno. El grupo R2 del haluro de arilo puede ser un grupo dialquilaminocarbonilo, aminoalquilo, heteroalquilo cíclico, metilsulfonilo, alquilo mono- o di-sustituido por hidroxilo. El reactivo

15 haluro de arilo para la conversión del compuesto (17) en el (18) no se limite a un haluro de arilo de 6 eslabones, sino que puede ser un haluro aromático de 5 eslabones o un haluro aromático de 5 eslabones fusionado con un heterociclo. Por hidrólisis del grupo ciano del compuesto (18) se puede obtener la carboxamida deseada (19).

20

25

Esquema 6

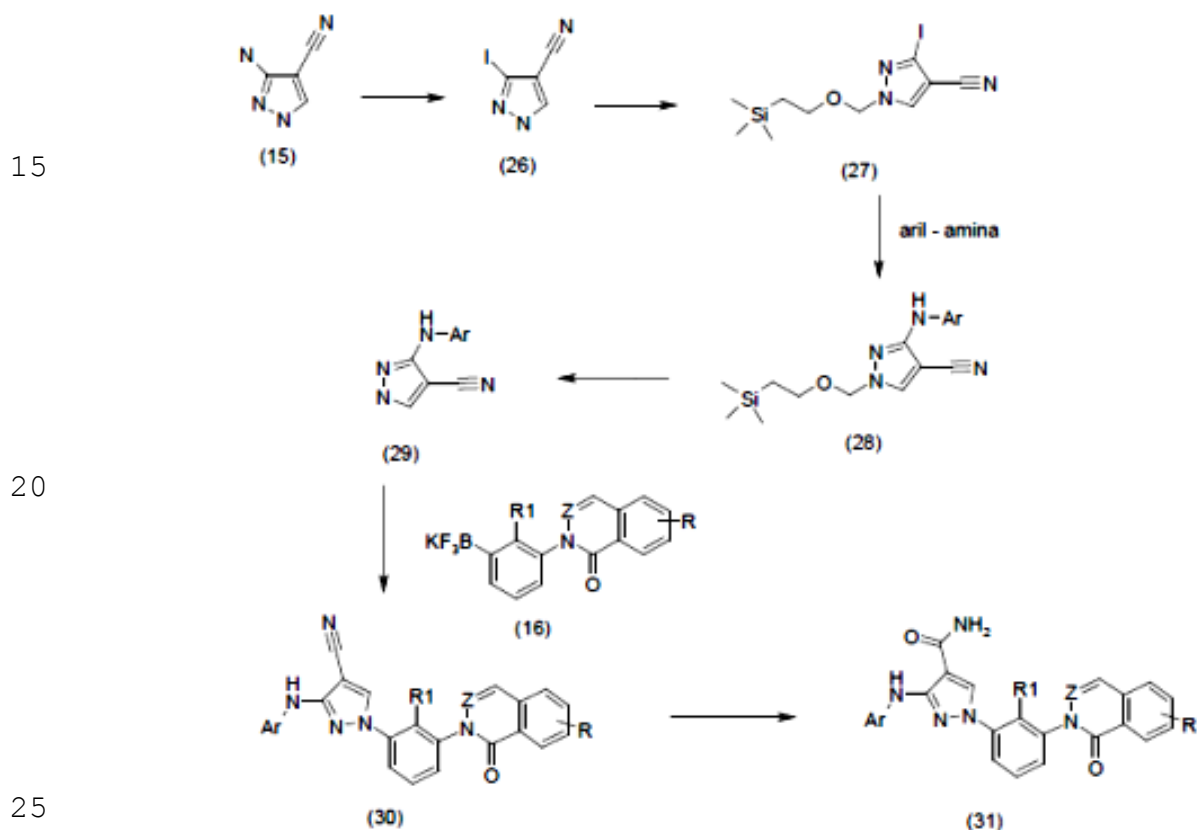


15

La vía alternativa para obtener carboxamidas aromáticas 5 eslabones que contengan restos aminopirazol se describe en el esquema 6. Por protección del grupo del compuesto (15) con cloruro de trimetilsililetoximetileno (SEM-Cl) en presencia de una base, por ejemplo hidruro sódico, puede dar lugar a dos regioisómeros. Los dos regioisómeros pueden separarse, formándose el compuesto (20). Por N-arilación del (20) con haluro de arilo en presencia de un catalizador de paladio se puede obtener el compuesto (21), en el que X e Y pueden ser CH o uno de X e Y puede ser nitrógeno. El resto R del haluro de arilo puede ser un resto dialquilaminocarbonilo, aminoalquilo, heteroalquilo cíclico, metilsulfonilo, alquilo mono- o disustituido por hidroxilo. El reactivo haluro de arilo de la conversión del compuesto (20) en el (21) no se limita a los haluros aromáticos de 6 eslabones

y puede ser un haluro aromático de 5 eslabones o un haluro aromático de 5 eslabones fusionado con un heterociclo. La desprotección del grupo SEM grupo del compuesto (21) puede realizarse en medio ácido, por ejemplo ácido clorhídrico diluido o en medio básico, por ejemplo fluoruro de tetrabutilamonio, obteniéndose el compuesto (22). Por tratamiento del compuesto (22) con 2-fluor-6-yodobenzaldehído en presencia de una base, por ejemplo tert-butoxido potásico, puede obtenerse el compuesto (23). Por catálisis con Cu(I), por ejemplo con yoduro de cobre, puede N-arilarse el compuesto (23) con el compuesto (13), formándose el compuesto (24), en el que Z y R1 del compuesto (24) tienen los mismos significados que han definido para Z y R en el compuesto (13). Por reducción del aldehído del compuesto (24) y posterior hidrólisis del nitrilo puede obtenerse la

Esquema 7

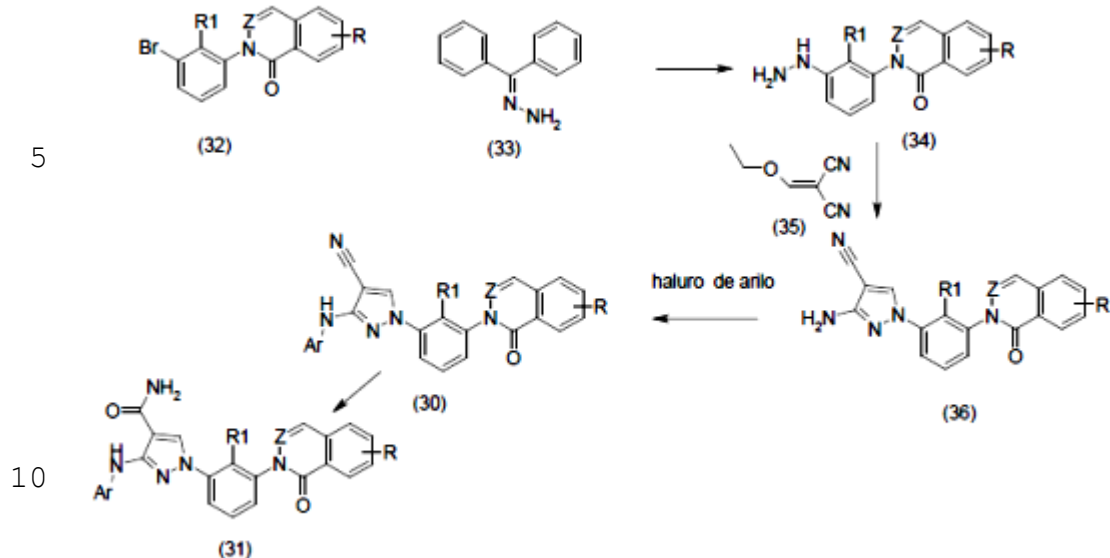


En el esquema 7 se describe una vía alternativa para la obtención de carboxamidas aromáticas de 5 eslabones que contengan restos aminopirazol. El compuesto (15), que es un producto comercial, puede convertirse en el yoduro correspondiente (26) con arreglo a un procedimiento descrito en la bibliografía técnica (WO 2005/005414). Por protección del grupo NH del compuesto (26) con SEM-Cl se obtiene el compuesto (27) con arreglo a un procedimiento descrito en la bibliografía técnica (WO 2005/005414). El compuesto (27) puede reaccionar con una aril-amina en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo bis(tri-tert-butilfosfina)paladio (0), formándose el producto N-arilado (28), cuyo grupo arilo puede ser un resto heteroaromático y el grupo arilo puede estar sustituido por restos dialquilaminocarbonilo, aminoalquilo, heteroalquilo cíclico, metilsulfonilo, alquilo mono- o disustituido por hidroxilo. La desprotección del grupo SEM del compuesto (28) puede realizarse en medio ácido, por ejemplo ácido clorhídrico diluido o en medio básico, por ejemplo fluoruro de tetrabutilamonio, formándose el compuesto (29). Por tratamiento del compuesto (29) con una sal trifluorborato potásico (16) en presencia de un catalizador Cu(II), por ejemplo acetato de cobre, se puede obtener el compuesto (30), en el que los grupos R y R1 del compuesto (16) se definen tal como se describe en el esquema 5. Por hidrólisis del grupo ciano del compuesto (30) puede obtenerse la carboxamida deseada (31).

20

25

Esquema 8



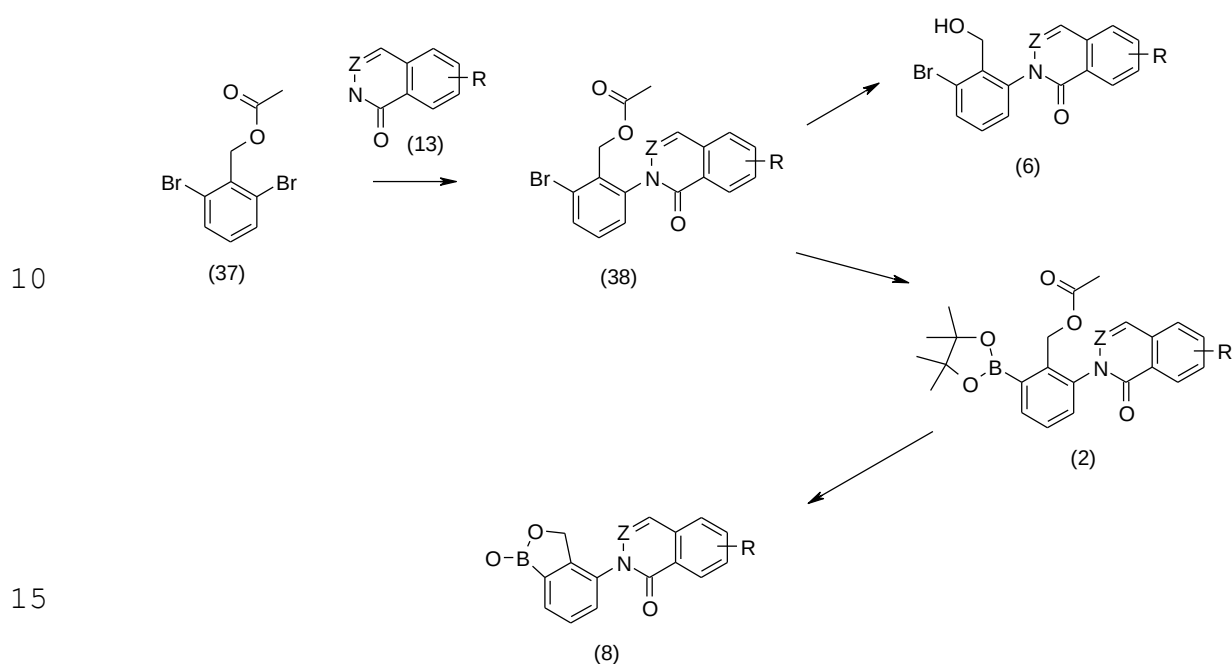
En la conversión del compuesto (29) en el (30) en el esquema 7, el regioisómero deseado del producto de la N-arilación puede obtenerse por purificación de la mezcla de regioisómeros.

Como alternativa, el derivado aminopirazol deseado puede obtenerse con arreglo al esquema 8. El compuesto (32) puede obtenerse tratando el 2,6-dibromobenceno sustituido por R1 con el compuesto (13) en presencia de yoduro de cobre. La N-arilación de la hidrazona (33), que es un producto comercial, con el compuesto (32) catalizada con paladio y posterior hidrólisis en medio ácido permite obtener la hidrazina deseada (34). El tratamiento del compuesto (34) con el compuesto (35), que es un producto comercial, puede ser realizarse por un procedimiento similar al descrito en la bibliografía técnica (Journal of Organic Chemistry 70, 9222, 2005), obteniéndose el aminopirazol deseado (36). El compuesto (36) puede N-arilarse con haluro de arilo del modo descrito en la obtención

del compuesto (18) en el esquema 5. Por hidrólisis del nitrilo del compuesto (30) permite obtener la carboxamida deseada (31).

5

Esquema 9

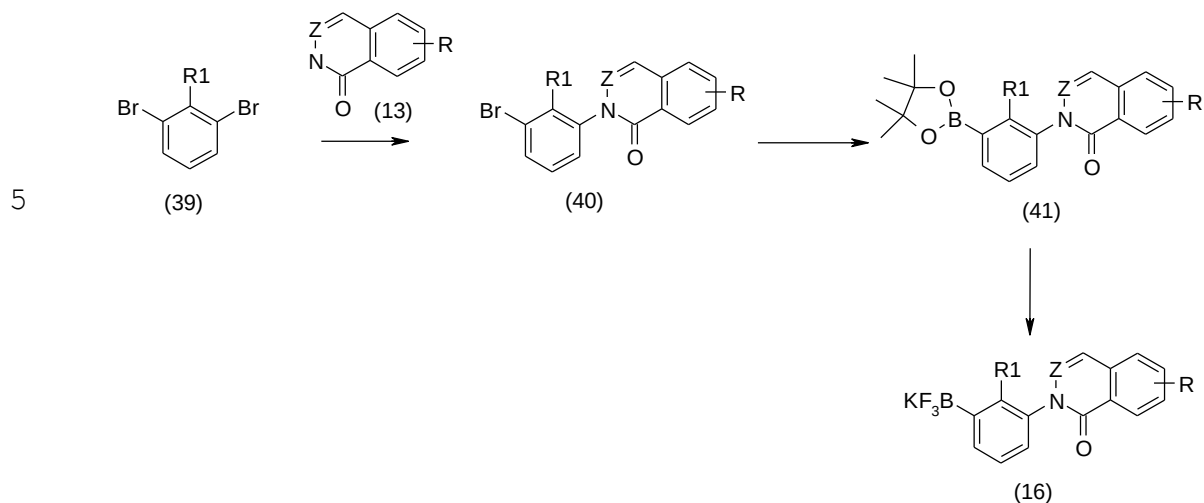


La obtención del aril-borato (2), ácido aril-borónico (8) y el compuesto intermedio (6) requeridos se describe en el esquema 9. El compuesto (37) puede sustituirse con el compuesto (13) en presencia de yoduro de cobre, formándose el producto de N-arilación (38). Por hidrólisis del (38) en medio ligeramente básico permite obtener el derivado hidroxilo deseado (6). La transformación del compuesto (38) en el (2) puede realizarse empleando el bis(pinacolato)borano y un catalizador de paladio. La hidrólisis del borato (2) puede conducir al ácido borónico (8).

20

25

Esquema 10



Finalmente, la obtención de la sal trifluorborato potásico requerida (16) se describe en el esquema 10. Por N-arilación del compuesto (13) con bromuro de arilo (39) en presencia de yoduro de cobre se puede obtener el compuesto (40), en el que R puede estar mono- o disustituido. La conversión del compuesto (40) en el (41) puede realizarse empleando el bis(pinacolato)borano en presencia de un catalizador de paladio. El éster borato de pinacolilo (41) puede transformarse en la correspondiente sal trifluorborato (16) con arreglo a un procedimiento de la bibliografía técnica (Tetrahedron Letters 46, 7899, 2005).

Composiciones farmacéuticas y administración

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en una gran 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 otras vías, incluida la continua (goteo intravenoso), tópica, parenteral, intramus-

cular, 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
5 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
10 dosificación unitarias pueden contener los ingredientes convencionales en proporciones 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
15 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
20 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
25 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 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 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 incluyen: (1) las sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o las formadas con ácidos orgánicos, por ejemplo el ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido meta-

nosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-
5 fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido tert-butilacético, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) las sales formadas cuando un protón ácido, presente en el compuesto original, se reemplaza por un ion metálico, p.ej., un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se
10 coordina con una base orgánica como la etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, 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
15 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. 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 prepara-
20 ciones sólidas pueden contener colorantes, aromas, estabilizantes, tampones,

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 emul-
5 siones, jarabes, elixires, soluciones acuosas y suspensiones acuosas. Se incluyen 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,
10 monooleato 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, carbo-
15 ximetilcelulosa 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 infu-
sión continua) y pueden presentarse en formas de dosificación unitarias en ampo-
llas, jeringuillas pre-ensadas, recipientes de infusión de pequeño volumen o
20 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.
25 aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables (p. ej. oleato de etilo) y pueden contener agentes de formulación, por ejemplo agentes conservantes, humec-

tantes, 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 pi-
5 rógenos.

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
10 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 incluyen las pastillas en forma de rombos que contienen un principio activo en una
15 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.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración en forma de supositorios. En primer lugar se funde una cera de bajo
20 punto de fusión, por ejemplo una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o mantequilla 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.

25 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.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la
5 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 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
10 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
15 de partícula puede obtenerse por medios ya conocidos de la técnica, por ejemplo por micronización. Se suministra el principio activo en un envase presurizado que contiene un propelente idóneo, por ejemplo un hidrocarburo clorofluorado (CFC), por ejemplo, el diclorodifluormetano, el triclorofluormetano o el diclorotetrafluor-
20 etano o dióxido de carbono u otro gas apropiado. De modo conveniente, el aerosol puede contener además un tensioactivo, por ejemplo la lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse mediante una válvula calibrada. Como alternativa, 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
25 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.

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, 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 comprometer su actividad terapéutica.

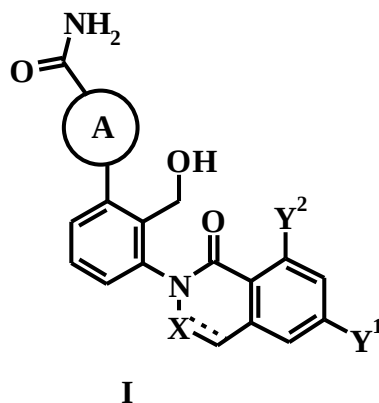
La modificación de los compuestos presentes para hacerlos más solubles en agua o en otro vehículo, por ejemplo, puede llevarse fácilmente a la práctica mediante modificaciones menores (formación de sal, esterificación, etc.), que son bien conocidas de los expertos en la materia. Los expertos en la materia saben
5 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
10 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
15 forma de administración y las preferencias y la experiencia del facultativo que atiende al paciente. Para la administración oral puede ser apropiada una dosis diaria de 0,01 a 1000 mg/kg de peso corporal al día en régimen de monoterapia y/o de terapia de combinación. Una dosis diaria preferida se sitúa entre 0,1 y 500 mg/kg de peso corporal, especialmente entre 0,1 y 100 mg/kg de peso corporal y
20 muy especialmente preferida entre 1,0 y 10 mg/kg de peso corporal al día. Por lo tanto, para la administración a una persona de 70 kg, la dosis podría situarse entre 7 mg y 0,7 g al día. La dosificación diaria puede administrarse en una sola dosis o toma o dividirse en varias subdosis, por ejemplo entre 1 y 5 subdosis al día. En general, el tratamiento se inicia con dosis pequeñas, inferiores a la dosis
25 óptima del compuesto. A continuación se incrementa la dosis hasta alcanzar el efecto óptimo para el paciente individual. Los expertos en tratar enfermedades del

tipo descrito aquí serán capaces, sin realizar experimentaciones innecesarias y en base a sus conocimientos y experiencia personal y considerando las enseñanzas de esta aplicación, de evaluar la cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad y paciente concretos.

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

Indicaciones y métodos de tratamiento



15 Los compuestos de la fórmula genérica I inhiben la tirosina-quinasa de Bruton (Btk). La activación de la Btk por quinasas situadas en una posición anterior (upstream) se traduce en la activación de la fosfolipasa Cy, que, a su vez, estimulación la liberación de los mediadores proinflamatorios. Los compuestos de la fórmula general I, que incorporan cadenas laterales 1-oxo-1H-ftalazin-2-ilo des-
20 pliegan una actividad inhibidora inesperadamente intensa, si se compara con los

análogos que tienen otras cadenas laterales. Es notable que los sustituyentes flúor en las cadenas laterales produzcan un aumento inesperado, aproximadamente de 5-10 veces, de la potencia en la sangre total humana. El sustituyente hidroximetilo del anillo fenilo proporciona además un aumento inesperado de la potencia si se compara con los análogos que tienen sustituyentes alternativos en esta posición. Los compuestos de la fórmula I son útiles para el tratamiento de la artritis y otras enfermedades inflamatorias o autoinmunes. Los compuestos de la fórmula I son, pues, útiles para el tratamiento de la artritis. Los compuestos de la fórmula I son útiles para inhibir la Btk en las células y para modular el desarrollo de las células B. La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la fórmula I mezclados con vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Los derivados de carboxamida primaria 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
5 señalización que controlan los procesos celulares fundamentales, como son la proliferación, diferenciación y muerte (apóptosis). Una actividad anormal de quina-
nasa interviene en un amplio abanico de enfermedades, incluidos los cánceres múltiples, las enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias y las reacciones infla-
matorias agudas. El rol versátil de las quinasas en los mecanismos clave de seña-
10 lización 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
15 aguda, que pueda contrarrestarse con la inhibición de la actividad de la Btk y/o de la proliferación de las células B.

Las enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias que pueden afectarse
con el uso de los compuestos y composiciones de la invención incluyen, pero no
se limitan a: psoriasis, alergia, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irri-
20 table, enfermedad de Sjogren, rechazo de tejido injertado y rechazo hiperagudo de órganos trasplantados, asma, lupus eritematoso sistémico (y la glomerulonefri-
tis asociada), dermatomiositis, esclerosis múltiple, escleroderma, vasculitis (aso-
ciada al ANCA y otras vasculitis), estados hemolíticos y trombocitopénicos auto-
inmunes, síndrome de Goodpasture (y la glomerulonefritis y hemorragia pulmonar
25 asociadas), aterosclerosis, artritis reumatoide, púrpura trombocitopénica idiopática

crónica (ITP), enfermedad de Addison, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, diabetes, choque séptico y miastenia grave.

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

Los ejemplos de NSAID incluyen, pero no se limitan a: ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno y naproxeno sodio, diclofenac, combinaciones de diclofenac sodio y misoprostol, sulindac, oxaprozina, diflunisal, piroxicam, indometacina, etodolac, fenoprofen calcio, ketoprofen, nabumetona sódica, sulfasalazina, tolmetina sódica y hidroxicloroquina. 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 tiomolato 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
5 (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, ciclospori-
10 na, 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 leuce-
15 mia 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
20 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
25 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 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 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).

Métodos de tratamiento

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 un estado patológico inflamatorio 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 administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la fórmula I.

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.

- 5 La solicitud proporciona un método para tratar un estado patológico inflamatorio 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 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 fórmula I.

10

La solicitud proporciona 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 fórmula I.

La solicitud proporciona un método para inhibir la proliferación de las células B que consiste en administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto inhibidor de la Btk de la fórmula I.

15

La solicitud proporciona un método para inhibir la actividad de la Btk que consiste en administrar el compuesto inhibidor de la Btk de la fórmula I, dicho compuesto inhibidor de la Btk posee un valor IC_{50} de 50 micromolar o inferior en el ensayo bioquímico "in vitro" de la actividad de la Btk.

20

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

En una variante del método anterior, el compuesto inhibidor de la Btk posee un valor IC_{50} de 10 nanomolar o inferior en el ensayo bioquímico "in vitro" de la actividad de la Btk.

25

La solicitud proporciona un método para tratar un estado inflamatorio que consiste en co-administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto antiinflamatorio en combinación con el compuesto inhibidor de la Btk de la fórmula I.

- 5 La solicitud proporciona un método para tratar una artritis que consiste en co-administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto antiinflamatorio en combinación con el compuesto inhibidor de la Btk de la fórmula I.

- 10 La solicitud proporciona un método para tratar un linfoma o una leucemia de células BCR-ABL1⁺ administrando a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto inhibidor de la Btk de la fórmula I.

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-(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), tert-butoxi-carbonilo (Boc),
15 pirocarbonato de di-tert-butilo o anhídrido boc (BOC₂O), bencilo (Bn), butilo (Bu), número de registro del Chemical Abstracts (CASRN), benciloxicarbonilo (CBZ o Z), carbonil-diimidazol (CDI), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), trifluoruro de dietilamino-azufre (DAST), dibencilidenoacetona (dba), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-
20 5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), N,N'-di-ciclohexil-carbodiimida (DCC), 1,2-dicloroetano (DCE), diclorometano (DCM), 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ), azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de di-isopropilo (DIAD), hidruro de di-isobutil-aluminio (DIBAL o DIBAL-H), di-iso-propiletilamina (DIPEA), N,N-dimetil-acetamida (DMA), 4-N,N-
25 dimetilaminopiridina (DMAP), N,N-dimetilformamida (DMF), sulfóxido de dimetilo (DMSO), 1,1'-bis-(difenilfosfino)etano (dppe), 1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno

(dppf), clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), 2-etoxi-1-etoxycarbonil-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), etilo (Et), acetato de 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',N'-tetrametiluronio (HATU), ácido acético (HOAc), 1-N-hidroxibenzotriazol (HOBt), cromatografía de líquidos de alta eficacia (HPLC), isopropanol (IPA), cloruro de isopropil-magnesio (iPrMgCl), hexametil-disilazano (HMDS), cromatografía de líquidos – espectrometría de masas (CL-EM), hexametildisilazano de litio (LiHMDS), ácido meta-cloro-peroxibenzoico (m-CPBA), metanol (MeOH), punto de fusión (p.f.), MeSO₂- (mesilo o Ms), metilo (Me), acetonitrilo (MeCN), ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA), espectro de masas (EM), éter de metilo y t-butilo (MTBE), metiltetrahidrofurano (MeTHF), N-bromosuccinimida (NBS), n-butil-litio (nBuLi), N-carboxianhídrido (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(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (Pd₂(dba)₃), dicromato de piridinio (PDC), fenilo (Ph), propilo (Pr), iso-propilo (i-Pr), libras por pulgada cuadrada (psi), piridina (pir), 1,2,3,4,5-pentafenil-1'-(di-tert-butilfosfino)ferroceno (Q-Phos), temperatura ambiente (RT o t.amb.), sec-nutil-litio (sBuLi), cloruro de 2-(trimetil-silil)etoximetilo (SEMCI), tert-butildimetilsililo o t-BuMe₂Si (TBDMS), fluoruro de tetra-n-butilamonio (TBAF), trietilamina (TEA o Et₃N), 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo (TEMPO), triflato o CF₃SO₂- (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), tetrahidrofurano (THF), trimetilsililo o Me₃Si (TMS), ácido p-toluenosulfónico monohidratado (TsOH o pTsOH), 4-Me-C₆H₄SO₂- o tosilo (Ts),

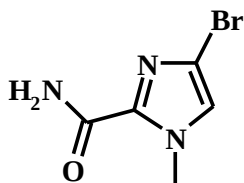
N-uretano-N-carboxianhídrido (UNCA). La nomenclatura convencional, que incluye los prefijos normal (n), iso (i-), secundario (sec-), terciario (tert-) y neo tiene sus significados habituales cuando se aplica a un resto alquilo (Rigaudy y Klesney, Nomenclature in Organic Chemistry, IUPAC, 1979, Pergamon Press, Oxford).

5 Condiciones generales

Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse a partir de productos comerciales aplicando técnica y procedimientos generales de síntesis, que los expertos ya conocen. Anteriormente se han presentado los esquemas de reacción apropiados para la obtención de dichos compuestos. Mayor ilustración
10 se encontrará en los ejemplos concretos que siguen.

Ejemplos de obtención

amida del ácido 4-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico (compuesto intermedio 1)



15 A la solución del 1-metil-1H-imidazol (2 g, 24,4 mmoles) en 16 ml de DCM se le añaden por goteo 4,4 g de cloruro de tricloroacetilo y se agita la mezcla resultante a 25°C durante 6 h. Se enfría la mezcla a 0°C y se le añaden por goteo con agitación 3,4 ml de trietilamina. Se evapora el disolvente y se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (éter de petróleo/DCM = 4/1), obteniéndose la 2,2,2-tricloro-1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)etanona (3,1 g, rendimiento = 56
20 %). RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ = 7,35 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,06 (s, 3H).

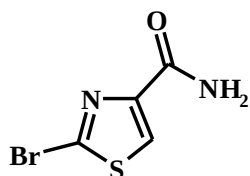
A la solución de la 2,2,2-tricloro-1-(1-metil-1H-imidazol-2-il)etanona (1,5 g, 6,6 mmoles) en 26 ml de THF anhidro se le añaden a -10°C 2,35 g de la NBS. Se

agita la mezcla resultante a -10°C durante 2 h y a 25°C durante 16 h. Se concentra la solución y se purifica el residuo a través de una columna de gel de sílice (DCM como eluyente), obteniéndose la 1-(-4-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-il)-2,2,2-tricloro-etanona (1,18 g, rendimiento = 58 %), RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ = 7,15 (s, 1H), 4,05 (s, 3H).

A la solución de 1,18 g de la 1-(-4-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-il)-2,2,2-tricloroetanona en 10 ml de metanol se le añaden 42 mg de metóxido sódico y se agita la mezcla resultante a 25°C durante 20 min. Según indica el análisis por CCF, la reacción ha finalizado. Se concentra la solución, se vuelve a disolver en 30 ml de DCM, se lava con agua (15 ml x 2) y salmuera (15 ml). Se seca la solución con sulfato sódico anhidro y se filtra. Se purifica el residuo a través de una columna de gel de sílice (DCM/MeOH = 60/1), obteniéndose el 4-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-carboxilato de metilo (0,575 g, rendimiento = 68 %). RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ = 7,02 (s, 1H), 4,00 (s, 3H). 3,93 (s, 3H). CL-EM calculado para el $\text{C}_6\text{H}_7\text{BrN}_2\text{O}_2$ (m/e) = 217,97, hallado = 219 y 221 $[\text{M}+1]^+$.

A una solución saturada de amoníaco en MeOH se le añaden 165 mg del 4-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-carboxilato de metilo y se agita la mezcla resultante a 20°C durante 16 h. Se concentra la solución, obteniéndose la amida del ácido 4-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico (154 mg, rendimiento = 100 %). CL-EM calculado para el $\text{C}_5\text{H}_6\text{BrN}_3\text{O}$ (m/e) = 202,97, hallado = 204 y 206 $[\text{M}+1]^+$.

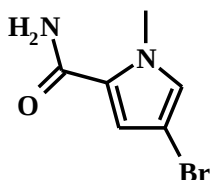
amida del ácido 2-bromotiazol-4-carboxílico (compuesto intermedio 2)



Se disuelve el 2-bromotiazol-4-carboxilato de metilo (50 mg) en una solución saturada de amoníaco en metanol (4 ml). Se agita la solución reaccionante a

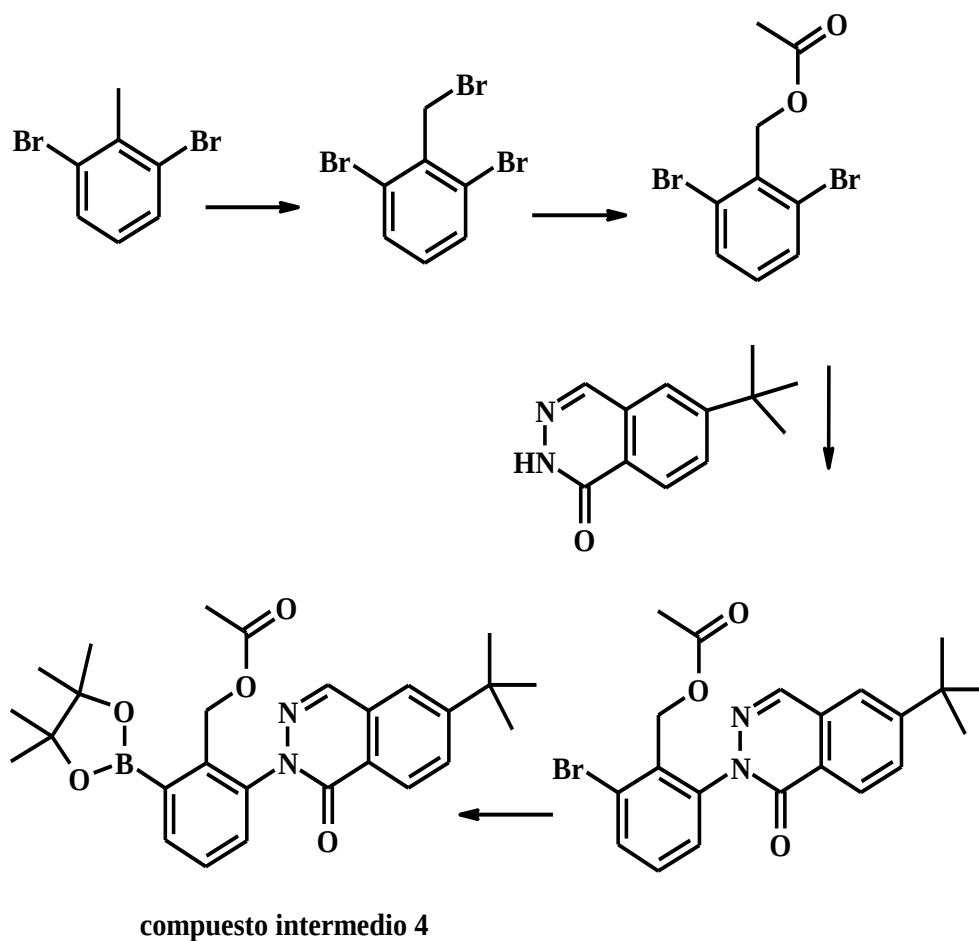
temperatura ambiente durante una noche. Se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose la amida del ácido 2-bromotiazol-4-carboxílico (46 mg, rendimiento = 100 %) en forma de sólido amarillo. RMN- H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,11 (s, 1H). CL-EM calculado para el $C_4H_3BrN_2OS$ (m/e) 205,91, hallado = 207 y
5 209 $[M+1]^+$.

amida del ácido 4-bromo-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (compuesto intermedio 3)



Se disuelven el ácido 4-bromo-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (122 mg, 0,60 mmoles), el HATU (274 mg, 0,72 mmoles) y la DIEA (194 mg, 1,50 mmoles) en DMF (5 ml). Se agita la mezcla reaccionante haciendo burbujear amoníaco gaseoso a su través en continuo a temperatura ambiente durante una noche. Se diluye la mezcla reaccionante con 100 ml de DCM y se lava con agua (50 ml). Se extrae la fase acuosa con DCM (20 ml $\times$ 2). Se reúnen las fases orgánicas, se
15 secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 6/1), obteniéndose la amida del ácido 4-bromo-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (56 mg, rendimiento = 46 %). RMN- H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 6,74 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H). CL-EM calculado para el $C_6H_7BrN_2O$ (m/e)
20 201,97, hallado = 203 y 205 $[M+1]^+$.

acetato de 2-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencilo (compuesto intermedio 4)



A una solución del 2,6-dibromotolueno (55,5 g, 222,1 mmoles) y la NBS (43,5 g, 244,3 mmoles) en tetracloruro de carbono (300 ml) se le añade el peróxido de benzoílo (5,37 g, 22,2 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 20 h, se enfría a temperatura ambiente, se lava con agua (300 ml × 3) y salmuera (300 ml) y se seca con sulfato sódico anhidro. Se filtra la solución y se concentra, obteniéndose el 1,3-dibromo-2-bromometilbenceno en forma de polvo amarillo (71 g). Se usa este material en el paso siguiente sin más purificación.

A la solución del 1,3-dibromo-2-bromometilbenceno (71,3 g) en DMF (300 ml) se le añade acetato sódico (91,7 g) y se agita la mezcla resultante a 105°C durante 6 h. Se enfría la mezcla, se trata con agua (1500 ml) y se extrae con acetato de etilo (1000 ml × 2). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua

(1000 ml) y salmuera (1000 ml), se secan con sulfato sódico anhidro y se filtran. Se purifica el residuo a través de una columna de gel de sílice (malla de 200-300, eluyendo con éter de petróleo / acetato de etilo = 30/1), obteniéndose el acetato de 2,6-dibromobencilo en forma de aceite amarillo (59,42 g, rendimiento = 89 %).

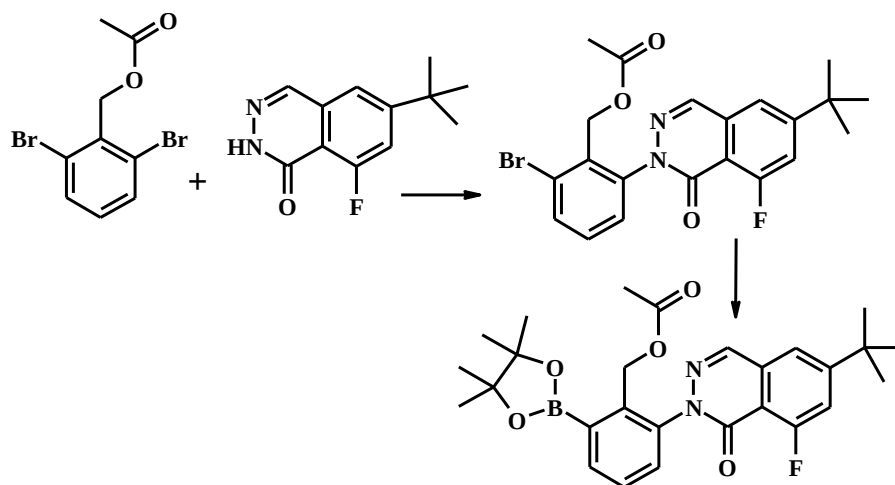
- 5 RMN- H^1 (300 MHz, d_6 -DMSO) δ = 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,07 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 2,11 (s, 3H).

- En atmósfera de N_2 se disuelven acetato de 2,6-dibromo-bencilo (34,88 g, 113 mmoles), la 6-tert-butil-2H-ftalacin-1-ona (4,56 g, 22,5 mmoles), Cs_2CO_3 (14,72 g, 45 mmoles), CuI (6,44 g, 33,8 mmoles) y N,N-dimetiletano-1,2-diamina
10 (2 g, 22,7 mmoles) en DMF (92 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 150°C durante 4 h, se enfría a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo (500 ml) y se lava con 500 ml de agua. Se separa la fase acuosa y se extrae con acetato de etilo (200 ml $\times$ 2). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (300 ml $\times$ 2) y salmuera (300 ml) y se secan con sulfato sódico anhidro. Se filtra la so-
15 lución y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 4/1), obteniéndose el acetato de 2-bromo-6-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-bencilo (6,2 g, rendimiento = 64 %).
RMN- H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,39 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,91 - 7,87 (m, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,41 - 7,35 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).
20 CL-EM calculado para el $C_{21}H_{21}BrN_2O_3$ (m/e) = 428,07, hallado = 429 y 431 [$M + 1$] $^+$.

- En atmósfera de N_2 se agitan a 80°C durante 16 h el acetato de 2-bromo-6-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-bencilo (1,43 g, 10,7 mmoles), el bis(pinacolato)diboro (1,03 g, 4,05 mmoles), KOAc (0,99 g, 10,1 mmoles) y
25 Pd(dppf) Cl_2 (0,3 g, 0,36 mmoles) en 16,7 ml de DMSO. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo (100 ml) y se lava con 100 ml

de agua. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (50 ml × 2). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (100 ml × 2) y salmuera (100 ml) y se secan con sulfato sódico anhidro. Se filtra la solución y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 2/1), obteniéndose el acetato de 2-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencilo en forma de sólido verdoso (1,45 g, rendimiento = 91 %). RMN- H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,39 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 6,4, 2,5 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 7,52-7,45 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 1,86 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,33 (s, 12H). CL-EM calculado para el $C_{27}H_{33}BN_2O_5$ (m/e) 476,25, hallado = 477 $[M + 1]^+$.

acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencilo (compuesto intermedio 5)



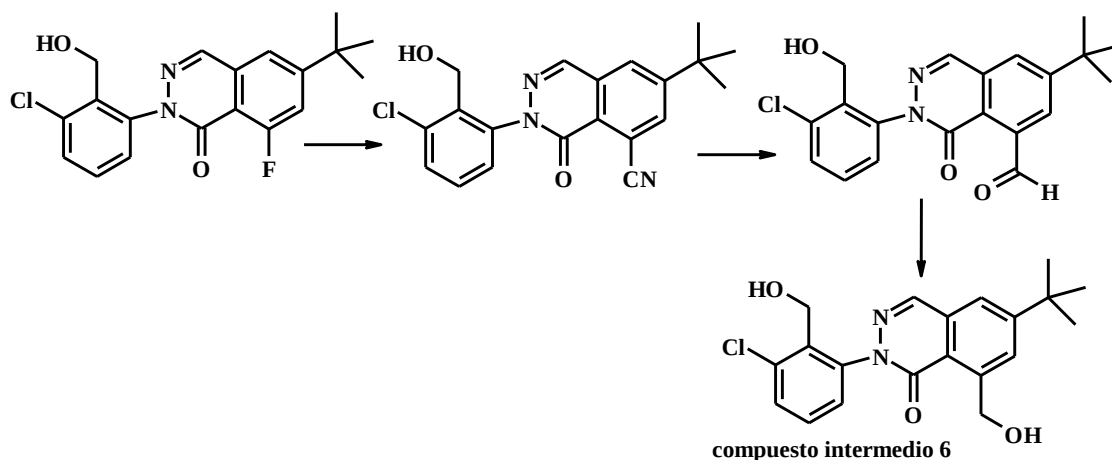
compuesto intermedio 5

En atmósfera de N_2 se disuelven el acetato de 2,6-di-bromobencilo (24,74 g, 80,3 mmoles), la 6-tert-butil-8-fluor-2H-ftalacin-1-ona (3,54 g, 16,1 mmoles), Cs_2CO_3 (10,46 g, 32,1 mmoles), CuI (4,61 g, 24,2 mmoles) y la N,N-dimetiletano-1,2-diamina (1,42 g, 16,1 mmoles) en DMF (70 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 150°C durante 4 h. Se enfría la mezcla resultante a temperatura ambien-

te, se diluye con acetato de etilo (200 ml) y se le añaden 200 ml de agua. Se separa la mezcla y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (200 ml $\times$ 2). Se reúnen las fases orgánicas y se lavan con agua (200 ml) y salmuera (200 ml). Se seca la solución con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra. Se purifica el
5 producto en bruto resultante por cromatografía a través de gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 4/1), obteniéndose el acetato de 2-bromo-6-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-bencilo (3,21 g, 45 %). RMN- H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,17 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,50-7,45 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,34 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,42 (s, 9H). CL-
10 EM calculado para el $C_{21}H_{20}BrFN_2O_3$ (m/e) 446,06, hallado = 447 y 449 $[M+1]^+$.

En atmósfera de N_2 se disuelven el acetato de 2-bromo-6-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-bencilo (1,51 g, 3,39 mmoles), el bispinacolatodiboro (1,03 g, 4,06 mmoles), KOAc (0,998 g, 10,7 mmoles) y $Pd(dppf)Cl_2$ (0,277 g, 0,339 mmoles) en DMSO seco (80 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 80°C
15 durante 24 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo (100 ml) y se lava con agua (200 ml $\times$ 2). Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (100 ml $\times$ 2). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (200 ml $\times$ 2) y salmuera (200 ml) y se secan con sulfato sódico anhidro. Se filtra la solución y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía (éter de petróleo / acetato de etilo =
20 2/1), obteniéndose el acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-bencilo (1,26 g, 75 %). RMN- H^1 (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 8,17 (d, J = 2,6, 2,4 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 6,9, 2,2 Hz, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 4H), 6,31 (ancha s, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,34 (s, 12H). CL-EM calculado para el $C_{27}H_{32}BFN_2O_5$ (m/e) = 494,24, hallado = 495 $[M+1]^+$.

25 6-tert-butil-2-(3-cloro-2-hidroximetil-fenil)-8-hidroximetil-2H-ftalacin-1-ona
(compuesto intermedio 6)



En un matraz de fondo redondo y 100 ml de capacidad se introducen la 6-tert-butyl-2-[3-cloro-2-(hidroximetil)fenil]-8-fluorftalacin-1(2H)-ona (671 mg, 1,86 mmoles, obtenida con arreglo a la US 2010/0222325), cianuro sódico (365 mg, 7,44 mmoles) y DMSO (10 ml), formándose una suspensión ligeramente amarilla. Se agita la mezcla a 80°C durante 16 h. Se le añade más cantidad de cianuro sódico (182 mg, 3,72 mmoles) y se sigue agitando la mezcla a 80°C durante 60 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se extrae con acetato de etilo y agua. Se lava la fase orgánica con agua y salmuera, se seca con sulfato sódico y se filtra. Se evaporan los disolventes y se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (220 g de gel de sílice, acetona del 0 al 40 % en heptano), obteniéndose el 7-tert-butyl-3-[3-cloro-2-(hidroxi-metil)fenil]-4-oxo-3,4-dihidroftalacina-5-carbonitrilo en forma de sólido amarillo (390 mg, rendimiento = 57 %).

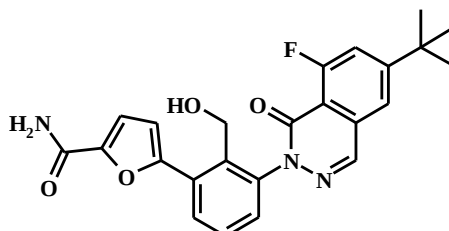
En un matraz de fondo redondo y 250 ml de capacidad se introducen el 7-tert-butyl-3-[3-cloro-2-(hidroximetil)fenil]-4-oxo-3,4-dihidroftalacina-5-carbonitrilo (390 mg, 1,06 mmoles) y tolueno (8 ml). Se enfría la solución en un baño de hielo y se le añade el DIBAH en tolueno (2,33 ml, 2,33 mmoles). Se agita la mezcla en un baño de hielo durante 1 h, se diluye con diclorometano y se trata con ácido clorhídrico 1 M. Se agita la mezcla durante 10 minutos y se extrae con diclorome-

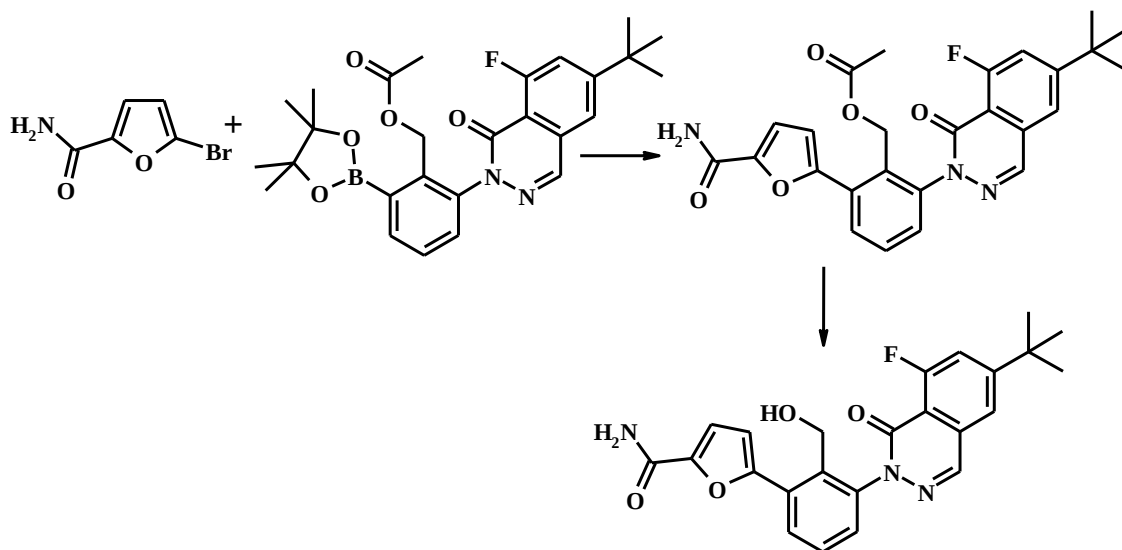
tano. Se lava la fase orgánica con agua y salmuera, se seca con sulfato sódico y se filtra. Se evaporan los disolventes y se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (120 g de gel de sílice, acetato de etilo del 0 al 35 % en heptano), obteniéndose el 7-tert-butil-3-[3-cloro-2-(hidroximetil)fenil]-4-oxo-3,4-dihidroftalacina-5-carbaldehído (147 mg, 37,4 %) en forma de polvo ligeramente amarillo.

Se mezcla el anterior 7-tert-butil-3-[3-cloro-2-(hidroximetil)fenil]-4-oxo-3,4-dihidroftalacina-5-carbaldehído (147 mg, 0,396 mmoles) con dicloroetano (5 ml) y metanol (5 ml), formándose una solución amarilla. Se le añade borhidruro sódico (27 mg, 0,714 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 4 h. Se trata la mezcla con ácido clorhídrico 1 N y se extrae con diclorometano. Se lava la fase orgánica con salmuera y se seca con sulfato sódico. Después de la evaporación de los disolventes se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (40 g de gel de sílice, acetato de etilo del 0 al 40 % en heptano), obteniéndose la 6-tert-butil-2-[3-cloro-2-(hidroximetil)fenil]-8-(hidroximetil)ftalacina-1(2H)-ona en forma de sólido ligeramente amarillo (39 mg, 26,4 %). CL-EM calculado para el $C_{20}H_{21}ClN_2O_3$ (m/e) = 372,12, hallado = 371,1 (M-H, ES⁻).

Ejemplo 1

amida del ácido 5-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacina-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-furano-2-carboxílico





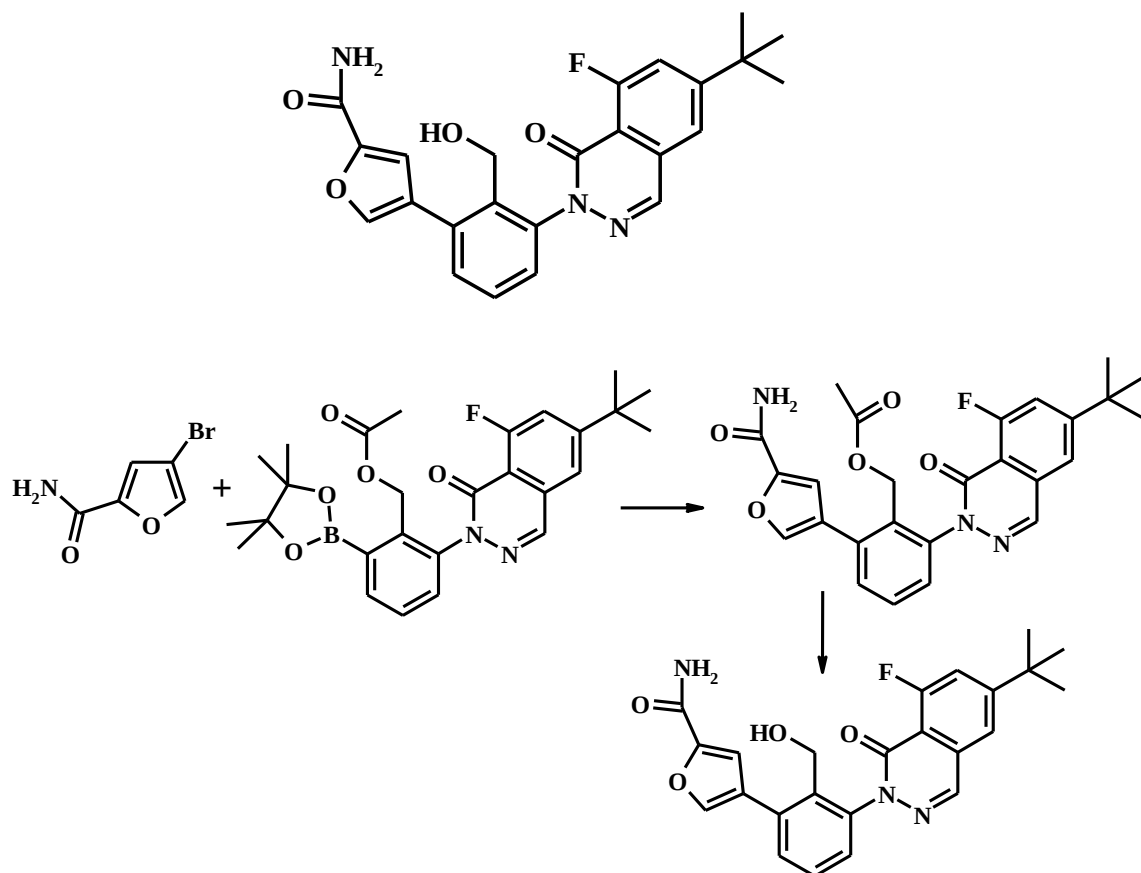
En un matraz de microondas se desgasifica con argón durante 3-5 min una suspensión de la 5-bromofurano-2-carboxamida (200 mg, 1,05 mmoles), el acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-
5 [1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencilo (compuesto intermedio 5, 1,04 g, 2,11 mmoles), X-PHOS (50,2 mg, 0,105 mmoles), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (48,2 mg, 0,052 mmoles) y fosfato potásico (894 mg, 4,21 mmoles) en dioxano (7 ml) y agua (0,7 ml). Se calienta la mezcla en un horno de microondas a 125°C durante 30 min. Se añade agua y se extrae dos veces la mezcla con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con sal-
10 muera, se seca con sulfato sódico y se concentra a sequedad. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (acetato de etilo en hexanos, gradiente hasta 100 % de acetato de etilo), obteniéndose el acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-6-(5-carbamoyl-furan-2-il)-bencilo (78,5 mg, 16 %).

15 A una solución del acetato anterior (78,5 mg, 0,164 mmoles) en metanol (2 ml) se le añade carbonato potásico (4,5 mg, 0,033 mmoles). Se agita la mezcla en atmósfera de N_2 durante 5 h. Se le añade diclorometano y se lava la mezcla con agua. Se extrae la fase acuosa una vez con diclorometano. Se reúnen las

fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran a sequedad. Se le añade acetato de etilo, se agita la suspensión durante 5 min, se filtra el sólido y se seca, obteniéndose la amida del ácido 5-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-furano-2-carboxílico (42 mg, 59 %). RMN- H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 1,38 (s, 9 H) 4,33 - 4,53 (m, 2 H) 4,66 - 4,92 (m, 1 H) 7,05 (d, J = 3,78 Hz, 1 H) 7,20 (d, J = 3,40 Hz, 1 H) 7,29 - 7,47 (m, 2 H) 7,50 - 7,63 (m, 1 H) 7,75 (dd, J = 13,41, 1,70 Hz, 1 H) 7,81 - 8,03 (m, 3 H) 8,52 (d, J = 2,64 Hz, 1 H); CL-EM calculado para el $C_{24}H_{22}FN_3O_4$ (m/e) 435,16, hallado = 458 $[M+Na]^+$.

Ejemplo 2

amida del ácido 4-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2- hidroximetil-fenil]-furano-2-carboxílico



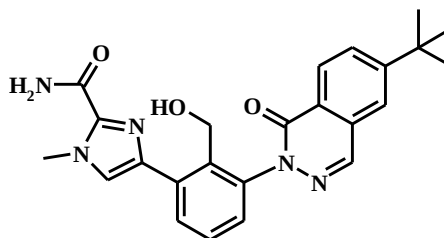
En un matraz de microondas se desgasifica por burbujeo de argón durante 5 min una suspensión de la 4-bromofurano-2-carboxamida (150 mg, 0,79 mmoles), el acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalacin-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo (compuesto intermedio 5, 468 mg, 0,95 mmoles),
5 X-PHOS (37,6 mg, 0,079 mmoles), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (36,1 mg, 0,040 mmoles) y fosfato potásico (670 mg, 3,16 mmoles) en dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml). Se calienta la mezcla en un horno de microondas a 125°C durante 30 min. Se añade agua y se extrae la mezcla dos veces con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra a sequedad. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (acetato de etilo en hexanos,
10 gradiente lineal hasta el 100 % de EtOAc), obteniéndose el acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalacin-2(1H)-il)-6-(5-carbamoilfuran-3-il)bencilo (273 mg, 0,572 mmoles, rendimiento = 72,4 %).

A una solución del acetato anterior (262,6 mg, 0,55 mmoles) en metanol
15 (5 ml) se le añade el carbonato potásico (15,2 mg, 0,11 mmoles). Se agita la mezcla en atmósfera de N_2 durante 3,5 h. Se añade diclorometano (50 ml), se lava la mezcla con agua, se seca con sulfato sódico y se concentra a sequedad. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (acetato de etilo en hexanos, gradiente lineal hasta el 100 % de EtOAc), obteniéndose la amida del
20 ácido 4-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-furano-2-carboxílico (192 mg, 80 %). RMN- ^1H (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,36 - 1,62 (m, 9 H) 4,40 (ancha s, 2 H) 7,35 (dd, $J=6,80$, 2,64 Hz, 1 H) 7,44 - 7,64 (m, 5 H) 8,14 (d, $J = 1,13$ Hz, 4 H) 8,29 (d, $J = 2,64$ Hz, 1 H); CL-EM calculado para el $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_4$ (m/e) 435,16, hallado = 436 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

Ejemplo 3

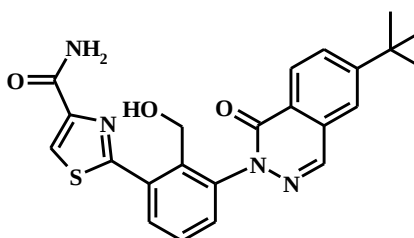
amida del ácido 4-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-
fenil]-1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico



Se obtiene este compuesto con arreglo al procedimiento descrito en el
ejemplo 1 empleando la amida del ácido 4-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-
carboxílico (compuesto intermedio 1) y el acetato de 2-(6-tert-butil-1-oxo-1H-
ftalacin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencilo (compuesto in-
termedio 4). Se obtiene el compuesto deseado en dos pasos (rendimiento = 33
%). RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ = 8,46 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,95 -
7,91 (m, 2H), 7,77 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,54 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,36
(dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 4,42 (ancha s, 2H), 4,14 (s, 3H), 1,46 (s, 9H). CL-EM
calculado para el $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3$ (m/e) 431,20, hallado = 432 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 4

amida del ácido 2-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-
fenil]-tiazol-4-carboxílico

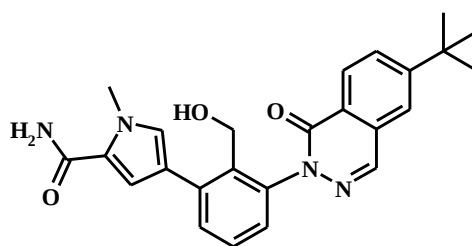


Se obtiene este compuesto con arreglo al procedimiento descrito en el
ejemplo 1 empleando la amida del ácido 2-bromotiazol-4-carboxílico (compuesto
intermedio 2) y el acetato de 2-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-6-(4,4,5,5-

tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencilo (compuesto intermedio 4). Se obtiene el compuesto deseado en dos pasos (rendimiento = 25 %). RMN- ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,56 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,05-8,00 (m, 2H), 7,82 (dd, J = 1,8, 7,2 Hz, 1H), 7,61-7,58 (m, 2H), 4,54 - 4,45 (m, 2H), 1,41 (s, 9H). CL-EM calculado para el $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$ (m/e) 434,14, hallado = 435 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 5

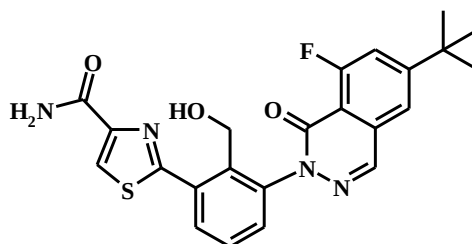
amida del ácido 4-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico



Se obtiene este compuesto con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando la amida del ácido 4-bromo-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (compuesto intermedio 3) y el acetato de 2-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencilo (compuesto intermedio 4). Se obtiene el compuesto deseado en dos pasos (rendimiento = 20 %). RMN- ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,54 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 1,8, 8,4 Hz, 1H), 7,48 - 7,45 (m, 2H), 7,28 - 7,23 (m, 2H), 7,08 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 1,41 (s, 9H). CL-EM calculado para el $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$ (m/e) 430,20, hallado = 431 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 6

amida del ácido 2-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-tiazol-4-carboxílico

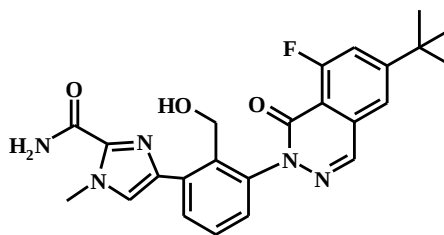


Se obtiene este compuesto con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando la amida del ácido 2-bromotiazol-4-carboxílico (compuesto intermedio 2) y el acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencilo (compuesto intermedio 5). Se obtiene el compuesto deseado en dos pasos (rendimiento = 10 %). RMN- H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,94 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,88 - 7,79 (m, 2H), 7,66 - 7,63 (m, 2H), 4,61 - 4,52 (m, 2H), 1,46 (s, 9H). CL-EM calculado para el $C_{23}H_{21}FN_4O_3S$ 452,13, hallado = 453 $[M+1]^+$.

10

Ejemplo 7

amida del ácido 4-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetilfenil]-1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico



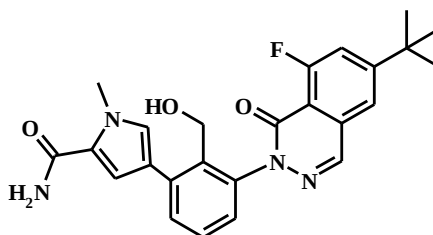
Se obtiene este compuesto con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando la amida del ácido 4-bromo-1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico (compuesto intermedio 1) y el acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencilo (compuesto intermedio 5). Se obtiene el compuesto deseado en dos pasos (rendimiento = 12 %). RMN- H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,50 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,87 - 7,71 (m,

15

5H), 7,50 - 7,44 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 1,2, 7,8 Hz, 1H), 4,38 - 4,33 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 1,39 (s, 9H). CL-EM calculado para el $C_{24}H_{24}FN_5O_3$ (m/e) 449,19, hallado = 450 $[M+1]^+$.

Ejemplo 8

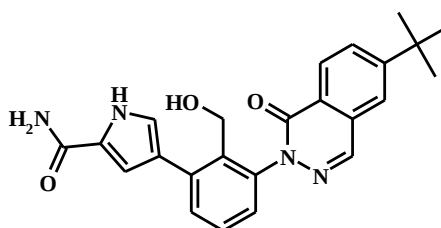
5 amida del ácido 4-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico

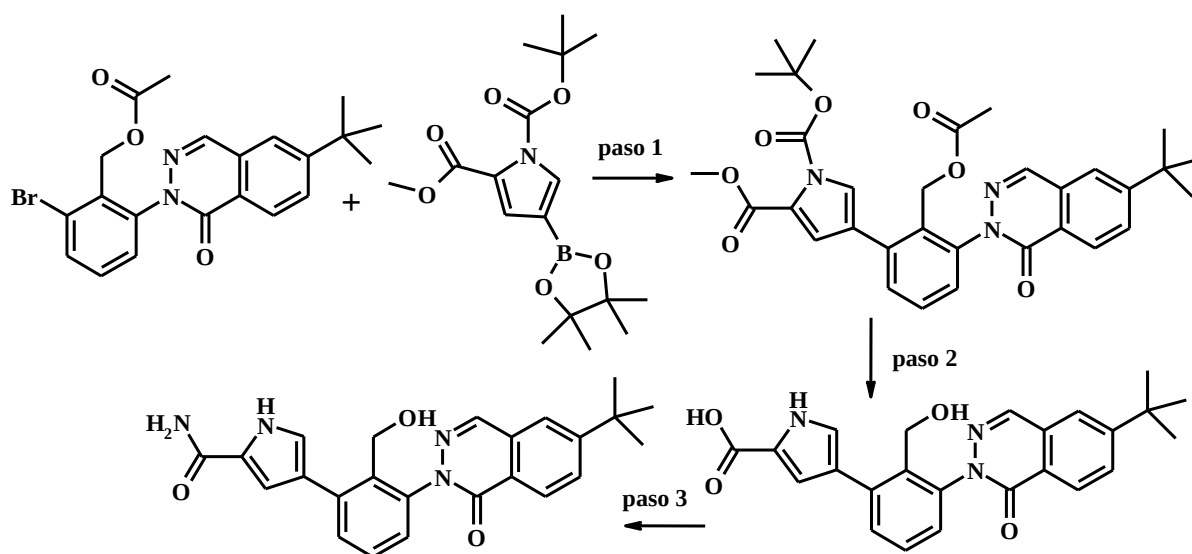


Se obtiene este compuesto con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 1 empleando la amida del ácido 4-bromo-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (compuesto intermedio 3) y el acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencilo (compuesto intermedio 5). Se obtiene el compuesto deseado en dos pasos (rendimiento = 60 %). RMN- H^1 (300 MHz, d_6 -DMSO) δ = 8,49 - 8,48 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,73 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 7,44 - 7,42 (m, 3H), 7,25 - 7,23 (m, 2H), 7,06 (ancha s, 2H), 4,56 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,37 (s, 9H). CL-EM calculado para el $C_{25}H_{25}FN_4O_3$ (m/e) 448,19, hallado = 449,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo 9

amida del ácido 4-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirrol-2-carboxílico





Paso 1: En atmósfera de N_2 se calienta a $100^\circ C$ durante 4 h una mezcla de acetato de 2-bromo-6-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-bencilo (obtención descrita en el compuesto intermedio 4, 300 mg, 0,699 mmoles), el 4-(4,4,5,5-tetra-

5 metil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-pirrol-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo (270 mg, 0,769 mmoles), $Pd(dppf)Cl_2$ (171 mg, 0,21 mmoles) y K_2CO_3 (289 mg, 2,19 mmoles) en dioxano (15 ml) y agua (3 ml). Se concentra la mezcla a sequedad. Se purifica el residuo por cromatografía a través de una columna de gel de sílice (se eluye con éter de petróleo / acetato de etilo en una proporción de 2/1),

10 obteniéndose el 4-[2-acetoximetil-3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-fenil]-pirrol-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo (160 mg, rendimiento = 40 %). CL-EM calculado para el $C_{32}H_{35}N_3O_7$ (m/e) = 573,25, hallado = 473 $[M-Boc+1]^+$.

Paso 2: A una solución del 4-[2-acetoximetil-3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-fenil]-pirrol-1,2-dicarboxilato de 1-tert-butilo y 2-metilo (136 mg, 0,24

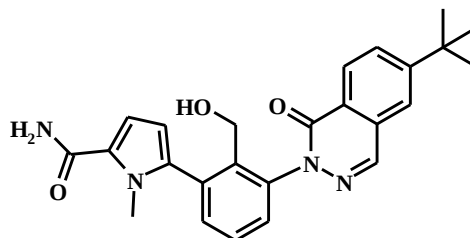
15 mmoles) en 5 ml de dioxano y 5 ml de agua se le añade NaOH (40 mg) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 20 h. Se concentra la mezcla a presión reducida. Se disuelve el residuo en 8 ml de agua y se acidifica con HCl 1 N a un pH de 3-4. Se extrae la mezcla con acetato de etilo (5 ml $\times$ 3).

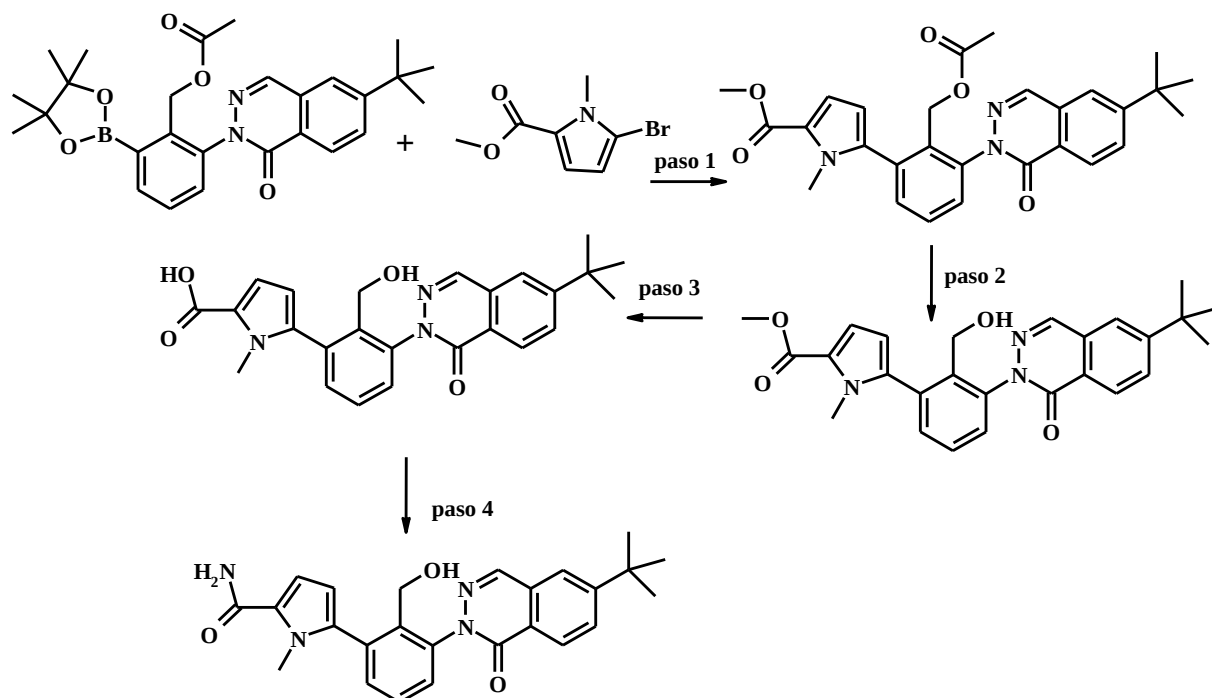
Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 y se concentran a presión reducida, obteniéndose el ácido 4-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirrol-2-carboxílico (99 mg, rendimiento = 100 %). CL-EM calculado para el $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4$ (m/e) 417,17, hallado = 418 $[\text{M}+1]^+$.

- 5 Paso 3: Se añaden el HATU (104 mg, 0,27 mmoles) y la trietil-amina (1 ml) a una solución del ácido 4-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirrol-2-carboxílico (95 mg, 0,23 mmoles) en THF seco (15 ml). Se hace burbujear amoníaco gaseoso a través de la solución durante 5 h. Se concentra la mezcla a presión reducida. Se purifica el residuo por CCF preparativa (éter de
- 10 petróleo / acetato de etilo = 2/1), obteniéndose la amida del ácido 4-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirrol-2-carboxílico (25 mg, rendimiento = 26 %) en forma de sólido blanco. RMN- ^1H (300 MHz, CD_3OD) δ = 8,43 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,98 - 7,92 (m, 2H), 7,52 - 7,39 (m, 2H), 7,26 - 7,19 (m, 2H), 7,03 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 1,38 (s, 9H). CL-EM calculado
- 15 para el $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$ (m/e) 416,18, hallado = 417 $[\text{M}+1]^+$.

Ejemplo 10

amida del ácido 5-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico





Paso 1: En atmósfera de N₂ se calienta a 100°C durante 3 h una mezcla del acetato de 2-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencilo (obtención descrita para el compuesto intermedio 4, 300 mg, 0,63 mmoles), el 5-bromo-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (150 mg, 0,69 mmoles), Pd(dppf)Cl₂ (150 mg, 0,19 mmoles) y K₂CO₃ (261 mg, 1,9 mmoles) en dioxano (15 ml) y agua (3 ml). Se concentra la mezcla a sequedad. Se purifica el residuo por cromatografía a través de una columna de gel de sílice (se eluye con éter de petróleo / acetato de etilo en una proporción de 8:1 a 5:1), obteniéndose el 5-[2-acetoximetil-3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (237 mg, rendimiento = 77 %) en forma de líquido amarillo. CL-EM calculado para el C₂₈H₂₉N₃O₅ (m/e) = 487,21, hallado = 997 [2M+Na]⁺.

Paso 2: Se agita a temperatura ambiente durante 48 h una mezcla del 5-[2-acetoximetil-3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (237 mg, 0,486 mmoles) en una solución saturada de

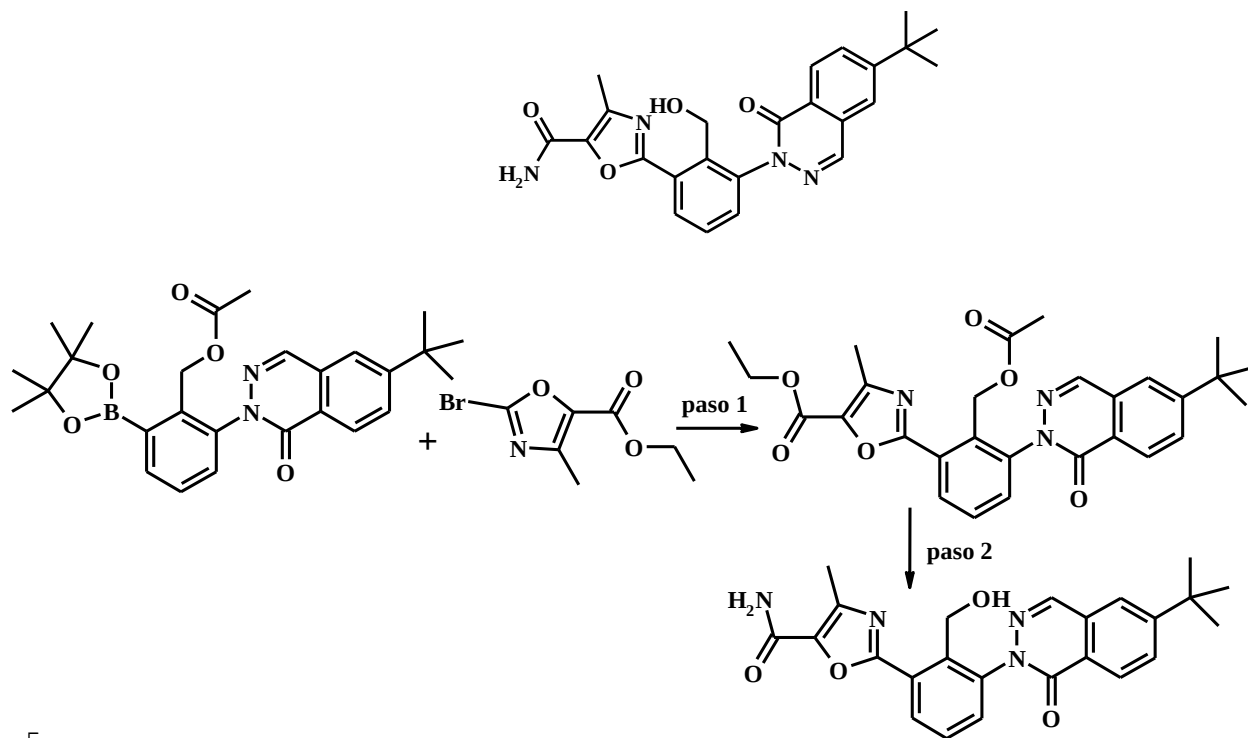
NH₃/MeOH (20 ml). Se concentra la mezcla a sequedad, obteniéndose el 5-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (150 mg, rendimiento = 68 %) en forma de sólido amarillo. CL-EM calculado para el C₂₆H₂₇N₃O₄ (m/e) = 445,20, hallado = 913 [2M+Na]⁺.

5 Paso 3: Se añade agua (5 ml) a una solución del 5-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (150 mg, 0,337 mmoles) en dioxano (5 ml). Se agita la mezcla durante 5 min y se le añade NaOH (40 mg). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 h. Se concentra la mezcla a presión reducida. Se extrae el residuo con
10 éter de dietilo (5 ml × 3). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se concentran a presión reducida, obteniéndose el ácido 5-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (113 mg, rendimiento = 78 %) en forma de sólido amarillo. CL-EM calculado para el C₂₅H₂₅N₃O₄ (m/e) = 431,18, hallado = 885 [2M+23]⁺.

15 Paso 4: Se añade el HATU (110 mg, 0,288 mmoles) a una solución del ácido 5-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (113 mg, 0,262 mmoles) en THF seco (15 ml). Se hace burbujear amoníaco gaseoso a través de la solución. Se agita la mezcla con NH₃ (g) a temperatura ambiente durante 16 h. Se concentra la mezcla a presión reducida. Se
20 purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose la amida del ácido 5-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (25 mg, rendimiento = 22 %) en forma de sólido blanco. RMN-H¹ (300 MHz, CD₃OD) δ = 8,42 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,02 - 7,90 (m, 2H), 7,54 - 7,35 (m, 2H), 7,24 - 7,13 (m, 2H), 7,02 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,87 (s, 3H),
25 1,37 (s, 9H). CL-EM calculado para el C₂₅H₂₆N₄O₃ (m/e) = 430,20, hallado = 883 [2M+Na]⁺.

Ejemplo 11

amida del ácido 2-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-4-metil-oxazol-5-carboxílico



5

Paso 1: En atmósfera de N₂ se disuelven el acetato de 2-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetra-metil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencilo (obtención descrita en el compuesto intermedio 4, 72 mg, 0,153 mmoles), el 2-bromo-4-metil-oxazol-5-carboxilato de etilo (34 mg, 0,146 mmoles), Pd(dppf)Cl₂ (36 mg, 0,0438 mmoles) y K₂CO₃ (61 mg, 0,438 mmoles) en dioxano/H₂O (5:1, 6 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 100°C durante aproximadamente 1,5 h. Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (éter de petróleo / acetato de etilo = 2:1), obteniéndose el 2-[2-acetoximetil-3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-fenil]-4-metil-oxazol-5-carboxilato de etilo.

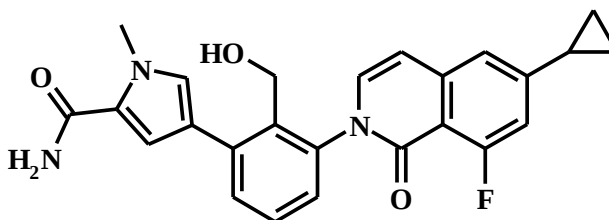
10

15

Paso 2: Se disuelve el anterior 2-[2-acetoximetil-3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-fenil]-4-metil-oxazol-5-carboxilato de etilo en 10 ml de NH₃/MeOH. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante dos días. Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo = 1:1), obteniéndose la amida del ácido 2-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-4-metil-oxazol-5-carboxílico (47 mg, rendimiento = 68 % en dos pasos) en forma de sólido blanco. RMN-H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ = 8,57 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,20 (dd, J = 2,1, 8,4 Hz, 1H), 8,06 - 8,00 (m, 2H), 7,66 - 7,58 (m, 2H), 4,73 - 4,57 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,41 (s, 9H). CL-EM calculado para el C₂₄H₂₄N₄O₄ (m/e) = 432,18, hallado = 433 [M+H]⁺.

Ejemplo 12

amida del ácido 4-[3-(6-ciclopropil-8-fluor-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico



15

Paso 1: Se disuelve la 1-(4-bromo-1-metil-1H-pirrol-2-il)-2,2,2-trifluoretanona (5,0 g, 19,5 mmoles) en hidróxido amónico (72,5 ml, solución acuosa al 29,4 %) y se agita a temperatura ambiente durante 45 min. Se ajusta el pH de la solución a 7 con HCl 2 N. Se recoge el sólido precipitado por filtración. Se lava el sólido con agua y se seca a presión reducida a 50°C durante una noche. Se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se concentra la fase orgánica con vacío, formándose más cantidad de sólido. Se reúnen el sólido de la filtración y el de la extracción, obteniéndose la amida del ácido 4-bromo-1-metil-

20

1H-pirrol-2-carboxílico (3,2 g, 81 %) en forma de sólido blanco: CL-EM (ESI) hallado $[M+H]^+ = 203$ y 205 .

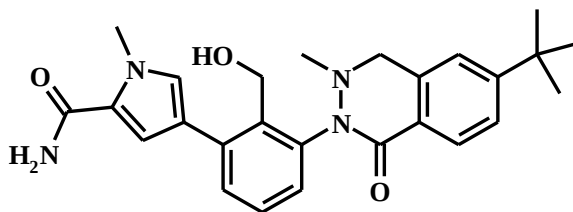
Paso 2: En un tubo de microondas de 25 ml de capacidad se introducen el bis(pinacolato)diboro (2,5 g, 9,85 mmoles), la 4-bromo-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida (1,0 g, 4,93 mmoles) y acetato potásico (1,45 g, 14,8 mmoles). Se le
5 añade bis(dibencilidenoacetona)paladio (142 mg, 246 μ moles) y después el X-phos (235 mg, 493 μ moles). Se añade 1,4-dioxano (10,0 ml), formándose una solución negra. Se sella el tubo y se purga la mezcla con argón durante 10 min. Se calienta la mezcla reaccionante a 65°C y se agita durante 18 h. Se vierte la
10 mezcla reaccionante en bruto sobre 100 ml de H₂O y se extrae con acetato de etilo (4 x 100 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na₂SO₄ y se concentra con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (gel de sílice, 150 g, gradiente de acetato de etilo del 5 al 50 % en hexanos). Se concentra con vacío, obteniéndose la amida del ácido 1-metil-4-
15 (4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-2-carboxílico (973 mg, 79 %) en forma de espuma ligeramente amarilla. CL-EM (ESI) hallado $[M+H]^+ = 251$.

Paso 3: En un vial de microondas de 10 ml de capacidad se introducen la 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-borolan-2-il)-1H-pirrol-2-carboxamida (100 mg, 400 μ moles, 1,00 equiv.), la 2-(3-cloro-2-(hidroximetil)fenil)-6-ciclo-propil-8-
20 fluorisoquinolin-1(2H)-ona (137 mg, 400 μ moles, 1,00 equiv.), X-phos (19,1 mg, 40,0 μ moles, 0,1 equiv.), Pd₂(dba)₃ (18,3 mg, 20,0 μ moles, 0,05 equiv.) y fosfato potásico tribásico (212 mg, 1,00 mmoles, 2,50 equiv.), después el 1,4-dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml), formándose una suspensión de color marrón oscuro. Se agita la mezcla reaccionante y al mismo tiempo se purga con argón durante 10 min. Se
25 calienta la solución en un horno de microondas a 125°C durante 30 min. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente. Se diluye la mezcla reaccionante

con 50 ml de diclorometano y se extrae con agua. Se concentra la fase acuosa con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (gel de sílice, gradiente de [diclorometano:metanol: hidróxido amónico acuoso = 60:10:1] del 25 al 50 % en diclorometano), obteniéndose la amida del ácido 4-[3-(6-ciclo-propil-8-fluor-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (25,9 mg, 15 %) en forma de sólido blanco: CL-EM (ESI) hallado $[M+H]^+ = 432$.

Ejemplo 13

amida del ácido 4-[3-(6-tert-butil-3-metil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico



Paso 1: En un matraz de fondo redondo de 100 ml de capacidad se introducen la 6-tert-butil-2-(3-cloro-2-(hidroxi-metil)fenil)-3-metil-3,4-dihidroftalacin-1(2H)-ona (500 mg, 1,39 mmoles, 1,00 equiv.), anhídrido acético (711 mg, 657 μ l, 6,97 mmoles, 5 equiv.) y piridina (331 mg, 338 μ l, 4,18 mmoles, 3 equiv.) con diclorometano (10,0 ml), formándose una solución incolora. Se calienta la mezcla reaccionante a 45°C y se agita durante 8 h. Se enfría a temperatura ambiente y se agita durante 48 h. Se concentra la mezcla reaccionante en bruto con vacío, formándose un aceite marrón. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo del 20 al 30 % en hexanos), obteniéndose el acetato de 2-(6-tert-butil-3-metil-1-oxo-3,4-dihidroftalacin-2(1H)-il)-6-clorobencilo (489 mg, 88 %): RMN- H^1 (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm =

1,37 (s, 9 H) 2,03 (s, 3 H) 2,62 (s, 3 H) 4,45 (s, 2 H) 5,33 (s, 2 H) 7,23 (d, J = 1,51 Hz, 1 H) 7,35 - 7,39 (m, 2 H) 7,43 - 7,52 (m, 2 H) 8,03 (d, J = 8,31 Hz, 1 H).

Paso 2: En un matraz de 2 bocas y 50 ml de capacidad, equipado con un condensador y un termómetro, y conectado a un balón de argón, se introducen el acetato de 2-(6-tert-butil-3-metil-1-oxo-3,4-dihidroftalacin-2(1H)-il)-6-clorobencilo (489 mg, 1,22 mmoles, 1,00 equiv.), bis(pinacolato)diboro (619 mg, 2,44 mmoles, 2 equiv.) y 1,4-dioxano (20,0 ml), formándose una solución incolora. Se agita hasta que se disuelve todo. Se somete la mezcla a vacío y se rellena con argón, tres veces y se le añade acetato potásico (359 mg, 3,66 mmoles, 3 equiv.). Se le añade de bis(dibencilidenoacetona)paladio (35,1 mg, 61,0 μ moles, 0,05 equiv.). Se le añade el X-phos (58,1 mg, 122 μ moles, 0,1 equiv.). Se somete la mezcla a vacío y se rellena con argón, tres veces. Se calienta la mezcla reaccionante a 65°C y se agita durante 18 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se vierte sobre 50 ml de H₂O y se extrae con acetato de etilo (4 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se lavan con salmuera. A la fase orgánica se le añade carbón decolorante. Se agita la solución durante 5 min. Se filtra la solución a través de Celite y se concentra con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (gel de sílice, acetato de etilo al 25 % en hexanos), obteniéndose el acetato de 2-(6-tert-butil-3-metil-1-oxo-3,4-dihidroftalacin-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo (518 mg, 82 %): RMN-H¹ (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,35 (d, J = 9,44 Hz, 21 H) 1,99 (s, 3 H) 2,62 (s, 3 H) 4,44 (ancha s, 2 H) 5,44 (s, 2 H) 7,22 (d, J = 1,51 Hz, 1 H) 7,36 - 7,58 (m, 3 H) 7,87 (dd, J = 7,18, 1,89 Hz, 1 H) 8,04 (d, J = 8,31 Hz, 1 H).

Paso 3: En un vial de microondas de 10 ml de capacidad se introducen la 4-bromo-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida (82,5 mg, 406 μ moles, 1,00 equiv.), [obtenida en el ejemplo 12, paso 1], el acetato de 2-(6-tert-butil-3-metil-1-oxo-3,4-

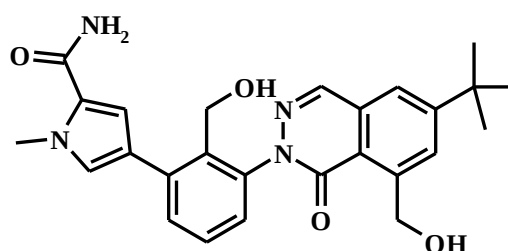
dihidroftalacin-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-borolan-2-il)bencilo (200 mg, 406 μ moles, 1,00 equiv.), el X-phos (19,4 mg, 40,6 μ moles, 0,10 equiv.), fosfato potásico tribásico (259 mg, 1,22 mmoles, 3,00 equiv.), 1,4-dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml), formándose una suspensión de color marrón oscuro. Se agita la
5 mezcla reaccionante al tiempo que se purga con argón durante 10 min. Se calienta la mezcla reaccionante en el horno de microondas a 125°C durante 30 min. Se diluye la mezcla reaccionante con 50 ml de diclorometano y se seca (MgSO_4). Se concentra con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo del 20 al 100 % en hexanos),
10 obteniéndose el acetato de 2-(6-tert-butil-3-metil-1-oxo-3,4-dihidroftalacin-2(1H)-il)-6-(5-carbamoil-1-metil-1H-pirrol-3-il)bencilo (31 mg, 16 %): RMN- ^1H (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,37 (s, 9 H) 1,98 (s, 3 H) 2,68 (s, 3 H) 3,99 (s, 2 H) 5,28 (s, 2 H) 6,72 (d, J = 1,89 Hz, 1 H) 6,84 - 6,94 (m, 1 H) 7,23 (d, J = 1,51 Hz, 1 H) 7,27 - 7,52 (m, 5 H) 7,61 (s, 1 H) 8,04 (d, J = 7,93 Hz, 1 H).

15 Paso 4: Al acetato de 2-(6-tert-butil-3-metil-1-oxo-3,4-dihidroftalacin-2(1H)-il)-6-(5-carbamoil-1-metil-1H-pirrol-3-il)bencilo (31 mg, 63,4 μ moles, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano se le añade NaOH (1,0 M (acuoso), 1,0 ml, 1,00 mmoles, 15,8 equiv.). Se calienta la mezcla reaccionante a 60°C durante 4 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente. Se diluye la solución con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y diclorometano. Se separan las fases. Se extrae la fase acuosa
20 una vez con diclorometano. Se reúnen los extractos orgánicos y se secan con MgSO_4 . Se filtra la solución. Se concentra con vacío, obteniéndose la amida del ácido 4-[3-(6-tert-butil-3-metil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetilfenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (28 mg, 99 %): RMN- ^1H (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,26 - 1,40 (m, 9 H) 2,56 (s, 3 H) 3,95 (s, 3 H) 4,53 (ancha s, 2 H)
25 5,23 (s, 2 H) 6,93 (d, J = 1,89 Hz, 1 H) 7,14 (d, J = 1,89 Hz, 1 H) 7,24 - 7,38 (m, 3

H) 7,39 - 7,53 (m, 1 H) 7,64 (dd, J = 5,67, 3,40 Hz, 1 H) 8,01 (d, J = 8,31 Hz, 1 H).
CL-EM (ESI) hallado $[M+H]^+ = 447$.

Ejemplo 14

amida del ácido 4-[3-(6-tert-butil-8-hidroximetil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-
5 hidroximetil-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico

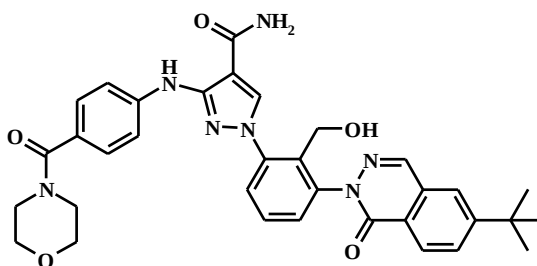


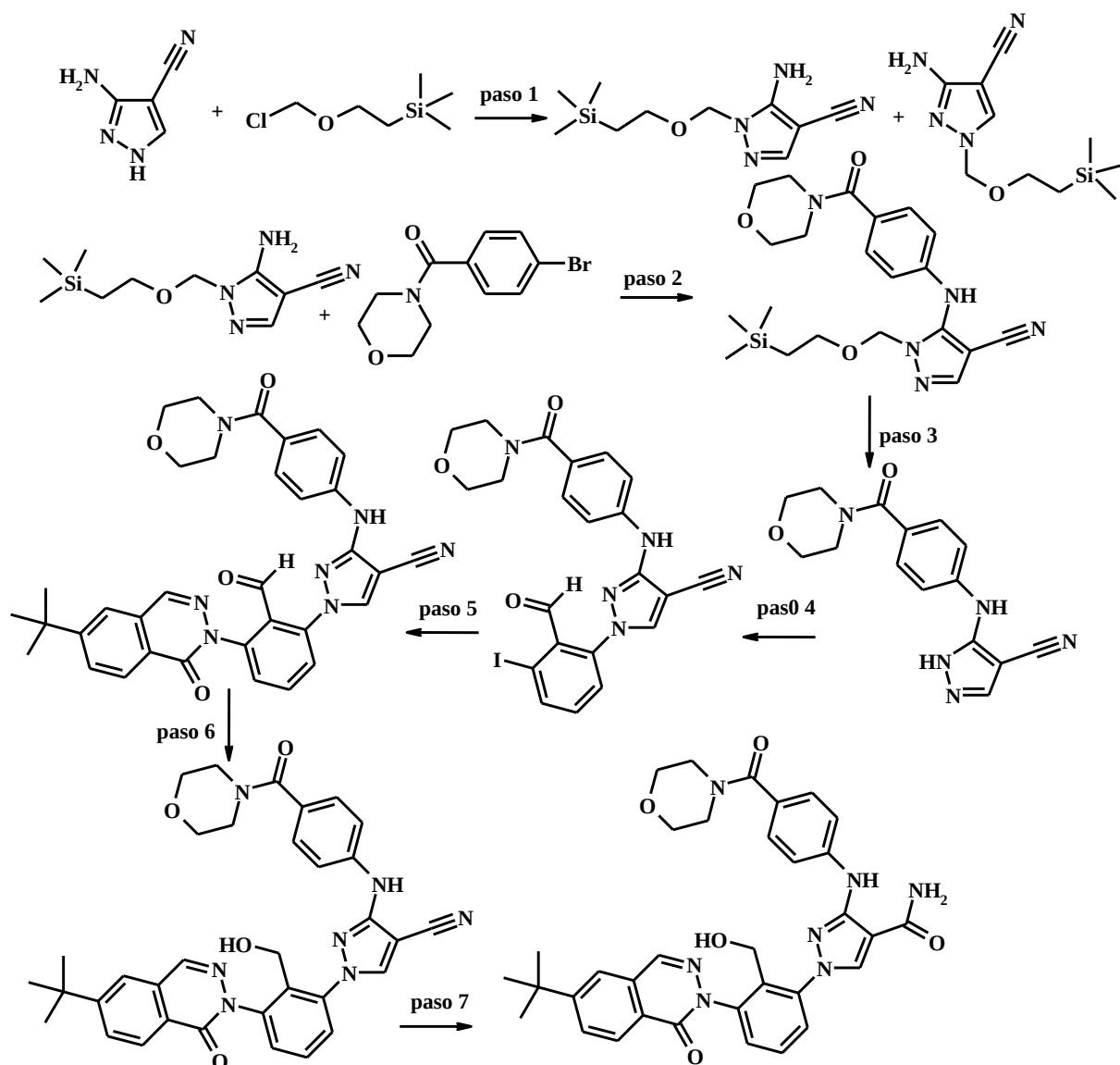
En un tubo de 15 ml de capacidad se introducen la 6-tert-butil-2-[3-cloro-2-(hidroximetil)fenil]-8-(hidroxi-metil)ftalacin-1(2H)-ona (39 mg, 0,105 mmoles), la 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-2-carboxamida (26,2
10 mg, 0,105 mmoles, obtenida a partir del compuesto intermedio 3, y el bis(pinacolato)diboro, en las mismas condiciones de la formación del borato descritas en la obtención del compuesto intermedio 4), el X-Phos (4,99 mg, 0,0105 mmoles) y el tris-fosfato potásico (55,5 mg, 0,262 mmoles). Se le añaden dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml) y después se le añade $Pd_2(dba)_3$ (4,79 mg, 0,00523 mmoles). Se purga la mezcla con argón y se calienta a 125°C con agitación durante 30
15 minutos. Se le añade más cantidad de $Pd_2(dba)_3$ (6,0 mg, 0,00655 mmoles) y se sigue agitando la mezcla a 125°C durante 30 minutos. Se extrae la mezcla con diclorometano y agua. Se lava la fase orgánica con salmuera y se seca con sulfato sódico. Se evaporan los disolventes y se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (12 g de gel de sílice, metanol del 0 al 10 % en diclorometano).
20 Se sigue purificando la fracción deseada por CCF preparativa (gel de sílice, diclorometano/metanol/hidróxido amónico = 90/10/1), obteniéndose la amida del ácido 4-[3-(6-tert-butil-8-hidroxi-metil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-

1H-pirrol-2-carboxílico en forma de polvo ligeramente amarillo (7,6 mg, rendimiento = 15,8 %). CL-EM calculado para el $C_{26}H_{28}N_4O_4$ (m/e) = 460,21, hallado = 459,0 (M-H, ES⁻). RMN- H^1 (300 MHz, $CDCl_3$).

Ejemplo 15

5 amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenil-amino]-1H-pirazol-4-carboxílico





Paso 1: Se disuelve el 3-amino-1H-pirazol-4-carbo-nitrilo (10 g, 92,5 mmoles) en 100 ml de DMF y se agita la solución a 0°C. Se le añade en porciones pequeñas el hidruro sódico (al 60 % en aceite mineral, 7,4 g, 185 mmoles). Se agita la mezcla durante 30 minutos y se le añade el (2-(clorometoxi)etil)trimetilsilano (pureza = 90 %, 17,1 g, 92,5 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h y se extrae con cloroformo y una solución acuosa de cloruro amónico. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra. Se purifica el residuo por cromatogra-

fía flash en columna ISCO (220 g de gel de sílice, acetato de etilo del 5 al 40 % en hexanos en 25 minutos). Se concentran las fracciones que tienen una R_f ligeramente más grande como componente mayor y se cristalizan en acetato de etilo al 7 % en hexanos, formándose un compuesto puro cristalino blanco de 1N-trimetilsililetoximetil-5-amino-4-cianopirazol (3,75 g). Se concentran las fracciones de una R_f ligeramente más pequeña como componente mayor y se cristalizan en acetato de etilo al 4 % en hexanos, formándose un compuesto puro cristalino de 1N-trimetilsililetoximetil-3-amino-4-cianopirazol (3,50 g). Se reúnen las aguas madres y las fracciones que contienen ambos componentes y se concentran, obteniéndose una mezcla (7,4 g, rendimiento total de este paso = 67 %). Para el 1N-trimetilsililetoximetil-5-amino-4-cianopirazol: CL-EM calculado para el $C_{10}H_{18}N_4OSi$ (m/e) = 238,12, hallado = 237,2 (M-H, ES-); RMN- H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 0,00 (s, 9 H), 0,82 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 3,53 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 5,24 (s, 2 H) 6,80 (s, 2 H) 7,58 (s, 1 H); Para el 1N-trimetilsililetoximetil-3-amino-4-ciano-pirazol: RMN- H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 0,00 (s, 9 H), 0,83 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 3,51 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 5,15 (s, 2 H), 5,65 (s, 2 H), 8,28 (s, 1 H).

Paso 2: Se disuelven el 5-amino-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo del paso 1 (476 mg, 2,0 mmoles) y la (4-bromofenil)(morfolino)metanona (539 mg, 2,0 mmoles, obtenida a partir del cloruro de 4-bromobenzoílo y morfolina) en tolueno caliente (10 ml) y se les añaden el carbonato de cesio (976 mg, 3,0 mmoles) y después tolueno (4 ml). Se desgasifica la mezcla con argón y se le añade el bis-(tri-tert-butilfosfina)paladio (102 mg, 0,2 mmoles). Se sella el recipiente que contiene la mezcla y se agita a 120°C durante 5 h. Se filtra la mezcla y se enjuaga con acetato de etilo (60 ml). Se extrae la fase orgánica con acetato de etilo y agua. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se filtra y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía

flash en columna ISCO empleando 50 g de gel de sílice y acetato de etilo (que contiene un 8 % de metanol) del 5 al 50 % en hexanos en 15 minutos, formándose una fracción deseada que cristaliza en éter y hexanos, obteniéndose un material cristalino blanco de 5-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-1-(2-trimetilsilaniletoximetil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (631 mg, rendimiento = 74,1 %). CL-EM calculado para el $C_{21}H_{29}N_5O_3Si$ (m/e) = 427,20, hallado = 428,0 (M+H, ES+); RMN- H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 0,02 (s, 9 H), 0,95 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 3,61 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,50 - 3,80 (m, 8 H), 5,44 (s, 2 H), 6,57 (ancha s, 1 H), 7,02 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,68 (s, 1 H).

10 Paso 3: Se disuelve el 5-(4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (880 mg, 2,06 mmoles) en 40 ml de etanol. Se le añade ácido clorhídrico (2 N) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Pasadas 16 h a temperatura ambiente, el análisis CL-EM indica la existencia de un 60 % del material deseado y un 40 % de material de partida que no ha reaccionado. Se calienta la mezcla a 65°C y se agita durante 2 h. El análisis por CL-EM indica que se ha consumido todo el material de partida y la formación del producto deseado. Se trata la mezcla con una solución de hidróxido sódico (4 g de NaOH en 40 ml de agua) en un baño de hielo. Se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo, dos veces (350 ml). Se lava la
15 fase orgánica con salmuera y se seca con sulfato sódico. En el análisis por CCF se observa una mancha nítida. Se evaporan los disolventes y se tritura el residuo con éter seco, obteniéndose el 5-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenil-amino]-1H-pirazol-4-carbonitrilo en forma de sólido blanco (530 mg, rendimiento = 86,6 %). El RMN- H^1 es consistente con la estructura deseada. El análisis por CL-EM es nítido y
20 consistente con el peso molecular deseado. CL-EM calculado para el $C_{15}H_{15}N_5O_2$ (m/e) = 297,12, hallado = 298,0 (M+H, ES+).

Paso 4: Se disuelve el tert-butoxido potásico (68 mg, 0,60 mmoles) en 3 ml de DMSO y se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se le añade el 5-(4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (150 mg, 0,505 mmoles) y se agita la mezcla durante 5 minutos. Se le añade el 2-fluor-6-yodobenzaldehído (378 mg, 1,51 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 24 h. Se extrae la mezcla con acetato de etilo y agua. Se lava la fase orgánica con salmuera y se seca. Se evaporan los disolventes. Se tritura el residuo con acetato de etilo. Se filtra el sólido, recogiendo 71 mg de sólido blanco mate. El análisis por CCF del sólido blanco y el análisis por CL-EM indican un material puro. Se concentra el líquido filtrado, se disuelve en diclorometano y se purifica por cromatografía flash en columna ISCO empleando 24 g de gel de sílice y metanol del 0 al 5 % en diclorometano en 15 minutos, formándose 58 mg de un sólido rosa pálido. Ambos sólidos aislados arrojan los mismos resultados en los análisis CCF y CL-EM que el deseado 1-(2-formil-3-yodo-fenil)-3-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-1H-pirazol-4-carbonitrilo (rendimiento = 48,5 %). CL-EM calculado para el $C_{22}H_{18}N_5O_3I$ (m/e) = 527,05, hallado = 526,0 (M-H, ES⁻); RMN- H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 3,52-3,85 (m, 8H), 6,60 (ancha s, 1H), 7,33 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38-7,49 (m, 4H), 7,52 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 9,93 (ancha s, 1H).

Paso 5: Se mezclan el 1-(2-formil-3-yodofenil)-3-(4-(morfolina-4-carbonil)fenilamino)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (71 mg, 0,135 mmoles), la 6-tert-butilftalacin-1(2H)-ona (27,2 mg, 0,135 mmoles), el yoduro cuproso (25,6 mg, 0,135 mmoles), el bicarbonato sódico (22,6 mg, 0,269 mmoles) y 2 ml de DMSO. Se desgasifica a fondo la mezcla con argón y se agita en un baño de aceite precalentado a 100°C. Pasada 1 h se extrae la mezcla con diclorometano y agua. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se filtra. Se evaporan los disolventes y

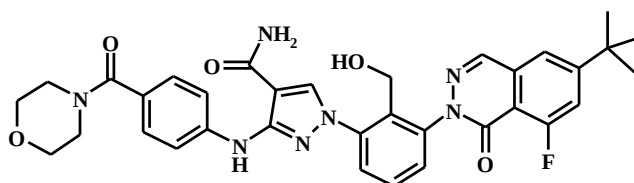
se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (12 g de gel de sílice, metanol del 0 al 5 % en diclorometano), obteniéndose el 1-(3-(6-tert-butil-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)-2-formilfenil)-3-[4-(morfolina-4-carbonil)fenilamino]-1H-pirazol-4-carbonitrilo en forma de sólido rosa pálido (34 mg, rendimiento = 42 %). CL-EM calculado para el $C_{34}H_{31}N_7O_4$ (m/e) = 601,24, hallado = 602,1 (M+H, ES+); RMN- H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 1,45 (s, 9 H), 3,68 (br. m., 8 H), 6,68 (ancha s, 1 H), 7,39 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,46 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,57 (dd, J = 8,0, 1,1 Hz, 1 H), 7,65 - 7,74 (m, 1 H), 7,74 - 7,81 (m, 2 H), 7,93 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,40 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,47 (ancha s, 1 H), 9,90 (ancha s, 1 H).

10 Paso 6: Se disuelve el 1-(3-(6-tert-butil-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)-2-formilfenil)-3-[4-(morfolina-4-carbonil)fenilamino]pirazol-4-carbonitrilo (53 mg, 0,0875 mmoles) en 6 ml de diclorometano y 2 ml de metanol. Se le añade por goteo una solución de borhidruro sódico (8,28 mg, 0,219 mmoles) en agua (0,5 ml) y metanol (1,0 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis por CL-EM indica que el producto deseado es puro. Se concentra la mezcla a sequedad y se extrae con diclorometano y agua. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra, obteniéndose el 1-[3-(6-tert-butil-1-oxoftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil]-3-[4-(morfolina-4-carbonil)fenilamino]-1H-pirazol-4-carbonitrilo puro deseado (52,8 mg, rendimiento = 100 %). CL-EM calculado para el $C_{34}H_{33}N_7O_4$ (m/e) = 603,26, hallado = 604,1 (M+H, ES+); RMN- H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 1,47 (s, 9 H), 3,61 - 3,77 (m, 8 H), 4,35 (ancha s, 2 H), 6,59 (ancha s, 1 H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,67 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1 H), 7,97 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1 H), 8,39 (d, J=0,5 Hz, 1 H), 8,48 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 8,79 (s, 1 H).

Paso 7: Se disuelve el 1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil]-3-[4-(morfolina-4-carbonil)fenilamino]-1H-pirazol-4-carbonitrilo (52 mg, 0,0861 mmoles) en 4 ml de THF y 0,4 ml de agua. Se le añade el tris-(dimetilfosfinito)hidroplatino de dihidrógeno (CAS nº 173416-05-2, 3 mg, eq. = 8 %). Se calienta la mezcla a reflujo durante 1 h. El análisis por CCF indica que todo el material de partida se ha consumido. El análisis por CL-EM indica que el producto puro formado tiene el peso molecular correcto. Se concentra la mezcla a sequedad, se disuelve en diclorometano, se seca con sulfato sódico y se filtra. Después de la evaporación de los disolventes se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (24 g de gel de sílice, metanol del 0 al 5 % en diclorometano en 16 minutos), obteniéndose la amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenil-amino]-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de sólido blanco (41 mg, rendimiento = 76,6 %). CL-EM calculado para el $C_{34}H_{35}N_7O_5$ (m/e) 621,27, hallado = 622,1 (M+H, ES+); RMN- H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 1,41 (s, 9 H) 3,41 - 3,71 (m, 8 H), 4,37 (ancha s, 2 H), 4,74 (ancha s, 1 H), 7,36 (d, J=6,3 Hz, 3 H), 7,49 - 7,71 (m, 5 H), 7,80 (ancha s, 1 H), 8,04 (d, J = 9,1 Hz, 2 H), 8,25 (d, J=6,6 Hz, 1 H), 8,56 (ancha s, 2 H), 9,44 (ancha s, 1 H).

Ejemplo 16

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-1H-pirazol-4-carboxílico



Se obtiene este compuesto con arreglo al método descrito en el ejemplo 15 (pasos 5, 6 y 7 del ejemplo 15) empleando la 6-tert-butil-8-fluor-2H-ftalacin-1-ona (obtenida con arreglo a la US 2010/0222325).

Se mezclan el 1-(2-formil-3-yodofenil)-3-(4-(morfolina-4-carbonil)fenilamino)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (115 mg, 0,218 mmoles), la 6-tert-butil-8-fluorftalacin-1(2H)-ona (48 mg, 0,218 mmoles), el yoduro cuproso (41,5 mg, 0,218 mmoles) y el bicarbonato sódico (36,6 mg, 0,436 mmoles) en 2 ml de DMSO. Se desgasifica a fondo la mezcla con argón y se agita durante 1 h en un baño de aceite precalentado a 100°C. Se extrae la mezcla con diclorometano y agua. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico y se filtra. Se evaporan los disolventes y se purifica el residuo por cromatografía de columna flash empleando 24 g de gel de sílice y metanol del 0 al 5 % en diclorometano en 16 minutos, obteniéndose el 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-formil-fenil]-3-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenil-amino]-1H-pirazol-4-carbonitrilo en forma de sólido rosa pálido (54 mg, rendimiento = 40 %). CL-EM calculado para el $C_{34}H_{30}FN_7O_4$ (m/e) = 619,23, hallado = 620,0 (M+H, ES+); RMN- H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 1,43 (s, 9 H), 3,56-3,76 (m, 8 H), 6,61 (ancha s, 1 H), 7,40 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,46 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,52 (dd, J = 12,4, 1,8 Hz, 1 H), 7,55 - 7,59 (m, 2 H), 7,64 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,78 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 9,97 (s, 1 H).

Se disuelve el 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-formil-fenil]-3-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-1H-pirazol-4-carbonitrilo (52 mg, 0,0839 mmoles) en 6 ml de diclorometano y 2 ml de metanol. Se le añade por goteo una solución de borhidruro sódico (9,52 mg, 0,252 mmoles) en agua (0,5 ml) y metanol (1,0 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. El análisis por CL-EM indica que el producto deseado es puro. Se concentra la mezcla a

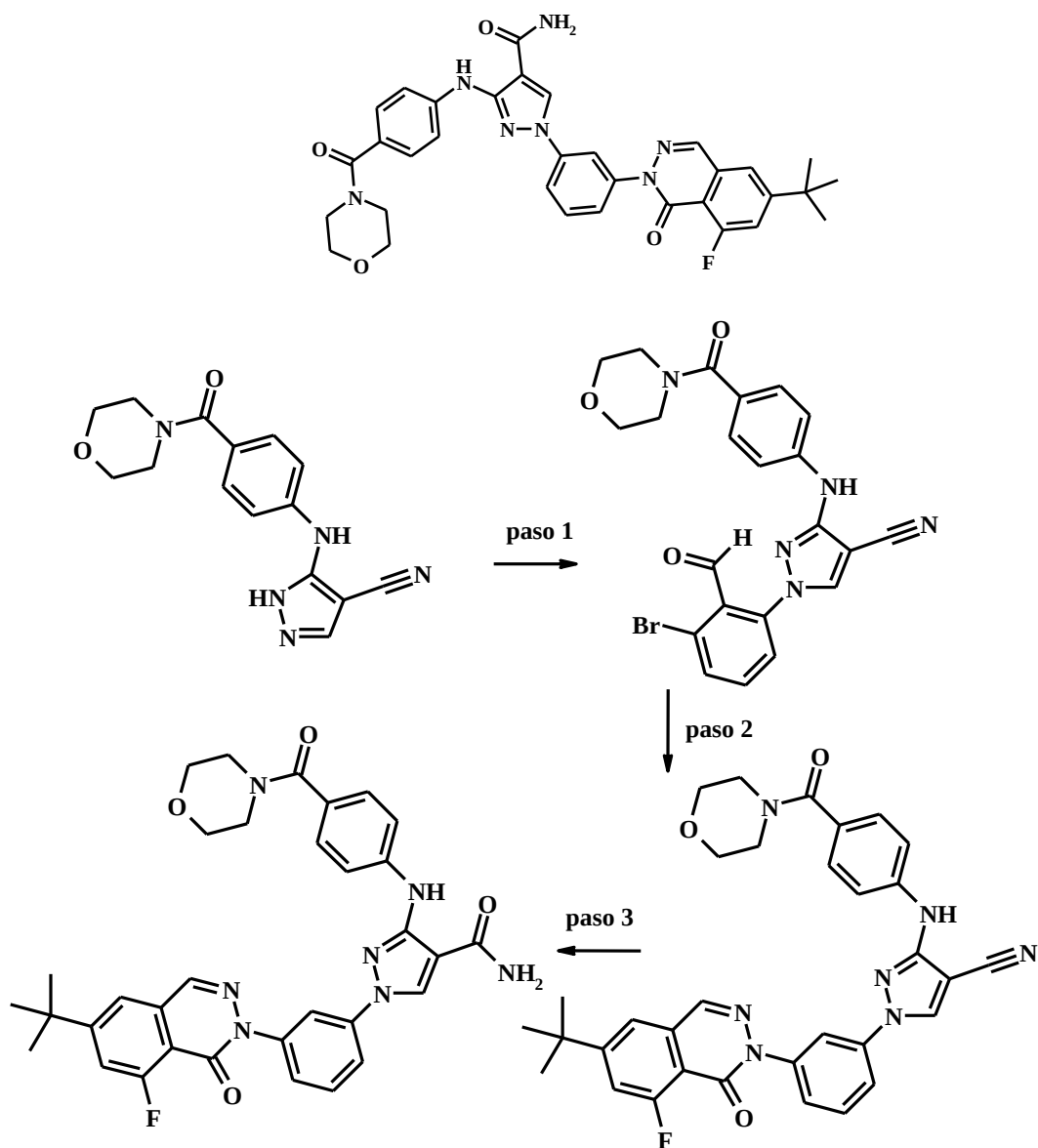
sequedad y se extrae con diclorometano y agua. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra, obteniéndose el 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-1H-pirazol-4-carbonitrilo puro deseado (51 mg, rendimiento = 98 %). CL-EM calculado para el

5 $C_{34}H_{32}FN_7O_4$ (m/e) = 621,25, hallado = 622,1 (M+H, ES+); RMN- H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 1,45 (s, 9 H), 3,59 - 3,77 (m, 8 H), 4,37 (ancha s, 2 H), 6,59 (ancha s, 1 H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,48 (dd, J = 7,8, 1,3 Hz, 1 H), 7,54 - 7,61 (m, 4 H), 7,66 (t, J = 8,1 Hz, 1 H), 7,81 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1 H), 8,32 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 8,74 (s, 1H).

10 Se disuelve el 1-(3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-3-(4-(morfolina-4-carbonil)fenilamino)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (46 mg, 0,074 mmoles) en 4 ml de THF y 0,5 ml de agua. Se le añade el dihidrogeno-tris(dimetilfosfinito)hidroplatino (3 mg, 0,0069 mmoles) y se agita la mezcla a reflujo. Pasada 1 h, el análisis por CCF indica que se ha consumido todo el ma-
15 terial de partida. El análisis por CL-EM indica que se ha formado el producto deseado puro. Se concentra la mezcla, se disuelve el residuo en diclorometano, se seca con sulfato sódico, se filtra a través de un filtro micronizado y se concentra. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash empleando 12 g de gel de sílice y metanol del 1,5 al 5 % en cloruro de metileno en 10 minutos, obte-
20 niéndose la amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-3-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de sólido blanco (36 mg, rendimiento = 76,1 %). CL-EM calculado para el $C_{34}H_{34}FN_7O_5$ (m/e) = 639,26, hallado = 640,1 (M+H, ES+); RMN- H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 1,38 (s, 9 H), 3,50 (ancha, 4 H), 3,59 (ancha, 4 H), 4,38 (ancha s, 2 H), 4,78 (t, J = 5,2 Hz, 1 H), 7,36 (d, J = 8,6 Hz, 3 H), 7,52 - 7,69 (m, 5 H),
25 7,76 (d, J = 13,1 Hz, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 8,54 (m, 2 H), 9,44 (s, 1 H).

Ejemplo 17

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-fenil]-3-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenil-amino]-1H-pirazol-4-carboxílico



5

Paso 1: Se disuelve el tert-butoxido potásico (120 mg, 1,07 mmoles) en 5 ml de DMSO y se agita a t.amb. durante 5 minutos. Se le añade el 5-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil-amino)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (290 mg, 0,975 mmoles) y se agita la mezcla durante 5 minutos. A esta solución se le añade el 2-bromo-6-

fluorbenzaldehído (396 mg, 1,95 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se extrae la mezcla con acetato de etilo y agua. Se lava la fase orgánica con agua y salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra. Se tritura el residuo con 20 ml de acetato de etilo y se filtra, formándose 70 mg del compuesto deseado. Se separa el líquido filtrado por cromatografía de columna flash, obteniéndose un segundo lote del compuesto deseado (110 mg), el 1-(3-bromo-2-formil-fenil)-3-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-1H-pirazol-4-carbonitrilo (rendimiento = 38,4 %). CL-EM calculado para el $C_{22}H_{18}BrN_5O_3$ (m/e) = 479,06, hallado = 477,8 (M-H, ES-); RMN- H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 3,50 (ancha s, 4 H), 3,59 (d, J = 3,8 Hz, 4 H), 7,34 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 7,65 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 7,9 Hz, 1 H), 9,08 (s, 1 H), 9,47 (s, 1 H), 10,07 (s, 1 H). El análisis NOE de RMN- H^1 confirma la regio-química deseada.

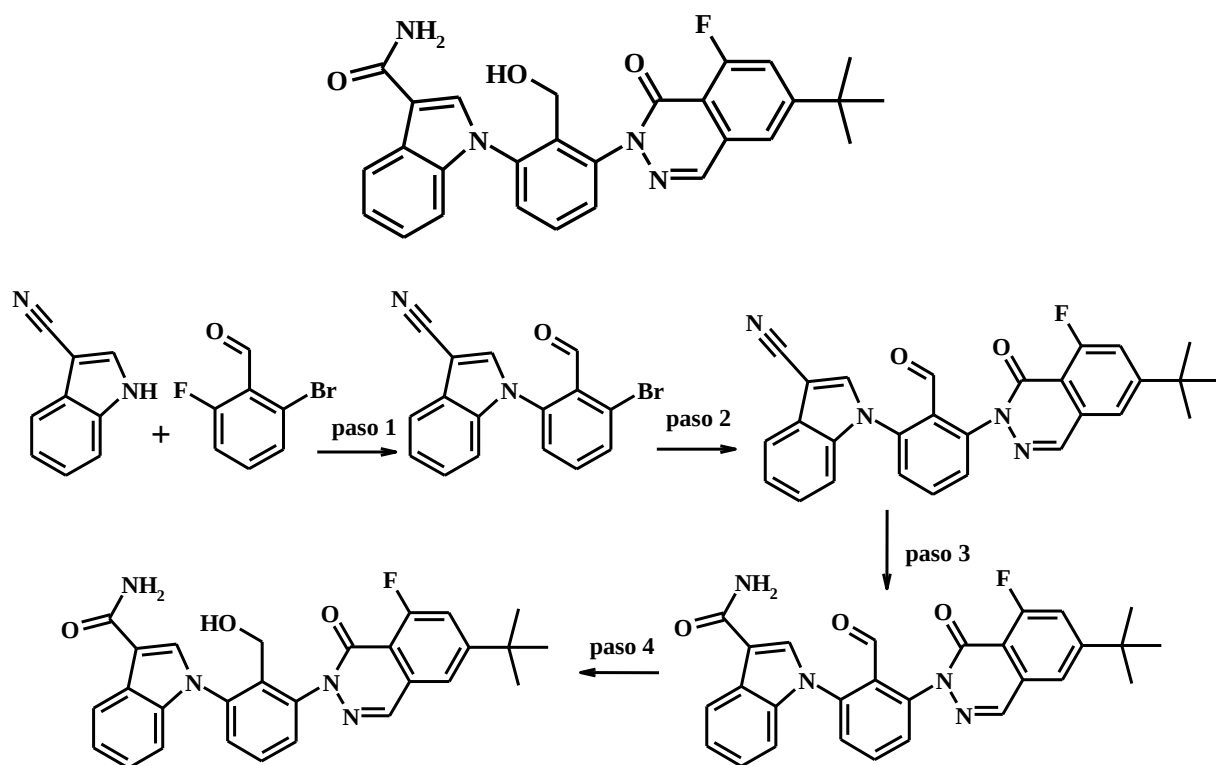
Paso 2: Se mezclan el 1-(3-bromo-2-formilfenil)-3-(4-(morfolina-4-carbonil)fenilamino)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (34 mg, 0,0708 mmoles), la 6-tert-butil-8-fluorftalacin-1(2H)-ona (31,2 mg, 0,142 mmoles), el yoduro cuproso (27 mg, 0,142 mmoles), el bicarbonato sódico (14,9 mg, 0,177 mmoles) y 1 ml de DMSO. Se desgasifica la solución con argón y se calienta en un horno de microondas a 120°C durante 1 h. Se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo y una solución de cloruro amónico. Se concentra la fase orgánica y se purifica por cromatografía de columna flash empleando 12 g de gel de sílice y acetato de etilo (que contiene metanol al 5 %) en gradiente lineal del 5 al 80 % en hexanos en 15 minutos, formándose el producto deseado puro. Se tritura este material con éter en hexanos y se filtra, obteniéndose el 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-fenil]-3-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-1H-pirazol-4-carbonitrilo (18,2 mg, rendimiento = 41,5 %) en forma de sólido rosa pálido. CL-EM calculado para el

$C_{33}H_{30}FN_7O_3$ (m/e) = 591,24, hallado = 592,0 (M+H, ES+); RMN- H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 1,38 (s, 9 H), 3,50 (ancha, 4 H), 3,59 (ancha, 4 H), 7,37 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,59 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 7,65 - 7,71 (m, 3 H), 7,78 (d, J = 13,1 Hz, 1 H), 7,87 - 7,93 (m, 2 H), 8,08 (s, 1 H), 8,58 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 9,29 (s, 1 H),
5 9,47 (s, 1 H).

Paso 3: se disuelve el 1-(3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalacin-2(1H)-il)fenil)-3-(4-(morfolina-4-carbonil)fenil-amino)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (30 mg, 0,050 mmoles) en 4 ml de THF y 0,5 ml de agua. Se le añade el dihidrogeno-tris(dimetilfosfinito)hidroplatino (2,3 mg, 0,0052 mmoles) y se agita la mezcla a
10 reflujo. Pasada 1 h, el análisis por CCF indica que se ha consumido todo el material de partida. El análisis por CL-EM indica que se ha formado el producto deseado puro. Se concentra la mezcla, se disuelve el residuo en diclorometano, se seca con sulfato sódico, se filtra a través de un micronizado y se concentra. Se purifica
15 el residuo por cromatografía de columna flash empleando 12 g de gel de sílice y metanol del 0 al 5 % en cloruro de metileno en 10 minutos, obteniéndose la amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-fenil]-3-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-1H-pirazol-4-carboxílico en forma de sólido blanco (21 mg, rendimiento = 68 %). CL-EM calculado para el $C_{33}H_{32}FN_7O_4$ (m/e) 609,25, hallado = 608,0 (M-H, ES-); RMN- H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 1,39 (s, 9 H), 3,51
20 (ancha s, 4 H), 3,59 (ancha s, 4 H), 7,39 (d, J = 8,3 Hz, 3 H), 7,56 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,65- 7,73 (m, 3 H), 7,75 - 7,86 (m, 3 H), 7,89 (s, 1 H), 7,98 (ancha s, 1 H), 8,60 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 9,04 (s, 1 H), 9,42 (s, 1 H).

Ejemplo 18

1-(3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-1H-
25 indol-3-carboxamida



- Paso 1: En atmósfera de nitrógeno, a una solución enfriada (baño de hielo)
- 5 lo) del 1H-indol-3-carbonitrilo (1 g, 7,03 mmoles) en dimetilformamida seca (10 ml) se le añade el hidruro sódico (383 mg, 8,44 mmoles, al 60 % en aceite) en 2 porciones durante unos 4 minutos. Se agita el material durante 5 minutos, se retira el baño de hielo y se calienta la mezcla a temperatura ambiente. Se le añade en una porción el 2-bromo-6-fluorobenzaldehído (1,43 g, 7,03 mmoles) en forma de polvo.
- 10 Se agita el material vigorosamente durante 2 horas. Se introduce la mezcla en un rotavapor conectado a una bomba mecánica y se elimina el disolvente con succión. Se recoge el resto en una solución de cloruro amónico acuoso al 5 % (40 ml) y acetato de etilo (40 ml) y se transfiere a un embudo de separación. Se recoge la fase orgánica y se lava con una solución de salmuera diluida al 50 % (40 ml). Se
- 15 recoge la fase de acetato de etilo y se extrae de nuevo la fase acuosa con acetato de etilo (2 X 35 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan (sulfato magnésico),

se filtran y se concentran. Se adsorbe el producto en bruto sobre gel de sílice (10 g, en diclorometano) y se purifica por HPLC (carga seca; 40 g de gel de sílice) eluyendo con cloruro de metileno al 100 %, formándose un producto semi-puro (990 mg). Se purifica este material por trituración en diclorometano caliente en
5 hexano, obteniéndose el 1-(3-bromo-2-formilfenil)-1H-indol-3-carbo-nitrilo en forma de sólido anaranjado (354 mg, rendimiento = 16 %). RMN- H^1 (300 MHz, cloroformo- d) δ ppm = 7,02 - 7,11 (m, 1 H) 7,27 - 7,38 (m, 2 H) 7,45 (d, J = 7,93 Hz, 1 H) 7,61 (t, J = 8,12 Hz, 1 H) 7,68 (s, 1 H) 7,80 - 7,86 (m, 1 H) 7,90 (dd, J = 7,93, 1,13 Hz, 1 H) 10,05 (s, 1 H).

10 Paso 2: En atmósfera de argón, a una solución de la 6-tert-butil-8-fluor-ftalazina-1(2H)-ona (obtenida con arreglo a US 2010/0222325, 36 mg, 0,16 mmoles) y el 1-(3-bromo-2-formilfenil)-1H-indol-3-carbonitrilo (59 mg, 0,18 mmoles) en sulfóxido de dimetilo seco (1,8 ml) se le añade el bicarbonato sódico (31 mg, 0,36 mmoles). Después se le añade el yoduro de cobre (35 mg, 0,18 mmoles) y se
15 calienta la mezcla a 110°C durante 2 horas. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se recoge en agua (40 ml) y diclorometano (40 ml). Se filtra el material a través de un cartucho de Celite, enjuagando bien con diclorometano. Se transfiere el líquido filtrado a un embudo de separación y se recoge la fase de diclorometano. Se lava esta con una solución de salmuera diluida al 50 %
20 (40 ml). Se recoge la fase orgánica y se extraen de nuevo las fases acuosas con diclorometano (2 x 35 ml). Se reúnen las fases de diclorometano, se secan ($MgSO_4$), se filtran y se concentran. Se repite una reacción idéntica a mayor escala empleando el 1-(3-bromo-2-formilfenil)-1H-indol-3-carbonitrilo (290 mg, 0,89 mmoles) y cantidades similares a escala de los reactivos antes descritos y con un
25 procedimiento idéntico y la misma separación por extracción. Se reúnen los materiales en bruto de las dos reacciones y se purifican por HPLC (gel de sílice, elu-

yendo con CH_2Cl_2 al 100 % a MeOH al 1 % en CH_2Cl_2), formándose un producto semi-puro. Se sigue purificando el material por cromatografía de capa fina preparativa (3 placas, eluyendo con MeOH al 0,5 % en CH_2Cl_2 y eluyendo de nuevo con MeOH del 0,75 % al 1 % en CH_2Cl_2). Se recogen las fracciones que contienen
5 producto, obteniéndose el 1-(3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalacin-2(1H)-il)-2-formil-fenil)-1H-indol-3 carbonitrilo en forma de sólido espumoso amarillo (384 mg, rendimiento = 77 %). CL-EM calculado para el $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{FN}_4\text{O}_2$ (m/e) = 464,49, hallado = 465,0 (M+H, ES+): RMN- ^1H (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,42 (s, 9 H) 7,24 - 7,32 (m, 1 H) 7,34 - 7,41 (m, 2 H) 7,46 - 7,60 (m, 3 H) 7,75 (d, J = 7,55 Hz, 1 H)
10 7,81 (s, 1 H) 7,83 - 7,87 (m, 1 H) 7,90 (t, J = 7,96 Hz, 1 H) 8,25 (d, J = 2,64 Hz, 1 H) 9,56 (s, 1 H).

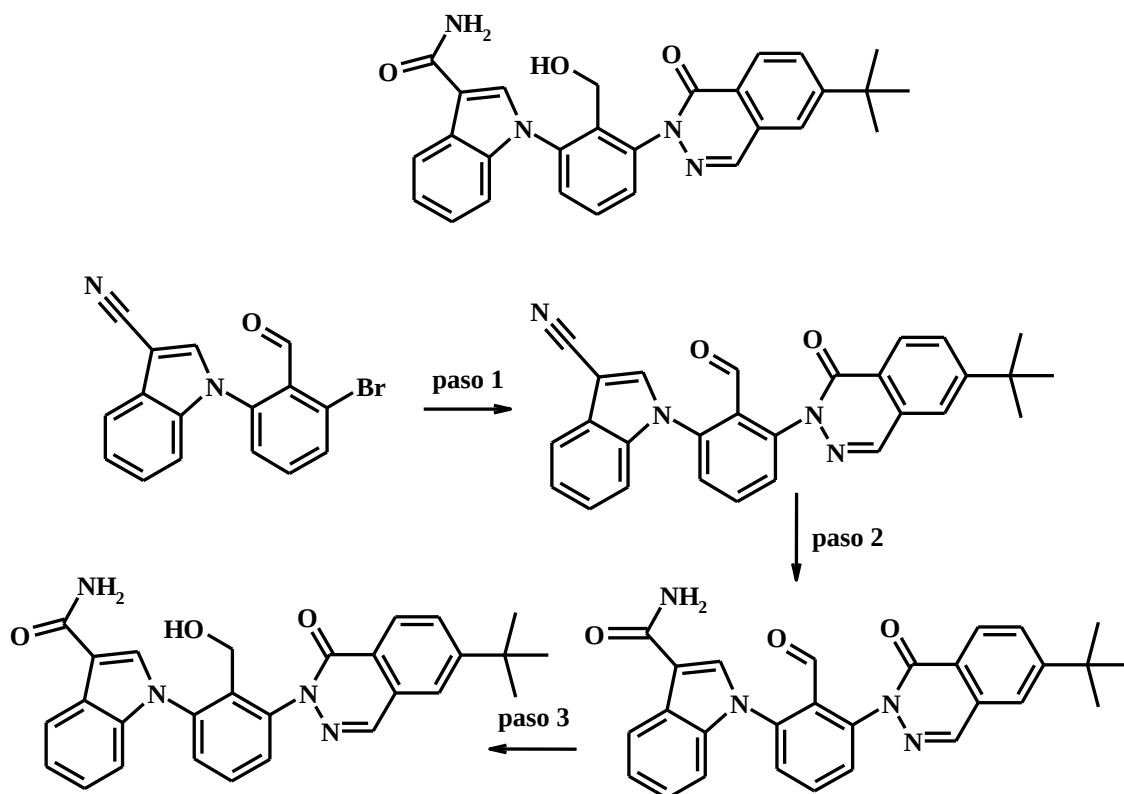
Paso 3: En un matraz de fondo redondo que contiene el 1-(3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalacin-2(1H)-il)-2-formil-fenil)-1H-indol-3 carbonitrilo (12 mg, 0,03 mmoles) se introduce agua al 10 % en tetrahidrofurano (1,5 ml). Después se añade el catalizador hidrido(ácido dimetilfosfinoso-kp)-[hidrogeno-bis-(dimetilfosfinito-kp)]platino (II) (2 mg, 0,005 mmoles) y se calienta la mezcla a reflujo (baño de aceite). Pasada 1 hora se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se concentran las fracciones volátiles (rotavapor), formándose un producto en bruto. Se repite esta reacción (del modo antes descrito— pero empleando como disolvente
15 H_2O al 10 % en etanol) en una escala de 61 mg (0,24 mmoles) y se separa del modo descrito. Se reúnen los materiales en bruto de las 2 reacciones, se purifican por cromatografía de capa fina preparativa (3 placas, eluyendo con MeOH al 5 % en CH_2Cl_2 y se eluye otra vez con MeOH al 5 % en CH_2Cl_2). Se recogen las fracciones que contienen producto, obteniéndose la 1-(3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalacin-2(1H)-il)-2-formilfenil)-1H-indol-3-carboxamida en forma de sólido ligeramente amarillo (51 mg). CL-EM calculado para el $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_3$ (m/e) = 482,52,
20 25

hallado = 483,0 (M+H, ES⁺): RMN-¹H (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,40 (s, 9 H) 6,03 (ancha s, 2 H) 7,20 - 7,36 (m, 3 H) 7,44 - 7,59 (m, 3 H) 7,66 (d, J = 7,93 Hz, 1 H) 7,81 (t, J = 7,60 Hz, 1 H) 7,91 (s, 1 H) 8,19 (m, 1 H) 8,23 (d, J = 2,64 Hz, 1 H) 9,52 (s, 1 H).

5 Paso 4: En un matraz enfriado (baño de hielo) que contiene la 1-(3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalacin-2(1H)-il)-2-formilfenil)-1H-indol-3-carboxamida (51 mg, 0,11 mmoles) disuelta en metanol/diclorometano (1,35 ml, = 2,9:1) se introduce lentamente por goteo una solución de borhidruro sódico (20 mg, 0,53 mmoles) en agua (0,35 ml). Se agita la mezcla durante 10 minutos y se recoge en diclorometano (20 ml) y agua (20 ml). Se introduce el contenido en un embudo de separación y se agita. Se recoge la fase orgánica y se lava con una solución de salmuera diluida al 50 % (20 ml). Se recoge la fase de diclorometano y se extraen de nuevo las fases acuosas con cloruro de metileno (2 X 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se purifica
10 el material en bruto por filtración a través de una columna corta de gel de sílice, eluyendo con metanol al 7,5 % en diclorometano. Se recoge la fracción deseada y se cristaliza el material en una solución de diclorometano caliente en hexanos, obteniéndose un producto cristalino blanco de la 1-(3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-1H-indol-3-carboxamida (37 mg). CL-EM
15 calculado para el C₂₈H₂₅FN₄O₃ (m/e) = 484,54, hallado = 485,0 (M+H, ES⁺): RMN-¹H (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,44 (s, 9 H) 4,03 - 4,37 (m, 2 H) 5,49 - 6,00 (ancha s, 2 H) 7,18 - 7,38 (m, 3 H) 7,49 - 7,71 (m, 5 H) 8,13 - 8,28 (m, 2 H) 8,32 (d, J = 2,64 Hz, 1 H).

Ejemplo 19

25 1-(3-(6-tert-butil-1-oxoftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroxi-metil)-fenil)-1H-indol-3-carboxamida



Paso 1: La obtención del 1-(3-(6-tert-butil-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)-2-formilfenil)-1H-indol-3-carbonitrilo por reacción del 1-(3-bromo-2-formilfenil)-1H-indol-3-carbo-nitrilo (222 mg, pureza = 40 %, 0,27 mmoles, síntesis descrita en el anterior ejemplo 18, paso 1) con la 6-tert-butilftalzin-1(2H)-ona (138 mg, 0,68 mmoles) se lleva a cabo en un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 18. Por separación y purificación similares se obtiene el producto deseado en forma de sólido ligeramente amarillo-blanco (82 mg, rendimiento = 66 %). CL-EM calculado para el $C_{28}H_{22}N_4O_2$ (m/e) = 446,51, hallado = 447,0 (M+H, ES⁺): RMN- H^1 (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,44 (s, 9 H) 7,23 - 7,40 (m, 3 H) 7,55 (dd, J = 7,93, 1,13 Hz, 2 H) 7,72 - 7,94 (m, 6 H) 8,32 (s, 1 H) 8,39 (d, J = 8,31 Hz, 1 H) 9,59 (s, 1 H).

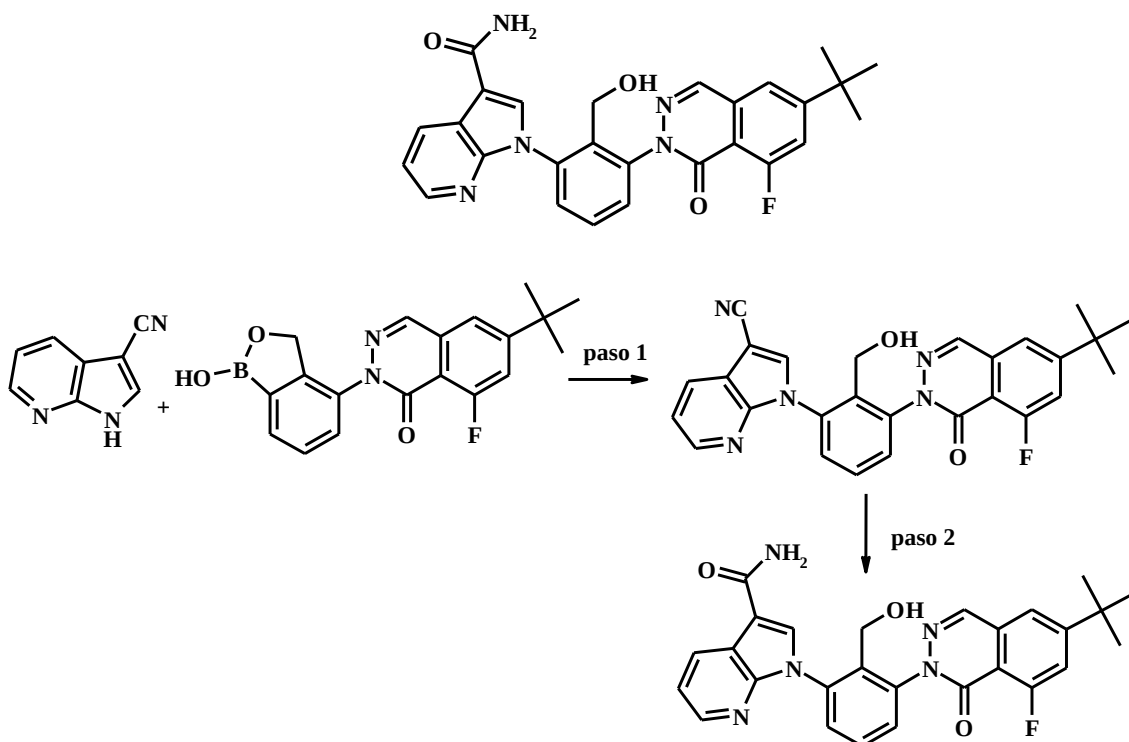
Paso 2: La obtención de la 1-(3-(6-tert-butil-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)-2-formilfenil)-1H-indol-3-carboxamida por hidrólisis del nitrilo del 1-(3-(6-tert-butil-1-

oxoftalacin-2(1H)-il)-2-formilfenil)-1H-indol-3-carbonitrilo (82 mg, 0,18 mmoles) y el uso del catalizador hidrido(ácido dimetilfosfinoso-kp)[hidrogeno-bis-(dimetilfosfinito-kp)]platino (II) (5 mg, 0,064 mmoles) se lleva a cabo en un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 18. Por separación y purificación similares se obtiene el producto deseado en forma de sólido vidrioso ligeramente amarillo (54 mg, rendimiento = 63 %). CL-EM calculado para el $C_{28}H_{24}N_4O_3$ (m/e) = 464,5, hallado = 465,0 (M+H, ES+): RMN- H^1 (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,44 (s, 9 H) 7,21 - 7,37 (m, 3 H) 7,48 - 7,59 (m, 2 H) 7,67 - 7,76 (m, 2 H) 7,85 (t, J = 7,93, 1,00 Hz, 1 H) 7,90 (s, 1 H) 8,14 - 8,20 (m, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,37 (d, J = 8,31 Hz, 1 H) 9,56 (s, 1 H).

Paso 3: La obtención de la 1-(3-(6-tert-butil-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)-fenil)-1H-indol-3-carboxamida por reducción del 1-(3-(6-tert-butil-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)-2-formilfenil)-1H-indol-3-carbonitrilo (54 mg, 0,12 mmoles) empleando borhidruro sódico (22 mg, 0,58 mmoles) se lleva a cabo en un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 18. Por separación y purificación similares se obtiene el producto deseado en forma de sólido cristalino blanco (36 mg, rendimiento = 64 %). CL-EM calculado para el $C_{28}H_{26}N_4O_3$ (m/e) = 466,54, hallado = 467,0 (M+H, ES+): RMN- H^1 (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,46 (s, 9 H) 4,07 (ancha d, J = 11,70 Hz, 1 H) 4,30 (ancha d, J = 11,70 Hz, 1 H) 5,60 - 5,97 (m, 2 H) 7,20 - 7,38 (m, 3 H) 7,52 - 7,71 (m, 3 H) 7,80 (d, J = 1,89 Hz, 1 H) 7,96 (dd, J = 8,31, 1,89 Hz, 1 H) 8,17 - 8,29 (m, 2 H) 8,39 (s, 1 H) 8,46 (d, J = 8,31 Hz, 1 H).

Ejemplo 20

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carboxílico

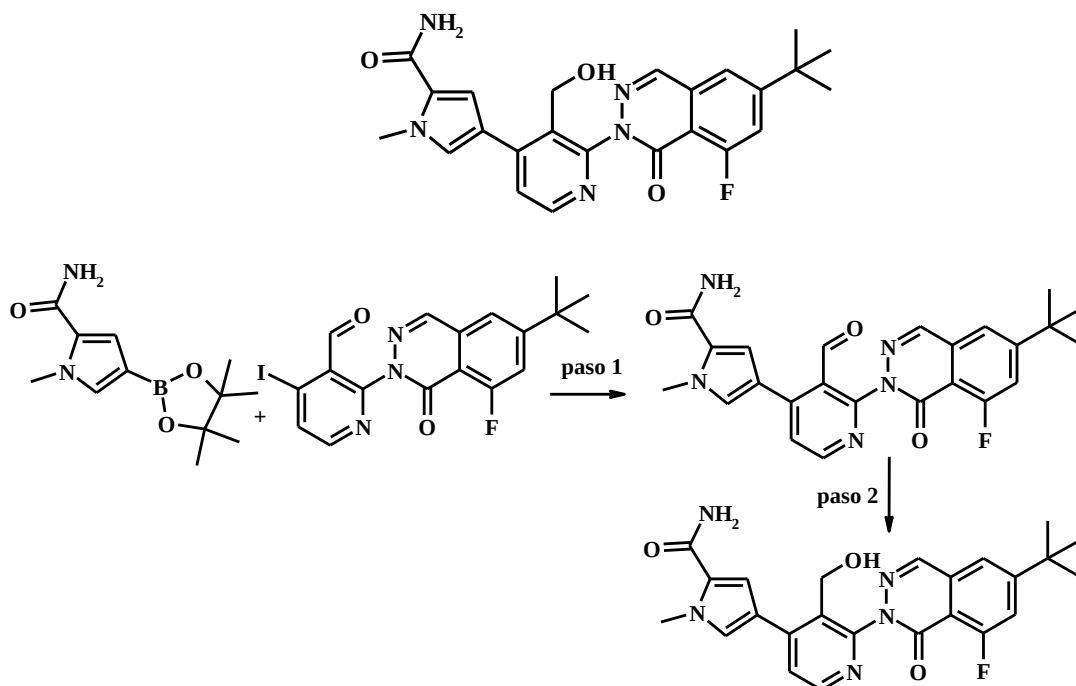


Paso 1: En un matraz en forma de pera y 100 ml de capacidad se introducen el 1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbo-nitrilo (150 mg, 1,05 mmoles, 1,00 equiv.), el acetato de cobre (II) (381 mg, 2,1 mmoles, 2 equiv.), la piridina (166 mg, 170 μ l, 2,1 mmoles, 2 equiv.), la 6-tert-butil-8-fluor-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-4-il)-2H-ftalacin-1-ona (706 mg, 1,15 mmoles, 1,1 equiv.) y el cloruro de metileno (10 ml), formándose una suspensión turquesa. Se hace burbujear nitrógeno a través de la mezcla reaccionante. Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C y se agita durante 16 h. Se diluye la mezcla reaccionante con una solución saturada de NH₄Cl (50 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 50 ml). Se separa la mezcla por cromatografía ISCO empleando EtOAc del 30 al 50 % en hexanos, obteniéndose el 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (122 mg, 25 %) en forma de espuma blanca mate. RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ = 8,64 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,36 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 7,94 (d, J =

1,8 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 13,2, 1,6 Hz, 1H), 7,66 - 7,78 (m, 3H), 7,63 (dd, J = 7,3, 2,3 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 7,18 (ancha s, 1H), 4,72 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,11 - 4,34 (m, 2H), 1,44 (s, 9H). EM m/e = 468,5 (M+H⁺).

Paso 2: Se calienta a 110°C una solución agitada del 1-(3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalacin-2(1H-il)-2-(hidroxi-metil)fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (610 mg, 783 µmoles, 1,00 equiv.), la acetaldoxima (139 mg, 143 µl, 2,35 mmoles, 3 equiv.) y el cloruro de indio (III) (8,66 mg, 39,1 µmoles, 0,05 equiv.) en tolueno (25,2 ml) y se agita durante 3 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 15 ml de EtOAc y se extrae con una solución saturada de NH₄Cl (1 x 25 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO₄ y se concentran con vacío. Después de eliminar el disolvente y separar el residuo por cromatografía de columna flash (12 g de gel de sílice, EtOAc del 80 al 100 % en hexanos) se obtienen 66 mg del producto deseado con impurezas. Se vuelve a purificar este material por HPLC preparativa en fase inversa en TFA. Se neutraliza el producto deseado con NaHCO₃ (1 x 25 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO₄ y se concentran con vacío, se extraen con acetato de etilo/metanol (9:1), obteniéndose la amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carboxílico (43 mg, 12 %) en forma de sólido blanco. RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ = 8,64 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 8,60 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,36 (dd, J = 4,8, 1,8 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 13,2, 1,6 Hz, 1H), 7,66 - 7,78 (m, 3H), 7,63 (dd, J = 7,3, 2,3 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,0, 4,8 Hz, 1H), 7,18 (ancha s, 1H), 4,72 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,11 - 4,34 (m, 2H), 1,44 (s, 9H). EM m/e = 486,6 (M+H⁺).

Ejemplo 21



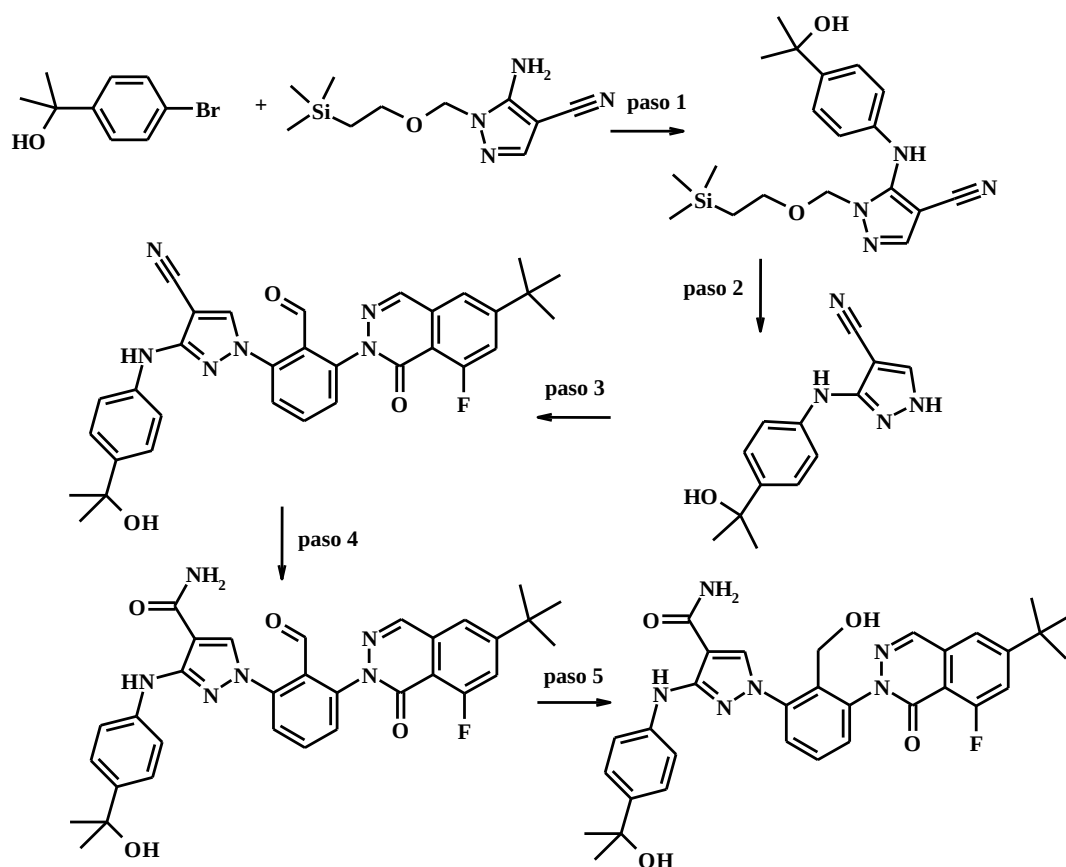
Paso 1: En un matraz de fondo redondo de 100 ml de capacidad se introducen la 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirrol-2-carboxamida (61,0 mg, 244 μ moles, 1,10 equiv.), el 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxofthalacin-2(1H)-il)-4-yodonicotinaldehído (100 mg, 222 μ moles, 1,00 equiv.), el [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (16,2 mg, 22,2 μ moles, 0,1 equiv.) y dioxano (667 μ l), formándose una solución roja. Se le añade carbonato potásico (61,3 mg, 443 μ moles, 2 equiv.) en agua (66,7 μ l), se calienta la suspensión resultante a 70°C y se agita durante 32 h. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo (10 ml), se lava con salmuera, se seca con Na₂SO₄ y se concentra con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (12 g de gel de sílice, EtOAc del 10 al 15 % en hexanos, obteniéndose la amida del ácido 4-[2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-3-formil-piridin-4-il]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (28 mg, 28,2 %) en forma de sólido blanco mate. RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ = 10,06 (s, 1H), 8,72 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 2,5

Hz, 1H), 7,91 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 13,3, 1,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,69 - 7,76 (m, 1H), 7,50 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,12 (ancha s, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,39 (s, 9H); EM m/e = 448,5 (M+H⁺).

Paso 2: En un matraz en forma de pera y 25 ml de capacidad se introducen la 4-(2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)-3-formilpiridin-4-il)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxamida (28 mg, 62,6 µmoles, 1,00 equiv.), el CH₂Cl₂ (3 ml) y MeOH (1 ml), formándose una solución incolora. Se le añade el borhidruro sódico (4,73 mg, 125 µmoles, 2,00 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante durante 1 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre EtOAc (25 ml) y se extrae con una solución saturada de NH₄Cl (3 x 10 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO₄, se concentran con vacío y se liofilizan, obteniéndose la amida del ácido 4-[2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-3-hidroximetil-piridin-4-il]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico (14 mg, 50 %) en forma de sólido blanco. RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ ppm = 8,52 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 13,3, 1,8 Hz, 1H), 7,55 - 7,72 (m, 1H), 7,52 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,04 (ancha s, 1H), 4,88 (ancha s, 1H), 4,29 - 4,57 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 1,39 (s, 9H); EM m/e = 450,5 (M+H⁺).

Ejemplo 22

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenilamino]-1H-pirazol-4-carboxílico



Paso 1: Se recogen el 5-amino-1-((2-(trimetilsilil)-etoxi)metil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo del paso 1, ejemplo 15 (500 mg, 2,1 mmoles), el 2-(4-bromofenil)propan-2-ol (519 mg, 2,41 mmoles) y el carbonato de cesio (1,03 g, 3,15 mmoles) en tolueno anhidro (14 ml). Se desgasifica la mezcla con argón y se le añade el bis(tri-tert-butilfosfina)paladio (107 mg, 0,21 mmoles). Se desgasifica otra vez la mezcla con argón y se agita en atmósfera de argón a 120°C durante 4,5 horas. Se le añade más cantidad de 2-(4-bromofenil)propan-2-ol (50 mg) y se calienta la mezcla durante 2 horas más. Se enfría el material a temperatura ambiente y se agita durante una noche. Se filtra el material en bruto a través de un cartucho de Celite, enjuagando bien con acetato de etilo (60 ml). Se agita la fase orgánica con agua (60 ml) en un embudo de separación y se recoge. Se extrae de nuevo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 40 ml). Se reúnen las fases orgáni-

cas, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se purifica el resto por cromatografía flash con columna Analogix empleando 23 g de gel de sílice y un gradiente de acetato de etilo del 10 al 45 % en hexanos, obteniéndose el 5-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenilamino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)-metil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo en forma de aceite viscoso de color rojo-marrón (482 mg, rendimiento = 62 %). CL-EM calculado para el $C_{19}H_{28}N_4O_2Si$ (m/e) = 372,55, hallado = 371 (M-H, ES-).

Paso 2: Se recoge el 5-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenil-amino)-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-carbo-nitrilo (480 mg, 1,13 mmoles) en una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (1 M, 16,8 ml) y se sella el matraz. Se introduce la mezcla en un baño de aceite, se calienta a 110°C y se agita durante 28 horas. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente. Se le añaden agua (60 ml) y éter de dietilo (60 ml), se agita el material en un embudo de separación y se recoge la fase orgánica. Se extrae de nuevo la fase acuosa con éter de dietilo (2 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se purifica el resto en bruto por cromatografía flash con columna Analogix empleando 40 g de gel de sílice y un gradiente de acetato de etilo del 30 al 90 % en hexanos, obteniéndose el 3-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)fenilamino)-1H-pirazol-4-carbo-nitrilo en forma de polvo blanco mate (128 mg, rendimiento = 47 %). CL-EM calculado para el $C_{13}H_{14}N_4O$ (m/e) = 242,28, hallado = 241 (M-H, ES-).

Paso 3: Se convierte el 3-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)-fenilamino)-1H-pirazol-4-carbonitrilo en el 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-formil-fenil]-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenilamino]-1H-pirazol-4-carbo-nitrilo siguiendo un método similar al descrito en el ejemplo 15.

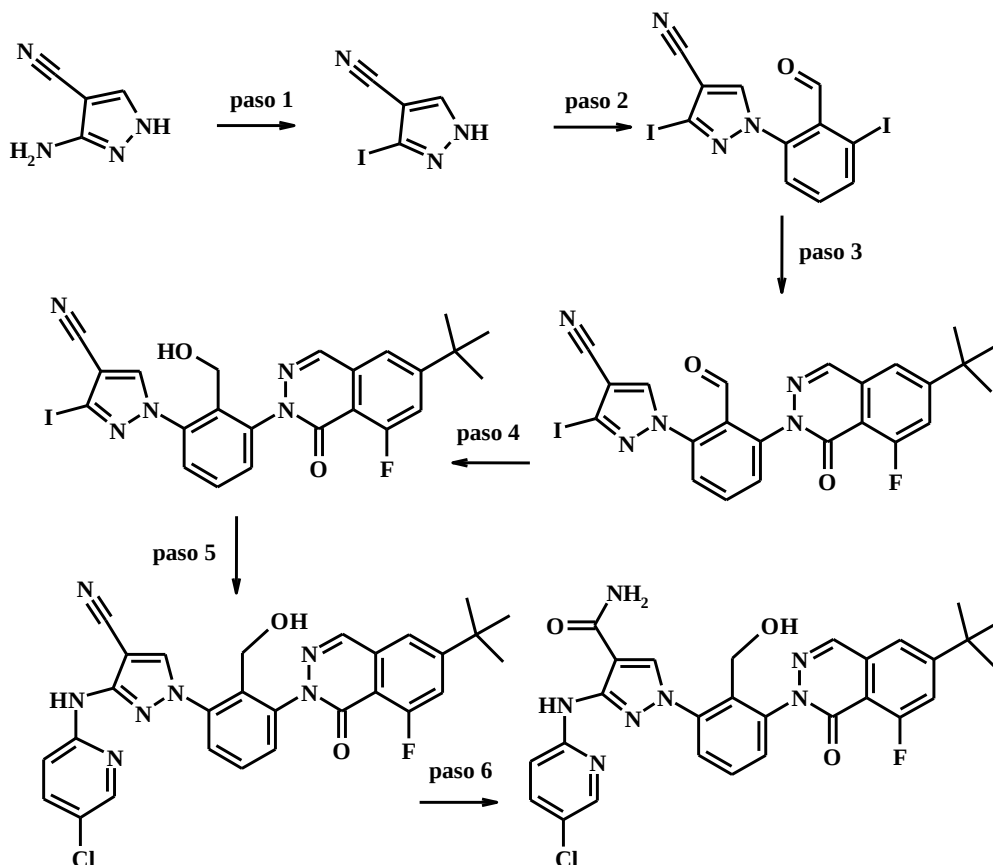
Paso 4: Se recogen el 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-formil-fenil]-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenilamino]-1H-pirazol-4-carbonitrilo (78 mg,

0,14 mmoles) y el dihidrogeno-tris(dimetilfosfinito)hidroplatino (7,1 mg, 0,12 eq.) en tetrahidrofurano (3,1 ml) y agua (0,31 ml). Se agita el material y se calienta a reflujo (baño de aceite) durante 1 hora. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se eliminan los compuestos volátiles (rotavapor). Se purifica el material en
5 bruto por cromatografía de capa fina preparativa (2 placas, eluyendo primero con metanol al 7 % en cloruro de metileno y eluyendo de nuevo con metanol al 6 % en cloruro de metileno). Se recogen las fracciones que contienen producto, obteniéndose la amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-formil-fenil]-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenilamino]-1H-pirazol-4-carboxílico deseada en
10 forma de polvo ligeramente amarillo (41 mg). CL-EM calculado para el $C_{32}H_{31}FN_6O_4$ (m/e) = 582,62, hallado = 581,0 (M-H, ES-).

Paso 5: Se disuelve la amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-formil-fenil]-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenilamino]-1H-pirazol-4-carboxílico (34 mg, 0,06 mmoles) en una solución 1:1 de metanol y diclorometano
15 (15 ml). A esta mezcla se le añade por goteo una solución de borhidruro sódico (11 mg, 0,29 mmoles) en agua (0,25 ml). Después de 10 minutos en agitación se eliminan los compuestos volátiles (rotavapor), se recoge el resto en diclorometano (30 ml) y agua (30 ml) y se agita en un embudo de separación. Se recoge la fase orgánica y se extrae de nuevo la fase acuosa con diclorometano (2 x 25 ml). Se
20 reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice (1 g, eluyendo con metanol al 7,5 % en diclorometano), obteniéndose el producto deseado, la amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenilamino]-1H-pirazol-4-
25 carboxílico en forma de polvo blanco mate (32 mg). CL-EM calculado para el $C_{32}H_{33}FN_6O_4$ (m/e) = 584,66, hallado = 583 (M-H, ES-).

Ejemplo 23

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-cloro-piridin-2-il-amino)-1H-pirazol-4-carboxílico



- 5 Paso 1: Se trabaja con arreglo al procedimiento similar al WO 2005/5414 A2. Se recoge el 3-amino-4-cianopirazol (11 g, 102 mmoles) en yoduro de metileno (150 ml, 1,87 moles) y se enfría el matraz a -10°C. Con agitación eficaz se añade por goteo el nitrito de isoamilo (92,4 ml, 688 mmoles) durante 40 minutos. Una vez completada la adición se agita la mezcla durante 5 minutos. Se retira el
- 10 matraz de adición, se reemplaza por un condensador eficaz y se calienta el material (baño de aceite) a 100°C durante 2 horas. Se enfría el matraz a temperatura ambiente y se elimina el disolvente (rotavapor y finalmente bomba mecánica). Se recoge el resto en acetato de etilo (120 ml) y se transfiere a un embudo de sepa-

ración. Se le añade una solución acuosa de metabisulfito sódico al 5 % (120 ml) y se agita la mezcla bifásica. Se recoge la fase orgánica y se agita con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (120 ml) y después agua (120 ml). Se recoge la fase orgánica y se extraen de nuevo las fases acuosas con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se adsorbe el producto en bruto sobre gel de sílice (unos 25 g, en diclorometano) y se purifica (carga seca) por cromatografía flash en columna Analogix empleando 80 g de gel de sílice y un gradiente de acetato de etilo del 23 al 50 % en hexanos, formándose un polvo ligeramente amarillo (20 g). Se sigue purificando este material por cristalización en acetato de etilo caliente en hexanos, obteniéndose el 3-yodo-1H-pirazol-4-carbonitrilo (11,3 g) en forma de sólido ligeramente marrón, que se recoge por filtración (se enjuaga bien con acetato de etilo al 5 % en hexano). También se obtiene una segunda cosecha de material (3,76 g) de las aguas madres. CL-EM calculado para el $C_4H_2IN_3$ (m/e) = 218,98, hallado = 218 (M-H, ES-).

Paso 2: En atmósfera de nitrógeno se recoge el 3-yodo-1H-pirazol-4-carbonitrilo (3,62 g, 16,5 mmoles) en tetrahidrofurano seco (67 ml). Se le añade en una porción hidruro sódico (992 mg, 24,8 mmoles, al 60 % en aceite) y se introduce la mezcla en un baño caliente (50°C) sometido a ultrasonidos durante 50 minutos. A esta mezcla se le añade el 2-fluor-6-yodobenzaldehído (5,37 g, 21,5 mmoles) y se introduce la mezcla en un baño de aceite calentado de 60 a 65°C. Pasadas dos horas en agitación se le añade más 2-fluor-6-yodo-benzaldehído (350 mg, 1,4 mmoles) y se agita el material durante 1 hora más. Se enfría el matraz a temperatura ambiente y se elimina cerca del 90 % del disolvente (rotavapor). Se le añaden éter de dietilo (30 ml) y agua (50 ml) y se agita vigorosamente la mezcla durante 30 minutos. Se recoge el producto precipitado por filtración,

enjuagando bien con éter de dietilo y agua y secando en una estufa conectada al vacío, formándose un polvo ligeramente marrón (4,78 g). Se recoge este producto sólido en una solución de metanol al 2 % en diclorometano (unos 60 ml, se calienta para disolver) y se transfiere a un embudo de separación. Se le añade agua (60 ml), se agita el material y se recoge la fase orgánica. Se seca esta con sulfato magnésico, se filtra y se concentra, obteniéndose el 1-(2-formil-3-yodo-fenil)-3-yodo-1H-pirazol-4-carbonitrilo deseado en forma de polvo ligeramente amarillo (3,973 g). CL-EM calculado para el $C_{11}H_5I_2N_3O$ (m/e) = 448,99, hallado = 450 (M+H, ES+).

10 Paso 3: Se introducen en un matraz secado en la estufa el 1-(2-formil-3-yodo-fenil)-3-yodo-1H-pirazol-4-carbonitrilo (1,703 g, 3,79 mmoles), la 6-tert-butil-8-fluorftalacin-1(2H)-ona [obtenida con arreglo a la US 2010/0222325] (919 mg, 4,17 mmoles) y bicarbonato sódico (637 mg, 7,59 mmoles) y se recoge en sulfóxido de dimetilo seco (30 ml). Se desgasifica la mezcla con argón en un baño sometido a ultrasonidos. Se añade yoduro de cobre (722 mg, 3,79 mmoles) y se desgasifica el material otra vez a fondo. Se calienta la mezcla sometida a ultrasonidos a 60°C durante 2,5 horas y se mantiene a temperatura ambiente durante una noche. Se le añade más cantidad de yoduro de cobre (360 mg) y se calienta el material sometido a ultrasonidos a 60°C durante 4 horas. Se enfría el matraz a temperatura ambiente y se le añaden cloruro de metileno (40 ml) y agua (40 ml), con agitación vigorosa. Pasados 5 minutos se filtra el material a través de un cartucho de Celite, enjuagando bien con una solución de metanol al 1 % en cloruro de metileno. Se transfiere el líquido filtrado a un embudo de separación y se recoge la fase orgánica. Se agita esta con una solución de salmuera diluida al 50 % (60 ml, precipita un poco). Se recoge la fase de cloruro de metileno y se extraen de nuevo las fases acuosas con cloruro de metileno (nota: se observa un poco de

15

20

25

precipitación. Es útil emplear volúmenes grandes de soluciones orgánicas y acuosas para la reextracción). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se recoge el resto en cloruro de metileno y se purifica por cromatografía flash con columna Analogix, eluyendo primero con diclorometano al 100 % (se mantiene durante 5 minutos) y después con un gradiente de metanol del 1 al 3 % en diclorometano (25 g de gel de sílice), obteniéndose el 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-formil-fenil]-3-yodo-1H-pirazol-4-carbonitrilo deseado en forma de polvo ligeramente marrón (1,2 g). CL-EM calculado para el $C_{23}H_{17}FIN_5O_2$ (m/e) = 541,32, hallado = 542 (M+H, ES+).

10 Paso 4: Se disuelve el 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-formil-fenil]-3-yodo-1H-pirazol-4-carbonitrilo (1,2 g, 2,22 mmoles) en una solución de diclorometano (40 ml) y metanol (80 ml). A esta se le añade por goteo una solución de borhidruro sódico (21 mg, 0,53 mmoles) en agua (0,35 ml). Después de 10 minutos en agitación se eliminan los compuestos volátiles (rotavapor), se
15 recoge el resto en diclorometano (60 ml) y agua (50 ml) y se agita en un embudo de separación. Se recoge la fase orgánica y se extrae de nuevo la fase acuosa con diclorometano (2 x 50 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash en columna Analogix (columna de 40 g, se eluye primero con
20 diclorometano al 100 % [se mantiene durante 10 minutos] y después con metanol al 1 % en diclorometano), obteniéndose el producto deseado 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-yodo-1H-pirazol-4-carbonitrilo en forma de aceite de color ligeramente anaranjado que solidifica en reposo (1,029 g). CL-EM calculado para el $C_{23}H_{19}FIN_5O_2$ (m/e) = 543,33, hallado = 544 (M+H,
25 ES+).

Paso 5: Se introduce en un matraz de fondo redondo pequeño el 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-yodo-1H-pirazol-4-carbonitrilo (212 mg, 0,39 mmoles), la 5-cloropiridina-2-amina (65 mg, 0,51 mmoles), XANTPHOS (56 mg, 0,098 mmoles) y carbonato de cesio (381 mg, 1,17 mmoles). Se les añade dioxano seco (5,7 ml) y se desgasifica la mezcla a fondo con argón. Se añade el $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (46 mg, 0,051 mmoles) y se desgasifica el material otra vez con argón. Se introduce el matraz en un baño de aceite calentado a 95°C durante 2,5 horas. Se enfría el matraz a temperatura ambiente y se le añaden el acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). Se agitan los contenidos en un embudo de separación y se recoge la fase orgánica. Se extrae de nuevo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 30 ml), se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se purifica el material en bruto por cromatografía de capa fina preparativa (2 placas, eluyendo con metanol al 4 % en cloruro de metileno). Se recogen las fracciones que contienen producto, obteniéndose el deseado 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-cloro-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carbonitrilo en forma de polvo ligeramente amarillo (111 mg). CL-EM calculado para el $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{ClFN}_7\text{O}_2$ (m/e) = 543,98, hallado = 544 (M+H, ES+).

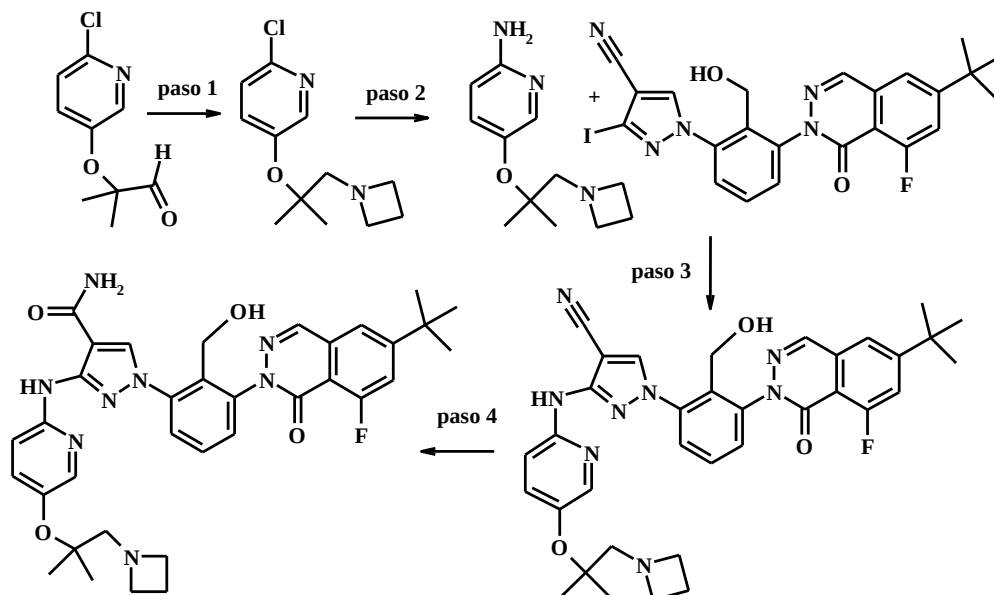
Paso 6: Se recogen el 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-cloro-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (111 mg, 0,204 mmoles) y dihidrogeno-tris(dimetilfosfinito)hidroplatino (10,5 mg, 0,025 mmoles) en tetrahidrofurano (3,8 ml) y agua (0,38 ml). Se agita el material y se calienta a reflujo (baño de aceite) durante 1 hora. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se eliminan los compuestos volátiles (rotavapor). Se purifica el resto en bruto por cromatografía de capa fina preparativa (2 placas, eluyendo primero con metanol al 7 % en cloruro de metileno y se eluye de nuevo con meta-

nol al 7 % en cloruro de metileno). Se recogen las fracciones que contienen producto, obteniéndose la amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-cloro-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico deseada en forma de polvo blanco mate (70 mg). CL-EM calculado para el

5 $C_{28}H_{25}ClFN_7O_3$ (m/e) = 561,99, hallado = 562 (M+H, ES+).

Ejemplo 24

amida del ácido 3-[5-(2-azetidín-3-il-1,1-dimetil-etoxi)-piridin-2-ilamino]-1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico



10

Paso 1: En atmósfera de nitrógeno se recoge la 2-(6-cloropiridin-3-iloxi)-2-metilpropanal [obtenida con arreglo a la US 2012/40949 A1] (28 g, 140 mmoles, 1,00 equiv.) en diclorometano seco (252 ml) y se enfría a -10°C (baño de enfriamiento de hielo seco / acetonitrilo). Se le añaden ácido acético (10,4 ml, 182 mmoles) y triacetoxiborhidruro sódico (41,6 g, 196 mmoles). Después se añade por goteo la azetidina (17 ml, 252 mmoles) durante 6 minutos, con agitación eficaz. Una vez completada la adición se agita la mezcla durante 5 minutos, se retira

15

el baño de enfriamiento y se calienta el material a temperatura ambiente. Pasada 1 hora se le añaden una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (200 ml) y diclorometano (80 ml). Se transfiere el material bifásico a un embudo de separación, se agita y se recoge la fase orgánica. Se agita esta con una solución de bicarbonato sódico al 5 % (200 ml) y con una solución diluida de salmuera al 50 % (200 ml). Se recoge la fase orgánica y se extraen de nuevo las fases acuosas con cloruro de metileno (2 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se purifica el resto en bruto por cromatografía de columna (40 g de gel de sílice), eluyendo con una solución de metanol al 4 % en diclorometano, obteniéndose la 5-(2-azetidin-1-il-1,1-dimetil-etoxi)-2-cloro-piridina deseada (29,66 g) en forma de aceite marrón dorado, móvil. CL-EM calculado para el $C_{12}H_{17}ClN_2O$ (m/e) = 240,73, hallado = 241 (M+H, ES+).

Paso 2: A una solución desgasificada de la 5-(2-azetidin-1-il-1,1-dimetil-etoxi)-2-cloro-piridina (21,2 g, 88,1 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (314 ml) se le añaden el 2-(díciclohexilfosfino)bifenilo (6,17 g, 17,6 mmoles) y el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (8,06 g, 8,81 mmoles). Se le añade una solución de la bis(trimetilsilil)-amida de litio 1 M en THF (264 ml, 264 mmoles) por adición con un embudo durante 5 minutos. En atmósfera de argón se agita la mezcla reaccionante a 75°C durante una noche. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución acuosa saturada de cloruro amónico (400 ml) y se extrae con acetato de etilo (350 ml). Se recoge la fase orgánica y se lava con salmuera diluida al 50 % (350 ml). Se recoge la fase orgánica y se extraen de nuevo las fases acuosas de acetato de etilo (2 X 200 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash en columna Analogix (columna de 80 g), eluyendo con metanol del 0 al 12 % en diclorometano, obteniéndose la 5-(2-azetidin-1-il-1,1-dimetil-

etoxi)-piridin-2-ilamina deseada (10,59 g) en forma de aceite semi-viscoso marrón oscuro (y una fracción menos pura que se purifica de nuevo en las mismas condiciones, obteniéndose otros 4,01 g de producto). CL-EM calculado para el $C_{12}H_{19}N_3O$ (m/e) = 221,3, hallado = 222 (M+H, ES+).

5 Pasos 3 y 4: Se convierte la 5-(2-azetidin-1-il-1,1-dimetil-etoxi)-piridin-2-ilamina, obtenida en el anterior paso 2, en el producto deseado empleando un método similar al descrito en el ejemplo 16-C, pasos 5 y 6, formándose un producto en bruto. Se purifica este material por cromatografía de capa fina preparativa (2 placas, eluyendo primero con metanol al 14 % en cloruro de metileno y eluyendo
10 dos veces más con metanol al 12 % en cloruro de metileno), obteniéndose la amida del ácido 3-[5-(2-azetidin-1-il-1,1-dimetil-etoxi)-piridin-2-ilamino]-1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico deseada en forma de polvo ligeramente marrón (27 mg). CL-EM calculado para el $C_{35}H_{39}FN_8O_4$ (m/e) = 654,73, hallado = 655 (M+H, ES+).

15 En la tabla I* se recogen análogos adicionales, obtenidos por procedimientos similares a los descritos en los ejemplos anteriores.

Tabla I*

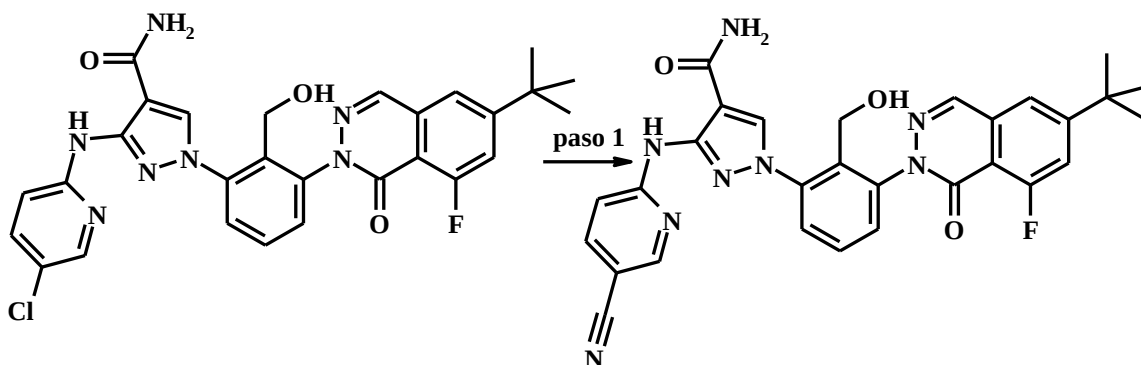
ej. nº	nombre del compuesto	caracterización [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻
I-25	amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5a]pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico	calculado: 586, hallado: 586

ej. nº	nombre del compuesto	caracterización [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻
I-26	amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(piridin-2-il-amino)-1H-pirazol-4-carboxílico	calculado: 528, hallado: 528
I-27	amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(4-metano-sulfonil-fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico	calculado: 606, hallado: 606
I-28	amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico	calculado: 531, hallado: 531
I-29	amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(pirazin-2-il-amino)-1H-pirazol-4-carboxílico	calculado: 529, hallado: 529
I-30	amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-fluor-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico	calculado: 546, hallado: 546
I-31	amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico	calculado: 545, hallado: 545
I-32	amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-trifluoretil-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico	calculado: 596, hallado: 596

ej. nº	nombre del compuesto	caracterización [M+H] ⁺ o [M-H] ⁻
I-33	amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-metil-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico	calculado: 542, hallado: 542
I-34	amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico	calculado: 527, hallado: 527
I-35	amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-3-(5-fluor-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico	calculado: 528, hallado: 528
I-36	amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-3-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico	calculado: 511, hallado: 511
I-37	amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-3-(5-metil-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico	calculado: 524, hallado: 524
I-38	amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-metano-sulfonil-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico	606

Ejemplo 39

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-ciano-piridin-2-il-amino)-1H-pirazol-4-carboxílico



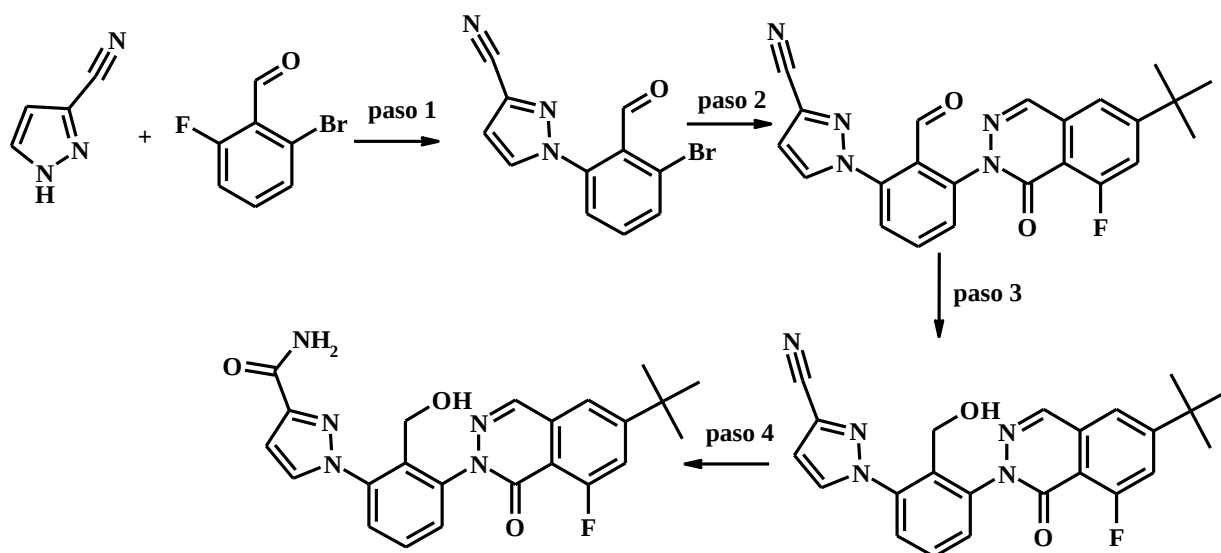
- Paso 1. En un tubo de microondas de poca capacidad se introducen la amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-cloro-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico (obtenida en el anterior ejemplo 23) (31 mg, 55,2 μ moles), el cianuro de cinc (51,8 mg, 441 μ moles), el 2-diciclohexil-fosfino-2',6'-di-metoxibifenilo (6 mg, 14,6 μ moles) y 1,5 ml de dimetilformamida seca y se desgasifican a fondo con argón. Se añade el tris(dibenilidenoacetona)dipaladio(0) (7 mg, 7,6 μ moles) y se desgasifica otra vez. Se calienta la mezcla en un reactor de microondas a 150°C durante 60 minutos.
- Se elimina el disolvente (rotavapor / bomba), se recoge el resto en acetato de etilo (25 ml) y agua (25 ml) y se agita en un embudo de separación. Se recoge la fase orgánica y se extrae de nuevo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de capa fina preparativa (1 placa, eluyendo con metanol al 9,5 % en diclorometano). Se recogen las fracciones que contienen producto, formándose el producto deseado semi-puro (21 mg, pureza = 91 %). Para obtener una pureza mayor se pincha el material en 1 placa de cromatografía de capa fina preparativa y se eluye con metanol al 7 % en diclorometano. Se eluye de nuevo la placa con metanol al 7 %, al 8,5 % y finalmente al 9 % en diclorometano, punto en el cual se separa la impureza más polar. Se recogen las fracciones que contienen producto menos polar, obteniéndose

dose la amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-ciano-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico deseada en forma de sólido blanco mate (17 mg, 56 %). CL-EM calculado para C₂₉H₂₅FN₈O₃ (m/e) = 552,57, hallado = 553 (M+H, ES+).

5

Ejemplo 40

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirazol-3-carboxílico



Paso 1. Se disuelve el 1H-pirazol-3-carbonitrilo (850 mg, 9,13 mmoles) en
10 15 ml de DMSO seco y se le añade el tert-butoxido potásico (1,08 g, 9,13 mmoles, 1,00 equiv.). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 20 minutos y se le añade el 2-bromo-6-fluorobenzaldehído (3,71 g, 18,3 mmoles, 2 equiv.). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche y se extrae con acetato de etilo y agua. Se seca la fase orgánica y se concentra. Se purifica el material en
15 bruto por cromatografía de columna flash (40 g de gel de sílice, EtOAc del 20 al 40 % en hexanos), obteniéndose el 1-(3-bromo-2-formilfenil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo (1,83 g, 73 %).

Paso 2. En un recipiente de 25 ml de capacidad se introducen el 1-(3-bromo-2-formilfenil)-1H-pirazol-3-carbo-nitrilo (50 mg, 181 μ moles, 1,00 equiv.), la 6-tert-butil-8-fluorftalacin-1(2H)-ona (79,8 mg, 362 μ moles, 2 equiv.), el yoduro de cobre (I) (69,0 mg, 362 μ moles, 2,00 equiv.) y DMSO (2,00 ml), formándose una suspensión amarilla. A esta solución se le añade el bicarbonato sódico (38,0 mg, 453 μ moles, 2,5 equiv.). Se calienta la mezcla en un reactor de microondas a 120°C durante 1 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 25 ml de una solución saturada de NH₄Cl y se extrae con EtOAc (3 x 25 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se concentra la fase orgánica y se purifica por cromatografía flash en columna ISCO empleando 12 g de gel de sílice y un gradiente lineal de acetato de etilo (que contiene metanol al 5 %) del 5 al 80 % en hexanos en 15 minutos, formándose el producto deseado puro, que se tritura con éter en hexanos y se filtra, obteniéndose el 1-(3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalacin-2(1H)-il)-2-formilfenil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo (19 mg, 25 %).

Paso 3. En un recipiente de 25 ml de capacidad se introducen el 1-(3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalacin-2(1H)-il)-2-formilfenil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo (18 mg, 43,3 μ moles, 1,00 equiv.), el borhidruro sódico (6,56 mg, 173 μ moles, 4 equiv.), CH₂Cl₂ (2 ml) y MeOH (1 ml), formándose una suspensión blanca. Se agita la mezcla durante 1 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 25 ml de una solución saturada de NH₄Cl y se extrae con EtOAc (3 x 25 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se concentra la fase orgánica, obteniéndose el 1-(3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-1H-pirazol-3-carbonitrilo (16 mg, 99 %) en forma de producto blanco.

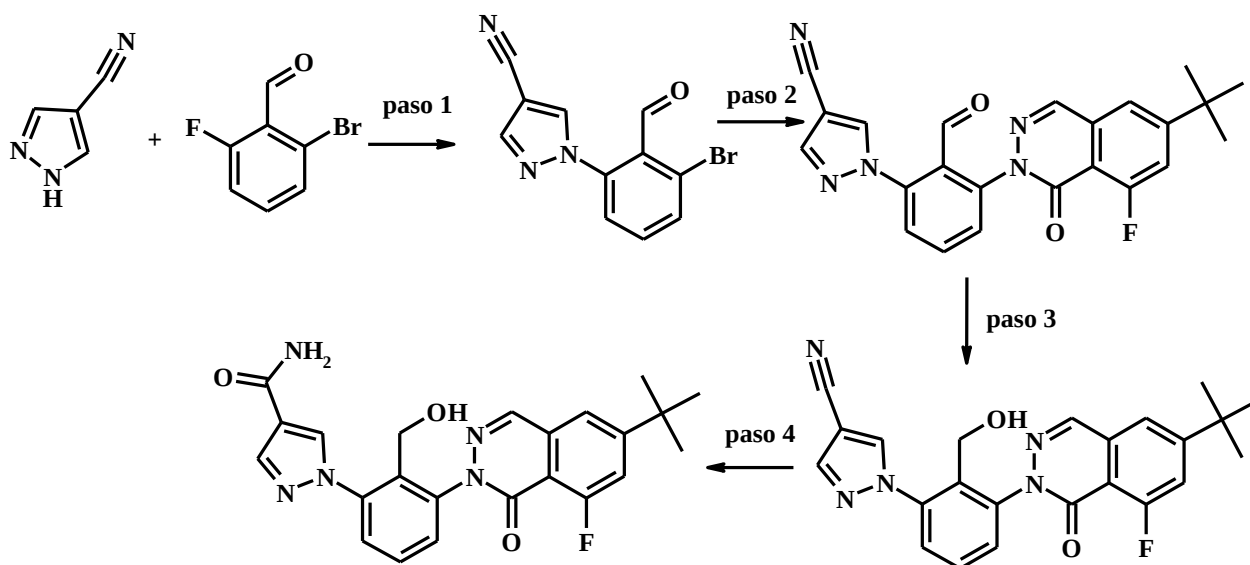
Paso 4. En un matraz de fondo redondo y 10 ml de capacidad se introducen el 1-(3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-1H-

pirazol-3-carbo-nitrilo (16 mg, 38,3 μ moles, 1,00 equiv.) y el [hidrogeno-bis(dimetilfosfinito-kP)]platino (II) (1 mg, 2,33 μ moles, 0,0608 equiv.) con etanol (821 μ l) y agua (410 μ l), formándose una solución incolora. Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C y se agita durante 2 h. Se diluye la mezcla reaccionante con DCM. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un papel de fibra de vidrio. Se purifica el material en bruto por HPLC preparativa, obteniéndose la amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirazol-3-carboxílico (11 mg, 66 %, [M+H]⁺ 436) en forma de sólido blanco liofilizado.

10

Ejemplo 41

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico



15

Paso 1. Se disuelve el 1H-pirazol-4-carbonitrilo (935 mg, 10,0 mmoles, 1,00 equiv.) en 15 ml de DMSO seco y se le añade el tert-butoxido potásico (1,19 g, 10,0 mmoles, 1,00 equiv.). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 20 minutos y se le añade el 2-bromo-6-fluorobenzaldehído (4,08 g, 20,1 mmoles, 2

equiv.). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche y se extrae con acetato de etilo y agua. Se seca la fase orgánica y se concentra. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (40 g de gel de sílice, EtOAc del 20 al 40 % en hexanos), obteniéndose el 1-(3-bromo-2-formilfenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (1,53 g, 55 %).

Paso 2. En un recipiente de 25 ml de capacidad se introducen el 1-(3-bromo-2-formilfenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (100 mg, 362 μ moles, 1,00 equiv.), la 6-tert-butil-8-fluorftalacin-1(2H)-ona (160 mg, 724 μ moles, 2 equiv.), el yoduro de cobre (I) (138 mg, 724 μ moles, 2,00 equiv.) y DMSO (2,00 ml), formándose una suspensión amarilla. A esta solución se le añade el bicarbonato sódico (76,1 mg, 906 μ moles, 2,5 equiv.). Se calienta la mezcla en un reactor de microondas a 120°C durante 1 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 25 ml de una solución saturada de NH₄Cl y se extrae con EtOAc (3 x 25 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se concentra la fase orgánica y se purifica por cromatografía flash en columna ISCO empleando 24 g de gel de sílice y un gradiente lineal de acetato de etilo (que contiene metanol al 5 %) del 5 al 80 % en hexanos en 15 minutos, formándose el producto deseado puro, que se tritura con éter en hexanos y se filtra, obteniéndose el 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-formil-fenil]-1H-pirazol-4-carbonitrilo (110 mg, 73 %).

Paso 3. Se reduce el aldehído a alcohol del modo descrito en el ejemplo 22.

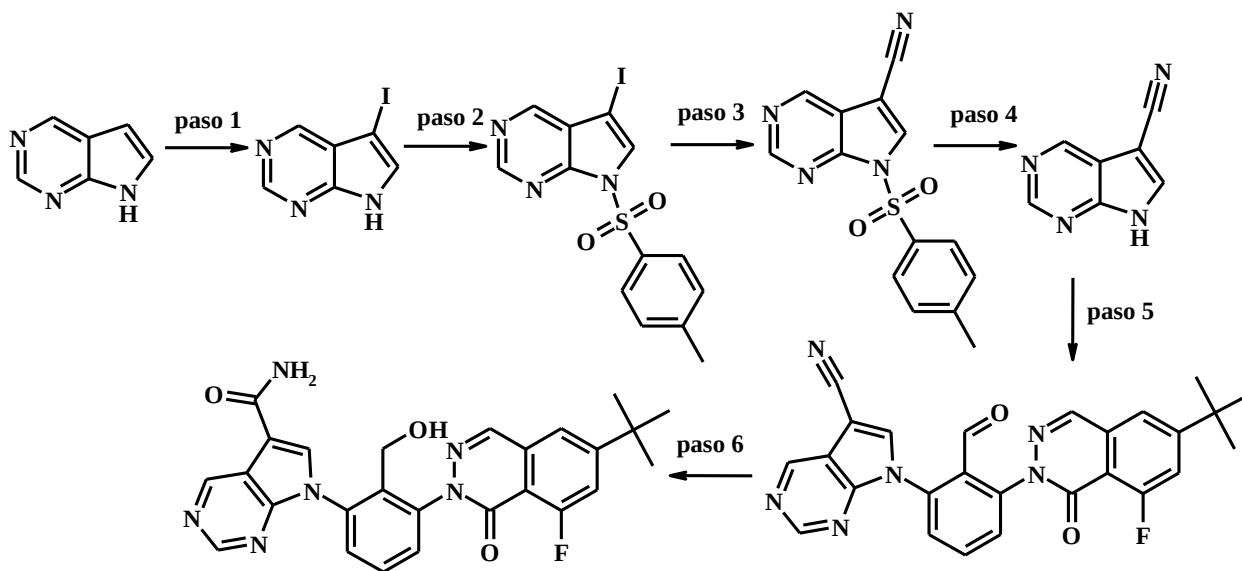
Paso 4. En un matraz de fondo redondo y 25 ml de capacidad se introducen el 1-(3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (89 mg, 213 μ moles, 1,00 equiv.), el hidrido(ácido dimetilfosfinoso-kP) (4,58 mg, 10,7 μ moles, 0,05 equiv.), etanol (1 ml) y agua (1,00 ml), formándose una solución incolora. Se calienta la mezcla reaccionante a 85°C y se

agita durante 45 min. Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente y se elimina el disolvente con vacío. Por purificación mediante HPLC en fase inversa se obtiene la amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico (51 mg, 56 %, $[M+H]^+ = 436$).

5

Ejemplo 42

amida del ácido 7-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-7H-pirrolo[2,3-d]-pirimidina-5-carboxílico



10

Paso 1. En un matraz de fondo redondo y 250 ml de capacidad se introducen la 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (4,34 g, 36,4 mmoles, 1,00 equiv.) y la N-yodosuccinimida (8,61 g, 38,3 mmoles, 1,05 equiv.) con acetonitrilo (60 ml), formándose una suspensión ligeramente marrón. Se agita la mezcla reaccionante durante 3 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 100 ml de H₂O y se extrae con EtOAc (3 x 50 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se tritura el material en bruto con éter de dietilo (2 x 25 ml), obteniéndose la 5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (7,58 g, 85 %) en forma de sólido anaranjado.

15

Paso 2. En un matraz de fondo redondo y 200 ml de capacidad se introducen la 5-yodo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (2,5 g, 10,2 mmoles, 1,00 equiv.), la trietilamina (1,14 g, 1,56 ml, 11,2 mmoles, 1,1 equiv.), la DMAP (74,8 mg, 612 μ moles, 0,06 equiv.) y CH_2Cl_2 (50,0 ml), formándose una suspensión anaranjada.

5 A la mezcla reaccionante se le añade en una porción el cloruro de tosilo (2,00 g, 10,5 mmoles, 1,03 equiv.) y se agita la mezcla reaccionante durante 3 h más. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 25 ml de H_2O y se extrae con DCM (3 x 25 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO_4 y se concentran con vacío, obteniéndose 2 g de aceite rojo. Se purifica el material en bruto por cromatografía de

10 columna flash (80 g de gel de sílice, EtOAc del 25 al 70 % en hexanos), obteniéndose la 5-yodo-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (1 g, 24,6 %) en forma de sólido amarillo.

Paso 3. En un matraz de fondo redondo y 20 ml de capacidad se introducen la 5-yodo-7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (3,32 g, 8,32 mmoles, 1,0080 equiv.), el cianuro de cobre (I) (2,98 g, 33,3 mmoles, 4 equiv.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (305 mg, 333 μ moles, 0,04 equiv.), DPPF (738 mg, 1,33 mmoles, 0,16 equiv.) y dioxano (48,1 ml), formándose una suspensión amarilla. Se purga la mezcla reaccionante con argón, se calienta la mezcla a 80°C y se agita durante 4 h. El análisis por CL-EM indica al cabo de 4 h que la reacción ha finalizado. Se concentra la mezcla

15 reaccionante en bruto con vacío. Se tritura el material en bruto con etanol (2 x 15 ml), obteniéndose 1 g de un sólido amarillo mate.

Paso 4. En un matraz de fondo redondo y 15 ml de capacidad se introducen el 7-tosil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrilo (1 g, 3,35 mmoles, 1,00 equiv.) y el TBAF (13,4 ml, 13,4 mmoles, 4,00 equiv.) con tetrahidrofurano, formándose una solución blanca mate. Se agita la mezcla reaccionante durante 3 h.

25 Se vierte la mezcla reaccionante sobre 20 ml de una solución saturada de NH_4Cl y

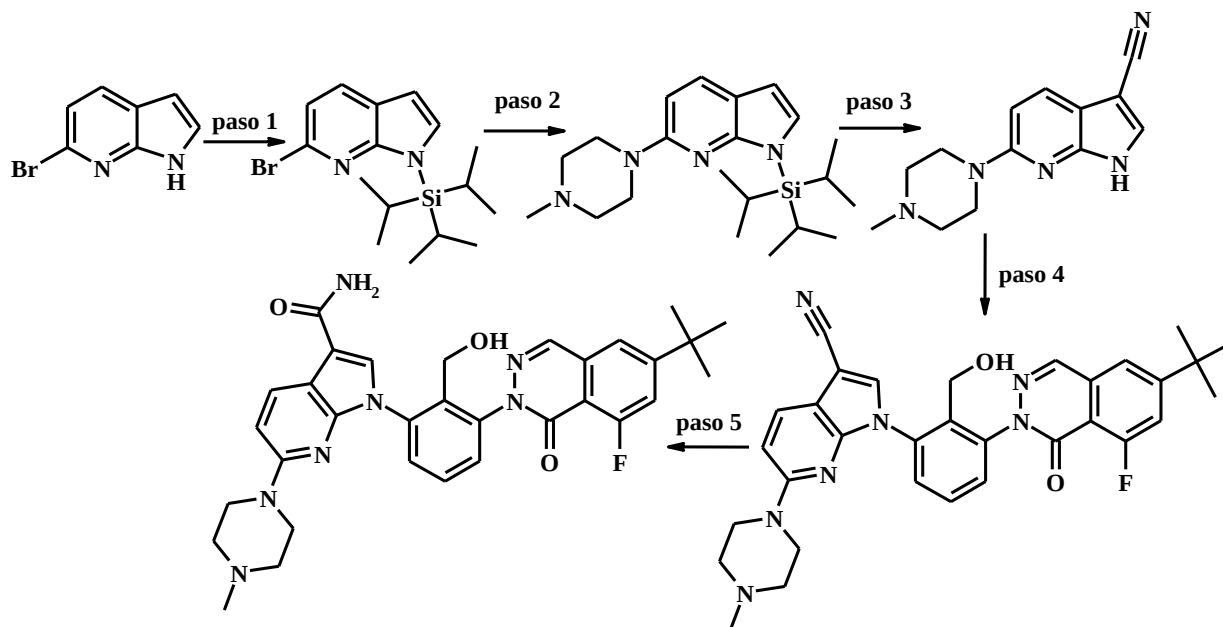
se extrae con EtOAc (3 x 25 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO_4 y se concentran con vacío. Se tritura el material en bruto con éter de dietilo (1 x 20 ml), obteniéndose el 7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrilo (312 mg, 65 %).

Paso 5. En un matraz de fondo redondo y 25 ml de capacidad se introducen el 7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrilo (40,9 mg, 284 μmoles , 1,00 equiv.), la 6-tert-butil-8-fluor-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-4-il)-ftalacin-1(2H)-ona (100 mg, 284 μmoles , 1,00 equiv.), acetato de cobre (34,8 mg), piridina (44,9 mg, 45,9 μl , 568 μmoles , 2 equiv.) y dicloroetano, formándose una suspensión azul oscura. Se hace burbujear nitrógeno a través de la mezcla reaccionante. Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C y se agita durante 16 h. Se diluye la mezcla reaccionante con una solución saturada de NH_4Cl (50 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 50 ml). Se separa la mezcla por cromatografía de columna flash empleando EtOAc del 30 al 50 % en hexanos, obteniéndose el 7-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrilo (42 mg, 31 %) en forma de polvo blanco liofilizado.

Paso 6. En un matraz de fondo redondo y 10 ml de capacidad se introducen el 7-(3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carbonitrilo (39 mg, 83,2 μmoles , 1,00 equiv.) y el [hidrogenobis(dimetilfosfinito-kP)]platino (II) (1 mg, 2,33 μmoles , 0,0280 equiv.) con etanol (2 ml) y agua (1 ml), formándose una solución incolora. Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C y se agita durante 2 h. Se diluye la mezcla reaccionante con DCM. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un papel de fibra de vidrio. Por purificación mediante HPLC se obtiene la amida del ácido 7-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carboxílico (33 mg, 66 %, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 487$).

Ejemplo 43

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-
6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxílico



Paso 1. En un matraz de fondo redondo y 25 ml de capacidad se introducen la 6-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (250 mg, 1,27 mmoles, 1,00 equiv.), el TIPS-OTf (972 mg, 860 μ l, 3,17 mmoles, 2,5 equiv.) y la DIEA (492 mg, 665 μ l, 3,81 mmoles, 3 equiv.) con dioxano (6,25 ml), formándose una solución ligeramente marrón. Se calienta la mezcla reaccionante a 55°C y se agita durante 16 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 20 ml de EtOAc y se extrae con una solución saturada de NaHCO₃ (3 x 10 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (12 g de gel de sílice, EtOAc del 5 al 10 % en hexanos), obteniéndose la 6-bromo-1-(triiso-propilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (380 mg, 85 %) en forma de aceite incoloro.

Paso 2. En un matraz de fondo redondo y 25 ml de capacidad se introducen la 6-bromo-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (520 mg, 1,47 mmoles, 1,00 equiv.), el acetato de paladio (II) (165 mg, 736 μ moles, 0,5 equiv.), la tri-tert-

butilfosfina (149 mg, 182 μ l, 736 μ moles, 0,5 equiv.) y tolueno, formándose una solución amarilla, a la que se añaden la 1-metilpiperazina (442 mg, 491 μ l, 4,41 mmoles, 3 equiv.) y el tert-butoxido sódico (424 mg, 4,41 mmoles, 3 equiv.). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C y se agita durante 1 h. Se vierte la mezcla
5 reaccionante sobre 20 ml de EtOAc y se extrae con una solución saturada de NaCl (3 x 20 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (12 g de gel de sílice, MeOH del 2 al 5 % en DCM), obteniéndose la 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-(triiso-propilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (326 mg, 60 %) en forma de aceite
10 amarillo que solidifica en reposo.

Paso 3. En un matraz de fondo redondo y 25 ml de capacidad se introducen la 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1-(triiso-propilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (320 mg, 859 μ moles, 1,00 equiv.) y la DMF (11,8 ml), formándose una solución incolora. Se enfría la mezcla reaccionante a -20°C y se agita durante 5 min. Se le añade
15 por goteo el isocianato de clorosulfonilo (365 mg, 224 μ l, 2,58 mmoles, 3 equiv.) en acetonitrilo (11,8 ml), se agita la mezcla reaccionante resultante enfriada a -20°C y se agita durante 3 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 25 ml de EtOAc y se extrae con una solución saturada de NaCl (3 x 20 ml). Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (12 g de gel de sílice, MeOH
20 del 5 al 10 % en DCM), obteniéndose el 6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (113 mg, 55 %).

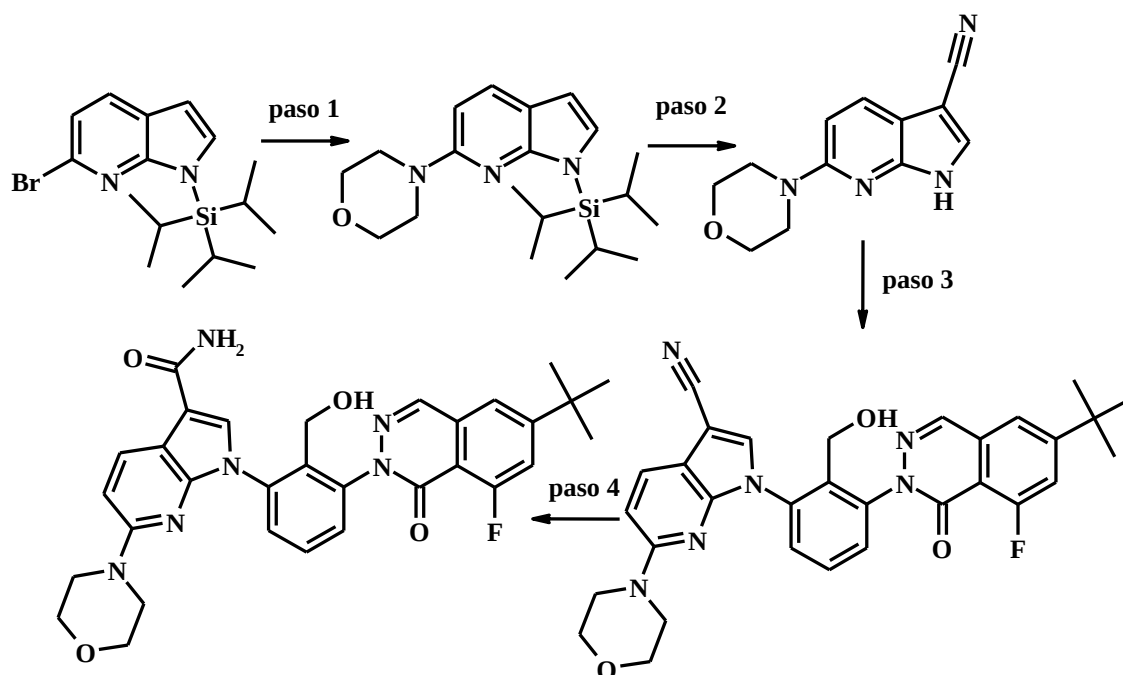
Paso 4. En un matraz de fondo redondo y 25 ml de capacidad se introducen el 6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (110 mg, 456 μ moles), la 6-tert-butil-8-fluor-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxa-borol-4-il)ftalacin-1(2H)-ona (177 mg, 501 μ moles, 1,10 equiv.), el acetato de cobre (112
25 mg) y 1,2-dicloroetano (3,03 ml), formándose una suspensión azul. Se le añade

piridina (72,1 mg, 73,7 μ l, 912 μ moles, 2 equiv.). Se calienta la mezcla reaccionante a 45°C y se agita durante 2 días. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 20 ml de EtOAc y se extrae con una solución saturada de NH₄Cl (3 x 20 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (40 g de gel de sílice, MeOH del 5 al 10 % en DCM), obteniéndose el 1-(3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (43 mg, 17 %), en forma de sólido blanco mate.

Paso 5. En un matraz de fondo redondo y 25 ml de capacidad se introducen el 1-(3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (43 mg, 76,0 μ moles) y el [hidrogenobis(dimetilfosfinito-kP)]-platino (II) (2,00 mg, 4,66 μ moles, 0,0613 equiv.) con etanol (1,00 ml) y agua (1,00 ml), formándose una solución incolora. Se calienta la mezcla reaccionante a 45°C y se agita durante 1 h. Se concentra la mezcla reaccionante en bruto con vacío. Se diluye la mezcla con acetonitrilo y agua y se filtra. Se liofiliza el líquido filtrado resultante, obteniéndose la amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carboxílico (35 mg, 97 %, [M+H]⁺ = 584).

Ejemplo 44

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-morfolin-4-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carboxílico



Paso 1. En un matraz de fondo redondo y 25 ml de capacidad se introducen la 6-bromo-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (800 mg, 2,26 mmoles, 1,00 equiv.), el acetato de paladio (II) (254 mg, 1,13 mmoles, 0,5 equiv.), la tri-tert-butilfosfina (229 mg, 279 μ l, 1,13 mmoles, 0,5 equiv.) y tolueno, formándose una solución amarilla. Se le añaden la morfolina (789 mg, 789 μ l, 9,06 mmoles, 4 equiv.) y el tert-butóxido sódico (653 mg, 6,79 mmoles, 3 equiv.). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C y se agita durante 1 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 20 ml de una solución saturada de NaCl y se extrae con EtOAc (3 x 20 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (80 g de gel de sílice, EtOAc del 10 al 15 % en hexanos), obteniéndose la 4-(1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)morfolina (703 mg, 86 %) en forma de aceite ligeramente marrón.

Paso 2. En un matraz de fondo redondo y 25 ml de capacidad se introducen la 4-(1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo-[2,3-b]piridin-6-il)morfolina (803 mg, 2,23

mmoles) y DMF (1,00 ml), formándose una solución incolora. Se enfría la mezcla reaccionante a -20°C y se agita durante 5 min. Se le añade por goteo el isocianato de clorosulfonilo (474 mg, 291 µl, 3,35 mmoles, 1,580 equiv.) en acetonitrilo (1 ml), se agita la mezcla reaccionante resultante enfriada a -20°C y se agita durante 5 3 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución saturada de NaCl (25 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 20 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO₄ y se concentran con vacío, generándose 390 mg de aceite. En un matraz de fondo redondo y 25 ml de capacidad se introducen el compuesto ciano en bruto, el TBAF (1,02 ml, 1,02 mmoles, 1 equiv.) y THF (2,00 ml), formándose una suspen- 10 sión blanca. Se agita la mezcla reaccionante durante 1 h. El análisis por LC-MS al cabo de t = 1 h indica que la reacción ha finalizado. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 20 ml de DCM y se extrae con una solución saturada de NaHCO₃ (2 x 25 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (24 g de gel de sílice, EtOAc al 50 % en hexanos), obteniéndose el 6-morfolino-1H-pirroló[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (180 mg, 35 %) en forma de sólido blanco.

Paso 3. En un matraz de fondo redondo y 25 ml de capacidad se introducen el 6-morfolino-1H-pirroló[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (65 mg, 285 µmoles, 1,00 equiv.), la 6-tert-butil-8-fluor-2-(1-hidrox-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-4- 20 il)ftalacin-1(2H)-ona (150 mg, 427 µmoles, 1,5 equiv.), el acetato de cobre (69,8 mg) y el 1,2-dicloroetano (3 ml), formándose una suspensión azul. Se le añade piridina (45,1 mg, 46,1 µl, 570 µmoles, 2 equiv.). Se calienta la mezcla reaccionante a 45°C y se agita durante 2 días. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 20 ml de una solución saturada de NH₄Cl y se extrae con EtOAc (3 x 20 ml). Se se- 25 can las fases orgánicas con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (40 g de gel de sílice, MeOH

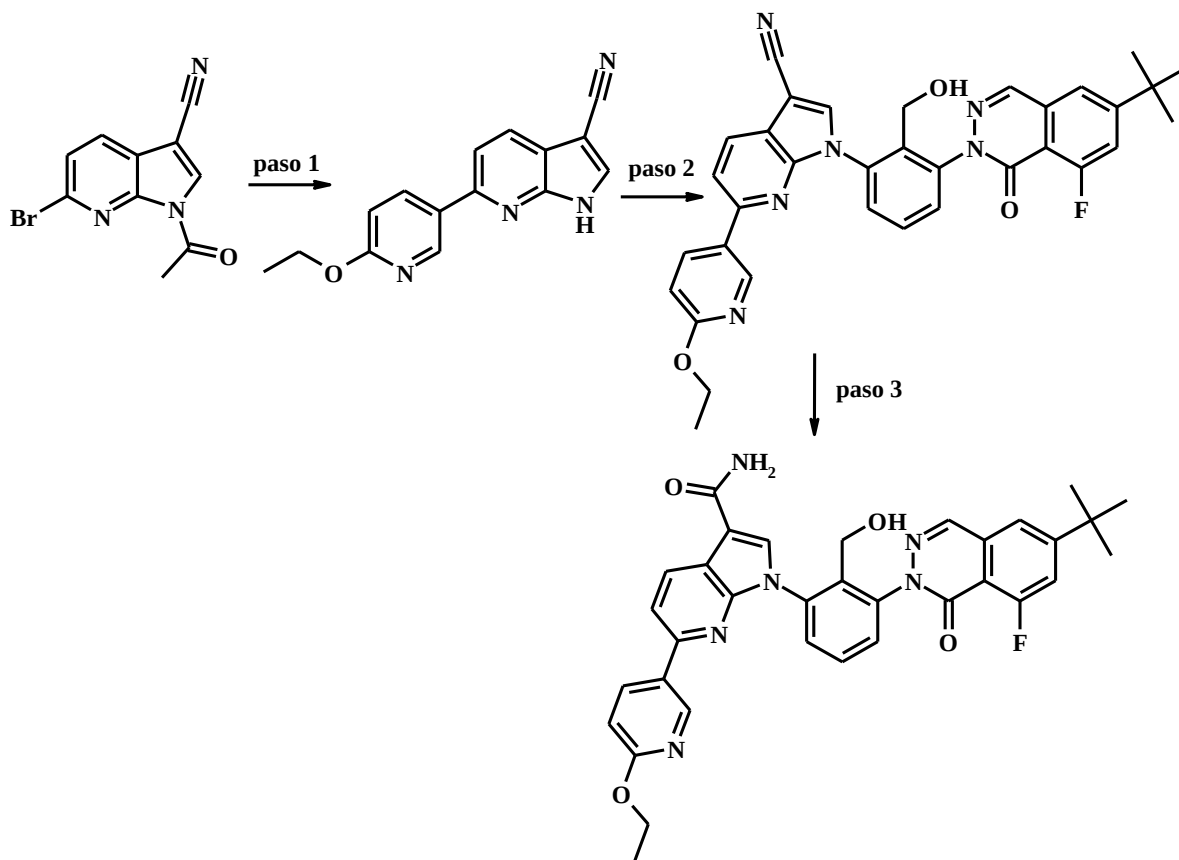
del 5 al 10 % en DCM y 12 g de gel de sílice, EtOAc del 30 al 45 % en hexanos), obteniéndose el 1-(3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-6-morfolino-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (157 mg, 50 %) en forma de aceite incoloro, que espuma al secarse.

- 5 Paso 4. En un matraz de fondo redondo y 25 ml de capacidad se introducen el 1-(3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-6-morfolino-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (75 mg, 136 μ moles, 1,00 equiv.), el [hidrogenobis(dimetilfosfinito-kP)]platino (II) (2 mg, 4,66 μ moles, 0,0343 equiv.), etanol (1 ml) y agua (1,00 ml), formándose una solución incolora. Se calienta la
- 10 mezcla reaccionante a 45°C, se agita durante 1 h y se concentra con vacío. Se diluye la mezcla con acetonitrilo y agua y se filtra. Se liofiliza el líquido filtrado resultante, obteniéndose la amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-morfolin-4-il-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxílico (70 mg, 90 %, $[M+H]^+ = 571$).

15

Ejemplo 45

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-(6-etoxi-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxílico



Paso 1. En un matraz de fondo redondo de 100 ml de capacidad se introducen el 1-acetil-6-bromo-1H-pirrólo[2,3-b]-piridina-3-carbonitrilo (250 mg, 947
 5 μ moles, 1,00 equiv.), la trietilamina (575 mg, 792 μ l, 5,68 mmoles, 6 equiv.), el X-PHOS (181 mg, 379 μ moles, 0,40 equiv.) y dioxano (25 ml), formándose una solución incolora. Se le añaden el [1,1'- bis-(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (173 mg, 237 μ moles, 0,25 equiv.) y el ácido 2-etoxi-5-piridinaborónico (205 mg, 1,23 mmoles, 1,3 equiv.) y se desgasifica la mezcla resultante con nitrógeno du-
 10 rante 5 minutos. Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C y se agita durante 1/2 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 50 ml de H₂O y se extrae con EtOAc (3 x 50 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (40 g de gel de

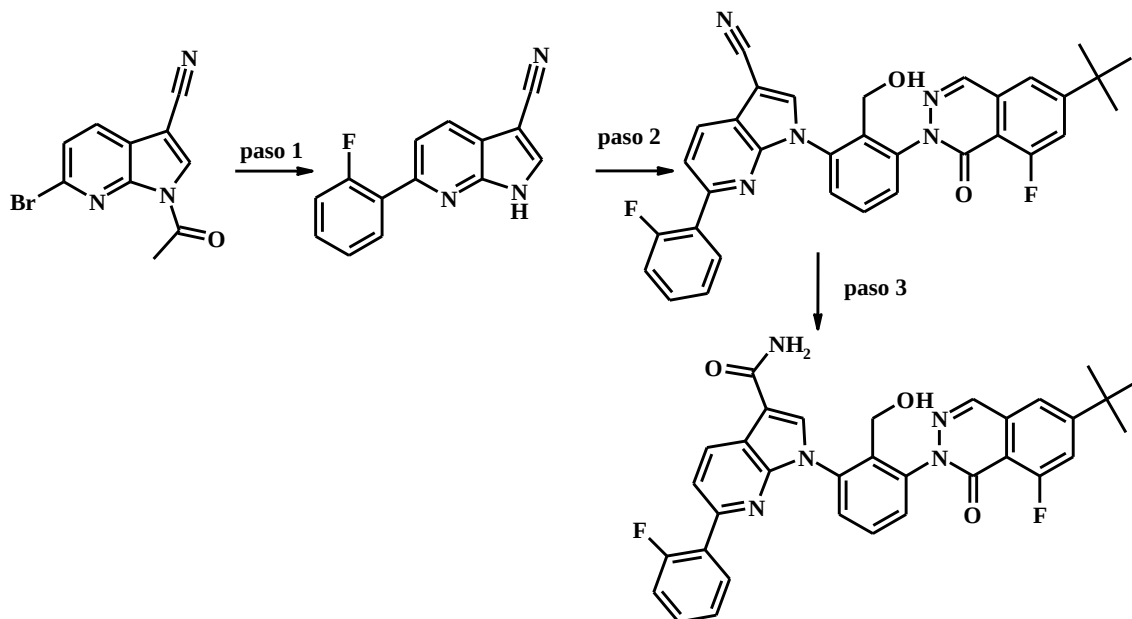
sílice, EtOAc del 20 al 30 % en hexanos), obteniéndose el 6-(6-etoxipiridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (167 mg, 67 %).

Paso 2. En un matraz de fondo redondo y 25 ml de capacidad se introducen el 6-(6-etoxipiridin-3-il)-1H-pirrolo-[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (110 mg, 416 μ moles, 1,00 equiv.), la 6-tert-butil-8-fluor-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-4-il)ftalacin-1(2H)-ona (161 mg, 458 μ moles, 1,10 equiv.), el acetato de cobre (102 mg) y 1,2-dicloroetano (3 ml), formándose una suspensión azul. Se le añade piridina (65,8 mg, 67,3 μ l, 832 μ moles, 2 equiv.). Se calienta la mezcla reaccionante a 45°C y se agita durante 2 días. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 20 ml de una solución saturada de NH₄Cl y se extrae con EtOAc (3 x 20 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (40 g de gel de sílice, MeOH del 5 al 10 % en DCM) y después por SFC, obteniéndose el 1-(3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (36 mg, 15 %).

Paso 3. En un matraz de fondo redondo y 25 ml de capacidad se introducen el 1-(3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-6-(6-etoxipiridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (36 mg, 61,2 μ moles), el [hidrogenobis(dimetilfosfinito-kP)]platino (II) (263 μ g, 0,612 μ moles, 0,01 equiv.), etanol (480 μ l) y agua (480 μ l), formándose una solución incolora. Se calienta la mezcla reaccionante a 45°C y se agita durante 1 h. Se concentra la mezcla reaccionante en bruto con vacío. Se diluye la mezcla con acetonitrilo y agua y se filtra. Se liofiliza el líquido filtrado resultante, obteniéndose la amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-6-(6-etoxi-piridin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carboxílico (31 mg, 84 %, [M+H]⁺ = 607).

Ejemplo 46

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-(2-fluor-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxílico



5

Paso 1. En un matraz de fondo redondo de 100 ml de capacidad se introducen el 1-acetil-6-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (250 mg, 947 μ moles, 1,00 equiv.), la trietilamina (575 mg, 792 μ l, 5,68 mmoles, 6 equiv.), el X-PHOS (181 mg, 379 μ moles, 0,40 equiv.) y dioxano (25,0 ml), formándose una solución incolora. Se le añaden el [1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (173 mg, 237 μ moles, 0,25 equiv.) y el ácido 2-fluorfenilborónico (265 mg, 1,89 mmoles) y se desgasifica la mezcla resultante con nitrógeno durante 5 minutos. Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C y se somete a irradiación de microondas durante 1 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 50 ml de EtOAc y se lava con H₂O. Se secan las fases orgánicas con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (40 g de gel de sílice, EtOAc del 20 al 30 % en

10

15

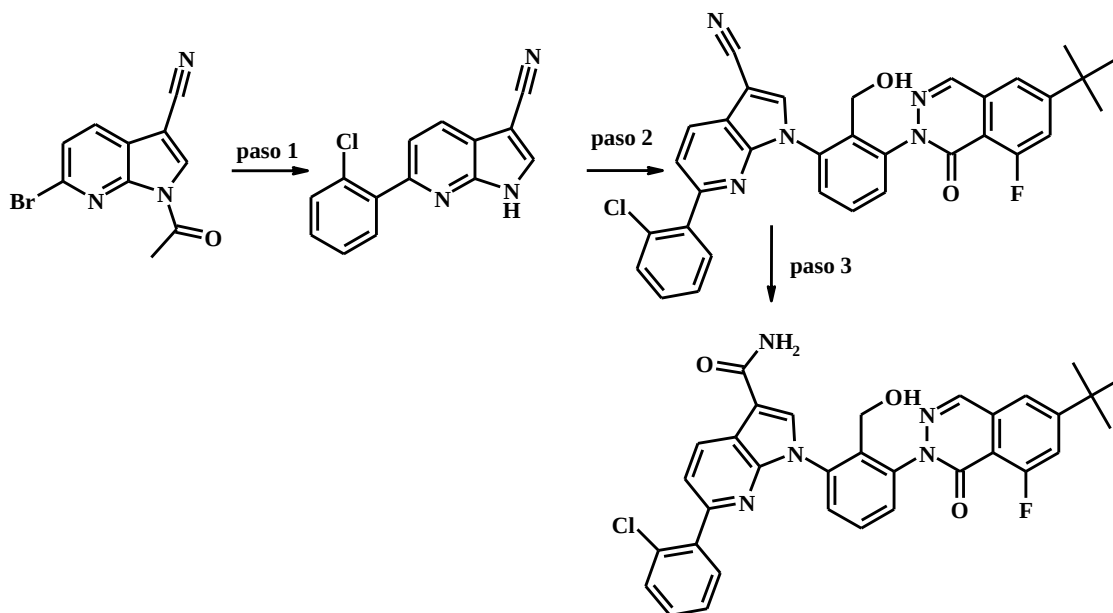
hexanos), obteniéndose el 6-(2-fluorfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (220 mg, 98 %).

Paso 2. En un matraz de fondo redondo y 25 ml de capacidad se introducen el 6-(2-fluorfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carbonitrilo (200 mg, 843 μ moles), la 6-tert-butil-8-fluor-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-4-il)ftalacina-1(2H)-ona (297 mg, 843 μ moles, 1,00 equiv.), el acetato de cobre (207 mg,) y 1,2-dicloroetano (10 ml), formándose una suspensión azul. Se le añade piridina (133 mg, 136 μ l, 1,69 mmoles, 2 equiv.). Se calienta la mezcla reaccionante a 45°C y se agita durante 2 días. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 20 ml de una solución saturada de NH₄Cl y se extrae con EtOAc (3 x 20 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (40 g de gel de sílice, EtOAc del 50 al 60 % en hexanos) y después por SFC, obteniéndose el 1-(3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-ftalacina-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-6-(2-fluorfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (163 mg, 13 %).

Paso 3. En un matraz de fondo redondo y 25 ml de capacidad se introducen el 1-(3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-ftalacina-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-6-(2-fluorfenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (65 mg, 116 μ moles), el [hidrogenobis(dimetilfosfinito-kP)]-platino (II) (497 μ g, 1,16 μ moles, 0,01 equiv.), etanol (853 μ l) y agua (853 μ l), formándose una solución incolora. Se calienta la mezcla reaccionante a 45°C y se agita durante 1 h. Se concentra la mezcla con vacío, se diluye con acetonitrilo y agua y se filtra. Se liofiliza el líquido filtrado resultante, obteniéndose la amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacina-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-(2-fluor-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxílico (61 mg, 91 %, [M+H]⁺ 580).

Ejemplo 47

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-
6-(2-cloro-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxílico



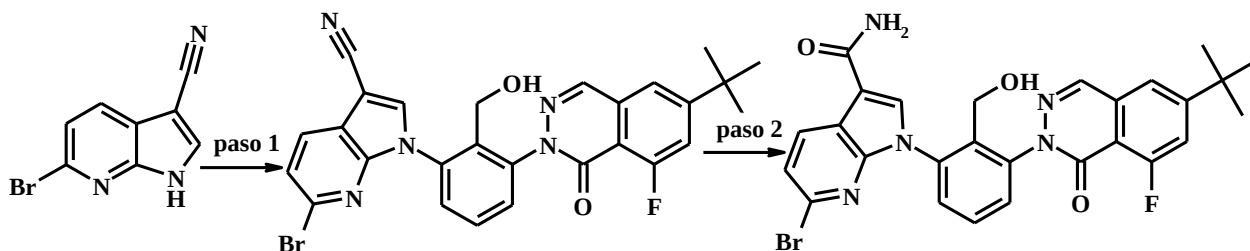
Paso 1. En un matraz de fondo redondo de 100 ml de capacidad se intro-
ducen el 1-acetil-6-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (250 mg, 947
5 μ moles, 1,00 equiv.), la trietilamina (575 mg, 792 μ l, 5,68 mmoles, 6 equiv.), el X-
PHOS (181 mg, 379 μ moles, 0,40 equiv.) y dioxano (25,0 ml), formándose una
solución incolora. Se le añaden el [1,1'-bis-
(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (173 mg, 237 μ moles, 0,25 equiv.) y el
10 ácido 2-clorofenilborónico (296 mg, 1,89 mmoles) y se desgasifica la mezcla re-
sultante con nitrógeno durante 5 minutos. Se calienta la mezcla reaccionante a
100°C y se agita durante una noche. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 50 ml
de H₂O y se extrae con EtOAc (3 x 50 ml). Se secan las fases orgánicas con
MgSO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatogra-
15 fía de columna flash (40 g de gel de sílice, EtOAc del 20 al 30 % en hexanos),
obteniéndose el 6-(2-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (142 mg, 59
%).

Paso 2. En un matraz de fondo redondo y 25 ml de capacidad se introducen el 6-(2-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carbonitrilo (125 mg, 493 μ moles), la 6-tert-butil-8-fluor-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-4-il)ftalacin-1(2H)-ona (174 mg, 493 μ moles, 1,00 equiv.), el acetato de cobre (121 mg) y 1,2-dicloroetano (6,25 ml), formándose una suspensión azul. Se le añade piridina (78,0 mg, 79,7 μ l, 985 μ moles, 2 equiv.). Se calienta la mezcla reaccionante a 45°C y se agita durante 2 días. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución saturada de NH_4Cl (20 ml) y se extrae con EtOAc (3 x 20 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO_4 y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (40 g de gel de sílice, MeOH del 5 al 10 % en DCM) y después por SFC, obteniéndose el 1-(3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-6-(2-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (4,5 mg, 2 %).

Paso 3. En un matraz de fondo redondo y 25 ml de capacidad se introducen el 1-(3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-6-(2-clorofenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (4 mg, 6,92 μ moles), el [hidrogenobis(dimetilfosfinito-kP)]-platino (II) (29,7 μ g, 0,0692 μ moles, 0,01 equiv.) y etanol (853 μ l) y agua (853 μ l), formándose una solución incolora. Se calienta la mezcla reaccionante a 45°C, se agita durante 1 h y se concentra con vacío. Se diluye la mezcla con acetonitrilo y agua y se filtra. Se liofiliza el líquido filtrado resultante, obteniéndose la amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-(2-cloro-fenil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxílico (3,9 mg, 95 %, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 596$).

Ejemplo 48

amida del ácido 6-bromo-1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxílico

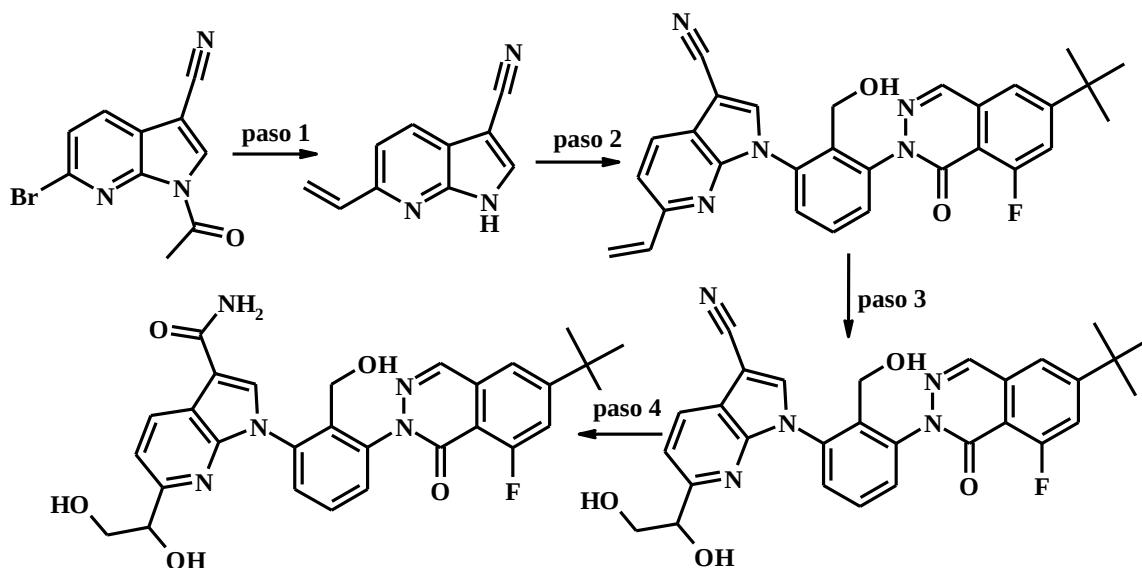


Paso 1. En un matraz de fondo redondo y 25 ml de capacidad se introducen el 6-bromo-1H-pirrólo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (75,0 mg, 338 μ moles, 1,19 equiv.), la 6-tert-butil-8-fluor-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-4-il)ftalacin-1(2H)-ona (100 mg, 284 μ moles, 1,00 equiv.), el acetato de cobre (52,2 mg) y 1,2-dicloroetano (3,00 ml), formándose una suspensión azul. Se le añade la piridina (44,9 mg, 45,9 μ l, 568 μ moles, 2 equiv.). Se calienta la mezcla reaccionante a 45°C y se agita durante 2 días. Se vierte la mezcla sobre 20 ml de una solución saturada de NH_4Cl y se extrae con EtOAc (3 x 20 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO_4 y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (40 g de gel de sílice, EtOAc del 25 al 45 % en hexanos), obteniéndose el 6-bromo-1-(3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (16 mg, 10,3 %).

Paso 2. En un matraz de fondo redondo y 25 ml de capacidad se introducen el 6-bromo-1-(3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-1H-pirrólo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (14 mg, 25,6 μ moles), el [hidrogenobis(dimetilfosfinito-kP)]-platino (II) (110 μ g, 0,256 μ moles, 0,01 equiv.) y etanol (2,99 ml) y agua (2,99 ml), formándose una solución incolora. Se calienta la mezcla reaccionante a 45°C y se agita durante 1 h. Se concentra la mezcla reaccionante en bruto con vacío. Por purificación mediante HPLC se obtiene la amida del ácido 6-bromo-1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirrólo[2,3-b]piridina-3-carboxílico (11 mg, 77 %, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 565).

Ejemplo 49

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-(1,2-dihidroxi-etil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxílico



- 5 Paso 1. En un matraz de fondo redondo y 25 ml de capacidad se introducen el 1-acetil-6-bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (372 mg, 1,41 mmoles, 1,00 equiv.), el 2,6-ditert-butil-4-metilfenol (5 mg, 22,7 μ moles, 0,0161 equiv.), el tributil(vinil)estaño (536 mg, 494 μ l, 1,69 mmoles, 1,20 equiv.) y tolueno (8 ml), formándose una solución ligeramente amarilla. Se desgasifica la mezcla
- 10 haciendo burbujear nitrógeno a través de ella durante 5 minutos y se le añade el tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (130 mg, 113 μ moles, 0,08 equiv.). Se desgasifica de nuevo la mezcla reaccionante con nitrógeno, se calienta la mezcla reaccionante a 80°C y se agita durante una noche. Se vierte la mezcla sobre 15 ml de una solución saturada de NaHCO₃ y se extrae con EtOAc (3 x 25 ml). Se secan
- 15 las fases orgánicas con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (40 g de gel de sílice, EtOAc del 10 al 20 % en hexanos), obteniéndose dos productos: el 1-acetil-6-vinil-1H-

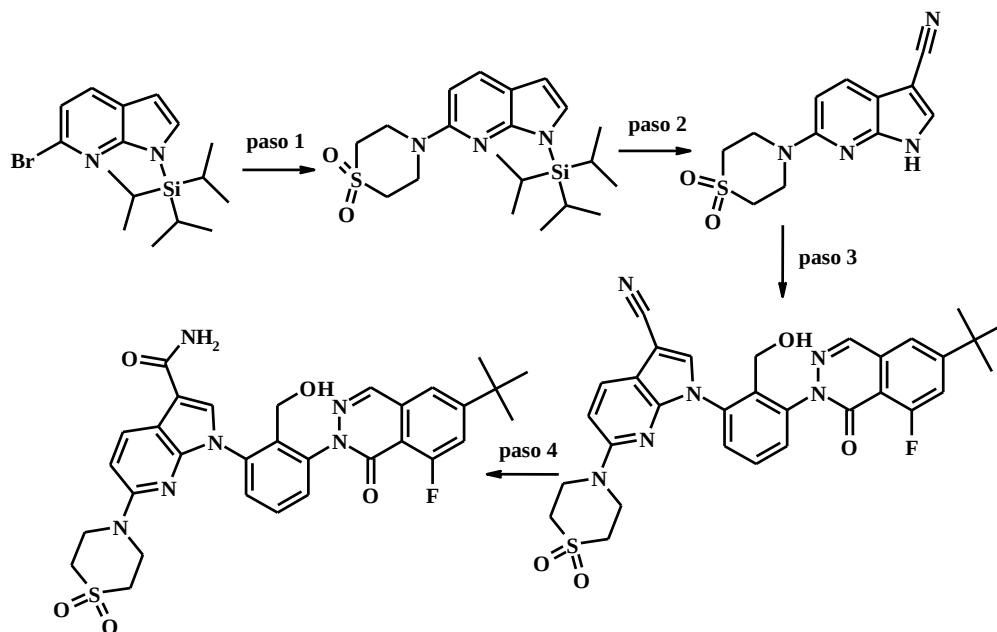
pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (160 mg) y el 6-vinil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (138 mg).

Paso 2. En un matraz de fondo redondo y 25 ml de capacidad se introducen el 6-vinil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (138 mg, 816 μ moles, 1,00 equiv.), la 6-tert-butil-8-fluor-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c][1,2]oxaborol-4-il)ftalacin-1(2H)-ona (287 mg, 816 μ moles, 1,00 equiv.), el acetato de cobre (200 mg) y el 1,2-dicloroetano (3,58 ml), formándose una suspensión azul. Se añade la piridina (129 mg, 132 μ l, 1,63 mmoles, 2 equiv.). Se calienta la mezcla reaccionante a 45°C y se agita durante 2 días. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 20 ml de una solución saturada de NH₄Cl y se extrae con una solución saturada de EtOAc (3 x 20 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (40 g de gel de sílice, MeOH del 5 al 10 % en DCM) y después por HPLC, obteniéndose el 1-(3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-6-vinil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (51 mg, 13 %).

Paso 3. En un matraz en forma de pera y 10 ml de capacidad se introducen el 1-(3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-6-vinil-1H-pirrolo-[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (50 mg, 101 μ moles, 1,00 equiv.), el N-óxido de 4-metilmorfolina (17,8 mg, 152 μ moles, 1,50 equiv.) y el tetróxido de osmio (41,2 mg, 50,9 μ l, 4,05 μ moles, 0,04 equiv.) con acetona (2 ml), formándose una solución incolora. Se agita la mezcla reaccionante durante 2 días. Se trata la mezcla reaccionante con sulfito sódico, se extrae con acetato de etilo y se concentra. Se le añaden más cantidad del N-óxido de 4-metilmorfolina (17,8 mg, 152 μ moles, 1,50 equiv.), el tetróxido de osmio (41,2 mg, 50,9 μ l, 4,05 μ moles, 0,04 equiv.) y acetona (3 ml), formándose una solución marrón y la reacción se continúa durante un día. Se trata la mezcla reaccionante con sulfito sódico, se extrae

Paso 4. En un matraz de fondo redondo y 25 ml de capacidad se introducen el 1-(3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-6-(1,2-dihidroxi-etil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (14 mg, 26,5 μ moles, 1,00 equiv.) y el [hidrogenobis(dimetilfosfinito-kP)]-platino (II) (373 μ g, 0,870 μ moles, 0,0328 equiv.) con etanol (200 μ l) y agua (200 μ l), formándose una solución incolora. Se calienta la mezcla reaccionante a 45°C y se agita durante 1 h. Se concentra la mezcla reaccionante en bruto con vacío. Se diluye la mezcla con acetonitrilo y agua y se filtra. Se liofiliza el líquido filtrado resultante, obteniéndose la amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-(1,2-dihidroxi-etil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxílico (11,2 mg, 77%, [M+H]⁺ = 546).

15 amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-
6-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxílico



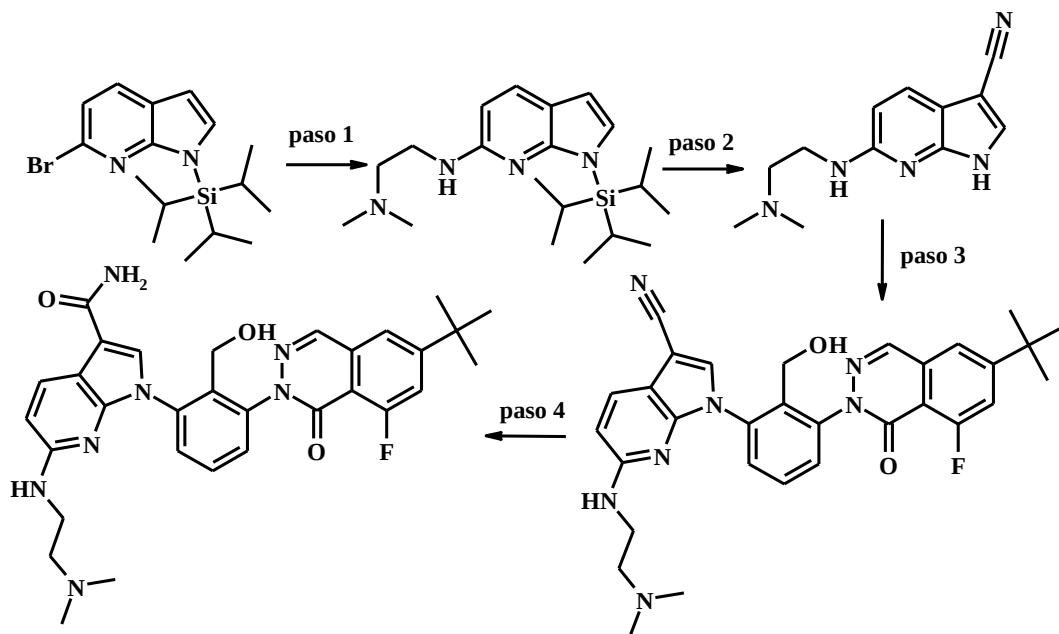
Paso 1. En un matraz de fondo redondo y 25 ml de capacidad se introducen la 6-bromo-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (420 mg, 1,19 mmoles, 1,00 equiv.), el 1,1-dióxido de tiomorfolina (482 mg, 3,57 mmoles) y tolueno (3 ml), formándose una solución amarilla. Se le añaden el bis(tri-tert-butilfosfina)paladio(0) (60,7 mg, 119 μ moles) y el tert-butóxido sódico (400 mg, 4,16 mmoles, 3,5 equiv.). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C y se agita durante 1 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 20 ml de una solución saturada de NaCl y se extrae con EtOAc (3 x 20 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (40 g de gel de sílice, EtOAc del 20 al 40 % en hexanos), obteniéndose la 6-(1,1-dioxo-1 λ 6*-tio-morfolin-4-il)-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (327 mg, 68 %) en forma de aceite amarillo, que solidifica en reposo en forma de sólido blanco mate.

Paso 2. En un matraz de fondo redondo y 25 ml de capacidad se introducen la 6-(1,1-dioxo-1 λ 6*-tiomorfolin-4-il)-1-triisopropilsilanil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (322 mg, 790 μ moles, 1,00 equiv.) y la DMF (11,9 ml), formándose una solución incolora. Se enfría la mezcla reaccionante a -20°C y se agita durante 5 min. Se le añade por goteo el isocianato de clorosulfonilo (335 mg, 206 μ l, 2,37 mmoles, 3 equiv.) en acetonitrilo (11,9 ml) y se agita la mezcla reaccionante resultante enfriada a -20°C y se agita durante 3 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 25 ml de EtOAc y se lava con una solución saturada de NaCl (3 x 20 ml). Después de concentrar, se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (12 g de gel de sílice, MeOH del 5 al 10 % en DCM), obteniéndose el 6-(1,1-dioxo-1 λ 6*-tiomorfolin-4-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (122 mg, 56 %).

- Paso 3. En un matraz de fondo redondo y 25 ml de capacidad se introducen el 6-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (122 mg, 442 μmoles), la 6-tert-butil-8-fluor-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-4-il)ftalacin-1(2H)-ona (155 mg, 442 μmoles, 1,00 equiv.), el acetato de cobre (108 mg) y el 1,2-dicloroetano (3,89 ml), formándose una suspensión azul. Se le añade la piridina (69,8 mg, 71,4 μl, 883 μmoles, 2 equiv.). Se calienta la mezcla reaccionante a 45°C y se agita durante 2 días. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 20 ml de una solución saturada de NH₄Cl y se extrae con EtOAc (3 x 20 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (40 g de gel de sílice, MeOH del 5 al 10 % en DCM) y después por HPLC, obteniéndose el 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (22 mg, 8 %).
- Paso 4. En un matraz de fondo redondo y 25 ml de capacidad se introducen el 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (22 mg, 36,6 μmoles), el [hidrogenobis(dimetilfosfinito-kP)]-platino (II) (1,1 mg, 2,56 μmoles, 0,07 equiv.), etanol (200 μl) y agua (200 μl), formándose una solución incolora. Se calienta la mezcla reaccionante a 45°C y se agita durante 1 h. Se concentra la mezcla reaccionante en bruto con vacío, se diluye con acetonitrilo y agua, se filtra y se purifica por HPLC, obteniéndose la amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carboxílico (15,5 mg, 68 %, [M+H]⁺ 619).

Ejemplo 51

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-
6-(2-dimetilamino-etilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxílico



- Paso 1. En un matraz de fondo redondo y 25 ml de capacidad se introducen la 6-bromo-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (713 mg, 2,02 mmoles, 1,00 equiv.), la N,N-dimetiletilenodiamina (1,07 g, 1,32 ml, 12,1 mmoles, 6 equiv.), el bis(tri-tert-butilfosfina)paladio(0) (206 mg, 404 μ moles, 0,2 equiv.) y tolueno (2 ml), formándose una solución amarilla. Se le añade tert-butoxido sódico (582 mg, 6,05 mmoles, 3 equiv.). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C, se agita durante 1 h, se vierte sobre 20 ml de una solución saturada de NaCl y se extrae con EtOAc (3 x 20 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (12 g de gel de sílice, MeOH del 2 al 5 % en DCM), obteniéndose la N1,N1-dimetil-N2-(1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)etano-1,2-diamina (405 mg, 56 %) en forma de aceite amarillo, que solidifica en reposo.

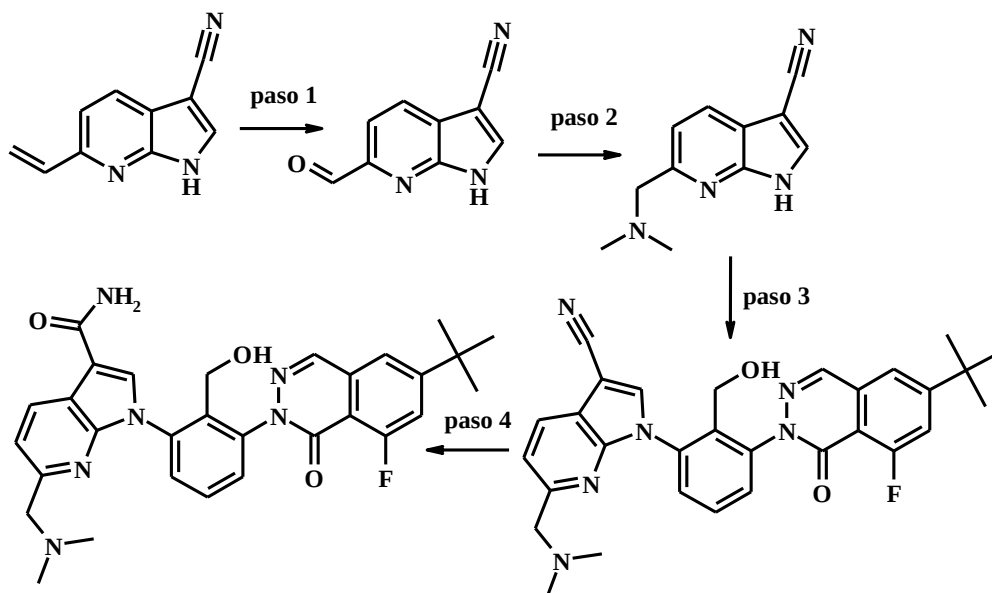
Paso 2. En un matraz de fondo redondo y 25 ml de capacidad se introducen la N1,N1-dimetil-N2-(1-(trisisopropil-silil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)etano-1,2-diamina (405 mg, 1,12 mmoles) y la DMF (14,9 ml), formándose una solución incolora. Se enfría la mezcla reaccionante a -20°C y se agita durante 5 min. Se le
5 añade por goteo el isocianato de clorosulfonilo (477 mg, 293 µl, 3,37 mmoles, 3 equiv.) en acetonitrilo (14,9 ml) y se agita la mezcla reaccionante resultante enfriada a -20°C durante 3 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 25 ml de una solución saturada de NaCl y se extrae con EtOAc (3 x 20 ml). Después de concentrar se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (12 g
10 de gel de sílice, MeOH del 5 al 10 % en DCM), obteniéndose el 6-(2-(dimetilamino)etilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (211 mg, 82 %).

Paso 3. En un matraz de fondo redondo y 25 ml de capacidad se introducen el 6-(2-(dimetilamino)etilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (211 mg, 920 µmoles), la 6-tert-butil-8-fluor-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenczo[c]-
15 [1,2]oxaborol-4-il)ftalacin-1(2H)-ona (324 mg, 920 µmoles, 1,00 equiv.), el acetato de cobre (226 mg) y el 1,2-di-cloroetano (6,73 ml), formándose una suspensión azul. Se le añade la piridina (146 mg, 149 µl, 1,84 mmoles, 2 equiv.). Se calienta la mezcla reaccionante a 45°C y se agita durante 2 días. Se vierte la mezcla sobre 20 ml de una solución saturada de NH₄Cl y se extrae con EtOAc (3 x 20 ml). Se
20 secan las fases orgánicas con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (40 g de gel de sílice, MeOH del 5 al 10 % en DCM) y después por HPLC, obteniéndose el 1-(3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-6-(2-(dimetil-amino)etilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (18 mg, 3,5 %).

25 Paso 4. En un matraz de fondo redondo y 25 ml de capacidad se introducen el 1-(3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-6-(2-

(dimetil-amino)etilamino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (19 mg, 34,3 μ moles, 1,00 equiv.), el [hidrogenobis(dimetil-fosfinito-kP)]-platino (II) (1,47 mg, 3,43 μ moles, 0,1 equiv.), etanol (271 μ l) y agua (271 μ l), formándose una solución incolora. Se calienta la mezcla reaccionante a 45°C y se agita durante 1 h. Se concentra la mezcla reaccionante en bruto con vacío, se diluye con acetonitrilo y agua y se filtra. Se liofiliza el líquido filtrado resultante, obteniéndose la amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-(2-dimetilamino-etil-amino)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxílico (14,2 mg, 71 %, $[M+H]^+ = 572$).

Ejemplo 52



10

Paso 1. En un matraz en forma de pera y 10 ml de capacidad se introducen el 6-vinil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (274 mg, 1,62 mmoles), el N-óxido de 4-metil-morfolina (17,8 mg, 152 μ moles, 1,50 equiv.) y el tetróxido de osmio (3,29 g, 4,07 ml, 324 μ moles, 0,2 equiv.) con acetona (3 ml), formándose una solución incolora. Se mantiene la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 2 días. Se trata la mezcla reaccionante con sulfito sódico, se extrae con acetato de etilo y se concentra. Se le añaden más cantidad del N-óxido

15

de 4-metilmorfolina (17,8 mg, 152 μ moles, 1,50 equiv.), el tetróxido de osmio (41,2 mg, 50,9 μ l, 4,05 μ moles, 0,04 equiv.) y acetona (3 ml), formándose una solución marrón y la reacción se continúa durante un día. Se trata la mezcla reaccionante con sulfito sódico, se extrae con acetato de etilo y se concentra. Se recoge el 6-
5 formil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo en bruto para el paso siguiente.

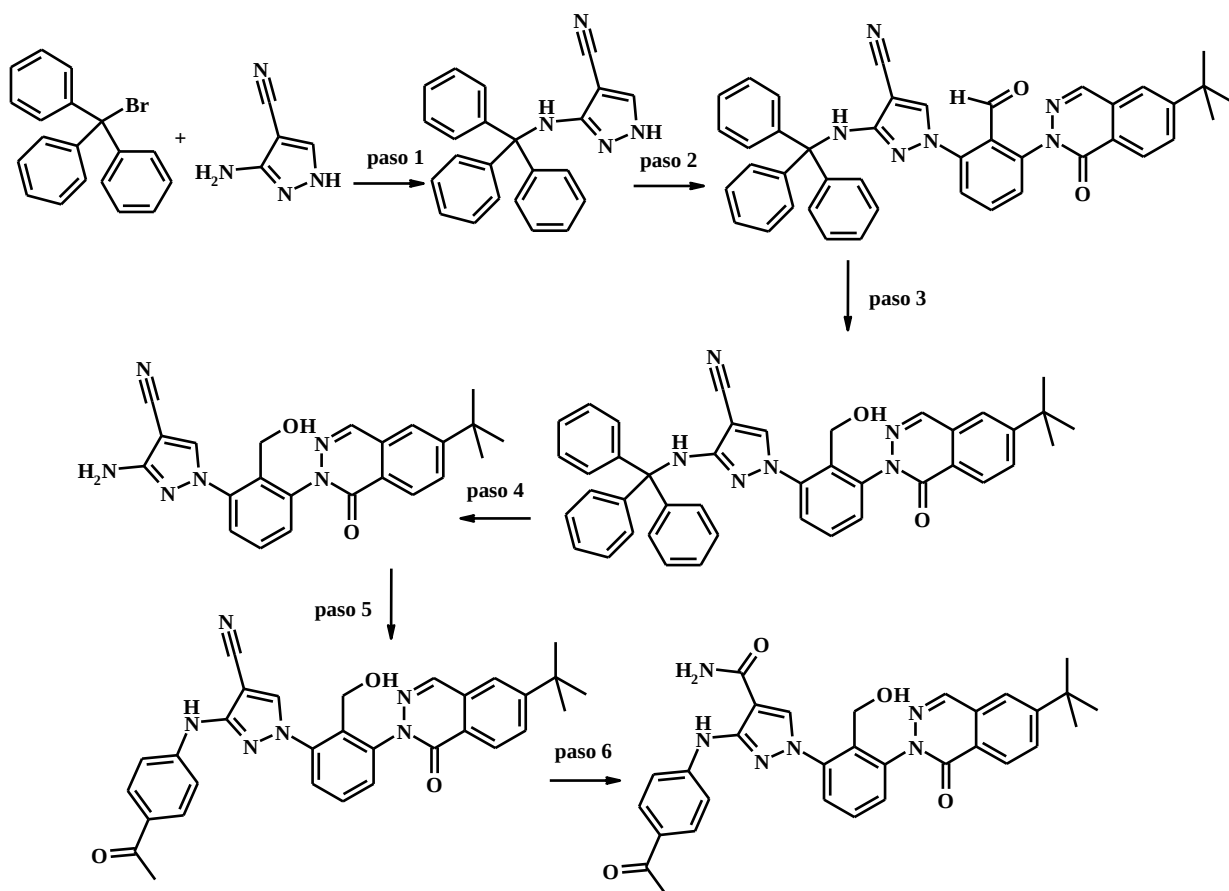
Pasos 2 y 3. Con arreglo a las condiciones estándar de aminación reductora se introducen en un matraz el 6-((dimetilamino)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (18 mg, 89,9 μ moles), la 6-tert-butil-8-fluor-2-(1-hidroxi-1,3-dihidrobenzo-[c][1,2]oxaborol-4-il)ftalacin-1(2H)-ona (38,0 mg, 108 μ moles, 1,20
10 equiv.), el acetato de cobre (22,0 mg) y el 1,2-dicloroetano (574 μ l), formándose una suspensión azul. Se le añade la piridina (14,2 mg, 14,5 μ l, 180 μ moles, 2 equiv.). Se calienta la mezcla reaccionante a 45°C y se agita durante 2 días. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 20 ml de EtOAc y se extrae con una solución saturada de NH₄Cl (3 x 20 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO₄ y se
15 concentran con vacío. No se purifica el 1-(3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroxi-metil)fenil)-6-((dimetilamino)metil)-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carbonitrilo (8 mg) pero se recoge para el paso siguiente.

Paso 4. En un matraz de fondo redondo y 25 ml de capacidad se introducen el 1-(3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-6-
20 ((dimetilamino)-metil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carbonitrilo (8 mg, 15,3 μ moles, 1,00 equiv.), el [hidrogenobis(dimetilfosfinito-kP)]-platino (II) (655 μ g, 1,53 μ moles, 0,1 equiv.) y etanol (1 ml) y agua (1 ml), formándose una solución incolora. Se calienta la mezcla reaccionante a 45°C y se agita durante 1 h. Se concentra la mezcla reaccionante en bruto con vacío. El análisis por CL-EM del producto en
25 bruto indica la formación del producto deseado. Se diluye la mezcla reaccionante con acetonitrilo y agua, se filtra y se somete a una purificación por HPLC y poste-

rrior liofilización, obteniéndose la amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-dimetilaminometil-1H-pirrolo[2,3-b]-piridina-3-carboxílico (2,5 mg, 30 %, [M+H]⁺ 543).

Ejemplo 53

5 3-(4-acetil-fenilamino)-1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirazol-4-carbo-nitrilo



Paso 1. A una solución de acetonitrilo seco (10 ml) y tetrahidrofurano seco (30 ml) se le añaden el 5-amino-1H-pirazol-4-carbonitrilo (1,0 g, 9,25 mmoles) y después la trietilamina (1,08 ml, 1,74 mmoles). Se mantiene la suspensión resul-
 10 tante en agitación a temperatura ambiente durante cinco minutos y se enfría a 0°C. Se le añade por goteo una solución de (bromometanotriil)tribenceno (1,89 g,

5,84 mmoles) en tetrahidrofurano seco (10 ml) mediante un embudo de adición equipado con una entrada de nitrógeno, a una velocidad tal que la temperatura no supere los 5°C. Se enjuaga el embudo de adición con tetrahidrofurano seco (5 ml), se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 10 minutos, se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 2 horas. Se eliminan los compuestos volátiles con vacío, se disuelve el residuo en EtOAc (150 ml) y se lava una vez con agua (100 ml) y una vez con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra con vacío. Se aplica el producto en bruto a un cartucho de 80 g de gel de sílice empleando cloruro de metileno y se eluye la columna con un gradiente de EtOAc del 10 al 30 % en hexanos. Se reúnen las fracciones que contienen producto, obteniéndose el 3-(tritol-amino)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (1,3 g, 41 %) en forma de sólido semi-cristalino blanco mate.

Paso 2. A la DMF desgasificada (1,5 ml) se le añaden el 5-(tritolamino)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (1,36 g, 3,89 mmoles), el 2-bromo-6-(6-tert-butil-1-oxoftalacina-2(1H)-il)-benzaldehído (1,0 g, 2,6 mmoles), el yoduro de cobre (I) (494 mg, 2,6 mmoles) y el carbonato potásico (717 mg, 5,19 mmoles). Se inertiza la mezcla reaccionante cinco veces alternando la purga con nitrógeno y el vacío, después se calienta a 100°C (temperatura externa) durante 8 h. El análisis por CCF realizado a la mañana siguiente indica que quedan trazas de los materiales de partida. Se diluye la mezcla reaccionante con EtOAc (50 ml) y se filtra a través de un lecho de tierra de diatomeas. Se enjuaga el lecho con más cantidad de EtOAc (50 ml) y se concentra con vacío. Se introduce el material en bruto en una columna de gel de sílice y se purifica a través de un cartucho de 40 g de gel de sílice, eluyendo la columna con EtOAc del 20 al 40 % en hexanos, se mantiene la elución isocrática durante 5 minutos y después con un gradiente de EtOAc del 40 al 100 % en hexanos durante 20 minutos. Se reúnen las fracciones que contienen

producto y se concentran, obteniéndose el 1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-formil-fenil]-3-(tritol-amino)-1H-pirazol-4-carbonitril (632 mg, 37 %).

Paso 3. A una solución del 1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-formil-fenil]-3-(tritol-amino)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (632 mg, 0,965 mmoles) en cloruro de metileno (20 ml) y metanol (10 ml) se le añade a 0°C el borhidruro sódico (37 mg, 0,965 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante turbia resultante a 0°C durante 5 minutos y se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. Según el análisis por CCF se considera que la reacción ha finalizado. Se eliminan los compuestos volátiles con vacío y se introduce el producto en bruto en gel de sílice y se purifica a través de un cartucho de 40 g de gel de sílice eluyendo la columna con un gradiente de EtOAc del 20 al 50 % en hexanos, obteniéndose el 1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(tritol-amino)-1H-pirazol-4-carbo-nitrilo (482 mg, 76 %).

Paso 4. Se disuelve el 1-(3-(6-tert-butil-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-3-(tritolamino)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (382 mg 0,582 mmoles) en Et₂O (30 ml) y se enfría a 0°C. Se le añaden MeOH (2 ml) y después una solución etérea saturada de HCl (2 ml, preparada haciendo burbujear HCl gaseoso a través de 100 ml de éter). Se mantiene en agitación la mezcla reaccionante a 0°C durante 30 minutos, después de lo cual, según el análisis por CCF se considera que la reacción ha finalizado. Se eliminan los compuestos volátiles con vacío, se reparte el residuo entre una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 ml) y EtOAc (100 ml) y se agita vigorosamente. Se separa la fase acuosa y se extrae con EtOAc (50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran con vacío. Se introduce el residuo aceitoso en gel de sílice y se purifica el producto en bruto a través de un cartucho de 25 g de gel de sílice eluyendo la columna con un gradiente de EtOAc del 20 al 70 % en hexanos, obte-

niéndose el 3-amino-1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirazol-4-carbonitrilo (178 mg, 74 %) en forma de sólido pulverulento blanco.

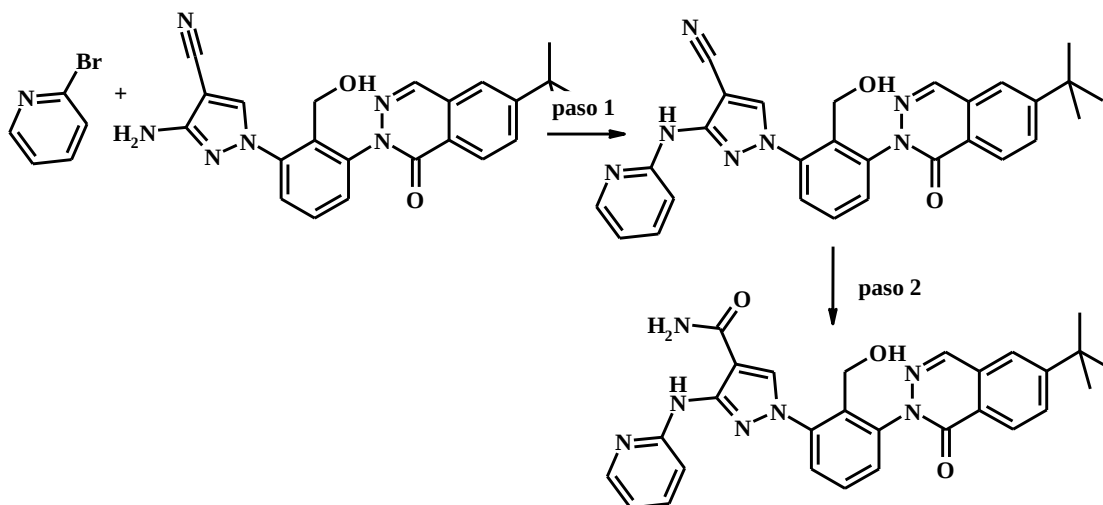
Paso 5. En un vial de reacción de microondas de 5 ml de capacidad se introducen el 3-amino-1-(3-(6-tert-butil-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-1H-pirazol-4-carbo-nitrilo (50 mg, 0,121 mmoles), la 1-(4-bromofenil)etanona (29 mg, 0,145 mmoles), el Pd₂(dba)₃ (7,7 mg, 0,008 mmoles), el 2-(díciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2'-4'-6'-tri-i-propil-1,1'-bifenilo (Brett-Phos) (9,1 mg, 0,017 mmoles) y el carbonato de cesio (59 mg, 0,181 mmoles) y se suspenden en t-butanol (1,5 ml). Se inertiza el recipiente de reacción tres veces alternando la purga con Ar y el vacío y se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos, formándose una mezcla heterogénea, que vira del rojo púrpura al anaranjado rojizo. Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C (temperatura externa), durante lo cual el color de la mezcla vira al anaranjado después de calentar durante ~2 minutos. Pasada 1,5 h, según el análisis por CCF se considera que la reacción ha finalizado. Se diluye la mezcla con EtOAc, se filtra a través de un lecho de tierra de diatomeas y se introduce en gel de sílice. Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice empleando un cartucho de 12 g de gel de sílice eluyendo la columna con un gradiente de EtOAc del 30 al 100 % en hexanos, obteniéndose el 3-(4-acetil-fenilamino)-1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirazol-4-carbonitrilo (40 mg, 62 %) en forma de polvo blanco.

Paso 6. Se trabaja con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 22, paso 4. A partir del 3-(4-acetil-fenilamino)-1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirazol-4-carbonitrilo (114 mg, 0,214 mmoles) se obtiene la carboxamida en bruto, que se purifica a través de gel de sílice empleando un cartucho de 12 g de gel de sílice RediSep eluyendo la columna con un gradiente de (MeOH al 20 % en EtOAc) del 30 al 100 % en hexanos, obteniéndose la amida del

ácido 3-(4-acetil-fenilamino)-1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico (99 mg, 84 %, $[M+H]^+ = 551$) en forma de polvo blanco mate.

Ejemplo 54

- 5 amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico



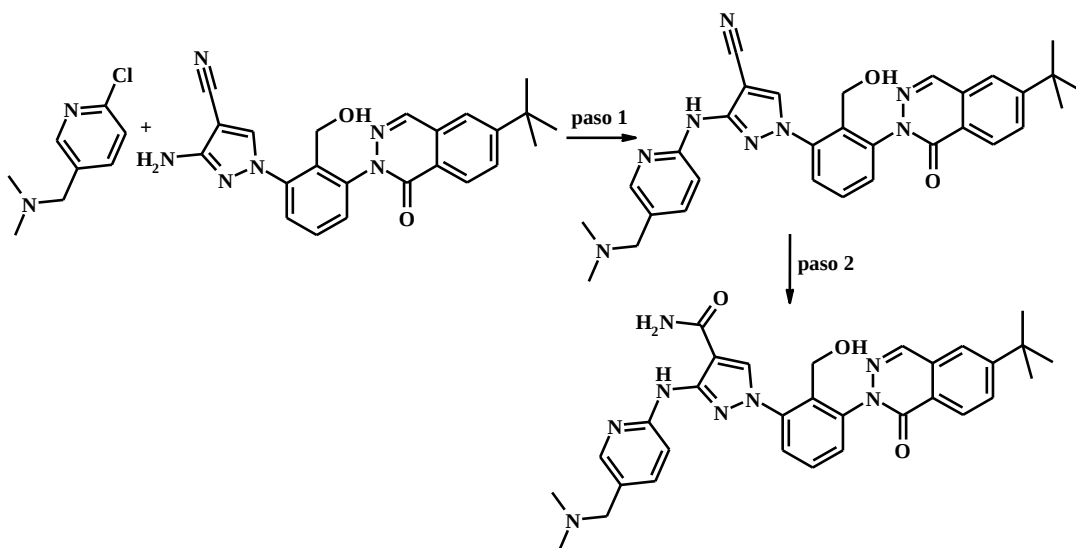
- Paso 1. En un vial de reacción de microondas de 5 ml de capacidad se introducen el 3-amino-1-(3-(6-tert-butil-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-1H-pirazol-4-carbo-nitrilo (25 mg, 0,060 mmoles), la 2-bromopiridina (11 mg, 0,072 mmoles), el $Pd_2(dba)_3$ (3,9 mg, 0,004 mmoles), el 2-(díciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2'-4'-6'-tri-i-propil-1,1'-bifenilo (Brett-Phos) (4,5 mg, 0,008 mmoles), el carbonato de cesio (29,5 mg, 0,091 mmoles) y se suspenden en t-butanol (0,609 ml). Se inertiza el recipiente de reacción tres veces alternando la purga con Ar y el vacío y se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos, formándose una mezcla heterogénea, cuyo color vira del rojo púrpura al anaranjado rojizo. Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C (temperatura externa), con lo cual el color de la mezcla reaccionante vira al anaranjado después de calentar durante ~2 minutos.

Pasadas 2 h, según el análisis por CCF se considera que la reacción ha finalizado. Se diluye la mezcla con EtOAc, se filtra a través de un lecho de tierra de diatomeas y se introduce en gel de sílice. Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice empleando un cartucho de 12 g de gel de sílice RediSep, eluyendo la
5 columna con un gradiente de EtOAc del 30 al 100 % en hexanos, obteniéndose el 1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (15 mg, 51 %) en forma de polvo blanco.

Paso 2. Se trabaja arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 22, paso 4. A partir del 1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-
10 (piridin-2-il-amino)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (15 mg, 0,0305 mmoles) se obtiene la carboxamida en bruto, que se purifica a través de gel de sílice empleando un cartucho de 12 g de gel de sílice RediSep, eluyendo la columna con un gradiente de (MeOH al 20 % en EtOAc) del 30 al 100 % en hexanos, obteniéndose la amida del ácido
15 1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico (10 mg, 67 %, [M+H]⁺ 510) en forma de polvo blanco mate, que contiene un 5-10 % de piridina hidrolizada como producto secundario de la amida.

Ejemplo 55

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-
20 dimetilaminometil-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico



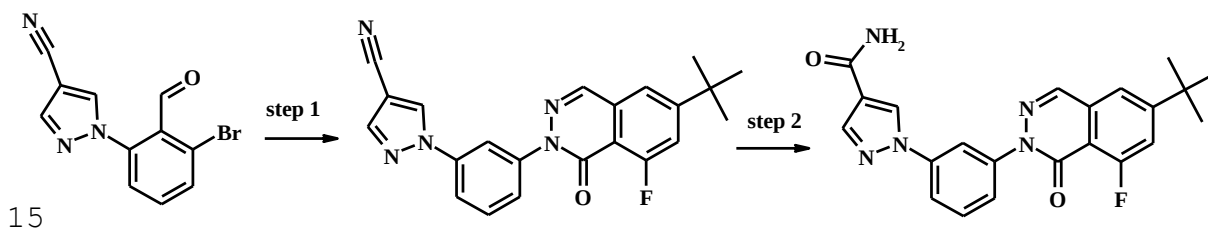
Paso 1. En un vial de reacción de microondas de 5 ml de capacidad se introducen el 3-amino-1-(3-(6-tert-butil-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-1H-pirazol-4-carbo-nitrilo (25 mg, 0,06 mmoles), la 1-(6-cloropiridin-3-il)-N,N-dimetilmetanamina (13 mg, 0,075 mmoles), el $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4 mg, 0,004 mmoles), el 2-(díciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2'-4'-6'-tri-i-propil-1,1'-bifenilo (Brett-Phos) (4,5 mg, 0,008 mmoles), el carbonato de cesio (30 mg, 0,091 mmoles) y se suspenden en t-butanol (0,609 ml). Se inertiza el recipiente de reacción tres veces alternando la purga con Ar y el vacío y se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos, formándose una mezcla heterogénea, cuyo color vira del rojo púrpura al anaranjado rojizo. Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C (temperatura externa), con lo cual el color de la mezcla reaccionante vira al anaranjado después de calentar durante ~2 minutos. Pasadas 4 h, según el análisis por CCF se considera que la reacción finalizado. Se diluye la mezcla con EtOAc, se filtra a través de un lecho de tierra de diatomeas y se introduce en gel de sílice. Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice empleando un cartucho de 12 g de gel de sílice RediSep, eluyendo la columna con un gradiente de EtOAc del 30 al 100 % en hexanos, obteniéndose el 1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-

fenil]-3-(5-dimetilaminometil-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carbo-nitrilo (18 mg, 54 %) en forma de polvo blanco.

Paso 2. Se trabaja con arreglo al procedimiento descrito en el ejemplo 22 paso 4. A partir del 1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-dimetil-aminometil-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (18 mg, 0,0328 mmoles) se obtiene la carboxamida en bruto, que se purifica a través de gel de sílice empleando un cartucho de 12 g de gel de sílice RediSep, eluyendo la columna con un gradiente de (MeOH al 20 % en EtOAc) del 30 al 100 % en hexanos, obteniéndose la amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-dimetil-aminometil-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico (10 mg, 54 %, [M+H]⁺ 567) en forma de polvo blanco mate.

Ejemplo 56

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico



Paso 1. De modo similar al paso 2 del ejemplo 21, se transforma el 1-(3-bromo-2-formilfenil)-1H-pirazol-4-carbo-nitrilo (100 mg, 362 μmoles, obtenido en el anterior ejemplo 41) en el 1-(3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalacin-2(1H)-il)-fenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (88 mg, 63 %).

Paso 2. En un matraz de fondo redondo y 25 ml de capacidad se introducen el 1-(3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-ftalacin-2(1H)-il)fenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (87 mg, 225 μmoles, 1,00 equiv.), el hidrido(ácido dimetilfosfinoso-kP) (4,82 mg, 11,2 μmoles, 0,05 equiv.), etanol (1 ml) y agua (1,00 ml), formándose una solución

incolora. Se calienta la mezcla reaccionante a 85°C y se agita durante 45 min. Después del tiempo de reacción requerido (conversión controlada por análisis CL-EM y CCF), se deja enfriar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se elimina el disolvente con vacío. Se filtra la mezcla a través de un filtro de Teflon de HPLC, se somete a una HPLC en fase inversa y se liofiliza durante una noche, obteniéndose la amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalacin-2-il)-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico (49 mg, 54 %, [M+H]⁺ 406).

Ejemplos biológicos

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

10 Este ensayo es una captura del producto fosforilado radiactivo P³³ por filtración. Las interacciones de la Btk, el sustrato peptídico SH₂ biotinilado (homología Src) y el ATP conducen a la fosforilación del sustrato peptídico. El producto biotinilado se fija sobre las esferillas de estreptavidina-Sepharose. Todos los productos radiomarcados, fijados, se detectan con un contador de centelleo.

15 Las placas empleadas para el ensayo son placas de polipropileno de 96 hoyos (Greiner) y placas filtro PVDF hidrófilas de 1,2 µm de 96 hoyos (Millipore). Las concentraciones que aquí se indican son concentraciones finales del ensayo: compuestos 10-100 µM en DMSO (Burdick y Jackson), enzima Btk 5–10 nM (marcada con His, de longitud completa), sustrato peptídico 30 µM (biotina-Aca-
20 AAEEIYGEI-NH₂), ATP 100 µM (Sigma), imidazol 8 mM (Sigma, pH = 7,2), glicerina-2-fosfato 8 mM (Sigma), EGTA 200 µM (Roche Diagnostics), MnCl₂ 1 mM (Sigma), MgCl₂ 20 mM (Sigma), 0,1 mg/ml de BSA (Sigma), DTT 2 mM (Sigma), ATP-P³³ 1 µCi (Amersham), esferillas del 20% de estreptavidina-Sepharose (Amersham), EDTA 50 mM (Gibco), NaCl 2 M (Gibco), NaCl 2 M p/1% de ácido
25 fosfórico (Gibco), Microscint-20 (Perkin Elmer).

Las determinaciones de la IC_{50} se calculan a partir de 10 puntos de datos por compuesto empleando los datos obtenidos en un molde de ensayo de placa 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
5 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 presencia del sustrato peptídico. Se aplica el método siguiente para determinar la inhibición de la Btk.

10 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:

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

15 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.

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

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

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

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

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

a. 3 x 250 µl de NaCl

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

c. 1 x 250 µl de H₂O

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

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

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

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

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

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

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

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

20 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
25 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, nº 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, nº 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).

- 5 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	FRET BTK IC ₅₀ (μM)	Ramos IC ₅₀ (μM)	CD69 sangre total humana IC ₅₀ (μM)
I-1	0,05	11,15	
I-2	0,28083	1,595	
I-3	0,02702		>5
I-4	0,01157		3,603
I-5			4,373
I-6	1,255		>5
I-7	0,1299		>5
I-8	0,01823		1,913
I-9	0,00251		1,261
I-10	0,8325		>5

Compuesto	FRET BTK IC50 (μM)	Ramos IC50 (μM)	CD69 sangre total humana IC50 (μM)
I-11	0,05135		>0,5
I-12	0,6955		>0,5
I-13	0,03935		
I-14	0,02673		4,737
I-15	0,0032	0,04	0,759
I-16	0,02	0,27	1,43
I-17	0,0041		2,66
I-18			10,68
I-19			0,048
I-20			0,01
I-21			0,26
I-22	0,09154		
I-23	0,00029		
I-24	0,00018		
I-25	0,00009		
I-26	0,00036		
I-27	0,00009		
I-28	0,00022		
I-29	0,00043		
I-30	0,00024		
I-31	0,00029		
I-32	0,00057		
I-33	0,00024		

Compuesto	FRET BTK IC50 (μM)	Ramos IC50 (μM)	CD69 sangre total humana IC50 (μM)
I-34	0,00051		
I-35	0,00056		
I-36	0,00083		
I-37	0,00113		
I-38	0,00017		
I-39	0,00018		
I-40	0,33306		
I-41	0,26774		
I-42	0,00732		
I-43	0,00283		
I-44	0,01028		
I-45	0,01104		
I-46	0,01428		
I-47	0,02835		
I-48	0,00774		
I-49	0,01391		
I-50	0,01274		
I-51	3,56218		
I-52			1,07
I-53	0,00012		
I-54	0,00095		
I-55	0,00039		
I-56	3,7		

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 $0,5 \times 10^6$ /ml en frascos de cultivo de tejidos. El día del ensayo se cuentan las células y se ajustan a una concentración de 1×10^6 /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 $100 \mu\text{M}$ a $0,03 \mu\text{M}$ (7 concentraciones, ver detalles a continuación) y se mantienen en incubación con células a t.amb. durante 30 min. Se estimula la señalización de Ca^{2+} de las células de Ramos con la adición de $10 \mu\text{g/ml}$ 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).

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 (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).

10 Detalles de dilución de los compuestos:

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

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).

Artritis en ratones inducida por colágeno (mCIA)

25 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 5 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

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 15 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 20 preventiva, empezando en el período de la prueba secundaria y durante el tiempo prescrito (por ejemplo 2-3 semanas) y la frecuencia de dosificación, una vez al día (QD) o dos veces al día (BID).

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 im- 25

plica 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.

5 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

15 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
20 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
25 de leucocitos. El número total de leucocitos se determina en una parte alícuota de las células (20-100 µl) mediante un contador de tipo Coulter. Para los números

diferenciales de leucocitos se centrifugan 50-200 µl 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 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 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 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.

**CAPÍTULO
REIVINDICATORIO
QUE CONTIENE LAS
MODIFICACIONES
HECHAS EN FASE
INTERNACIONAL
INDICADAS EN EL
REPORTE
PRELIMINAR
INTERNACIONAL
SOBRE
PATENTABILIDAD**

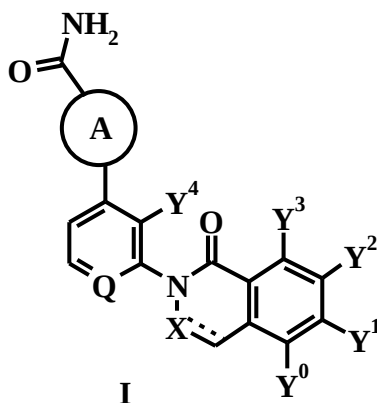
5

10

15

REIVINDICACIONES

Un compuesto de la fórmula I:



5

en la que:

--- es un enlace doble;

A es un pirazolilo sustituido por uno o más A';

A' es -NHR o R⁴;

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

R¹ es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo fusionado con un heterocicloalquilo, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno o más R^{1'} o R^{1''};

cada R^{1'} es con independencia halógeno, nitro, ciano, alquilo inferior-sulfonamido,

15 -S(O)₂ u oxo;

cada R^{1''} es con independencia alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcoxi inferior, amino o amido, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno o más R^{1'''};

cada R^{1'''} es con independencia hidroxilo, halógeno, amino, alquil-amino, dialquil-

20 amino o heterocicloalquilo;

R^2 es $-C(=O)$, $-C(=O)O$, $-C(=O)NR^{2'}$, $-NHC(=O)O$, $-C(R^{2'})_2$, $-O$, $-C(=NH)NR^{2'}$ 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, di(alquilo inferior)-amino, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquilo, cicloalquilo bicíclico, heterocicloalquilo bicíclico, espirocicloalquilo o espiroheterocicloalquilo,
- 10 cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, halógeno, (alquilo inferior)-amino, di(alquilo inferior)-amino, hidroxil, hidroxil-alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro, amino, amido, acilo, ciano, oxo, guanidino, hidroxil-amino, carboxi, carbamoilo, carbamato, haloalcoxi inferior o haloalquilo inferior; dos grupos alquilo inferior juntos pueden formar un anillo;
- 15 Q es CH o N;
- X es N;
- Y^0 es H, halógeno o alquilo inferior;
- Y^1 es Y^{1b} ;
- Y^{1b} es tert-butilo o isopropilo;
- 20 Y^2 es H, halógeno o alquilo inferior;
- Y^3 es H o F; e
- Y^4 es H, alquilo inferior o hidroxialquilo inferior;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y^0 es H e Y^2 es H, e Y^4 es hidroximetilo.

3. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que Q es CH.
- 5 4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que Y¹ es tert-butilo.
5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que Y³ es F.
- 10 6. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 seleccionado entre el grupo formado por:
- amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenilamino]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 15 amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-cloro-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 3-[5-(2-azetidín-1-yl-1,1-dimetil-etoxi)-piridin-2-ilamino]-1-[3-(6-tert-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 20 amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 25 amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(metanosulfonil-fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;

- amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 5 amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-fluoro-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-trifluorometil-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 10 amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-metil-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 15 amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-fluoro-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-metil-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 20 amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-metanosulfonil-piridin-2-il-amino)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-ciano-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 25 amida del ácido 3-(4-acetil-fenilamino)-1-[3-(6-tert-butil-8-fluoro-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico;

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico; y

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-dimetilaminometil-piridin-2-il-amino)-1H-pirazol-4-carboxílico.

5

7. 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 una cualquiera de las reivindicaciones 1-6.

10 8. Un método para tratar la artritis reumatoide o el asma, que consiste en administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6.

15 9. Una composición farmacéutica que contiene el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, mezclado por lo menos con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10. El uso del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 como sustancia terapéuticamente activa.

20

11. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para tratar un estado patológico inflamatorio y/o autoinmune.

25 12. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de un estado patológico inflamatorio y/o autoinmune.

13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para el uso en el tratamiento de un estado patológico inflamatorio y/o autoinmune.

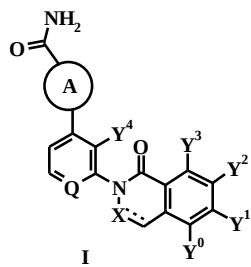
5 14. La invención tal como se ha descrito.

		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 401/10	
(22) Fecha de solicitud: 29-10-13		(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 61/486,809 61/635,470	(32) Fecha 17-05-11 19-04-12	(33) País US US
		(72) Inventor(es): BILLEDEAU, Roland J.; KONDRU, Rama K.; LOPEZ-TAPIA, Francisco Javier; LOU, Yan; OWENS, Timothy D.; QIAN, Yimin; SO, Sung-Sau; THAKKAR, Kshitij Chhabilbhai; WANNER, Jutta y MORALES, Omar Jose.	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85)	Fecha límite inicio fase nacional: 17-12-13		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 22-11-12
	Fecha de presentación de la solicitud: 14-05-12		No. publicación: WO 2012/156334 A1
	No. de solicitud: PCT/EP2012/058845		
(54) Titulo: “INHIBIDORES DE LA TIROSINA-QUINASA DE BRUTON”			

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

En esta solicitud se describen compuestos que se ajustan a la fórmula genérica I:



en la que todas las variables tienen los significados aquí descritos, e 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 una proliferación aberrante de las células B, por ejemplo la artritis reumatoide. Se describen también composiciones que contienen los compuestos de la fórmula I y por lo menos un vehículo, diluyente o excipiente.

Sector: Química farmacéutica. Compuestos químicos heterocíclicos que actúan como agentes antiinflamatorios en procesos provocados por la activación de las células B.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

SAUER, Frank
Grenzacherstrasse 124
CH-4070 Basel
SUISSE

Date of mailing (day/month/year) 18 October 2013 (18.10.2013)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 27447 WO	
International application No. PCT/EP2012/058845	International filing date (day/month/year) 14 May 2012 (14.05.2012)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☐ the name	☐ the address
☐ the nationality	☐ the residence	
Name and Address MORALES, Omar Jose 246 Linden Place New Milford, NJ 07646 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary: The person identified in Box 2 has been added as applicant for US only and inventor for all designated States.		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☐ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☒ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Sevillano Carine e-mail pt05.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 05
Facsimile No. +41 22 338 89 75	

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

Sauer, Frank
F. Hoffmann-La Roche AG
Patent Department
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel
SUISSE

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

29.04.2013

Applicant's or agent's file reference
Case 27447 WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP2012/058845

International filing date (day/month/year)
14.05.2012

Priority date (day/month/year)
17.05.2011

Applicant

F.Hoffmann-La Roche AG

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

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

Bonomelli, Federico

Tel. +49 89 2399-8459



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 Case 27447 WO	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/416																
International application No. PCT/EP2012/058845	International filing date (day/month/year) 14.05.2012	Priority date (day/month/year) 17.05.2011																	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07D401/10																			
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 <u>11</u> 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: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 10%;">☒ Box No. I</td> <td>Basis of the report</td> </tr> <tr> <td>☐ Box No. II</td> <td>Priority</td> </tr> <tr> <td>☐ Box No. III</td> <td>Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</td> </tr> <tr> <td>☐ Box No. IV</td> <td>Lack of unity of invention</td> </tr> <tr> <td>☒ Box No. V</td> <td>Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</td> </tr> <tr> <td>☐ Box No. VI</td> <td>Certain documents cited</td> </tr> <tr> <td>☒ Box No. VII</td> <td>Certain defects in the international application</td> </tr> <tr> <td>☐ Box No. VIII</td> <td>Certain observations on the international application</td> </tr> </table>				☒ 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
☒ 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 14.03.2013		Date of completion of this report 29.04.2013																	
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/EP2012/058845

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

1-146 as originally filed

Claims, Numbers

1-16 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/EP2012/058845

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>1-14</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-14</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-14</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 WO 2010/006970 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; KONDRU RAMA K [US]; LOU YAN [US]; SJOGREN ERIC) 21 January 2010 (2010-01-21)
- D2 US 2010/160303 A1 (LIU QINGJIE [US] ET AL) 24 June 2010 (2010-06-24)
- D3 WO 2009/098144 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; DEWDNEY NOLAN JAMES [US]; KENNEDY-SMITH JOSHUA) 13 August 2009 (2009-08-13)

2 Claims 7-8,10-11 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 **Amendments**

Formula (I) in claim 1 has been limited to embodiments in which A represents pyrazolyl, X is N, Y1 is tert-butyl or isopropyl and Y3 is H or F; such amendments find a basis in the description on page 15, lines 25-26 and are thus allowable.

4 **Novelty**

The compounds disclosed in D1 and D3 differ in the nature of the ring corresponding to A in the present application (i.e. pyrazole); D1 discloses for A a bicyclic ring, D2 a tricyclic ring and D3 a 6-membered heteroaryl. Novelty can thus be acknowledged (Article 33 (2) PCT).

5 **Inventive step**

The problem underlying the present application appears to reside in the provision of pyrazolyl derivatives which inhibit Bruton's Tyrosine Kinase (Btk) and are therefore useful in the treatment of auto-immune and inflammatory diseases.

D1 to D3 disclose 2-phenyl-1-oxo-phthalazine derivatives for the same use. The differentiating structural feature with respect to the compounds of the current application appears to reside in that the phenyl is substituted by a pyrazolyl. The cited prior art teaches that the type of the heteroaryl ring attached to the phenyl is not critical, since examples are given for bicyclic or tricyclic heteroaryl groups as well as for monocyclic 6-membered heteroaryl; therefore, the skilled person faced with the problem of providing further novel Btk inhibitors would have considered the replacement of the 6-membered heteroaryl with a 5-membered heteroaryl. As regards the carboxamido group, D2 teaches that a carboxamido substituent on the heteroaryl ring attached to the phenyl may play an essential role in the binding to the receptor (see e.g. example 89-1) and therefore, the skilled person would have contemplated its insertion within a new molecule. In view of the teaching of the cited prior art, the skilled person would have thus arrived at the compounds of the current application with the expectation that they would possess the alleged activity.

Therefore, the problem has to be reformulated as the provision of pyrazole derivatives which possess unexpected effects compared to the structurally closest compounds disclosed in D1, which is considered to represent the closest state of the art. The Applicant provided comparative tests with the structurally closest compounds of D1. In view of the evidence of advantageous properties of the current compounds compared to the compounds of D1, inventive step can be acknowledged (Article 33 (3) PCT).

Re Item VII.

- 6 Claim 14 contains a reference to the description and no technical features (Article 6 PCT).

Registered Mail Case 27447 WO

Europäisches Patentamt
Erhardtstrasse 27
80298 München
Germany

Basel, March 13, 2013

Applicant: F. Hoffmann-La Roche AG
Application No.: PCT/EP2012/058845

Case: 27447 WO

In response to the Written Opinion dated 16.07.2012 an amended claims set with pages 147 to 151 is submitted for further prosecution. For the convenience of the International Preliminary Examination Authority (IPEA) a claims set with highlighted amendments (pages 147 to 153) is also submitted. To support inventive step, Test Data is submitted.

Claim 1 was amended as follows based on the disclosure on page 15, line 25-26:

A is pyrazolyl substituted with one or more A';

Y³ is H or F;

Y¹ is *tert*-butyl or *iso*-propyl; and

X is N.

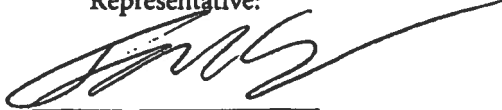
Resulting from the amendment X is N,  is a double bond.

D1 to D3 and any combination thereof do neither teach nor suggest compounds as presently claimed, wherein A is substituted pyrazolyl, Y³ is H or F, Y¹ is *tert*-butyl or *iso*-propyl and X is N.

In addition, as can be seen from the Test Data, which compares compounds I-23 to I-39 and I-53 to I-55 (which are covered by the present claims) with compounds of D1, the compounds as presently claimed, wherein A is substituted pyrazolyl, Y³ is H or F, Y¹ is *tert*-butyl or *iso*-propyl and X is N, show much higher activity than compounds of D1. The presently claimed compounds are therefore considered to be based on an inventive step.

With the above amendments it is evident that the Applicant has met the requirements of the PCT with regard to novelty and inventive step and it is respectfully requested to issue a positive International Preliminary Examination Report (IPER).

Representative:

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'F. Sauer', written over a horizontal line.

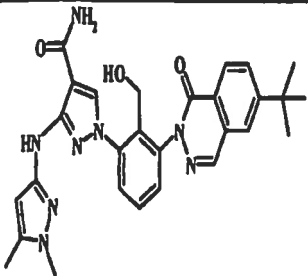
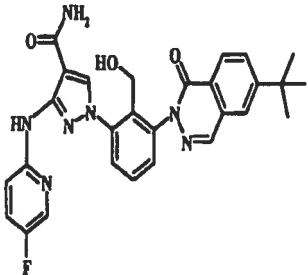
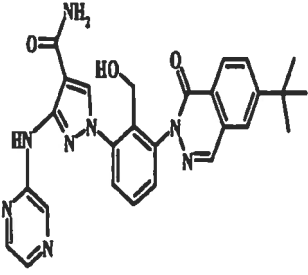
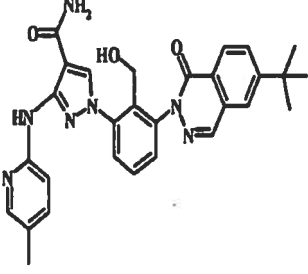
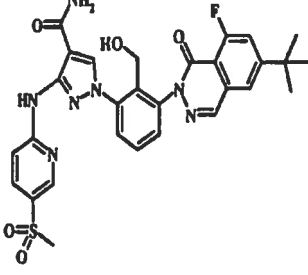
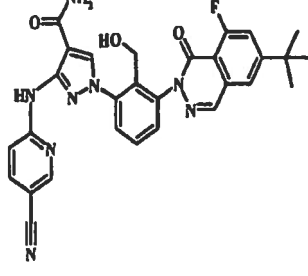
Dr. Frank Sauer
(GA 22363)

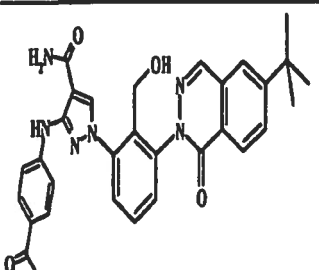
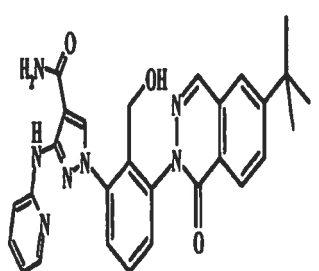
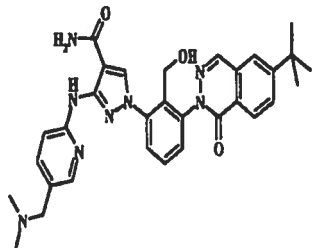
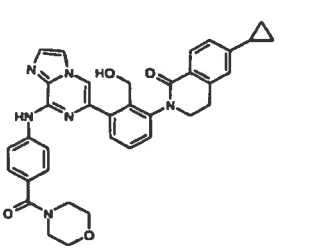
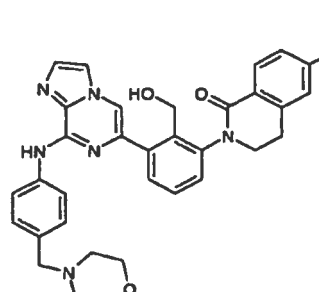
Enclosures: as mentioned

Test Data

	Structure	IC50 (μM)
I-23		0.00029
I-24		0.00018
I-25		0.00009
I-26		0.00036
I-27		0.00009

	Structure	IC50 (μM)
I-28		0.00022
I-29		0.00043
I-30		0.00024
I-31		0.00029
I-32		0.00057
I-33		0.00024

	Structure	IC50 (μM)
I-34		0.00051
I-35		0.00056
I-36		0.00083
I-37		0.00113
I-38		0.00017
I-39		0.00018

	Structure	IC50 (μM)
I-53		0.00012
I-54		0.00095
I-55		0.00039
D1 II-1		0.025
II-2		0.037

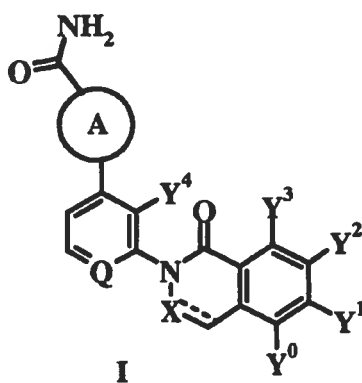
-147-

Case 27447

PCT/EP2012/058845

CLAIMS

1. A compound of Formula I,



wherein:

$\equiv$ is a double bond;

A is pyrazolyl substituted with one or more A';

A' is -NHR or R⁴;

10 R is H, -R¹, -R¹-R²-R³, -R¹-R³, or -R²-R³;

R¹ is aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, or heteroaryl fused with a heterocycloalkyl, each of which is optionally substituted with one or more R^{1'} or R^{1''};

15 each R^{1'} is independently halo, nitro, cyano, lower alkyl sulfonyl, -S(O)₂, or oxo;

each R^{1''} is independently lower alkyl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, lower alkoxy, amino, or amido, each optionally substituted with one or more R^{1'''};

each R^{1'''} is independently hydroxy, halo, amino, alkyl amino, dialkyl amino, or heterocycloalkyl;

20 R² is -C(=O), -C(=O)O, -C(=O)NR^{2'}, -NHC(=O)O, -C(R^{2'})₂, -O, -C(=NH)NR^{2'}, or -S(=O)₂;

each R^{2'} is independently H or lower alkyl;

R³ is H or R⁴;

-148-

R^4 is lower alkyl, lower haloalkyl, lower alkoxy, amino, lower alkyl amino, lower dialkyl amino, aryl, arylalkyl, alkylaryl, heteroaryl, alkyl heteroaryl, heteroaryl alkyl, cycloalkyl, alkyl cycloalkyl, cycloalkyl alkyl, heterocycloalkyl, alkyl heterocycloalkyl, heterocycloalkyl alkyl, bicyclic cycloalkyl, bicyclic heterocycloalkyl, spirocycloalkyl, or spiroheterocycloalkyl, each of which is optionally substituted with one or more lower alkyl, halo, lower alkyl amino, lower dialkyl amino, hydroxy, hydroxy lower alkyl, lower alkoxy, halo, nitro, amino, amido, acyl, cyano, oxo, guanidino, hydroxyl amino, carboxy, carbamoyl, carbamate, halo lower alkoxy, or halo lower alkyl, wherein two lower alkyl groups may together form a ring;

Q is CH or N;

X is N;

Y^0 is H, halogen or lower alkyl;

Y^1 is Y^{1b} ;

Y^{1b} is *tert*-butyl or *iso*-propyl;

Y^2 is H, halogen or lower alkyl;

Y^3 is H or F; and

Y^4 is H, lower alkyl, or lower hydroxyalkyl;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. The compound of claim 1, wherein Y^0 is H and Y^2 is H, and Y^4 is hydroxymethyl.

3. The compound of any one of claims 1 or 2, wherein Q is CH.

4. The compound of any one of claims 1-3, wherein Y^1 is *tert*-butyl.

5. The compound of any one of claims 1-4, wherein Y^3 is F.

6. A compound of any one of claims 1-5 selected from the group consisting of:

-149-

1-[3-(6-*tert*-Butyl-8-fluoro-1-oxo-1*H*-phthalazin-2-yl)-2-hydroxymethyl-phenyl]-3-[4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-phenylamino]-1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid amide;

1-[3-(6-*tert*-Butyl-8-fluoro-1-oxo-1*H*-phthalazin-2-yl)-2-hydroxymethyl-phenyl]-3-(5-chloro-pyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid amide;

3-[5-(2-Azetidin-1-yl-1,1-dimethyl-ethoxy)-pyridin-2-ylamino]-1-[3-(6-*tert*-butyl-8-fluoro-1-oxo-1*H*-phthalazin-2-yl)-2-hydroxymethyl-phenyl]-1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid amide;

1-[3-(6-*tert*-Butyl-8-fluoro-1-oxo-1*H*-phthalazin-2-yl)-2-hydroxymethyl-phenyl]-3-(5-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-pyrazolo[1,5-*a*]pyrazin-2-ylamino)-1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid amide;

1-[3-(6-*tert*-Butyl-8-fluoro-1-oxo-1*H*-phthalazin-2-yl)-2-hydroxymethyl-phenyl]-3-(pyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid amide;

1-[3-(6-*tert*-Butyl-8-fluoro-1-oxo-1*H*-phthalazin-2-yl)-2-hydroxymethyl-phenyl]-3-(4-methanesulfonyl-phenylamino)-1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid amide;

1-[3-(6-*tert*-Butyl-8-fluoro-1-oxo-1*H*-phthalazin-2-yl)-2-hydroxymethyl-phenyl]-3-(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)-1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid amide;

1-[3-(6-*tert*-Butyl-8-fluoro-1-oxo-1*H*-phthalazin-2-yl)-2-hydroxymethyl-phenyl]-3-(pyrazin-2-ylamino)-1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid amide;

1-[3-(6-*tert*-Butyl-8-fluoro-1-oxo-1*H*-phthalazin-2-yl)-2-hydroxymethyl-phenyl]-3-(5-fluoro-pyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid amide;

1-[3-(6-*tert*-Butyl-8-fluoro-1-oxo-1*H*-phthalazin-2-yl)-2-hydroxymethyl-phenyl]-3-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)-1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid amide;

1-[3-(6-*tert*-Butyl-8-fluoro-1-oxo-1*H*-phthalazin-2-yl)-2-hydroxymethyl-phenyl]-3-(5-trifluoromethyl-pyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid amide;

1-[3-(6-*tert*-Butyl-8-fluoro-1-oxo-1*H*-phthalazin-2-yl)-2-hydroxymethyl-phenyl]-3-(5-methyl-pyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid amide;

1-[3-(6-*tert*-Butyl-1-oxo-1*H*-phthalazin-2-yl)-2-hydroxymethyl-phenyl]-3-(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)-1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid amide;

1-[3-(6-*tert*-Butyl-1-oxo-1*H*-phthalazin-2-yl)-2-hydroxymethyl-phenyl]-3-(5-fluoro-pyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid amide;

1-[3-(6-*tert*-Butyl-1-oxo-1*H*-phthalazin-2-yl)-2-hydroxymethyl-phenyl]-3-(pyrazin-2-ylamino)-1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid amide;

1-[3-(6-*tert*-Butyl-1-oxo-1*H*-phthalazin-2-yl)-2-hydroxymethyl-phenyl]-3-(5-methyl-pyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid amide;

-150-

1-[3-(6-*tert*-Butyl-8-fluoro-1-oxo-1*H*-phthalazin-2-yl)-2-hydroxymethyl-phenyl]-3-(5-methanesulfonyl-pyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid amide;

1-[3-(6-*tert*-Butyl-8-fluoro-1-oxo-1*H*-phthalazin-2-yl)-2-hydroxymethyl-phenyl]-3-(5-cyano-pyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid amide;

3-(4-Acetyl-phenylamino)-1-[3-(6-*tert*-butyl-1-oxo-1*H*-phthalazin-2-yl)-2-hydroxymethyl-phenyl]-1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid amide;

1-[3-(6-*tert*-Butyl-1-oxo-1*H*-phthalazin-2-yl)-2-hydroxymethyl-phenyl]-3-(pyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid amide; and

1-[3-(6-*tert*-Butyl-1-oxo-1*H*-phthalazin-2-yl)-2-hydroxymethyl-phenyl]-3-(5-dimethylaminomethyl-pyridin-2-ylamino)-1*H*-pyrazole-4-carboxylic acid amide.

7. A method for treating an inflammatory and/or autoimmune condition comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of the compound of any one of claims 1-6.

5 8. A method for treating rheumatoid arthritis or asthma comprising administering to a patient in need thereof a therapeutically effective amount of the compound of any one of claims 1-6.

9. A pharmaceutical composition comprising the compound of any one of claims 1-6,
10 admixed with at least one pharmaceutically acceptable carrier, excipient or diluent.

10. The use of the compound of any one of claims 1-6 as therapeutically active substance.

11. The use of a compound of any one of claims 1-6 for treating an inflammatory and/or
15 autoimmune condition.

12. The use of a compound of any one of claims 1-6 for the manufacture of a medicament for treating an inflammatory and/or autoimmune condition.

20 13. The compound of any one of claims 1-6 for use in the treatment of an inflammatory and/or autoimmune condition.

-151-

14. The invention as hereinbefore described.

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 creyeren 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.

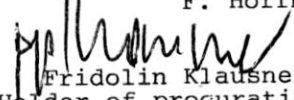
Dado y firmado

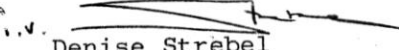
hereby appoint, **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial 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, ambos ciudadanos y residentes suizos, 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

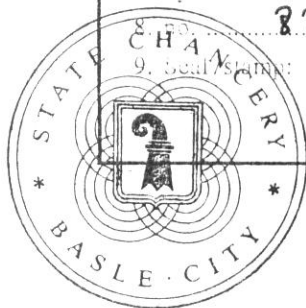
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8835 / 10 376

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

[Signature]





(51) International Patent Classification:

C07D 401/10 (2006.01) **C07D 417/10** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) **C07D 471/04** (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01) **A61K 31/502** (2006.01)
C07D 405/10 (2006.01) **A61P 29/00** (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01) **A61P 37/00** (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2012/058845

(22) International Filing Date:

14 May 2012 (14.05.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/486,809 17 May 2011 (17.05.2011) US
 61/635,470 19 April 2012 (19.04.2012) 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): **BILLEDEAU, Roland J.** [US/US]; 66 Craig Place, Clifton, New Jersey 07013 (US). **KONDRU, Rama K.** [US/US]; 33 Gateringhill Court, Morris Plains, New Jersey 07950 (US).

LOPEZ-TAPIA, Francisco Javier [US/US]; 9 Country Lane, Mahwah, New Jersey 07430 (US). **LOU, Yan** [CN/US]; 254 Forest Avenue, Glen Ridge, New Jersey 07028 (US). **OWENS, Timothy D.** [US/US]; 5 Pyxie Lane, San Carlos, California 94070 (US). **QIAN, Yimin** [US/US]; 81 Agawam Drive, Wayne, New Jersey 07470 (US). **SO, Sung-Sau** [US/US]; 11 Westover Road, Verona, New Jersey 07044 (US). **THAKKAR, Kshitij Chhab-ilbhai** [US/US]; 167 Knollwood Terrace, Clifton, New Jersey 07012 (US). **WANNER, Jutta** [DE/US]; 16 Trinity Place #3, Montclair, New Jersey 07042 (US).

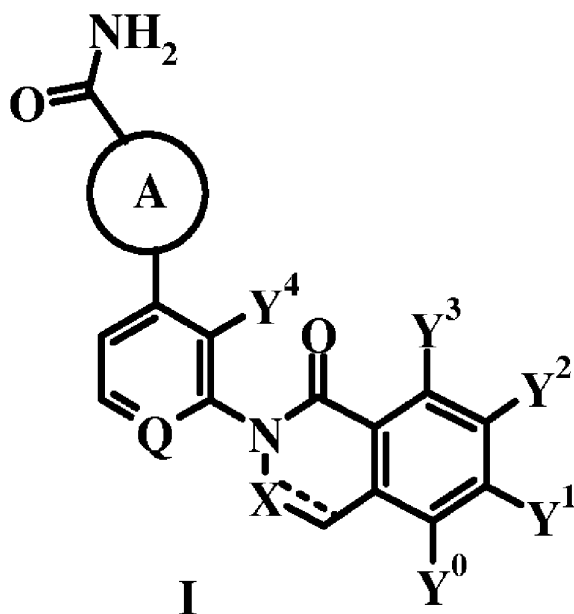
(74) Agent: **SAUER, Frank**; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(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, 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,

[Continued on next page]

(54) Title: INHIBITORS OF BRUTON'S TYROSINE KINASE



(57) Abstract: This application discloses compounds according to generic Formula (I) wherein all variables are defined as described herein, which inhibit Btk. The compounds disclosed herein are useful to modulate the activity of Btk and treat diseases associated with excessive Btk activity. The compounds are further useful to treat inflammatory and 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.



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).

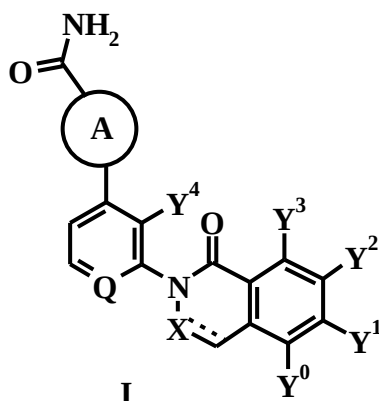
Published:

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

**TRADUCCIÓN CAPÍTULO REIVINDICATORIO
COMO FUE ORIGINALMENTE PRESENTADO EN
FASE INTERNACIONAL**

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:



en la que:

--- es un enlace sencillo o doble;

A es un heteroarilo de 5 eslabones o es un heteroarilo bicíclico de 5 ó 6 eslabones, en el que el CONH₂ está unido al heteroarilo de 5 eslabones, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno o más A';

A' es -NHR o R⁴;

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

R¹ es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo fusionado con un heterocicloalquilo, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno o más R^{1'} o R^{1''};

cada R^{1'} es con independencia halógeno, nitro, ciano, alquilo inferior-sulfonamido, -S(O)₂ u oxo;

cada R^{1''} es con independencia alquilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alcoxi inferior, amino o amido, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno o más R^{1'''};

cada R^{1'''} es con independencia hidroxilo, halógeno, amino, alquil-amino, dialquil-amino o heterocicloalquilo;

R² es -C(=O), -C(=O)O, -C(=O)NR^{2'}, -NHC(=O)O, -C(R^{2'})₂, -O, -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, di(alquilo inferior)-amino, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquilo, cicloalquilo bicíclico, heterocicloalquilo bicíclico, espirocicloalquilo o espiroheterocicloalquilo, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, halógeno, (alquilo inferior)-amino, di(alquilo inferior)-amino, hidroxil, hidroxil-alquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro, amino, amido, acilo, ciano, oxo, guanidino, hidroxil-amino, carboxi, carbamoilo, carbamato, haloalcoxi inferior o haloalquilo inferior; dos grupos alquilo inferior juntos pueden formar un anillo;

Q es CH o N;

X es CH, N o N(X');

X' es alquilo inferior;

Y⁰ es H, halógeno o alquilo inferior;

Y¹ es Y^{1a}, Y^{1b}, Y^{1c} o Y^{1d};

Y^{1a} es H o halógeno;

Y^{1b} es alquilo inferior opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por haloalquilo inferior, halógeno, hidroxil, amino, ciano y alcoxi inferior;

Y^{1c} 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;

Y^{1d} es amino opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, alcoxi alquilo inferior o hidroxil-alquilo inferior;

Y² es H, halógeno o alquilo inferior;

Y³ es H, halógeno, alquilo inferior, haloalquilo inferior, alcoxi inferior o hidroxialquilo inferior; e

Y⁴ es H, alquilo inferior o hidroxialquilo inferior;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y^0 es H, Y^2 es H, Y^3 es F o H e Y^4 es hidroximetilo.

3. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que Q es CH, X es N y $\overset{\cdot\cdot\cdot}{\text{---}}$ es un doble enlace.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que A es furanilo, imidazolilo, tiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, fenilo, indolilo, pirrolo[2,3-b]-piridinilo u oxazolilo.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que Y^1 es tert-butilo o ciclopropilo.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que Y^3 es F.

7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que A es furanilo, imidazolilo, tiazolilo, pirrolilo, pirazolilo, fenilo, indolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo u oxazolilo, opcionalmente sustituidos por uno o más A'.

8. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7 elegido entre el grupo formado por:

amida del ácido 4-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico;

amida del ácido 2-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-tiazol-4-carboxílico;

amida del ácido 4-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirrol-2-carboxílico;

amida del ácido 4-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;

amida del ácido 5-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;

amida del ácido 2-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-4-metil-oxazol-5-carboxílico;

amida del ácido 2-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-tiazol-4-carboxílico;

amida del ácido 4-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico;

amida del ácido 4-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;

amida del ácido 5-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-furano-2-carboxílico;

amida del ácido 4-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-furano-2-carboxílico;

amida del ácido 4-[3-(6-tert-butil-8-hidroximetil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;

amida del ácido 4-[3-(6-ciclopropil-8-fluor-1-oxo-1H-iso-quinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;

amida del ácido 4-[3-(6-tert-butil-3-metil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-3-carboxílico;

amida del ácido 4-[2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-3-hidroximetil-piridin-4-il]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-indol-3-carboxílico;

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-indol-3-carboxílico;

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-1H-pirazol-4-carboxílico;

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-1H-pirazol-4-carboxílico;

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-fenil]-3-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-1H-pirazol-4-carboxílico;

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-fenilamino]-1H-pirazol-4-carboxílico;

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-cloro-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;

amida del ácido 3-[5-(2-azetidin-1-il-1,1-dimetil-etoxi)-piridin-2-ilamino]-1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico;

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(4-metanosulfonil-fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-fluor-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il-amino)-1H-pirazol-4-carboxílico;

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-trifluormetil-piridin-2-il-amino)-1H-pirazol-4-carboxílico;

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-metil-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-fluor-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(pirazin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-metil-piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-metanosulfonil-piridin-2-il-amino)-1H-pirazol-4-carboxílico;

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-ciano-piridin-2-il-amino)-1H-pirazol-4-carboxílico;

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirazol-3-carboxílico;

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico;

amida del ácido 7-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-5-carboxílico;

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carboxílico;

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-morfolin-4-il-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carboxílico;

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-(6-etoxi-piridin-3-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carboxílico;

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-(2-fluor-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carboxílico;

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-(2-cloro-fenil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carboxílico;

amida del ácido 6-bromo-1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carboxílico;

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-(1,2-dihidroxi-etil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carboxílico;

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolin-4-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carboxílico;

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-(2-dimetilamino-etilamino)-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carboxílico;

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-dimetilaminometil-1H-pirrol[2,3-b]piridina-3-carboxílico;

amida del ácido 3-(4-acetil-fenilamino)-1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico;

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(piridin-2-ilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico;

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-3-(5-dimetilaminometil-piridin-2-il-amino)-1H-pirazol-4-carboxílico; y

amida del ácido 1-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-fenil]-1H-pirazol-4-carboxílico.

9. 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 una cualquiera de las reivindicaciones 1-8.

10. Un método para tratar la artritis reumatoide o el asma, que consiste en administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8.

11. Una composición farmacéutica que contiene el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, mezclado por lo menos con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

12. El uso del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 como sustancia terapéuticamente activa.

13. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para tratar un estado patológico inflamatorio y/o autoinmune.

14. El uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de un estado patológico inflamatorio y/o autoinmune.

15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para el uso en el tratamiento de un estado patológico inflamatorio y/o autoinmune.

16. La invención tal como se ha descrito.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 27447 WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2012/058845	International filing date (<i>day/month/year</i>) 14/05/2012	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 17/05/2011
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/EP2012/058845

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/10 C07D401/14 C07D403/10 C07D405/10 C07D413/10
C07D417/10 C07D471/04 A61K31/502 A61P29/00 A61P37/00

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2010/006970 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; KONDRU RAMA K [US]; LOU YAN [US]; SJOGREN ERIC) 21 January 2010 (2010-01-21) see pp 1-2,49-55; examples -----	1-16
Y	US 2010/160303 A1 (LIU QINGJIE [US] ET AL) 24 June 2010 (2010-06-24) pages 1-7; examples 89-1 -----	1-16
Y	WO 2009/098144 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; DEWDNEY NOLAN JAMES [US]; KENNEDY-SMITH JOSHUA) 13 August 2009 (2009-08-13) pages 1-7; examples -----	1-16



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

10 July 2012

Date of mailing of the international search report

16/07/2012

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/EP2012/058845

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010006970	A1	21-01-2010	
		AU 2009272838 A1	21-01-2010
		CA 2725512 A1	21-01-2010
		CN 102066377 A	18-05-2011
		EP 2307418 A1	13-04-2011
		JP 2011528009 A	10-11-2011
		KR 20110028505 A	18-03-2011
		US 2010016302 A1	21-01-2010
		WO 2010006970 A1	21-01-2010

US 2010160303	A1	24-06-2010	
		AR 074812 A1	16-02-2011
		AU 2009335821 A1	15-07-2010
		CA 2747670 A1	15-07-2010
		CN 102325753 A	18-01-2012
		CO 6390055 A2	29-02-2012
		EA 201100992 A1	30-12-2011
		EP 2391602 A1	07-12-2011
		KR 20110098827 A	01-09-2011
		PE 08192011 A1	02-11-2011
		SG 171815 A1	28-07-2011
		TW 201028401 A	01-08-2010
		US 2010160303 A1	24-06-2010
		US 2012058996 A1	08-03-2012
		WO 2010080481 A1	15-07-2010

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
