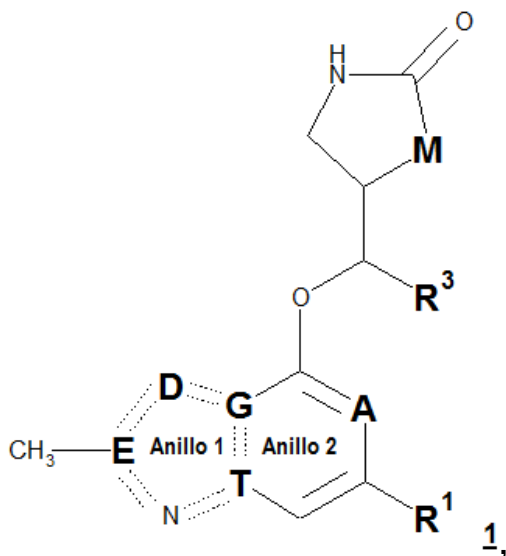
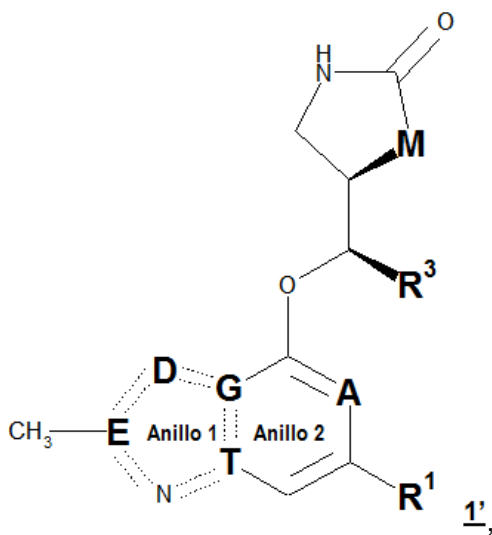


HETEROARILOS INHIBIDORES DE SYK

La invención se refiere a nuevos heteroarilos sustituidos de la Fórmula 1



o de la Fórmula 1'



en donde

A se selecciona del grupo que consiste en N y CH

D es CH,

E se selecciona del grupo que consiste en C y N,

T es C,

G se selecciona del grupo que consiste en C y N,

y en donde cada uno de los enlaces dobles discontinuos (punteados) en el anillo 1 se

selecciona de un enlace simple o un enlace doble siempre que todos los enlaces simples o dobles del anillo 1 estén dispuestos de manera que formen, junto con el anillo 2, un sistema de anillos aromáticos,

y en donde

M, **R³** y **R¹** se definen de acuerdo con la reivindicación 1. Adicionalmente, la invención se refiere a los compuestos antes mencionados de la Fórmula **1** o de la Fórmula **1'** para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en asma, EPOC, rinitis alérgica, dermatitis alérgica, lupus eritematoso, nefritis lúpica y artritis reumatoide.

1. Antecedentes de la invención

1.1 Inhibidores de SYK

La presente invención describe nuevos compuestos que inhiben la proteína quinasa Syk (tirosina quinasa del bazo, *spleen tyrosine kinase*), su preparación y formulación, y su uso para preparar un medicamento.

Syk es un tirosina quinasa intracelular que tiene una importante función mediadora en la transducción de señales de diferentes receptores en los linfocitos B, mostocitos, monocitos, macrófagos, neutrófilos, linfocitos T, células dendríticas y células epiteliales. Los receptores en los que Syk realiza una importante función en la transducción de señales incluyen, por ejemplo, los receptores de IgE (FcεRI) e IgG (FcγR1) en los mastocitos y linfocitos B, el receptor de los linfocitos B (BCR) y el receptor de los linfocitos T (TCR) en los linfocitos B y T, el receptor de ICAM1 (ICAM1R) en las células epiteliales de las vías respiratorias, el receptor DAP12 en las células *killer* naturales, células dendríticas y osteoclastos, el receptor de dectina 1 en una subpoblación de linfocitos T cooperadores (células Th-17), así como los receptores de integrina de β1-, β2- y β3-integrinas en neutrófilos, monocitos y macrófagos (Wong et al.; Expert Opin. Investig. Drugs (2004) 13(7), 743-762; Ulanova et al.; Expert Opin. Ther. Target (2005) 9(5); 901-921; Wang et al.; J. Immunol. (2006) 177, 6859-6870; Leib und Gut-Landmann et al.; Nature Immunology (2007) 8, 630-638; Slack et al., European J. Immunol. (2007) 37, 1600-1612). Los procesos moleculares se describen mejor para la transducción de señales de FcεRI. En los mastocitos, la unión de IgE a FcεRI causa la reticulación de los receptores de IgE y el reclutamiento y la activación de Lyn (una tirosina quinasa de la familia de Src). Lyn activo fosforila los denominados motivos ITAM, que están presentes en muchos de los receptores enumerados anteriormente y, por lo tanto, genera sitios de fijación para el dominio SH2 de Syk. Como resultado de la fijación al motivo ITAM, se activa Syk y,

luego, fosforila varios sustratos que son necesarios para la liberación de mediadores alérgicos e inflamatorios, por ejemplo, histamina y β -hexosamidasa (β HA), así como para la síntesis de los mediadores de lípidos, por ejemplo, prostaglandinas y leucotrienos.

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

La rinitis alérgica y el asma son enfermedades asociadas a reacciones alérgicas y procesos inflamatorios e incluyen diferentes tipos de células, tales como mastocitos, eosinófilos, linfocitos T y células dendríticas. Después de la exposición a los alérgenos, se activan los receptores de inmunoglobulina de alta afinidad de IgE ($Fc\epsilon R1$) e IgG ($Fc\gamma R1$), e inducen la liberación de mediadores proinflamatorios y broncoconstrictores. Por lo tanto, un inhibidor de la actividad de la quinasa Syk debería poder inhibir estas etapas.

La artritis reumatoide (RA) es una enfermedad autoinmunitaria en la que las estructuras de los huesos y los ligamentos que rodean las articulaciones se deterioran progresivamente. En la fisiopatología de RA, los linfocitos B cumplen una función importante como se demostró, por ejemplo, mediante el uso terapéutico de rituximab, un anticuerpo que reduce linfocitos B. Además de la función de Syk en la transducción de señales del BCR (que, después de ser estimulado, también induce la liberación de mediadores proinflamatorios), Syk también cumple una función importante en la maduración y proliferación de linfocitos B (Cheng et al. Nature (1995) 378, 303-306, Cornall et al., PNAS (2000) 97(4), 1713-1718). Por ello, un inhibidor de la actividad de la quinasa Syk puede ofrecer una opción terapéutica para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, tales como RA y enfermedades con una mayor proliferación de linfocitos B, por ejemplo, linfomas linfocíticos B.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por un deterioro progresivo de la función pulmonar y la inflamación crónica de las vías

respiratorias, que se inicia y produce mediante todo tipo de sustancias nocivas y contribuye a mantener la evolución de la enfermedad. A nivel celular, en el EPOC, en particular hay una multiplicación de linfocitos T, neutrófilos, granulocitos y macrófagos. En particular, aumenta la cantidad de linfocitos CD8 positivos, que se relaciona directamente con la insuficiencia pulmonar. Otra característica del EPOC es el deterioro agudo de la función pulmonar (exacerbaciones) que se caracteriza por infecciones virales (por ejemplo, *Rhinovirus*) o bacterianas (por ejemplo, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*).

Debido a la función proinflamatoria de Syk en los macrófagos, linfocitos T y neutrófilos, como se describió anteriormente (véase Wong et al.; Expert Opin. Investig. Drugs (2004) 13(7), 743-762; y las referencias allí citadas), un inhibidor de la actividad de la quinasa Syk podría ser un nuevo enfoque terapéutico para el tratamiento de procesos inflamatorios que dan origen al EPOC. También se demostró que Syk en las células epiteliales de las vías respiratorias participa en la absorción mediada por ICAM1R y en la replicación posterior del *Rhinovirus* y que un si-ARN contra Syk puede bloquear estas etapas (Wang et al.; J. Immunol. (2006) 177, 6859-6870; Lau et al.; J. Immunol. (2008) 180, 870-880). Por ello, también se podría usar un inhibidor de la actividad de la quinasa Syk de manera terapéutica en las exacerbaciones causadas por *Rhinovirus*.

Varios estudios sugieren que Syk participa en la transformación maligna de los linfocitos (se resume en Sigh and Masuda, Annual Reports in Medicinal Chemistry (2007) Vol 42; 379-391). Una proteína de fusión de TEL-Syk con actividad constitutiva de Syk transformó los linfocitos B de un paciente con síndrome mielodisplásico, y se aisló una proteína de fusión de ITK-Syk activa en la constitución, de pacientes con linfomas periféricos linfocíticos T (PTCL). Además, la Syk activa en la constitución se encontró en los linfomas linfocíticos B de pacientes, en especial, en la leucemia linfoblástica aguda de línea B (B-ALL), linfoma folicular (FL), linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL), linfomas de células del manto y linfomas no Hodgkin de linfocitos B (NHL), así como en la leucemia mieloide aguda (AML). En función de estos datos, pareciera que Syk es un protooncógeno en las células hematopoyéticas y representa un posible objetivo para el tratamiento de ciertas leucemias y linfomas.

La púrpura trombocitopénica idiopática (ITP) es una enfermedad autoinmunitaria en la que los autoanticuerpos IgG contra los antígenos presentes en los trombocitos se unen a ellos y los destruyen. Los pacientes con ITP tienen una depuración acelerada de trombocitos recubiertos con IgG en circulación mediante

macrófagos en el bazo y en el hígado. Debido a la función proinflamatoria de Syk mediada por FcγR en los macrófagos, se considera que un inhibidor de Syk tiene beneficios terapéuticos en las citopenias mediadas por FcγR, como ITP. De hecho, el inhibidor de Syk R788 (R406) mejoró la cifra de trombocitos en un estudio de único centro de etiqueta abierta en pacientes con ITP (Podolanczuk et al; Blood (2009) 113, 3154-3169).

El penfigoide ampolloso (Ujii et al. Journal of Dermatology 2010; 37: 194–204) es una enfermedad cutánea crónica, autoinmunitaria, subepidérmica y ampollosa que pocas veces involucra una membrana mucosa. El penfigoide ampolloso se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos de inmunoglobulina G (IgG) específicos de los antígenos BP230 (BPAg1) y BP180 (BPAg2) del penfigoide ampolloso hemidesmosomal. El pénfigo vulgar (Venugopal et al. Dermatol. Clin. 2011;29:373-80) es una enfermedad cutánea crónica ampollosa con lesiones cutáneas que pocas veces son pruríticas, pero que generalmente son dolorosas. El pénfigo vulgar es una enfermedad autoinmunitaria causada por los autoanticuerpos IgG dirigidos contra la desmogleína 1 y desmogleína 3, lo cual da como resultado la pérdida de cohesión entre queratinocitos en la epidermis. Se caracteriza por extensas ampollas flácidas y erosiones mucocutáneas. En ambas enfermedades, los autoanticuerpos de IgG se fijan al receptor Fc gamma (FcRγ) y activan FcRγ y la señalización corriente abajo mediante la quinasa Syk. Por ello, un inhibidor de la actividad de la quinasa Syk que bloquea la señalización corriente abajo de FcRγ se podría usar de manera terapéutica para tratar pacientes con penfigoide ampolloso y pénfigo vulgar.

El lupus eritematoso sistémico (SLE) es una enfermedad autoinmunitaria crónica que puede afectar, básicamente, cualquier órgano del cuerpo. Se caracteriza por una inflamación multiorgánica microvascular y la presencia de autoanticuerpos. Los ratones con deficiencia de FcγR son protegidos de varios aspectos del SLE en los modelos preclínicos relacionados con la enfermedad, lo cual sugiere que un inhibidor de Syk puede tener un beneficio terapéutico en el SLE debido a la función proinflamatoria de Syk mediada por FcγR en varias células.

1.2 Estado de la técnica

Las 1,6-naftiridinas se conocen como inhibidores de SYK. Por ejemplo, las patentes estadounidenses N.^{os} US 3.928.367, US 4.017.500, US 4.115.395 y US 4.260.759 describen 5-amino-1,6-naftiridinas con actividad antifúngica y antibacteriana. Asimismo, WO 9918077 describe 5-piperazinil-1,6-naftiridinas como antagonistas de serotonina. Adicionalmente, la patente estadounidense 7.321.041

describe 1,6-naftiridinas sustituidas como inhibidores de SYK; sin embargo, estas 1,6-naftiridinas tienen un patrón de sustitución completamente diferente de los compuestos de acuerdo con la invención. Asimismo, WO 2011092128 describe 1,6-naftiridinas que se sustituyen en las posiciones 5 y 7.

En WO 2012/167733, WO 2012/167423 y en WO 2012/123312, otros derivados de la naftiridina, tales como pirido[3,4-b]pirazinas que también se sustituyeron en las posiciones 5 y 7 se describieron como inhibidores de SYK.

Adicionalmente, WO 01/83485 describe las imidazopirimidinas y las triazolopirimidinas sustituidas como inhibidores de SYK, mientras que WO 2008/113469 describe las imidazo- y triazolopirimidinas como inhibidores de GSK 3 β .

También las quinolonas se conocen como inhibidores de SYK. Por ejemplo, WO 2006038041 y WO 2013014060 describen compuestos de quinolina que se sustituyen en las posiciones 5 y 7; sin embargo, el patrón de sustitución —en particular, en la posición 7— es completamente diferente del de los compuestos de la Fórmula 1 de la presente invención.

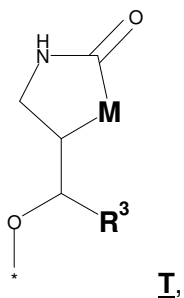
Sorprendentemente, se descubrió que los compuestos de las Fórmulas 1 y 1' y, en particular, los compuestos de las Fórmulas 1a, 1a', 1c, 1c', son particularmente adecuados para el tratamiento de problemas respiratorios, enfermedades alérgicas, osteoporosis, enfermedades gastrointestinales, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias y enfermedades del sistema nervioso periférico o central, particularmente para el tratamiento del asma, rinitis alérgica, artritis reumatoide, dermatitis alérgica, lupus eritematoso (SLE) y EPOC, en particular, porque todos estos compuestos de la presente invención muestran las siguientes capacidades deseadas:

- inhibición elevada de SYK (reflejada en valores IC₅₀ "bajos" con respecto a la inhibición de SYK)
- inhibición muy baja de la quinasa Aurora B (reflejada mediante valores IC₅₀ "elevados" con respecto a la inhibición de AURB)
- inhibición baja de la quinasa FLT-3 (reflejada mediante valores IC₅₀ "elevados" con respecto a la inhibición de FLT-3)
- inhibición baja de la quinasa GSK3 β (reflejada mediante valores IC₅₀ "elevados" con respecto a la inhibición de GSK3 β)

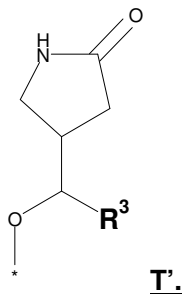
Esto fue completamente sorprendente para una persona del oficio de nivel medio, ya que los compuestos de las Fórmulas 1 y 1' de la presente invención tienen varias diferencias estructurales significativas en comparación con los compuestos del arte previo conocidos anteriormente. Por ejemplo, los compuestos de las Fórmulas 1 y

1' de la presente invención difieren de las 1,6-naftiridinas, quinilonas, pirido[3,4-b]pirazinas, imidazopirimidinas y triazolopirimidinas previamente conocidas en que combinan las siguientes características:

- todos tienen diversas modificaciones del núcleo en el sistema central de anillos heteroaromáticos bicíclicos (por ejemplo, modificaciones del núcleo que dan como resultado la formación de benzopirazoles)
- que tienen una sustitución del grupo metilo unida a la posición E en las Fórmulas 1 y/o 1' y
- que todos tienen un residuo de la Fórmula I

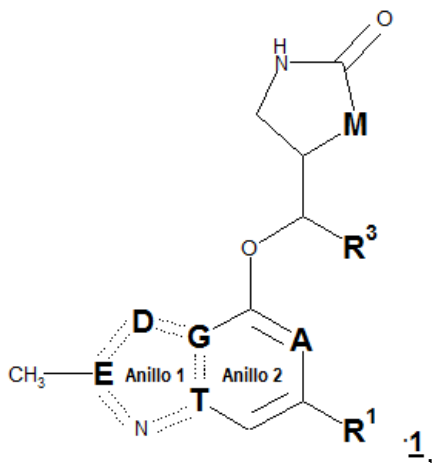


preferentemente, un residuo de la Fórmula I'



2. DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a los compuestos de la Fórmula 1



en donde

A se selecciona del grupo que consiste en N y CH

D es CH

E se selecciona del grupo que consiste en C y N,

T es C

G se selecciona del grupo que consiste en C y N,

y en donde cada uno de los enlaces dobles discontinuos (punteados) en el anillo 1 se selecciona de un enlace simple o un enlace doble siempre que todos los enlaces simples o dobles del anillo 1 estén dispuestos de manera que formen, junto con el anillo 2, un sistema de anillos aromáticos,

y en donde

M se selecciona del grupo que consiste en -CH₂-, -O-, -NH- y -N(C₁₋₄-alquilo)-;

R³ se selecciona del grupo que consiste en metilo y etilo;

Het se selecciona del grupo que consiste en

un heterociclo monocíclico de 5 a 6 miembros con 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre sí de N, S y O,

y un heterociclo bicíclico de 9 a 11 miembros con 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre sí de N, S y O;

Hetarilo se selecciona del grupo que consiste en

un heteroaromato monocíclico de 5 a 6 miembros con 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente entre sí de N, S y O;

y un heteroaromato bicíclico de 9 a 11 miembros con 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente entre sí de N, S y O;

y en donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste en

C₆₋₁₀-arilo, **Het** y **Hetarilo**;

que se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes **Z**,

en donde cada **Z** es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en

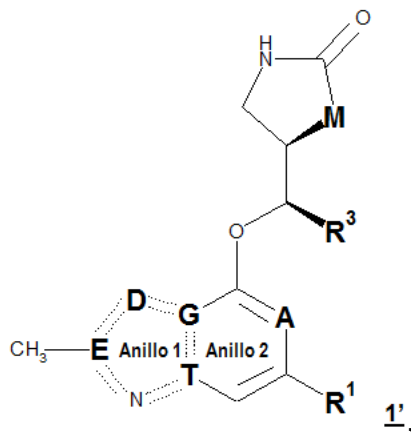
-OH, oxo, -CN, halógeno, -C₁₋₆-alquilo, -O-C₁₋₆-alquilo, -C₁₋₆-haloalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, **Het**, **Hetarilo**, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(C₁₋₃-alquilen)-O-(C₁₋₃-alquilo), -O-**Het**,

que se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes **X**,

en donde cada **X** se selecciona del grupo que consiste en halógeno, -OH, oxo, -C₁₋₄-alquilo, -O-C₁₋₄-alquilo, -C₁₋₄-haloalquilo, -O-(C₁₋₄-alquilen)-**Het**, **Het**, **Hetarilo**, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂,

en donde el sustituyente **X** se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes de un grupo seleccionado de oxo, -OH, halógeno y C₁₋₃-alquilo, y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos antes mencionados.

Una forma de realización preferida de la presente invención se refiere a los compuestos antes mencionados de la Fórmula **1'**



en donde los residuos **A**, **D**, **E**, **T**, **G**, **Het**, **Hetarilo**, **R**¹ y **R**³ se definen como se mencionó anteriormente,

y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos antes mencionados.

En otra forma de realización preferida, la presente invención se refiere a los compuestos antes mencionados de la Fórmula **1** o de la Fórmula **1'**, en donde

D es CH,

y en donde **E** es N

y en donde

M es -CH₂-

y en donde

R³ es metilo,

y en donde

G es C (carbono)

R¹ se selecciona del grupo que consiste en

fenilo, **Het** y **Hetarilo**;

que se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes **Z**,

en donde cada **Z** es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en

-OH, oxo, -CN, halógeno, -C₁₋₆-alquilo, -O-C₁₋₆-alquilo, -C₁₋₆-haloalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, **Het**, **Hetarilo**, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(C₁₋₃-alquilen)-O-

(C₁₋₃-alquilo), -O-**Het**,

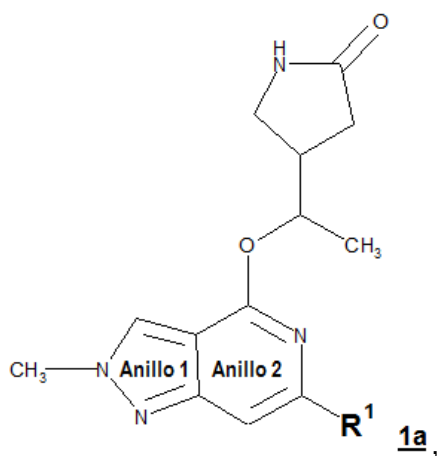
que se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes **X**,

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

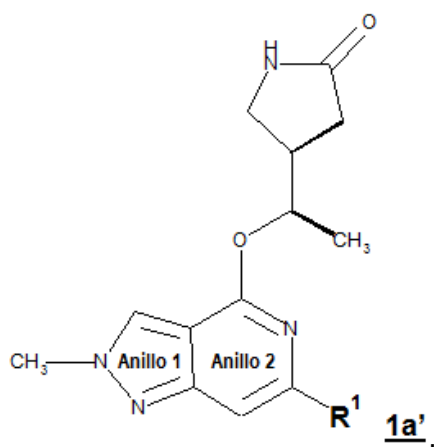
en donde el sustituyente **X** se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes de un grupo seleccionado de oxo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y ter-butilo,

y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos antes mencionados.

En otra forma de realización, la presente invención se refiere a los compuestos antes mencionados de la Fórmula **1a**



o de la Fórmula **1a'**,



en donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste en

fenilo, **Het** y **Hetarilo**;

que se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes **Z**,

en donde cada **Z** es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH, oxo, -CN, halógeno, -C₁₋₆-alquilo, -O-C₁₋₆-alquilo, -C₁₋₆-haloalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, **Het**, **Hetarilo**, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(C₁₋₃-alquilen)-O-(C₁₋₃-alquilo), -O-**Het**,

que se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes **X**,

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

en donde el sustituyente **X** se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes de un grupo seleccionado de oxo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y ter-butilo,

y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos antes mencionados.

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la Fórmula **1a** antes mencionada o de la Fórmula **1a'**, en donde **R¹**

a) se selecciona del grupo que consiste en **Het** y **Hetarilo**;

que se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes **Z**,

en donde cada **Z** es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH, oxo, -CN, halógeno, -C₁₋₆-alquilo, -O-C₁₋₆-alquilo, -C₁₋₆-haloalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, **Het**, **Hetarilo**, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(C₁₋₃-alquilen)-O-(C₁₋₃-alquilo), -O-**Het**,

que se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes **X**,

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

en donde el sustituyente **X** se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes de un grupo seleccionado de oxo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y ter-butilo,

o en donde **R¹** es

b) fenilo,

que se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes **Z**,

en donde cada **Z** es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -CN, halógeno, -C₁₋₆-alquilo, -(C₁₋₃-alquilen)-**Hetarilo**, -(C₁₋₃-alquilen)-**Het**, -C₁₋₆-haloalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, **Het**, **Hetarilo**,

que se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes **X**,

en donde cada **X** se selecciona del grupo que consiste en halógeno, oxo y -C₁₋₄-alquilo,

y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos antes mencionados.

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a compuestos de la Fórmula **1a** antes mencionada o de la Fórmula **1a'**, en donde

R¹ es

un heteroaromato monocíclico de 5 a 6 miembros con 1, 2 o 3 heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente entre sí del grupo que consiste en N, O y S,

o un heteroaromato bicíclico de 9 a 11 miembros con 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente entre sí del grupo que consiste en N, O y S,

en donde este residuo **R¹** se une al resto de la molécula mediante un átomo de C o mediante un átomo de N y se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes **Z**,

en donde cada **Z** es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en

-OH, oxo, -CN, halógeno, -metilo, -etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, -O-C₁₋₆-alquilo, -C₁₋₆-haloalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, **Het**, **Hetarilo**, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(C₁₋₃-alquilen)-O-(C₁₋₃-alquilo), -O-**Het**,

que se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes **X**,

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

en donde el sustituyente **X** se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes de un grupo seleccionado de oxo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y ter-butilo,

y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos antes mencionados.

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos anteriores de la Fórmula **1a** o Fórmula **1a'** antes mencionadas, en donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiofenilo, furanilo, pirazolopiridinilo, indazolilo, tiazolilo, imidazopiridinilo e indolilo,

en donde este residuo **R¹** se une al resto de la molécula mediante un átomo de C o mediante un átomo de N y se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes **Z**,

en donde cada **Z** es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en

-OH, oxo, -CN, halógeno, -metilo, -etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, -O-metilo, -O-etilo, O-propilo, O-butilo, -C₁₋₃-haloalquilo, cicloalquilo de 3, 4, 5 o

6 miembros, **Het**, **Hetarilo**, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}-\text{NHCH}_3$, $-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-(\text{C}_{1-3}\text{-alquilen})-\text{O}-(\text{C}_{1-3}\text{-alquilo})$, $-\text{O}-\text{Het}$,

que se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes **X**,

en donde cada **X** se selecciona del grupo que consiste en halógeno, oxo, $-\text{C}_{1-4}\text{-alquilo}$, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{-alquilo}$, $-\text{C}_{1-4}\text{-haloalquilo}$, $-\text{O}-(\text{C}_{1-4}\text{-alquilen})-\text{Het}$, **Het**, **Hetarilo**, $-\text{NH}_2$,

en donde el sustituyente **X** se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes de un grupo seleccionado de oxo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y ter-butilo,

y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos antes mencionados.

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos anteriores de la Fórmula **1a** antes mencionada o de la Fórmula **1a'**, en donde **R¹** es fenilo,

que se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes **Z**,

en donde cada **Z** es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en

$-\text{OH}$, oxo, $-\text{CN}$, halógeno, $-\text{C}_{1-6}\text{-alquilo}$, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}\text{-alquilo}$, $-\text{C}_{1-6}\text{-haloalquilo}$, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, **Het**, **Hetarilo**, $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}-\text{NHCH}_3$, $-\text{CO}-\text{NH}_2$, $-(\text{C}_{1-3}\text{-alquilen})-\text{O}-(\text{C}_{1-3}\text{-alquilo})$, $-\text{O}-\text{Het}$,

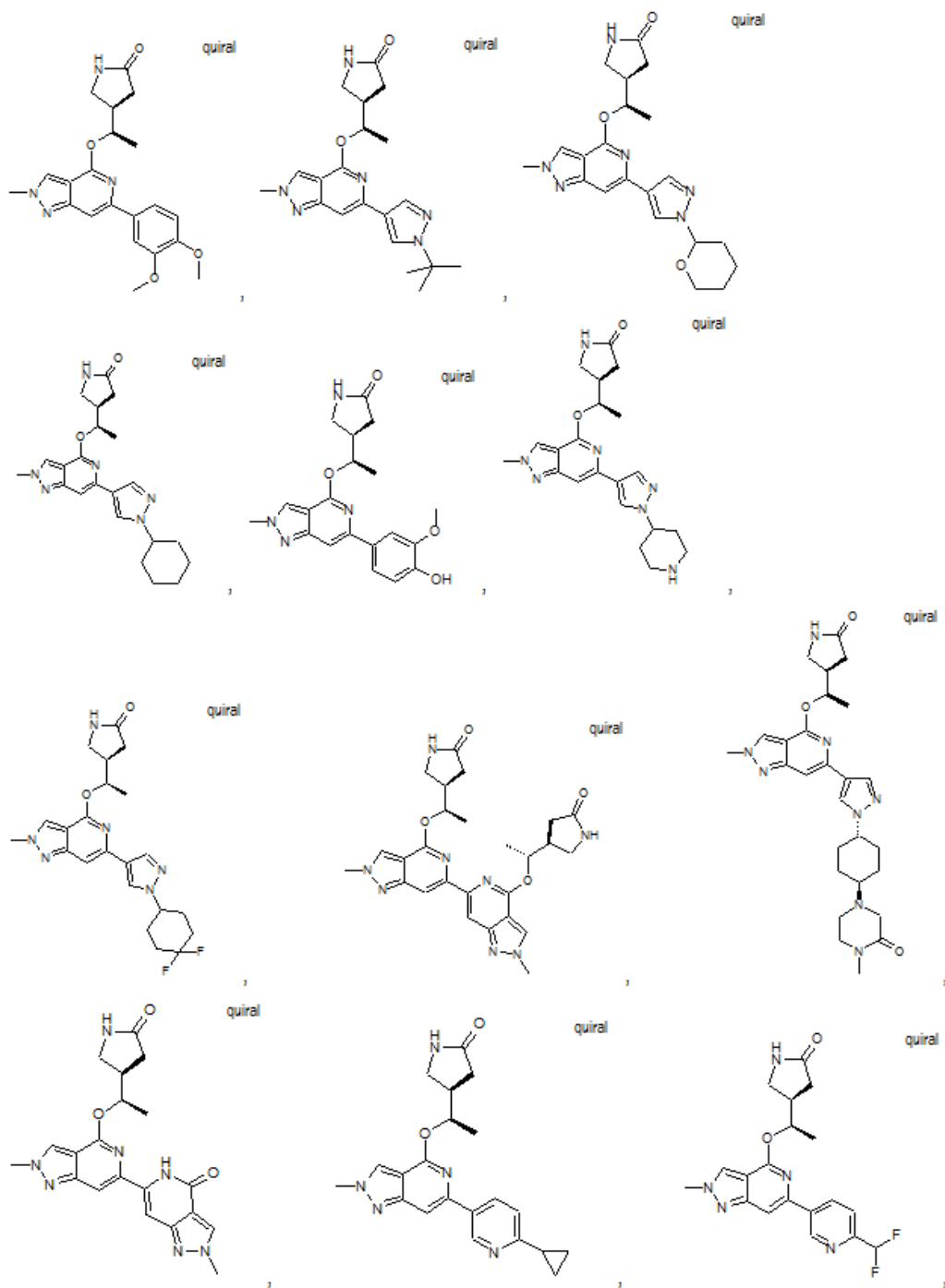
que se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes **X**,

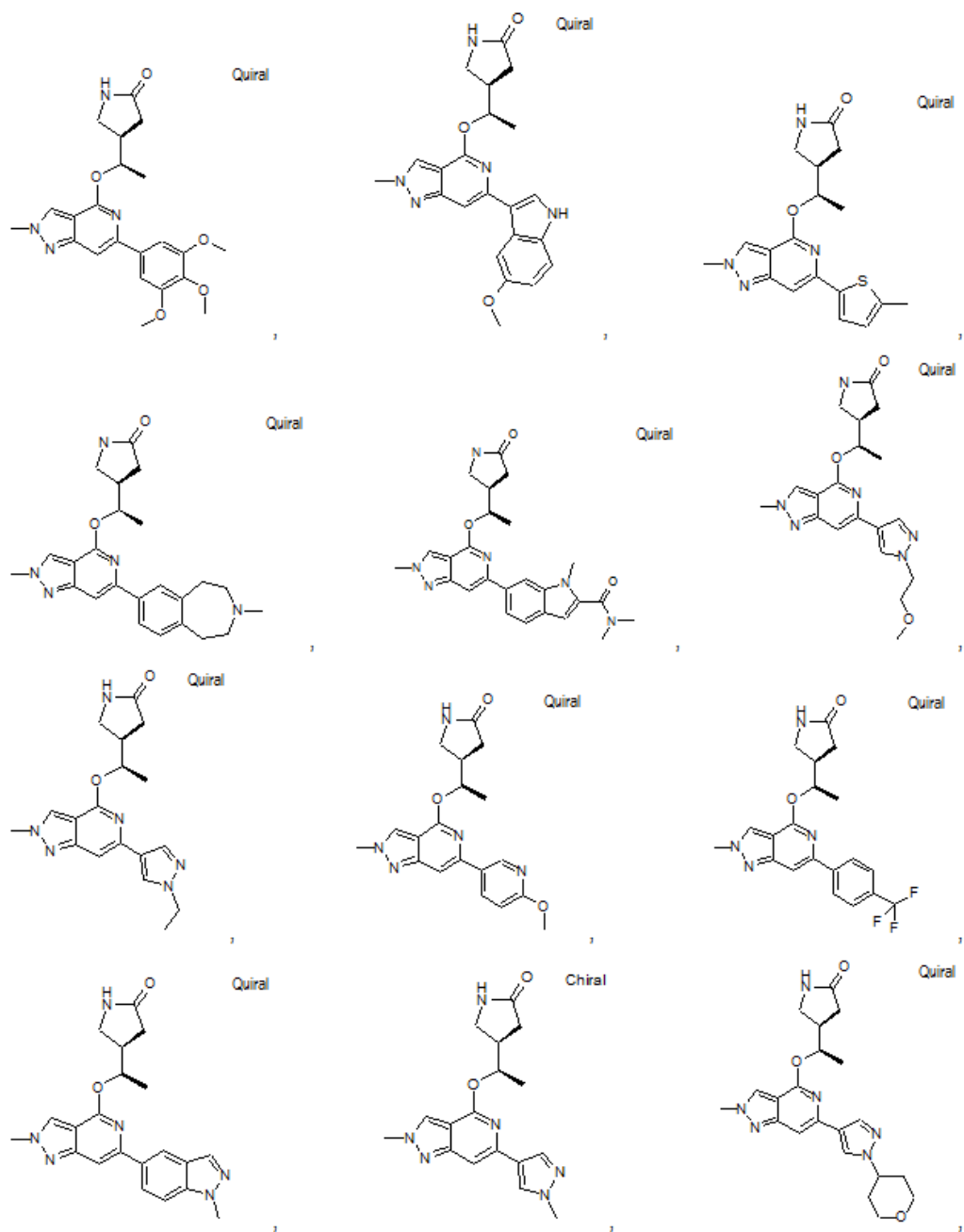
en donde cada **X** se selecciona del grupo que consiste en halógeno, oxo, $-\text{C}_{1-4}\text{-alquilo}$, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{-alquilo}$, $-\text{C}_{1-4}\text{-haloalquilo}$, $-\text{O}-(\text{C}_{1-4}\text{-alquilen})-\text{Het}$, **Het**, **Hetarilo**, $-\text{NH}_2$,

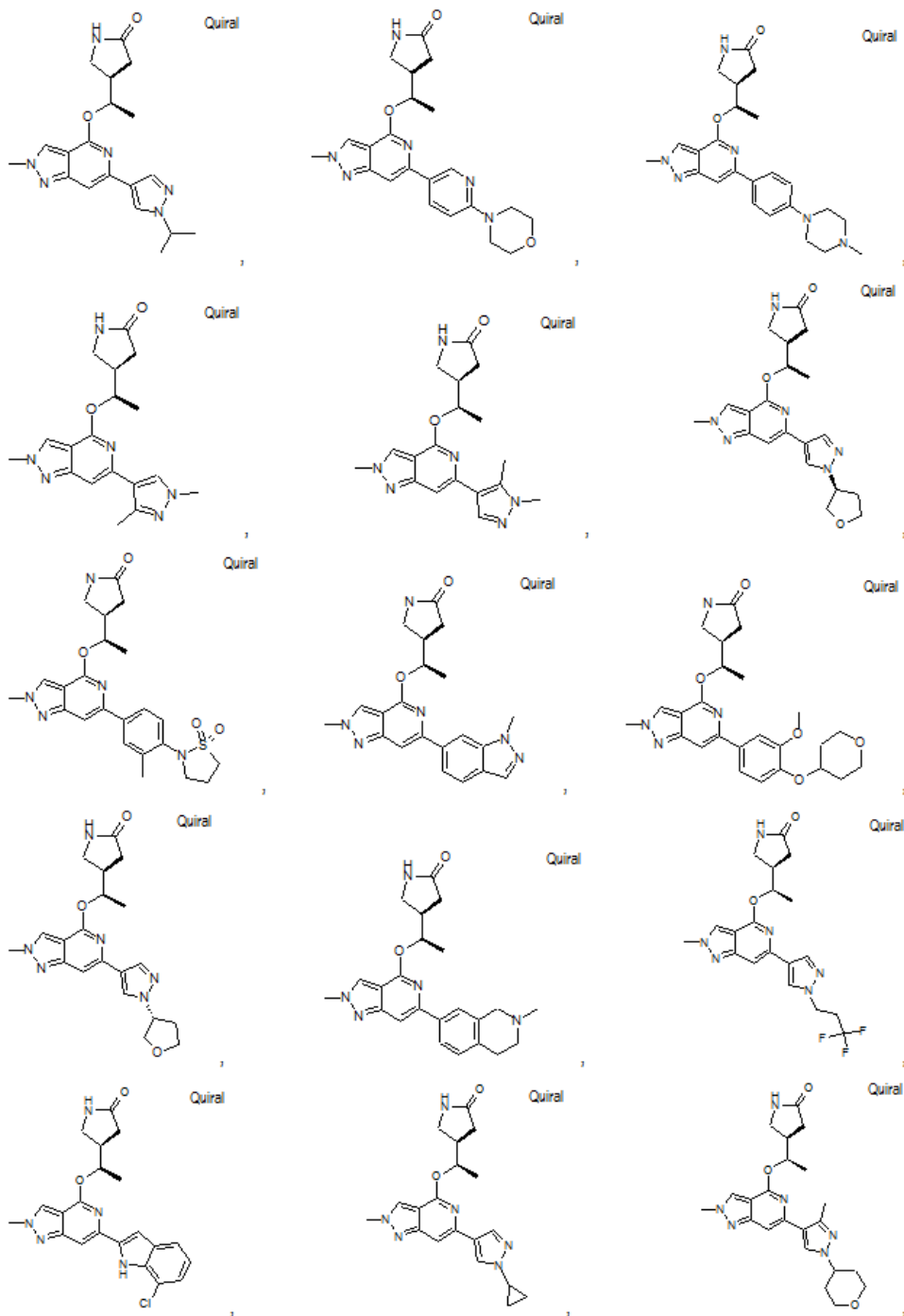
en donde el sustituyente **X** se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes de un grupo seleccionado de oxo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y ter-butilo,

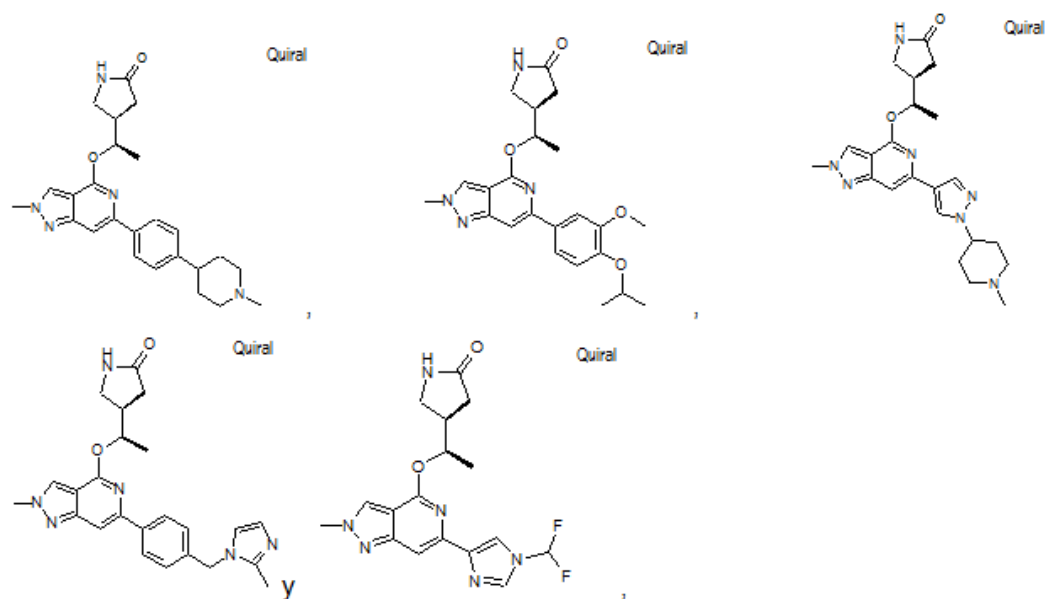
y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos antes mencionados.

En una forma de realización de particular preferencia, la presente invención se refiere a los compuestos anteriores de la Fórmula **1a** o Fórmula **1a'** antes mencionadas, que se seleccionan del grupo que consiste en



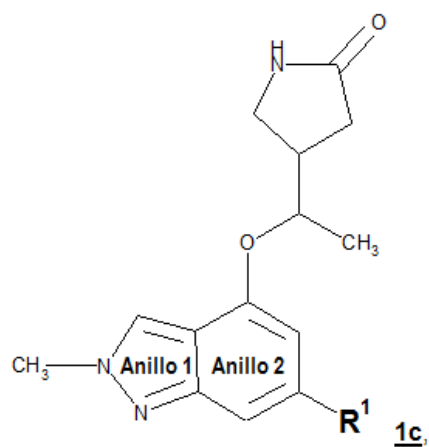




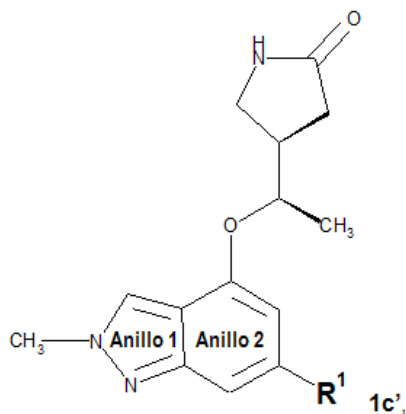


y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos antes mencionados.

En otra forma de realización preferida, la presente invención se refiere a los compuestos de la Fórmula **1c**



o de la Fórmula **1c'**



en donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste en

fenilo, **Het** y **Hetarilo**;

que se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes **Z**,

en donde cada **Z** es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en

-OH, oxo, -CN, halógeno, -C₁₋₆-alquilo, -O-C₁₋₆-alquilo, -C₁₋₆-haloalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, **Het**, **Hetarilo**, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(C₁₋₃-alquilen)-O-(C₁₋₃-alquilo), -O-**Het**,

que se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes **X**,

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

en donde el sustituyente **X** se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes de un grupo seleccionado de oxo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y ter-butilo,

y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos antes mencionados.

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos anteriores de la Fórmula **1c** o la Fórmula **1c'** antes mencionadas, en donde **R¹**

a) se selecciona del grupo que consiste en **Het** y **Hetarilo**;

que se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes **Z**,

en donde cada **Z** es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -

OH, oxo, -CN, halógeno, -C₁₋₆-alquilo, -O-C₁₋₆-alquilo, -C₁₋₆-haloalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, **Het**, **Hetarilo**, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(C₁₋₃-alquilen)-O-(C₁₋₃-alquilo), -O-**Het**,

que se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes **X**,

en donde cada **X** se selecciona del grupo que consiste en halógeno, oxo, -C₁₋₄-

alquilo,

-O-C₁₋₄-alquilo, -C₁₋₄-haloalquilo, -O-(C₁₋₄-alquilen)-**Het**, **Het**, **Hetarilo**, -NH₂,

en donde el sustituyente **X** se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes de un grupo seleccionado de oxo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y ter-butilo,

o en donde **R**¹ es

b) fenilo,

que se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes **Z**,

en donde cada **Z** es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -CN, halógeno, -C₁₋₆-alquilo, -(C₁₋₃-alquilen)-**Hetarilo**, -(C₁₋₃-alquilen)-**Het**, -C₁₋₆-haloalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, **Het**, **Hetarilo**,

que se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes **X**,

en donde cada **X** se selecciona del grupo que consiste en halógeno, oxo y -C₁₋₄-alquilo,

y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos antes mencionados.

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos anteriores de la Fórmula **1c** o la Fórmula **1c'** antes mencionadas, en donde

R¹ es

un heteroaromato monocíclico de 5 a 6 miembros con 1, 2 o 3 heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente entre sí del grupo que consiste en N, O y S,

o un heteroaromato bicíclico de 9 a 11 miembros con 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente entre sí del grupo que consiste en N, O y S,

en donde este residuo **R**¹ se une al resto de la molécula mediante un átomo de C o mediante un átomo de N y se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes **Z**,

en donde cada **Z** es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en

-OH, oxo, -CN, halógeno, -metilo, -etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, -O-C₁₋₆-alquilo, -C₁₋₆-haloalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, **Het**, **Hetarilo**, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(C₁₋₃-alquilen)-O-(C₁₋₃-alquilo), -O-**Het**,

que se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes **X**,

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

en donde el sustituyente **X** se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes de un grupo seleccionado de oxo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y ter-butilo,
y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos antes mencionados.

En otra forma de realización preferida, la invención se refiere a los compuestos anteriores de la Fórmula **1c** o la Fórmula **1c'** antes mencionadas, en donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiofenilo, furanilo, pirazolopiridinilo, indazolilo, tiazolilo, imidazopiridinilo e indolilo,

en donde este residuo **R¹** se une al resto de la molécula mediante un átomo de C o mediante un átomo de N y se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes **Z**,

en donde cada **Z** es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en

-OH, oxo, -CN, halógeno, -metilo, -etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, -O-metilo, -O-etilo, O-propilo, O-butilo, -C₁₋₃-haloalquilo, cicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros, **Het**, **Hetarilo**, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(C₁₋₃-alquilen)-O-(C₁₋₃-alquilo), -O-**Het**,

que se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes **X**,

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

en donde el sustituyente **X** se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes de un grupo seleccionado de oxo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y ter-butilo,

y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos antes mencionados.

En otra forma de realización preferida, la presente invención se refiere a los compuestos anteriores de la Fórmula **1c** o la Fórmula **1c'** antes mencionadas, en donde

R¹ es fenilo,

que se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes **Z**,

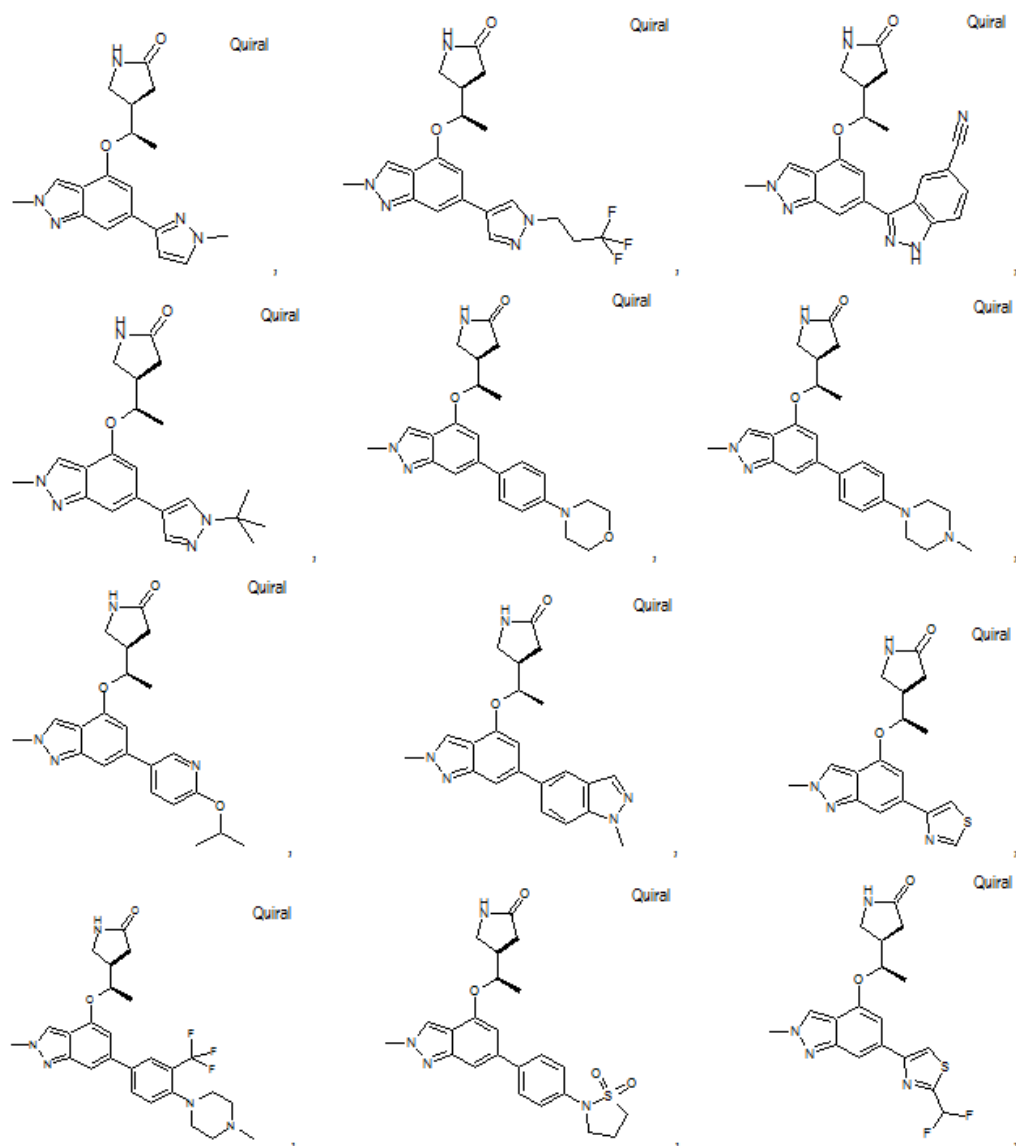
en donde cada **Z** es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en

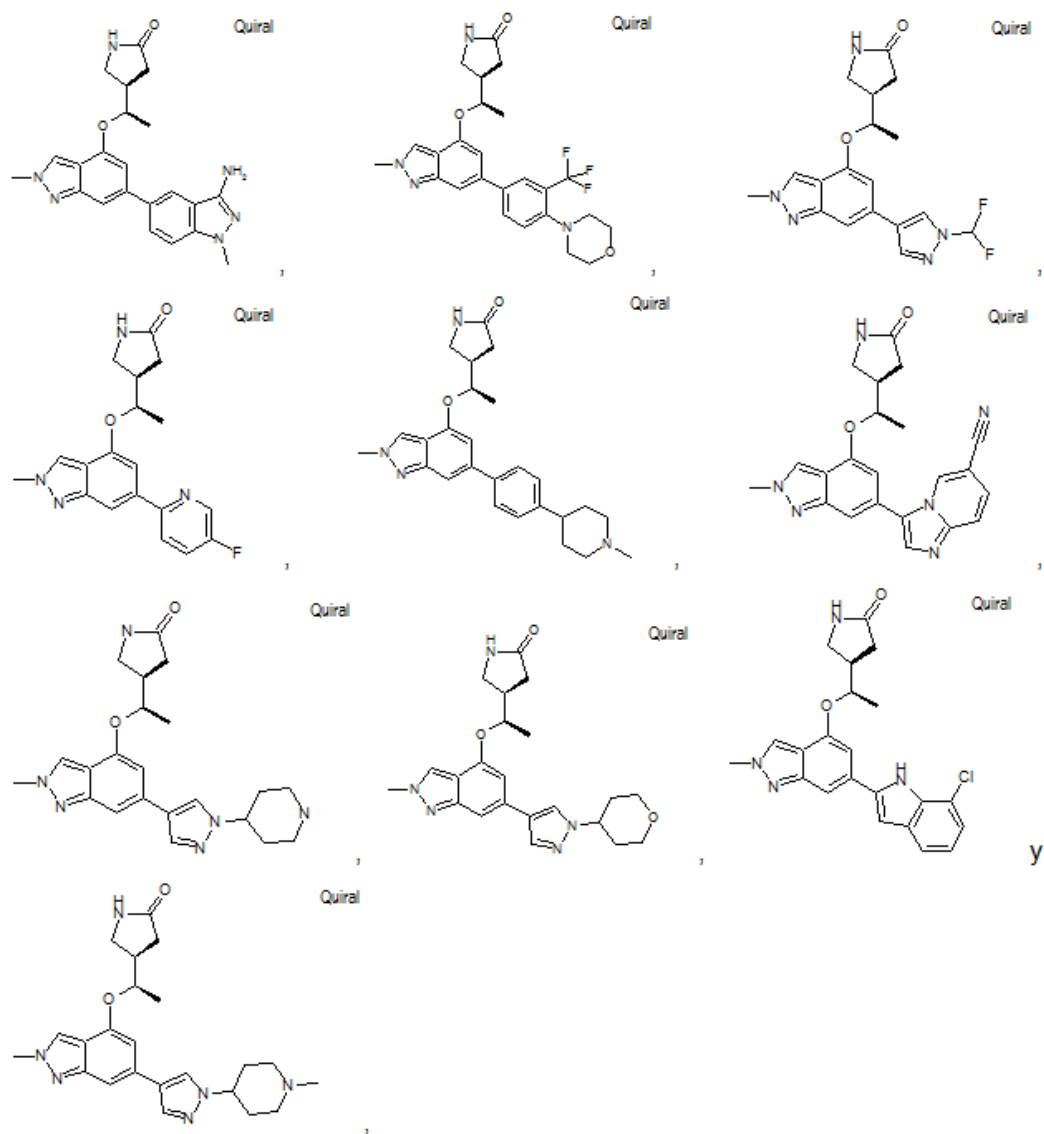
-OH, oxo, -CN, halógeno, -C₁₋₆-alquilo, -O-C₁₋₆-alquilo, -C₁₋₆-haloalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, **Het**, **Hetarilo**, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(C₁₋₃-alquilen)-O-(C₁₋₃-alquilo), -O-**Het**,

que se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes **X**,

en donde cada **X** se selecciona del grupo que consiste en halógeno, oxo, -C₁₋₄-alquilo, -O-C₁₋₄-alquilo, -C₁₋₄-haloalquilo, -O-(C₁₋₄-alquylene-**Het**, **Het**, -NH₂, en donde el sustituyente **X** se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes de un grupo seleccionado de oxo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y ter-butilo, y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos antes mencionados.

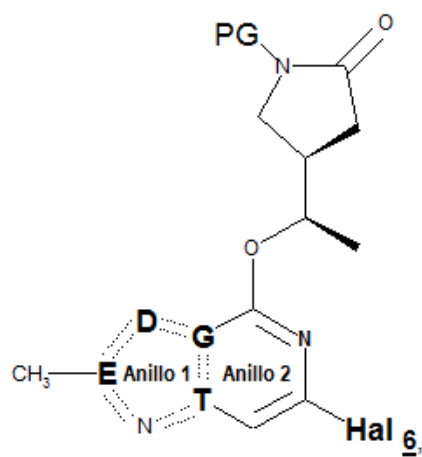
En una forma de realización de particular preferencia, la presente invención se refiere a los compuestos anteriores de la Fórmula **1c** o la Fórmula **1c'** antes mencionadas, que se seleccionan del grupo que consiste en



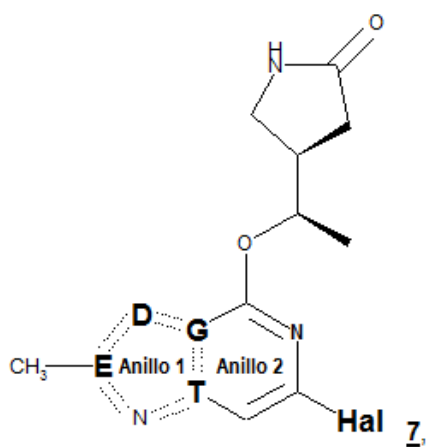


y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos antes mencionados.

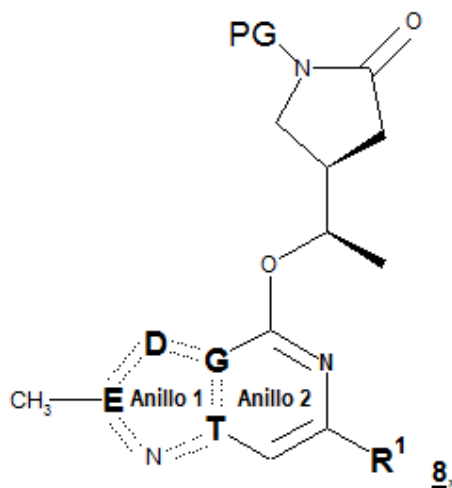
En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto intermediario seleccionado del grupo que consiste en la Fórmula 6



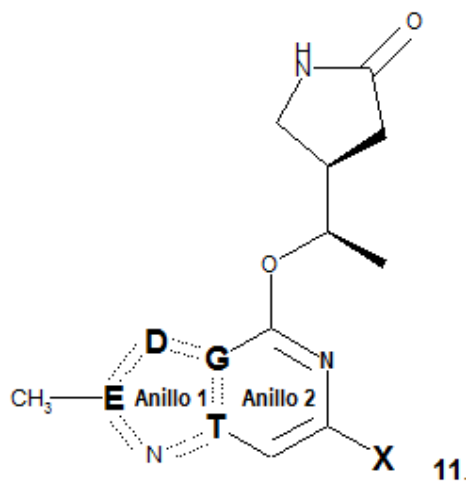
de la Fórmula 7



de la Fórmula 8



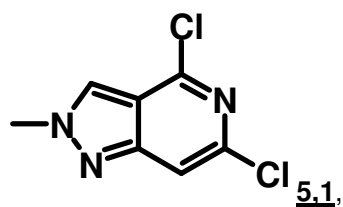
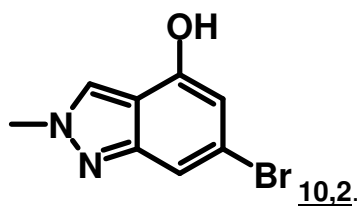
y de la Fórmula **11**



en donde **E**, **D**, **G**, **T** y **R**¹ se definieron anteriormente o son como se definen en la reivindicación 1, y en donde **Hal** es Cl o Br

y en donde **PG** es un grupo protector seleccionado del grupo que consiste en bencilo, 1-feniletilo, 1-(4-metoxifenil)etilo.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto intermediario seleccionado del grupo que consiste en

la Fórmula **5.1**de la Fórmula **10,2**

En otro aspecto, la presente invención se refiere a uno de los compuestos antes mencionados de la Fórmula **1** o **1'** (o de cualquiera de las subfórmulas **1a**, **1a'**, **1c**, **1c'**) para el tratamiento de una enfermedad que se puede tratar mediante la inhibición de la enzima SYK.

En otro aspecto preferido, la presente invención se refiere a uno de los

compuestos antes mencionados de la Fórmula **1** o **1'** (o de cualquiera de las subfórmulas **1a**, **1a'**, **1c**, **1c'**) para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en rinitis alérgica, asma, EPOC, síndrome de dificultad respiratoria aguda en adultos, bronquitis, linfoma linfocítico B, dermatitis y dermatitis por contacto, dermatitis alérgica, rinoconjuntivitis alérgica, artritis reumatoide, síndrome antifosfolipídico, enfermedad de Berger, síndrome de Evans, colitis ulcerosa, glomerulonefritis alérgica basada en anticuerpos, granulocitopenia, síndrome de Goodpasture, hepatitis, púrpura de Henoch-Schönlein, vasculitis por hipersensibilidad, anemia inmuno hemolítica, anemia hemolítica autoinmunitaria, púrpura trombocitopénica idiopática, síndrome de Kawasaki, conjuntivitis alérgica, lupus eritematoso, nefritis lúpica, linfoma celular capsular, neutropenia, esclerosis lateral no familiar, arterioesclerosis, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, miastenia grave, osteoporosis, enfermedades osteolíticas, osteopenia, soriasis, síndrome de Sjögren, esclerodermia, linfoma linfocítico T, urticaria / angioedema, granulomatosis de Wegener y celiacía.

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

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

En otro aspecto preferido, la presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos antes mencionados de la Fórmula **1** o **1'** (o de cualquiera de las subfórmulas **1a**, **1a'**, **1c**, **1c'**) y un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

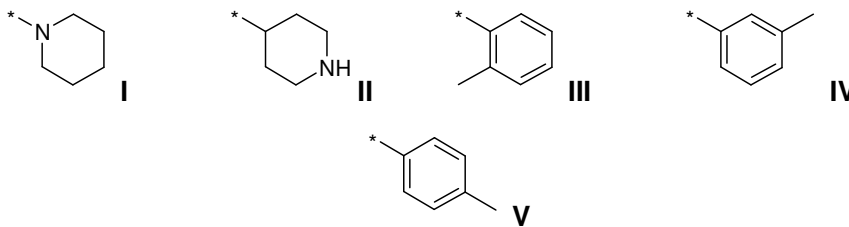
En otro aspecto preferido, la presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de los compuestos antes mencionados de la Fórmula **1** o **1'** (o de cualquiera de las subfórmulas **1a**, **1a'**, **1c**, **1c'**) en combinación con una sustancia activa seleccionada del grupo que consiste en

anticolinérgicos, betamiméticos, corticosteroides, inhibidores de PDE4, inhibidores de EGFR, antagonistas de LTD4, inhibidores de CCR3, inhibidores de iNOS, antagonistas de CRTH2, inhibidores de la HMG-CoA reductasa y NSAID.

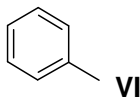
3. TÉRMINOS Y DEFINICIONES

A menos que se indique lo contrario, todos los sustituyentes son independientes entre sí. Si, por ejemplo, una cantidad de grupos C₁₋₆-alquilo son posibles sustituyentes en un grupo, en el caso de 3 sustituyentes, por ejemplo, C₁₋₆-alquilo podría representar, independientemente entre sí, un metilo, un *n*-propilo y un *ter*-butilo.

Dentro del alcance de esta solicitud, en la definición de posibles sustituyentes, estos también pueden estar presentes en forma de una fórmula estructural. Un asterisco (*) en la fórmula estructural del sustituyente significa el punto de enlace con el resto de la molécula. Además, el átomo del sustituyente después del punto de enlace significa el átomo en la posición número 1. Por ello, por ejemplo, los grupos N-piperidinilo (I), 4-piperidinilo (II), 2-tolilo (III), 3-tolilo (IV) y 4-tolilo (V) se representan de la siguiente manera:



Si no hay ningún asterisco (*) en la fórmula estructural del sustituyente, cada átomo de hidrógeno se puede retirar del sustituyente, y por ello, la valencia liberada puede servir como sitio de enlace con el resto de la molécula. Por ello, por ejemplo, VI



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

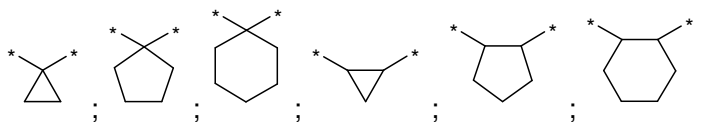
Alternativamente al * dentro del alcance de la presente solicitud, X₁ también significa el punto de enlace del grupo R¹ con la estructura de la Fórmula 1 y X₂ significa el punto de enlace del grupo R² con la estructura de la Fórmula 1.

El término "C₁₋₆-alquilo" (incluso aquellos que son parte de otros grupos) significa grupos alquilo ramificados o no ramificados con 1 a 6 átomos de carbono, y el término "C₁₋₃-alquilo" significa grupos alquilo ramificados o no ramificados con 1 a 3

átomos de carbono. En consecuencia, "C₁₋₄-alquilo" indica grupos alquilo ramificados o no ramificados con 1 a 4 átomos de carbono. Se prefieren los grupos alquilo con 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de estos incluyen: metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *ter*-butilo, *n*-pentilo, *iso*-pentilo, *neo*-pentilo o hexilo. Las abreviaturas de Me, Et, *n*-Pr, *i*-Pr, *n*-Bu, *i*-Bu, *t*-Bu, etc. también se pueden usar, opcionalmente, para los grupos antes mencionados. A menos que se indique lo contrario, las definiciones de propilo, butilo, pentilo y hexilo incluyen todas las formas isoméricas posibles de los grupos en cuestión. Por ende, por ejemplo, propilo incluye *n*-propilo e *iso*-propilo, butilo incluye *iso*-butilo, *sec*-butilo y *ter*-butilo, etc.

El término "C₁₋₆-alquileo" (incluso aquellos que son parte de otros grupos) significa grupos alquileo ramificados o no ramificados con 1 a 6 átomos de carbono, y el término "C₁₋₃-alquileo" significa grupos alquileo ramificados o no ramificados con 1 a 4 átomos de carbono. Se prefieren los grupos alquileo con 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen metileno, etileno, propileno, 1-metiletileno, butileno, 1-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno, 1,2-dimetiletileno, pentileno, 1,1-dimetilpropileno, 2,2-dimetilpropileno, 1,2-dimetilpropileno, 1, 3-dimetilpropileno o hexileno. A menos que se indique lo contrario, las definiciones de propileno, butileno, pentileno y hexileno incluyen todas las formas isoméricas posibles de los grupos en cuestión con la misma cantidad de carbonos. Por ello, por ejemplo, propilo también incluye 1-metiletileno, y butileno incluye 1-metilpropileno, 1,1-dimetiletileno, 1,2-dimetiletileno.

Si la cadena de carbono se sustituye con un grupo que, junto con 1 o 2 átomos de carbono de la cadena de alquileo, forma un anillo carbocíclico con 3, 5 o 6 átomos de carbono, esto incluye, *entre otros*, los siguientes ejemplos de los anillos:



El término "C₂₋₆-alqueno" (incluso aquellos que son parte de otros grupos) significa grupos alqueno ramificados o no ramificados con 2 a 6 átomos de carbono, y el término "C₂₋₄-alqueno" significa grupos alqueno ramificados o no ramificados con 2 a 4 átomos de carbono, siempre que tengan al menos un enlace doble. Se prefieren los grupos alqueno con 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen etenilo o vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo o hexenilo. A menos que se indique lo contrario, las definiciones de propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo incluyen todas las formas isoméricas posibles de los grupos en cuestión. Por ello, por ejemplo, propenilo incluye 1-propenilo y 2-propenilo, y butenilo incluye 1-, 2- y 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 1-

metil-2-propenilo, etc.

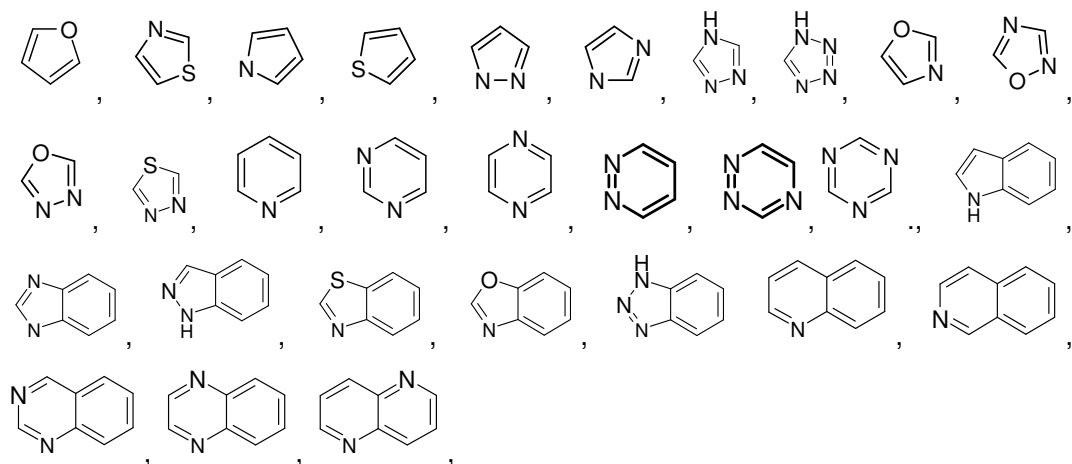
El término "C₂₋₆-alquenileno" (incluso aquellos que son parte de otros grupos) significa grupos alquenileno ramificados o no ramificados con 2 a 6 átomos de carbono, y el término "C₂₄-alquenileno" significa grupos alquileno ramificados o no ramificados con 2 a 4 átomos de carbono. Se prefieren los grupos alquenileno con 2 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen etenileno, propenileno, 1-metiletlenileno, butenileno, 1-metilpropenileno, 1,1-dimetiletlenileno, 1, 2-dimetiletlenileno, pentenileno, 1,1-dimetilpropenileno, 2,2-dimetilpropenileno, 1, 2-dimetilpropenileno, 1, 3-dimetilpropenileno o hexenileno. A menos que se indique lo contrario, las definiciones de propenileno, butenileno, pentenileno y hexenileno incluyen todas las formas isoméricas posibles de los grupos en cuestión con la misma cantidad de carbonos. Por ello, por ejemplo, propenilo también incluye 1-metiletlenileno, y butenileno incluye 1-metilpropenileno, 1, 1-dimetiletlenileno, 1, 2-dimetiletlenileno.

El término "arilo" (incluso aquellos que son parte de otros grupos) significa sistemas de anillos aromáticos con 6 o 10 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen fenilo o naftilo; el grupo arilo preferido es fenilo. A menos que se indique lo contrario, los grupos aromáticos se pueden sustituir con uno o más grupos seleccionados de metilo, etilo, *iso*-propilo, *ter*-butilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "arilo-C₁₋₆-alquileno" (incluso aquellos que son parte de otros grupos) significa grupos alquileno ramificados o no ramificados con 1 a 6 átomos de carbono, que se sustituyen con un sistema de anillos aromáticos con 6 o 10 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen bencilo, 1- o 2-feniletilo o 1- o 2-naftiletilo. A menos que se indique lo contrario, los grupos aromáticos se pueden sustituir con uno o más grupos seleccionados de metilo, etilo, *iso*-propilo, *ter*-butilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo y yodo.

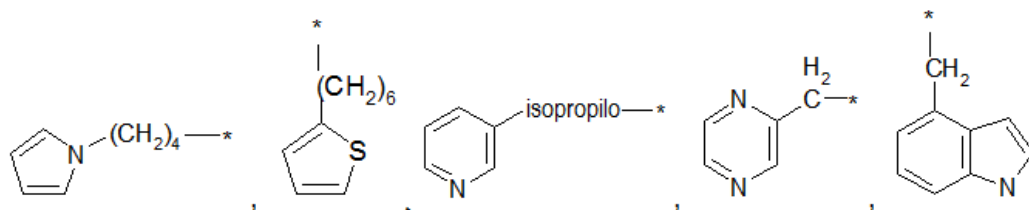
El término "heteroarilo-C₁₋₆-alquileno" (incluso aquellos que son parte de otros grupos) significa —aunque ya están incluidos en "arilo-C₁₋₆-alquileno"— grupos alquileno ramificados o no ramificados con 1 a 6 átomos de carbono, que se sustituyen con un heteroarilo.

A menos que se definan de otra manera, un heteroarilo de este tipo incluye grupos aromáticos heterocíclicos de 5 o 6 miembros o anillos de heteroarilo bicíclicos de 5-10 miembros que pueden contener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, y pueden contener tantos enlaces dobles conjugados, que se forma un sistema aromático. Los siguientes son ejemplos de grupos aromáticos heterocíclicos de 5 o 6 miembros, o anillos de heteroarilo bicíclicos:



A menos que se indique lo contrario, estos heteroarilos se pueden sustituir con uno o más grupos seleccionados de metilo, etilo, *iso*-propilo, *ter*-butilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo y yodo.

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



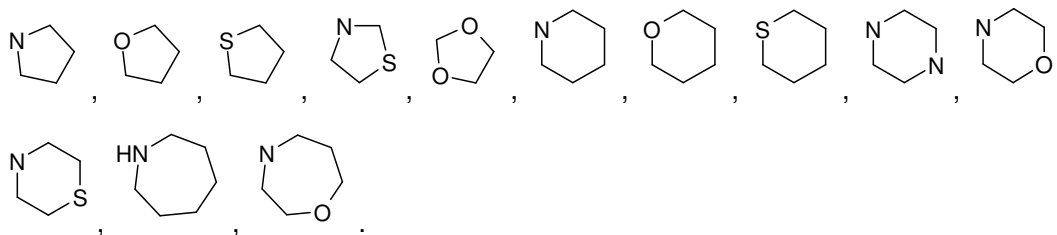
El término "C₁₆haloalquilo" (incluso aquellos que son parte de otros grupos) significa grupos alquilo ramificados y no ramificados con 1 a 6 átomos de carbono, que se sustituyen con uno o más átomos de halógeno. El término "C₁₄alquilo" significa grupos alquilo ramificados y no ramificados con 1 a 4 átomos de carbono, que se sustituyen con uno o más átomos de halógeno. Se prefieren los grupos alquilo con 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₂CF₃.

A menos que se defina de otra manera, el término "C₃₋₇-cicloalquilo" (incluso aquellos que son parte de otros grupos) significa grupos alquilo cíclicos con 3 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. A menos que se indique lo contrario, los grupos alquilo cíclicos se pueden sustituir con uno o más grupos seleccionados de metilo, etilo, *iso*-propilo, *ter*-butilo, hidroxilo, flúor, cloro, bromo y yodo.

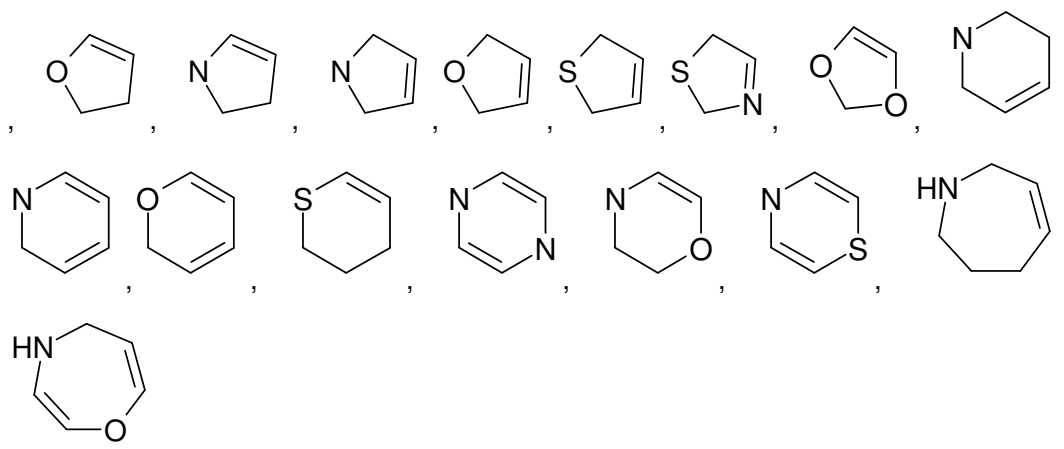
A menos que se defina de otra manera, el término "C₃₋₁₀-cicloalquilo" también significa grupos alquilo monocíclicos con 3 a 7 átomos de carbono y también grupos alquilo bicíclicos con 7 a 10 átomos de carbono, o grupos alquilo monocíclicos que

tienen al menos un puente de C₁₋₃-carbono.

A menos que se indique lo contrario, los términos "anillos heterocíclicos" o "heterociclo" significan anillos heterocíclicos de 5, 6 o 7 miembros, saturados, parcialmente saturados o insaturados que pueden contener 1, 2 o 3 heteroátomos, seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, mientras que el anillo se puede ligar a la molécula mediante un átomo de carbono o mediante un átomo de nitrógeno, si lo hubiera. Si bien se incluyen en los términos "anillos heterocíclicos" o "heterociclos", la expresión "anillo heterocíclico saturado" se refiere a anillos saturados de 5, 6 o 7 miembros. Los ejemplos incluyen

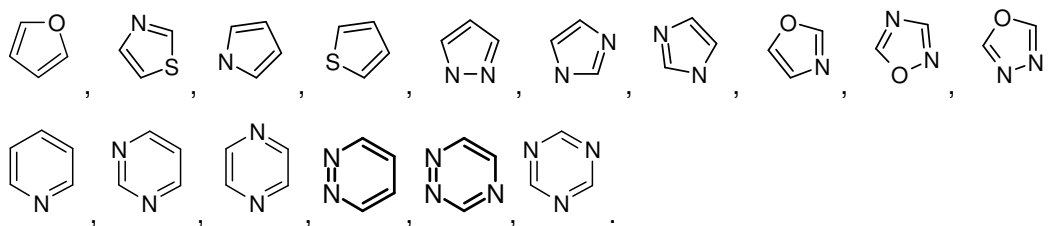


Si bien está incluido en los términos "anillos heterocíclicos" o "grupo heterocíclico", a menos que se defina de otra manera, la expresión "grupo heterocíclico parcialmente saturado" se refiere a anillos parcialmente saturados de 5, 6 o 7 miembros que contienen 1 o 2 enlaces dobles, sin que se produzcan tantos enlaces dobles que eso implique la formación de un sistema aromático. Los ejemplos incluyen

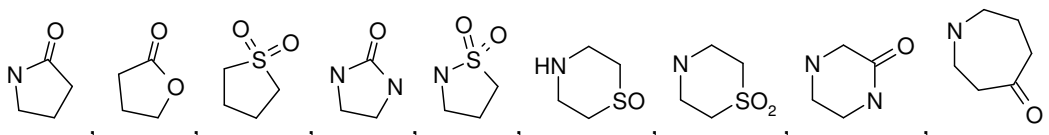


Si bien están incluidos en las expresiones "anillos heterocíclicos" o "heterociclos", a menos que se defina de otra manera, las expresiones "anillos aromáticos heterocíclicos", "grupo heterocíclico insaturado" o "heteroarilo" se refieren

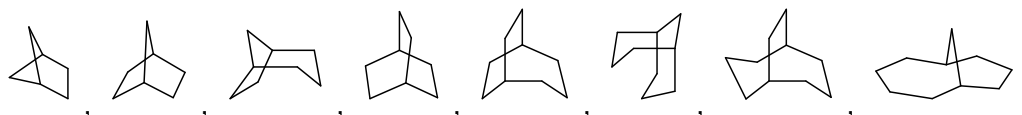
a grupos aromáticos heterocíclicos de 5 o 6 miembros o a anillos bicíclicos de heteroarilo de 5 a 10 miembros que pueden contener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, y contienen tantos enlaces dobles conjugados, que se forma un sistema aromático. Los ejemplos de grupos aromáticos heterocíclicos de 5 o 6 miembros incluyen:



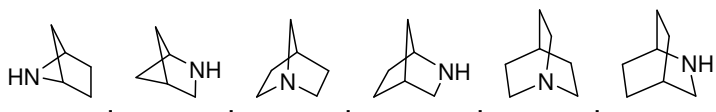
A menos que se indique lo contrario, un anillo heterocíclico (o heterociclo) puede tener un grupo ceto. Los ejemplos incluyen



Si bien está incluido en el término "cicloalquilo", la expresión "cicloalquilos bicíclicos" generalmente indica anillos bicíclicos de carbono de 8, 9 o 10 miembros. Los ejemplos incluyen:



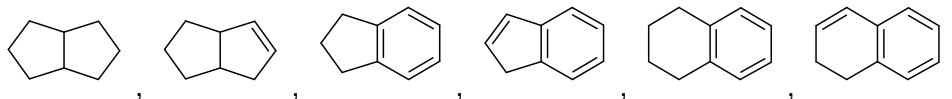
Si bien está incluido en el término "heterociclo", a menos que se defina de otra manera, la expresión "heterociclos bicíclicos" generalmente indica anillos bicíclicos de 8, 9 o 10 miembros que pueden contener uno o más heteroátomos, preferentemente, 1-4, con mayor preferencia, 1-3, aún con mayor preferencia, 1-2, en particular, 1 heteroátomo seleccionado de oxígeno, azufre y nitrógeno. El anillo se puede unir a la molécula mediante un átomo de carbono del anillo o mediante un átomo de nitrógeno del anillo, si lo hubiera. Los ejemplos incluyen



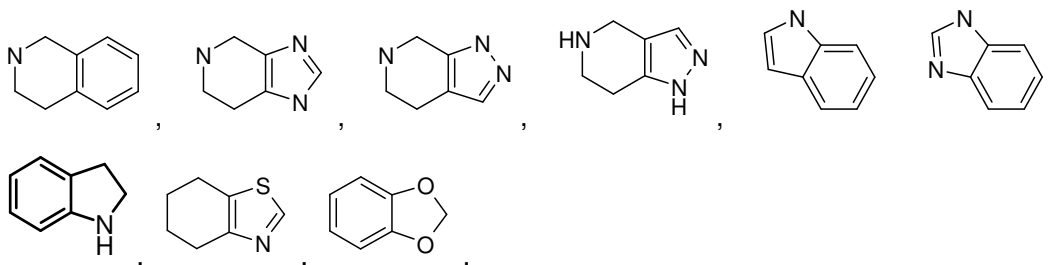
Si bien está incluido en el término "arilo", la expresión "arilo bicíclico" indica un anillo bicíclico de arilo de 5-10 miembros que contiene suficientes enlaces dobles conjugados como para formar un sistema aromático. Un ejemplo de un arilo bicíclico es naftilo.

Si bien está incluido en el término "heteroarilo", a menos que se defina de otra manera, la expresión "heteroarilo bicíclico" indica un anillo bicíclico de heteroarilo de 5-10 miembros que puede contener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, y contiene suficientes enlaces dobles conjugados como para formar un sistema aromático.

Si bien están incluidos en las expresiones "cicloalquilos bicíclicos" o "arilo bicíclico", las expresiones "cicloalquilo fusionado" o "arilo fusionado" indican anillos bicíclicos en donde el puente que separa los anillos indica un enlace simple directo. Los siguientes son ejemplos de un cicloalquilo bicíclico fusionado:



Si bien están incluidos en las expresiones "heterociclos bicíclicos" o "heteroarilos bicíclicos", las expresiones "heterociclos bicíclicos fusionados" o "heteroarilos bicíclicos fusionados" indican heteroanillos bicíclicos de 5-10 miembros que contienen 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde el puente que separa los anillos indica un enlace simple directo. Además, los "heteroarilos bicíclicos fusionados" contienen suficientes enlaces dobles conjugados para formar un sistema aromático. Los ejemplos incluyen pirrolizina, indol, indolizina, isoindol, indazol, purina, quinolina, isoquinolina, bencimidazol, benzofurano, benzopirano, benzotiazol, benzotiazol, benzoisotiazol, piridopirimidina, pteridina, pirimidopirimidina,



Dentro del alcance de la presente invención, "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. A menos que se indique lo contrario, flúor, cloro y bromo se consideran halógenos preferidos.

Los compuestos de la Fórmulas generales **1** o **1'** pueden tener grupos ácidos, principalmente grupos carboxilo, y/o grupos básicos, por ejemplo, funciones amino. Por lo tanto, los compuestos de las Fórmulas generales **1** o **1'** pueden estar presentes como sales internas, como sales con ácidos inorgánicos para uso farmacéutico, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido sulfónico o ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido maleico, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido acético), o como sales con bases para uso farmacéutico, tales como hidróxidos o carbonatos de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, hidróxidos de zinc o amonio o aminas orgánicas, tales como dietilamina, trietilamina, trietanolamina, entre otras.

Como se mencionó anteriormente, los compuestos de las Fórmulas **1** o **1'** se pueden convertir en sus sales, en particular, para uso farmacéutico en sus sales aceptables desde el punto de vista fisiológico y farmacológico. Por un lado, estas sales pueden estar presentes como sales de adición ácida aceptables desde el punto de vista fisiológico y farmacológico de los compuestos de la Fórmula **1** con ácidos orgánicos o inorgánicos. Por otro lado, el compuesto de las Fórmulas **1** o **1'** cuando R es hidrógeno se puede convertir, mediante reacción con bases inorgánicas, en sales aceptables desde el punto de vista fisiológico y farmacológico con cationes de metales alcalinos o metales alcalinotérreos como contraiones. Las sales de adición ácida se pueden preparar, por ejemplo, usando ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico. También es posible usar mezclas de los ácidos antes mencionados. Para preparar las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos de los compuestos de las Fórmulas **1** o **1'** en donde R indica hidrógeno, se prefiere usar los hidróxidos e hidruros de metales alcalinos y alcalinotérreos, entre los cuales se prefieren los hidróxidos e hidruros de metales alcalinos, en particular, de sodio y potasio, y se prefiere en particular el hidróxido de sodio y potasio.

Opcionalmente, los compuestos de las Fórmulas generales **1** o **1'** se pueden convertir en sus sales, en particular, para uso farmacéutico, en las sales de adición ácida aceptables desde el punto de vista farmacológico con un ácido inorgánico u orgánico. Los ejemplos de ácidos adecuados para esta finalidad incluyen ácido succínico, ácido bromhídrico, ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido metansulfónico, ácido láctico, ácido fosfórico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido tartárico o ácido cítrico. También es posible usar mezclas de los ácidos antes

mencionados.

La invención se refiere a los compuestos en cuestión de la Fórmula **1**, opcionalmente en forma de los isómeros ópticos individuales, mezclas de los enantiómeros o racematos individuales, en forma de tautómeros y en forma de las bases libres o las correspondientes sales de adición ácida con ácidos aceptables desde el punto de vista farmacológico aceptables, por ejemplo, sales de adición ácida con ácidos hidrohálcos, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, o ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido oxálico, fumárico, diglicólico o metansulfónico.

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

La invención se refiere a los compuestos en cuestión, opcionalmente en forma de los isómeros ópticos individuales, diastereómeros, mezclas de diastereómeros, mezclas de los enantiómeros o racematos individuales, en forma de tautómeros y en forma de las bases libres o las correspondientes sales de adición ácida con ácidos aceptables desde el punto de vista farmacológico, por ejemplo, sales de adición ácida con ácidos hidrohálcos, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido bromhídrico, o ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido oxálico, fumárico, diglicólico o metansulfónico.

La invención se refiere a los respectivos compuestos de las Fórmulas **1** o **1'** en forma de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacológico. Estas sales aceptables desde el punto de vista farmacológico de los compuestos de las Fórmulas **1** o **1'** también pueden estar presentes en la forma de sus respectivos hidratos (por ejemplo, monohidratos, dihidratos, etc.), así como en la forma de sus respectivos solvatos.

A los fines de la invención, un hidrato del compuesto de acuerdo con las Fórmulas **1** o **1'** significa una sal cristalina del compuesto de acuerdo con las Fórmulas **1** o **1'**, que contiene agua de cristalización.

A los fines de la invención, un solvato del compuesto de acuerdo con las Fórmulas **1** o **1'** significa una sal cristalina del compuesto de acuerdo con las Fórmulas **1** o **1'**, que contiene moléculas de solvente (por ejemplo, etanol, metanol, etc.) en la red cristalina.

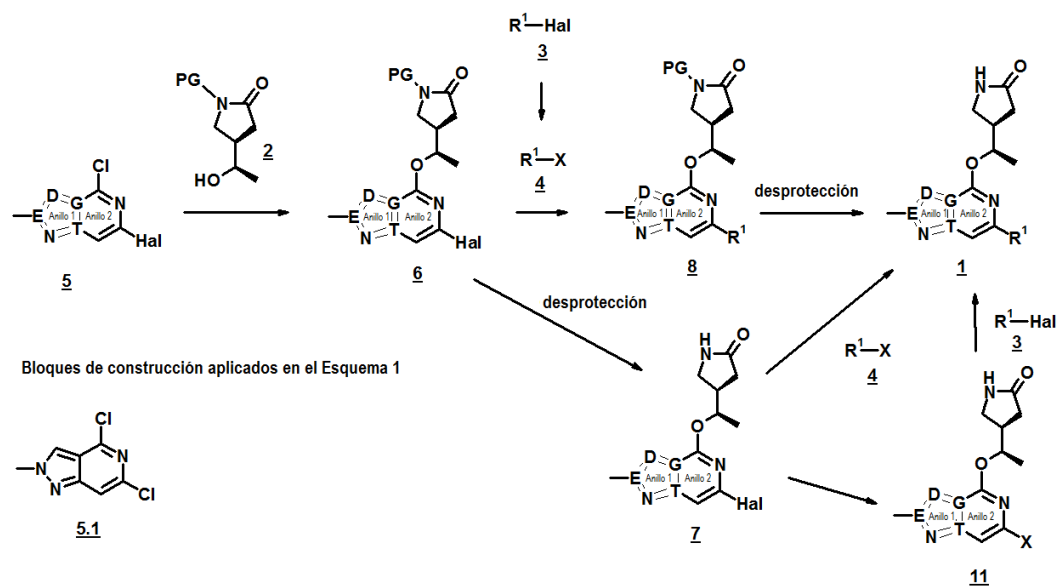
La persona del oficio de nivel medio estará familiarizada con los métodos estándares para obtener hidratos y solvatos (por ejemplo, recristalización del solvente

correspondiente o de agua).

4. MÉTODOS DE PREPARACIÓN

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

Esquema 1:



D es CH,

G es C o N

T es C

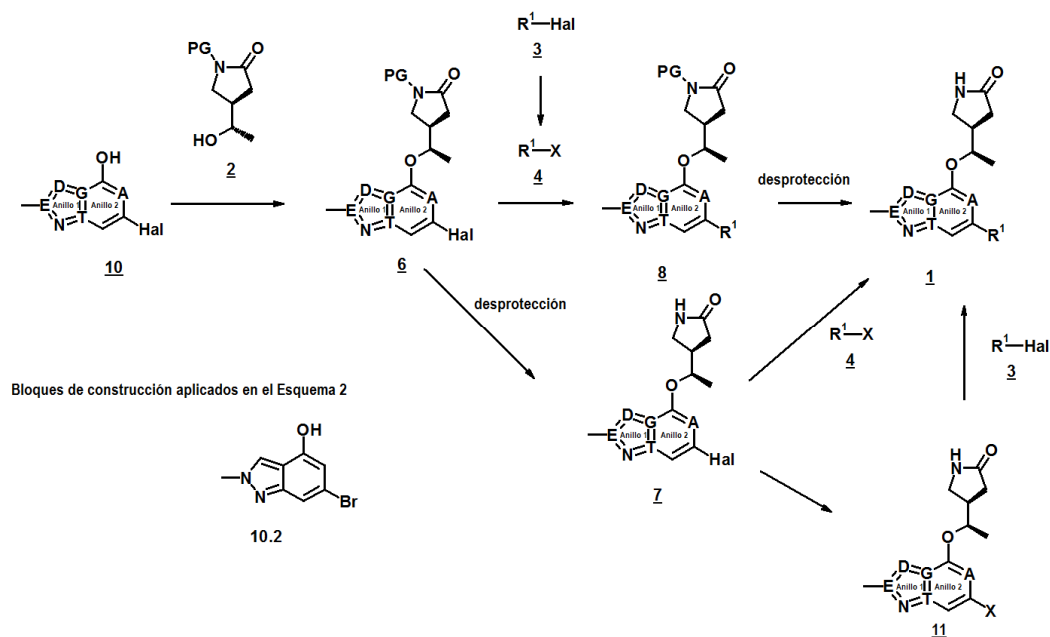
E es C o N, preferentemente, N

Hal es Br o Cl

en donde **X** es -B(OH)₂, -pinacoléster del ácido borónico, -trifluoroborato o -SnBu₃

PG es un grupo protector (por ejemplo, bencilo, 1-feniletilo, 1-(4-metoxifenil)etilo)

y **R¹** es como se definió anteriormente en la presente.

Esquema 2:

D es CH,

G es C o N

T es C

E es C o N, preferentemente, N

A es CH o N

Hal es Br o Cl

en donde **X** es -B(OH)₂, -pinacoléster del ácido borónico, -trifluoroborato o -SnBu₃

PG es un grupo protector (por ejemplo, bencilo, 1-feniletilo, 1-(4-metoxifenil)etilo)

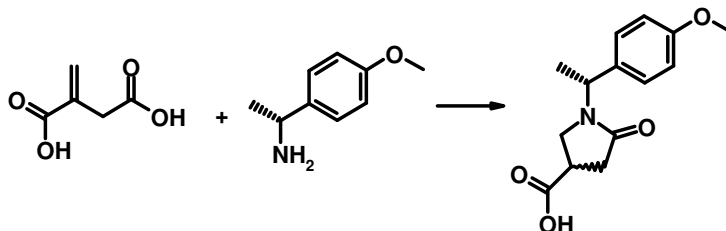
y **R¹** es como se definió anteriormente en la presente.

4.1. Materiales de inicio de las Fórmulas 2, 3, 4, 5 y 10

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

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

Etapas 1: Síntesis del ácido (1'R,3R/S)-1-(1'-(4-metoxifeniletil)-5-oxo-3-pirrolidincarboxílico (mezcla de diastereoisómeros)

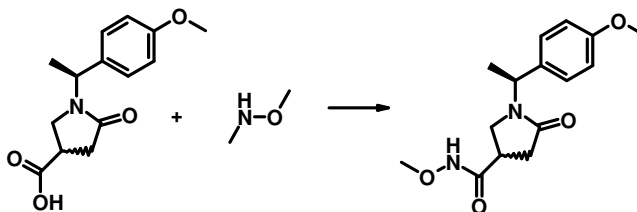


Se calentó una suspensión de 100 g de (R)-1-(4-metoxi-fenil)-etilamina y 95 g de ácido itacónico en 0,5 l de 1-metil-2-pirrolidinona a 80 °C durante 1 hora. La solución se agitó durante 4 horas más a 120 °C. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C y se vertió en 1,5 l de agua desmineralizada. El precipitado se filtró, se lavó agua desmineralizada y se secó a 50 °C.

Rendimiento: 195 g (rendimiento cuantitativo) de sólido como una mezcla de diastereoisómeros

Análisis (método G): R_t : 2,6 min y 2,7 min, $(M+H)^+$: 264

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

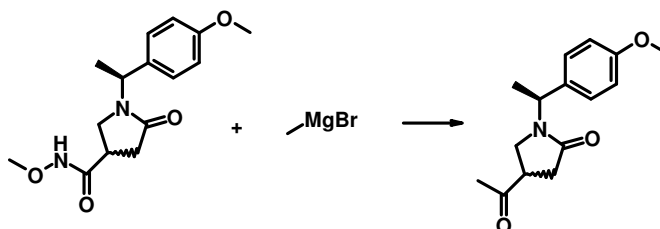


Se agregaron 260 g de 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) a una solución de 285 g de ácido (1'R,3R/S)-1-(1'-(4-metoxifeniletil)-5-oxo-3-pirrolidincarboxílico (mezcla de diastereoisómeros) en 1,4 l de 2-metiltetrahidrofurano a 20 °C. La suspensión se agitó a 20 °C durante 80 minutos. Se agregaron 235 ml de etildiisopropilamina (DIPEA) y 130 g de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina. La suspensión se agitó durante 3 horas a 20 °C. Mientras se enfriaba, se agregaron 850 ml de ácido clorhídrico 4M. La fase orgánica se separó y se lavó dos veces con 500 ml de ácido clorhídrico 1N. La fase acuosa se volvió a extraer dos veces con 500 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio. Después de la filtración, el solvente se evaporó a presión reducida.

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

Análisis (método H): R_t : 11,1 min (41 % de área) y 13,8 min (59 % de área), $(M+H)^+$:

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

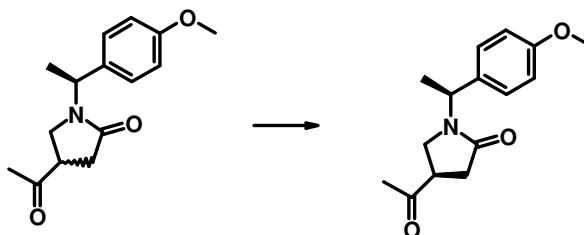


Se agregaron lentamente 530 ml de una solución 3 M de bromuro de metilmagnesio en dietiléter a una solución enfriada de 271 g de (R/S)-N-metoxi-5-oxo-1-[(S)-1-(4-metoxifenil)-etil]-pirrolidin-3-carboxamida (mezcla de diastereoisómeros) en 1,4 L de 2-metiltetrahidrofurano, de manera que la temperatura permaneciera por debajo de 0 °C. Una vez que se completó la adición, la temperatura se mantuvo durante 75 minutos a 0 °C y, luego, se calentó hasta 20 °C. La suspensión se agitó durante 16 horas a 20 °C. Mientras se enfriaba, se agregaron 650 ml de ácido clorhídrico 4 M. La fase orgánica se separó y se lavó con 500 ml de solución saturada de carbonato de sodio y 500 ml de salmuera saturada. La fase orgánica se secó en sulfato de sodio. Después de la filtración, el solvente se evaporó a presión reducida.

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

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

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



Se disolvieron 103 g de una mezcla de diastereoisómeros (R/S)-4-acetil-1-[(S)-1-(4-metoxifenil)-etil]-pirrolidin-2-ona en 155 ml de 1-butanol a 25 °C. Se agregaron 18 ml de hidróxido de benciltrimetilamonio (solución al 40 % en metanol). La solución se agitó durante 30 minutos a 25 °C. La solución se enfrió a 0 °C. Comenzó la precipitación. La suspensión se agitó durante 15 minutos a 0 °C. Se agregaron lentamente 100 ml de n-heptano, y la suspensión se agitó durante 30 minutos a 0 °C.

La adición de 100 ml de n-heptano en porciones se repitió 4 veces con agitación posterior de la suspensión a 0 °C durante 30 minutos. El precipitado se aisló, se lavó con n-heptano y se secó a 50 °C.

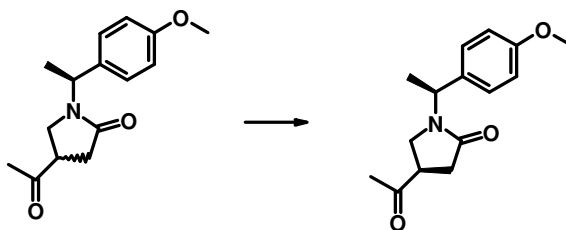
Rendimiento: 77,1 g de un sólido beige (75 % de teoría) con una pureza diastereoisomérica de ~95 : 5 (método H).

Para una mayor purificación, el producto crudo se disolvió en 310 ml de 2-metil-2-butanol a 40 °C (temperatura < 50 °C). La solución se enfrió lentamente a 0 °C. Comenzó la precipitación. A 0 °C, se agregaron 385 ml de n-heptano, y la suspensión se agitó durante 1 hora. El precipitado se filtró, se lavó con n-heptano y se secó a 50 °C.

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

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

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

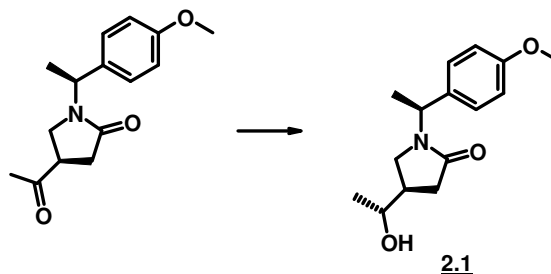


Se disolvieron 13,2 g de una mezcla de diastereoisómeros (R/S)-4-acetil-1-[(S)-1-(4-metoxifenil)-etil]-pirrolidin-2-ona en 18 ml de 1-butanol a 25 °C. La solución se enfrió a 3 °C y se trató con 100mg de (R)-4-acetil-1-[(S)-1-(4-metoxifenil)-etil]-pirrolidin-2-ona. La mezcla resultante se agitó durante 15 min a 3 °C; en cuyo momento se agregaron 2,3 ml de hidróxido de benciltrimetilamonio (solución al 40 % en metanol). La solución se agitó durante 30 minutos a 3 °C. Se agregaron lentamente 64 ml de n-heptano durante 1 h de 0 a 3 °C, y la suspensión se agitó durante 60 minutos a 0 °C. El precipitado se aisló, se lavó con n-heptano y se secó a 30 °C.

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

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

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

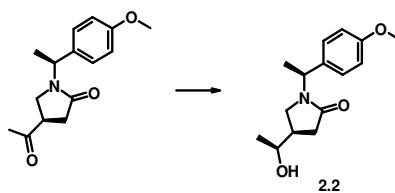


Se disolvieron 94,6 mg de dímero de dicloro (pentametilciclopentadienil)-iridio(III) y 105 mg de (S,S)-N-(p-toluensulfonil)-1,2-difeniletildiamina [(R,R)-TsDPEN] en 20 ml de acetonitrilo y, posteriormente, se agregó a una suspensión de 50 g de (R)-4-acetil-1-[(S)-1-(4-metoxifenil)-etil]-pirrolidin-2-ona y 65 g de formiato de sodio en 500 ml de agua a 25 °C. La suspensión se calentó a 60 °C y se agitó a esa temperatura mientras se rociaba con nitrógeno durante 3 h. La reacción se diluyó a 60 °C con 500 ml de acetato de isopropilo y, posteriormente, se enfrió a temperatura ambiente. Las capas se separaron, y la porción orgánica se lavó dos veces con 300 ml de agua. La porción orgánica se concentró para obtener un sólido oleoso. El material residual se cristalizó tres veces de acetato de etilo y hexanos, y luego se secó en un horno de vacío con un flujo de nitrógeno a 30 °C.

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

Etapas 5: Síntesis de (R)-4-[(S)-1-hidroxietyl]-1-[(S)-1-(4-metoxifenil)-etil]-pirrolidin-2-ona

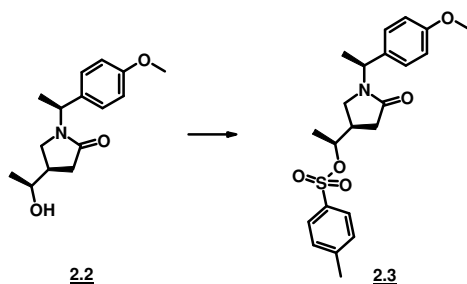
2.2



Se disolvieron 9,46 mg de dímero de dicloro (pentametilciclopentadienil)-iridio(III) y 10,52 mg de (R,R)-N-(p-toluensulfonil)-1,2-difeniletildiamina [(R,R)-TsDPEN] en 1 ml de acetonitrilo y, posteriormente, se agregó a una suspensión de 5 g de (R)-4-acetil-1-[(S)-1-(4-metoxifenil)-etil]-pirrolidin-2-ona y 6,5 g de formiato de sodio en 50 ml de agua a 25 °C. La suspensión se calentó a 60 °C y se agitó a esa temperatura mientras se rociaba con nitrógeno durante 3 h. La reacción se diluyó a 60 °C con 50 ml de acetato de isopropilo y, posteriormente, se enfrió a temperatura ambiente. Las capas se separaron, y la porción orgánica se lavó con 20 ml de agua. La porción orgánica se concentró para obtener un aceite. El aceite se disolvió en 8 ml de acetato de isopropilo a reflujo. La solución se enfrió a temperatura ambiente, en

donde se produjo la cristalización. La mezcla se diluyó por goteo con 10 ml de heptano a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 30 minutos. Los sólidos se recolectaron mediante filtración, se lavaron en una solución de 20 % en volumen de acetato de isopropilo en heptano y se secaron en un horno de vacío con un flujo de nitrógeno a 55 °C. 3,82 g de un sólido beige con una pureza diastereomérica de 99:1
Análisis (método I): R_t : 12,9 min, $(M+H)^+$: 264

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



A una mezcla de 20,0 g de (R)-4-[(S)-1-hidroxietil]-1-[(S)-1-(4-metoxifenil)-etil]-pirrolidin-2-ona 2.2, 21,67 g de cloruro de p-toluensulfonilo y 0,92 g de N,N-dimetilpiridin-4-amina se agregaron 42 ml de piridina y 42 ml de diclorometano (DCM). La mezcla resultante se agitó a 34 °C durante 18 h en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de isopropilo y se lavó con agua y ácido clorhídrico 2M. Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se absorbió en acetato de isopropilo y n-heptano. El precipitado se filtró, se lavó con n-heptano/acetato de isopropilo y se secó para obtener 19,83 g de 4-metilbencensulfonato de [(1S)-1-[(3R)-1-[(1S)-1-(4-metoxifenil)etil]-5-oxo-pirrolidin-3-il]etil] 2.3 como un sólido.

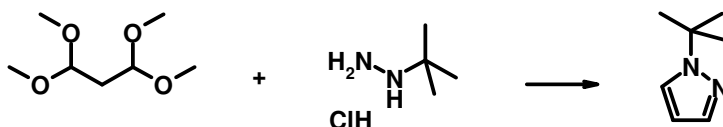
Análisis: HPLC-MS: R_t = 0,680 min (método J), $M+H$ = 418

4.1.2. Síntesis de ácidos borónicos, ésteres borónicos, boratos de BF_3 y estannanos con la Fórmula 4

X.1.2.1. Síntesis de R^1 -Hal 3

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

Etapas 1: Síntesis de 1-ter-butil-pirazol

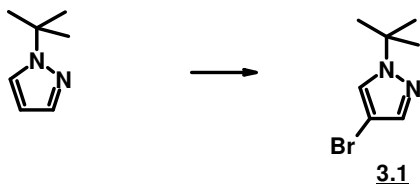


A una mezcla agitada de 34,48 g de 1,1,3,3-tetrametoxi-propano y 26,20 g de

clorhidrato de ter-butilhidrazina en 230 ml de etanol se agregaron por goteo 40,0 ml de ácido clorhídrico concentrado por debajo de 50 °C, luego la mezcla se agitó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua. El solvente casi se retiró mediante destilación, y el residuo acuoso se extrajo con dietiléter. Las fases acuosas combinadas se basificaron en solución de hidróxido de sodio 10N y se extrajeron con dietiléter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 21,90 g de 1-ter-butil-pirazol como un aceite.

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

Etapas 2: Síntesis de 4-bromo-1-ter-butil-pirazol

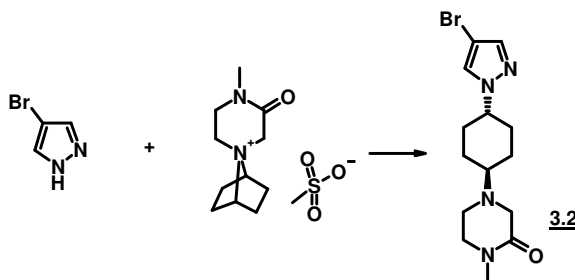


A una mezcla de 21,9 g de 1-ter-butil-pirazol en 150 ml de DCM se agregaron 31,5 g de N-bromosuccinimida en porciones de 0 a 10 °C. La mezcla resultante se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción alcanzó temperatura ambiente. El precipitado se filtró y se lavó con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera saturada, se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 34,0 g de 4-bromo-1-ter-butil-pirazol como un aceite.

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

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

El material de inicio 1-spiro[7-azoniabicciclo[2,2,1]heptan-7,4'-[1'-metil-2'-oxo-4'-piperazinio]metan-sulfonato] se obtuvo como se describe en WO2011092128.

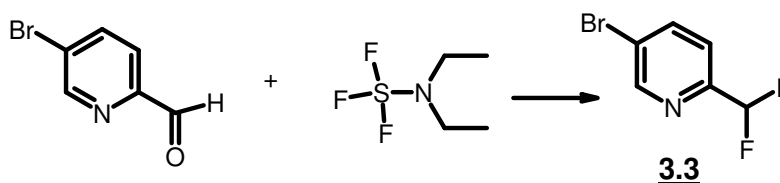


A una solución de 506 mg de 4-bromopirazol en 7,5 ml de dimetilacetamida (DMA) se agregaron 91 mg de hidruro de sodio (NaH). La mezcla resultante se agitó a

temperatura ambiente durante 10 min, antes se agregó 1,0 g de 1-spiro[7-azoniabicyclo[2,2,1]heptan-7,4'-[1'-metil-2'-oxo-4'-piperazinio]metan-sulfonato], y la mezcla se agitó a 100 °C durante 40 min. Se agregaron 70 mg de NaH adicionales, y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante 40 min. El solvente se retiró mediante destilación, y el residuo se absorbió en MeOH y se purificó mediante HPLC de fase inversa (XbridgeC18, acetonitrilo/agua, amoníaco) para obtener, después de la liofilización, 850 mg de trans 4-[4-(4-bromo-pirazol-1-il)-ciclohexil]-1-metil-piperazin-2-ona como un sólido.

Análisis: HPLC-MS: $R_t = 0,45$ min (método C), $M+H = 341 / 343$

Síntesis de 5-bromo-2-(difluorometil)piridina **3.3** para el Ejemplo 51

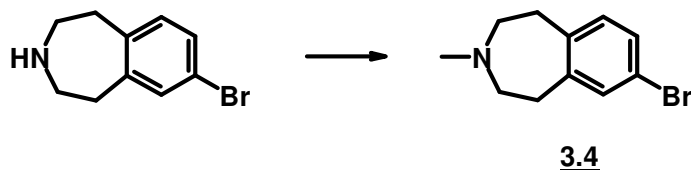


Una solución de 1 g de 5-bromopiridin-2-carbaldehído en 50 ml de DCM se enfrió a -70 °C, luego se agregaron por goteo 1,55 ml de dietilaminosulfurtrifluoruro durante 20 minutos. La suspensión se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y, luego, se agregaron 10 ml de agua a 0 °C; posteriormente, se agregaron en forma lenta 20 ml de NaHCO₃ saturado (formación de gas). Las fases se separaron, y se agregaron 2 ml de HCl 4 M en dioxano a la fase orgánica que se concentró al vacío para proporcionar 1,06 g de producto como un sólido amarillo.

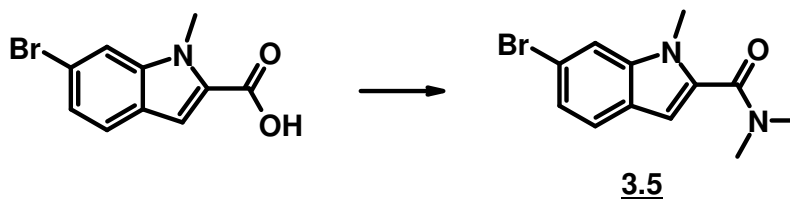
Análisis: HPLC-MS: $R_t = 0,72$ min (método D), $M+H = 208 / 210$.

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

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



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

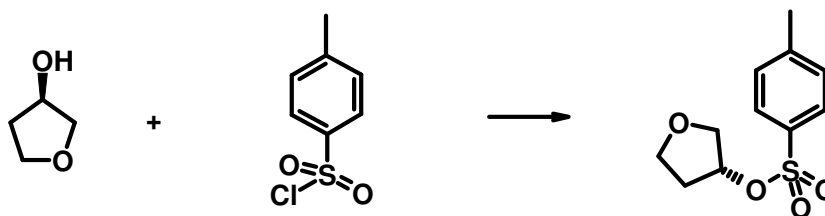


Una mezcla de 0,68 g de 6-bromo-1-metil-indol-2-ácido carboxílico, 1,1 g de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluroniohexafluorofosfato (HATU) y 0,55 ml de trietilamina en 2 ml de N-metil-2-pirrolidinona (NMP) y 3 ml de tetrahidrofurano (THF) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se agregaron 4,0 ml de solución de dimetilamina 2M en THF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (DCM → DCM : metanol 90:10) para obtener 0,66 g de 6-bromo-N,N,1-trimetil-indol-2-carboxamida **3.5** como un aceite.

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

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

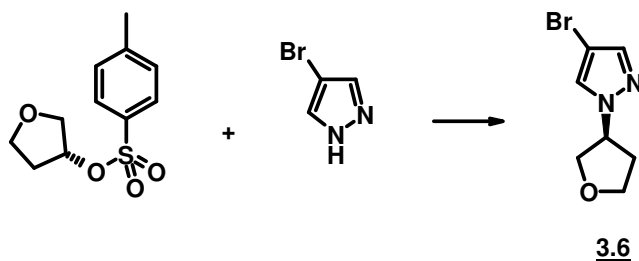
Etapa 1: Síntesis de [(3R)-tetrahidrofuran-3-il] 4-metilbencensulfonato



A una solución de 25,43 g (R)-tetrahidro-furan-3-ol en 60 ml de piridina y 250 ml de DCM se agregaron 73,0 g de cloruro de 4-metil-bencensulfonilo y luego 1,0 g de N,N-dimetilpiridin-4-amina. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con ácido clorhídrico 2M y agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (DCM → DCM : metanol 95:5) para obtener 59,46 g de 4-metilbencensulfonato de [(3R)-tetrahidrofuran-3-ilo] como un aceite.

Análisis: MS: $M+H = 243$

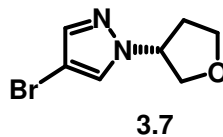
Etapa 2: Síntesis de 4-bromo-1-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]pirazol **3.6**



Una mezcla de 650 mg de 4-metilbencensulfonato de [(3R)-tetrahidrofuran-3-ilo], 400 mg de 4-bromo-1H-pirazol y 1,40 g de carbonato de cesio en 10 ml de N,N-dimetilformamida (DMF) se agitó a 65 °C durante 6 h. Se agregaron 20 mg de 4-bromo-1H-pirazol adicionales, y la mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (ciclohexano/acetato de etilo 9:1 → 1:1) para obtener 476 mg de 4-bromo-1-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]pirazol **3.6** como un sólido.

Análisis: MS: M+H = 217 / 219

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

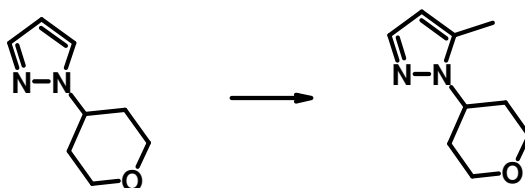


Este intermediario se preparó de (S)-tetrahydro-furan-3-ol en dos etapas de acuerdo con la preparación de 4-bromo-1-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]pirazol **3.6**.

Análisis: MS: M+H = 217 / 219

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

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

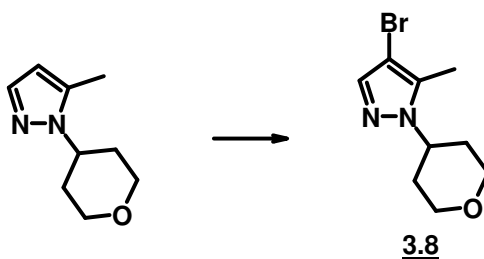


A una mezcla agitada de 2,26 g de 1-tetrahidropiran-4-ilpirazol en 20 ml de THF se agregaron por goteo 11,14 ml de solución de N-butil litio 1,6M en hexano a -50 °C en atmósfera de argón. La mezcla se agitó de -20 ° a -15 °C durante 1,5 h, antes se agregaron por goteo 1,11 ml de yoduro de metilo. La mezcla resultante se agitó de -20 ° a -15 °C durante 1,5 h. Se agregaron por goteo 10 ml de agua, y la mezcla alcanzó

temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, y luego se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (básica) para obtener, después de la liofilización, 1,51 g de 5-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol como un sólido.

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

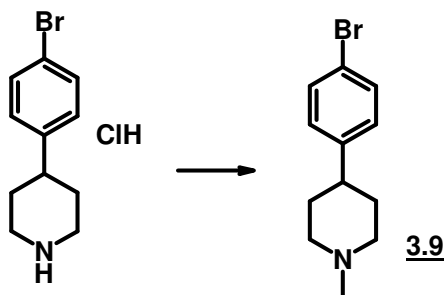
Etapla 2: Síntesis de 4-bromo-5-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol **3.8**



A una mezcla de 1,0 g de 5-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol en 20 ml de THF y 20 ml de acetato de etilo se agregaron 1,09 g de bromosuccinimida en porciones de 10 a 20 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y luego se inactivó con solución acuosa saturada de carbonato de potasio. El solvente se evaporó, y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (básica) para obtener, después de la liofilización, 1,20 g de 4-bromo-5-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol **3.8** como un sólido.

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

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

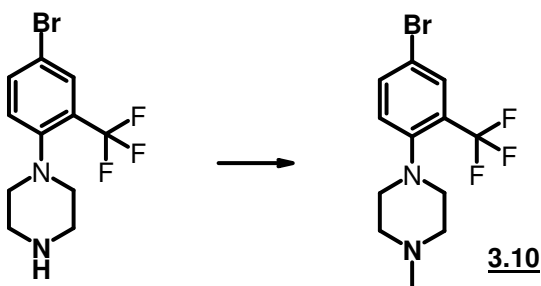


A una mezcla de 100 mg de clorhidrato de 4-(4-bromofenil)-piperidina y 100 mg de acetato de sodio en 3 ml de DCM y 0,5 ml de metanol se agregaron 50 µl de formaldehído (acuoso 37 %). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, antes se agregaron 155 mg de triacetoxiborohidruro de sodio. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y se inactivó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y luego se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se

concentraron al vacío para obtener 88 mg de 4-(4-bromofenil)-1-metil-piperidina 3.9 como un sólido.

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

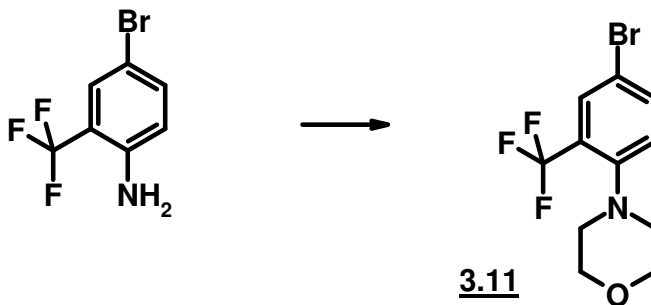
Síntesis de 4-(4-bromo-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-piperidina 3.10 para el Ejemplo 32



A una solución de 640 mg de 4-(4-bromo-3-trifluorometil-fenil)-piperidina en 16,3 ml de DCM y 2,9 ml de metanol se agregaron 6,40 ml de formaldehído (acuoso 37 %). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, antes se enfrió a 0 °C, y se agregaron 1,02 g de triacetoxiborohidruro de sodio en porciones. Luego, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa saturada de carbonato de potasio y luego se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (heptano/acetato de etilo/metanol) para obtener 650 mg de 4-(4-bromo-3-trifluorometil-fenil)-1-metil-piperidina 3.10 como un aceite.

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

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



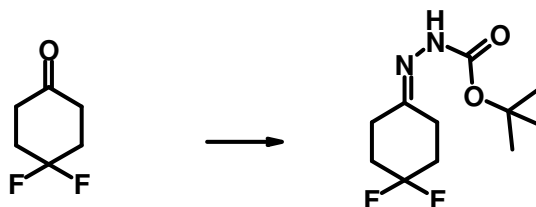
Una mezcla de 1,0 g de 4-bromo-2-(trifluorometil)anilina, 786 μ l de bis(2-bromoetil)éter y 1,45 ml de diisopropilamina en 3 ml de DMA se agitó en un tubo sellado a 140 °C durante 2 días. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con TBME. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se

concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (heptano/acetato de etilo/metanol) para obtener 833 mg (84 % por HPLC) de 4-(4-bromo-2-trifluorometil-fenil)-morfolina 3.11 como un aceite.

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

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

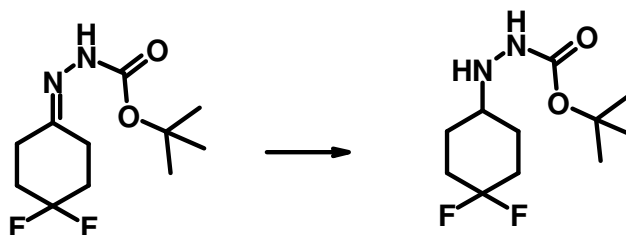
Etapa 1: Síntesis de ter-butiléster del ácido N'-(4,4-difluoro-ciclohexiliden)-hidrazincarboxílico



Una solución de 0,99 g de ter-butiléster del ácido hidrazincarboxílico en 5 ml de metanol se agregó por goteo a una solución de 1,0 g de 4,4-difluoro-ciclohexanona en 5 ml de metanol. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se retiró mediante destilación para obtener 1,76 g de ter-butiléster del ácido N'-(4,4-difluoro-ciclohexiliden)-hidrazincarboxílico como un sólido.

Análisis: MS: $M+H = 249$

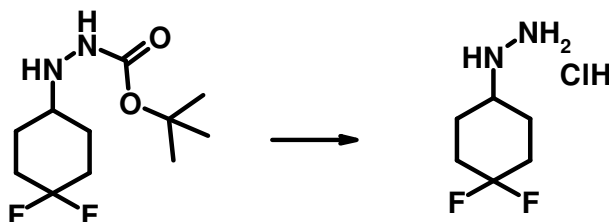
Etapa 2: Síntesis de ter-butiléster del ácido N'-(4,4-difluoro-ciclohexil)-hidrazincarboxílico



Una mezcla de 8,0 g de ter-butiléster del ácido N'-(4,4-difluoro-ciclohexiliden)-hidrazincarboxílico y 800 mg de paladio sobre carbón en 48 ml de metanol se hidrogenó a 40 °C durante 16 h a 10 bar. El catalizador se retiró mediante filtración, y el solvente se evaporó al vacío para obtener 7,82 g de ter-butiléster del ácido N'-(4,4-difluoro-ciclohexil)-hidrazincarboxílico.

Análisis: MS: $M-H = 249$

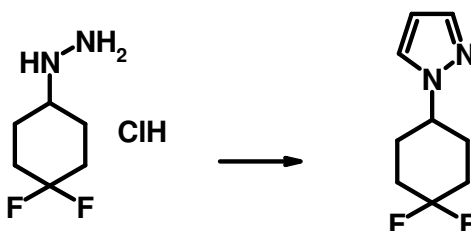
Etapa 3: Síntesis de clorhidrato de (4,4-difluoro-ciclohexil)-hidrazina



A una mezcla de 5,0 g de ter-butiléster del ácido N'-(4,4-difluoro-ciclohexil)-hidrazincarboxílico en 20 ml de DCM se agregaron 40 ml de ácido clorhídrico 6M en isopropanol, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. El solvente se evaporó, y el residuo se trituroó con tolueno. El precipitado se filtró y se secó para obtener 3,72 g de clorhidrato de (4,4-difluoro-ciclohexil)-hidrazina como un sólido.

Análisis: ESI-MS: M+H = 151

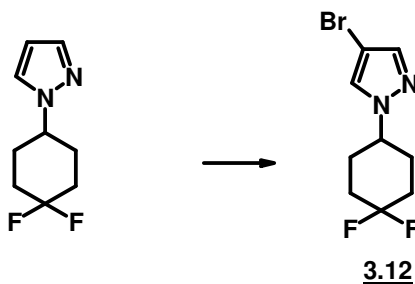
Etapas 4: Síntesis de 1-(4,4-difluorociclohexil)pirazol



A una mezcla de 2,04 g de clorhidrato de (4,4-difluoro-ciclohexil)-hidrazina en 15 ml de etanol se agregaron 3,50 ml de ácido clorhídrico concentrado y luego 1,80 g de 1,1,3,3-tetrametoxipropano, luego la mezcla se sometió a reflujo durante 1h. La mezcla de reacción se diluyó con agua; el etanol se retiró mediante destilación. El residuo se alcalizó con solución acuosa de hidróxido de sodio (30 %) y se extrajo con dietiléter. Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 2,02 g de 1-(4,4-difluorociclohexil)pirazol como un aceite.

Análisis: HPLC-MS: R_t = 0,46 min (método C), M+H = 187

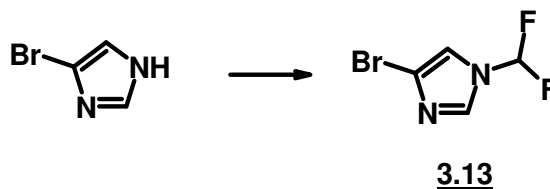
Etapas 5: Síntesis de 4-bromo-1-(4,4-difluorociclohexil)pirazol



A una solución de 2,0 g de 1-(4,4-difluorociclohexil)pirazol en 5 ml de DCM se agregaron 0,55 ml de bromuro a 0 °C, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. El solvente se retiró mediante destilación, y el residuo se absorbió en DCM y se lavó con salmuera semisaturada. Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 2,81 g de 4-bromo-1-(4,4-difluorociclohexil)pirazol **3.12** como un sólido.

Análisis: HPLC-MS: R_t = 0,60 min (método C), $M+H$ = 265 / 267

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



A una mezcla de 10,0 g de 4-bromo-1H-imidazol en 60 ml de DMF se agregaron 30 g de clorodifluorometano en enfriamiento con hielo seco, luego se agregaron 15,0 g de carbonato de potasio, y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante la noche en un tubo sellado (19 bar). Se agregaron 30 g de clorodifluorometano y 5 g de carbonato de potasio adicionales, y la mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante la noche (9 bar). La mezcla de reacción alcanzó temperatura ambiente, luego se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera saturada, se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (SunfireC18, acetonitrilo/agua, ácido trifluoroacético) para obtener 3,07 g de 4-bromo-1-(difluorometil)imidazol.

Análisis: HPLC-MS: R_t = 0,371 min (método J), $M+H$ = 197 / 199

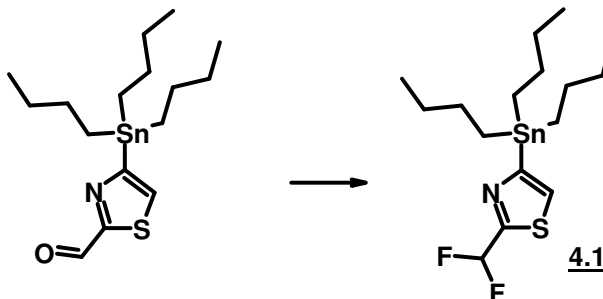
Los siguientes bromuros se encuentran disponibles en el comercio:

- 3-bromoimidazo[1,2-a]piridin-6-carbonitrilo **3.14** para el Ejemplo 43,
- 4-bromo-1-(3,3,3-trifluoro-propil)pirazol **3.15** para los Ejemplos 15, 76
- 3-bromo-1H-indazol-5-carbonitrilo **3.16** para el Ejemplo 16
- 2-bromo-5-fluoro-piridina **3.17** para el Ejemplo 41

- 4-(4-bromofenil)-1-metil-piperidina 3.18 para el Ejemplo 42
- 1,1-dióxido de 2-(4-bromo-2-metil-fenil)-1,2-tiazolidina 3.19 para el Ejemplo 71
- 7-bromo-2-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina 3.20 para el Ejemplo 75
- 4-bromo-1-isopropoxi-2-metoxi-benceno 3.22 para el Ejemplo 81
- 5-bromo-1-metil-indazol-3-amina 3.23 para el Ejemplo 36,
- 1,1-dióxido de 2-(4-bromofenil)-1,2-tiazolidina 3.24 para el Ejemplo 33
- 4-bromo-1-(difluorometil)pirazol 3.25 para el Ejemplo 40
- 4-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol 3.26 para el Ejemplo 3
- 1-[(4-bromofenil)metil]-2-metil-1H-imidazol 3.27 para el Ejemplo 17

4.1.3. Síntesis de los compuestos de la fórmula 4 (R^1 -X) (Esquemas 1 y 2)

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



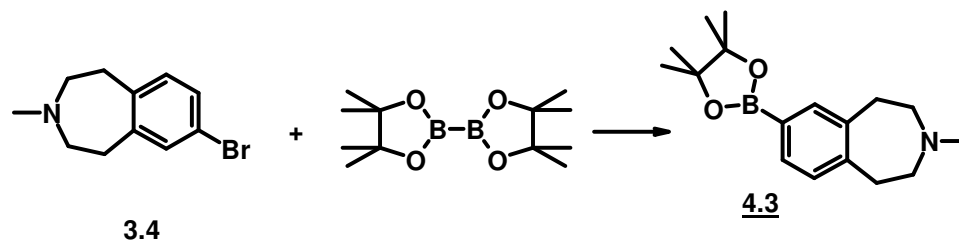
A una mezcla de 500 mg de 4-tributilestanniltiazol-2-carbaldehído en 5 ml de DCM se agregaron lentamente 1,01 ml de solución de trifluoruro de [bis(2-metoxietil)amino]azufre 2,7M (en tolueno) a 0 °C, luego la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (heptano/acetato de etilo/metanol) para obtener 440 mg (82 % por HPLC) de tributil-[2-(difluorometil)tiazol-4-il]estannano 4.1 como un aceite.

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

El siguiente estannano se encuentra disponible en el comercio:

- Tributil(tiazol-4-il)estannano 4.2 para el Ejemplo 29

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



Se suspendieron 100 mg de 7-bromo-3-metil-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepina, 127 mg de bis-(pinacolato)-diboro, 20 mg de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio(II) y 123 mg de acetato de potasio en 2 ml de dioxano, y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1,25 h. La mezcla se diluyó después de enfriarse con dioxano, se filtró a través de Celite, se lavó con dioxano, y el solvente se evaporó al vacío para obtener 220 mg (92 %, 50 % de contenido) de 3-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,4,5-tetrahydro-3-benzazepina 4.3 como un sólido, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

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

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

- 1-metil-4-{4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-ciclohexil}-piperazin-2-ona 4.4 de 3.2 (para el Ejemplo 12). Condiciones de reacción: 4 h, 100 °C. Rendimiento: 81% (contenido 36 %). Análisis: HPLC-MS: R_t = 0,41 min (método O), $M+H$ = 389
- 2-difluorometil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridina 4.5 de 3.3 (para el Ejemplo 51). Condiciones de reacción: 45 min, 100 °C. Rendimiento: 82 % (contenido 40 %). Análisis: HPLC: R_t = 0,25 min (método N); MS: $M+H$ = 256
- N,N,1-trimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indol-2-carboxamida 4.6 de 3.5 (para el Ejemplo 56). Condiciones de reacción: 3 h, 100 °C. Rendimiento: 84 % (contenido 50 %). Análisis: HPLC-MS: R_t = 0,69 min (método N), $M+H$ = 329
- 1-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol 4.7 de 3.6 (para el Ejemplo 70). Condiciones de reacción: 3 h, 100 °C. Rendimiento: 59 % (contenido 50 %). Análisis: HPLC-MS: R_t = 0,49 min (método N), $M+H$ = 265
- 1,1-dióxido de 2-[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,2-tiazolidina 4.8 de 3.19 (para el Ejemplo 71). Condiciones de reacción: 3 h, 100 °C. Rendimiento: 86 % (contenido 50 %). Análisis: HPLC-

MS: R_t = 0,64 min (método N), $M+H$ = 338

- 1-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol 4.9 de 3.7 (para el Ejemplo 74). Condiciones de reacción: 5 h, 100 °C. Rendimiento: 43 % (contenido 38 %). Análisis: HPLC-MS: R_t = 0,54 min (método J), $M+H$ = 265
- 2-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina 4.10 de 3.20 (para el Ejemplo 75). Condiciones de reacción: 2 h, 100 °C. Rendimiento: 99 % (contenido 43 %). Análisis: HPLC-MS: R_t = 0,41 min (método J), $M+H$ = 274
- 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(3,3,3-trifluoropropil)pirazol 4.11 de 3.15 (para el Ejemplo 76). Condiciones de reacción: 4 h, 100 °C. Rendimiento: 29 % (contenido 25 %). Análisis: HPLC-MS: R_t = 0,61 min (método J), $M+H$ = 291
- 1-metil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperidina 4.12 de 3.9 (para el Ejemplo 80). Condiciones de reacción: 4 h, 100 °C. Rendimiento: 84 % (contenido 50 %). Análisis: HPLC-MS: R_t = 0,47 min (método J), $M+H$ = 302
- 2-(4-isopropoxi-3-metoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano 4.13 de 3.22 (para el Ejemplo 81). Condiciones de reacción: 3 h, 100 °C. Rendimiento: 87 % (contenido 40 %). Análisis: HPLC-MS: R_t = 0,75 min (método J), $M+H$ = 293
- 1,1-dióxido de 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,2-tiazolidina 4.14 de 3.24 (para el Ejemplo 33). Condiciones de reacción: 2,5 h, 80 °C, en DMF. Rendimiento: 68 % (contenido 95 %). Análisis: HPLC-MS: R_t = 2,04 min (método K), $M+H$ = 324

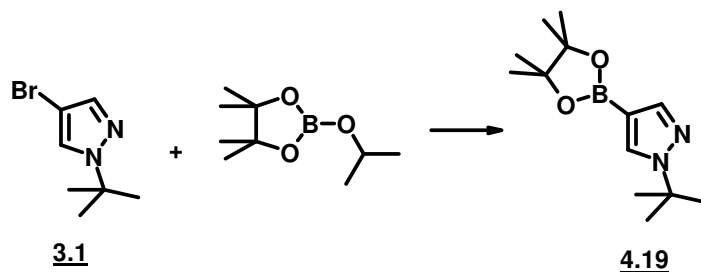
Los siguientes ejemplos se sintetizaron de manera análoga al ejemplo descrito pero usando cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) (0,05 eq.) en lugar de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio(II) como catalizador (véase la descripción anterior):

- 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indazol-3-amina 4.15 de 3.23 (para el Ejemplo 36). Condiciones de reacción: 1 h, 95 °C. Rendimiento: 89 % (contenido 85 %). Análisis: HPLC-MS: R_t = 1,76 min (método K), $M+H$ = 274
- 1-metil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenil]piperazina 4.16 de 3.10 (para el Ejemplo 32). Condiciones de

reacción: 1,5 h, 95 °C. Rendimiento: 61 % (contenido 95 %). Análisis: HPLC-MS: $R_t = 1,66$ min (método K), $M+H = 371$

- 1-(difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol 4.17 de 3.25 (para el Ejemplo 40). Condiciones de reacción: 2,5 h, 95 °C. Rendimiento: 70 % (contenido 95 %). Análisis: HPLC-MS: $R_t = 1,97$ min (método K), $M+H = 245$
- 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenil]morfolina 4.18 de 3.11 (para el Ejemplo 38). Condiciones de reacción: 1 h, 95 °C. Rendimiento: 99 % (contenido 78 %). Análisis: HPLC-MS: $R_t = 2,67$ min (método K), $M+H = 358$

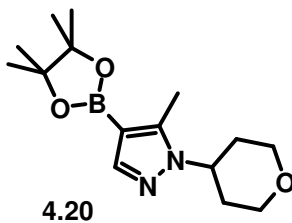
Síntesis de 1-ter-butil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol 4.19
para los Ejemplos 2, 18



A una mezcla agitada de 50 g de 4-bromo-1-ter-butil-pirazol 3.1 en 230 ml de THF se agregaron por goteo 100 ml de solución de N-butil litio 2,5M en hexano en atmósfera de argón por debajo de -60 °C, luego la mezcla se agitó a esta temperatura durante 5 min, antes se agregaron por goteo 52 ml de 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano por debajo de -60 °C. La mezcla de reacción alcanzó temperatura ambiente. La mezcla se enfrió con un baño de hielo, se diluyó con agua y solución amortiguadora acuosa de fosfato y se neutralizó con ácido clorhídrico acuoso 2M. El solvente orgánico se retiró mediante destilación, y el residuo se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera saturada, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 44,26 g de 1-ter-butil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol como un sólido.

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

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

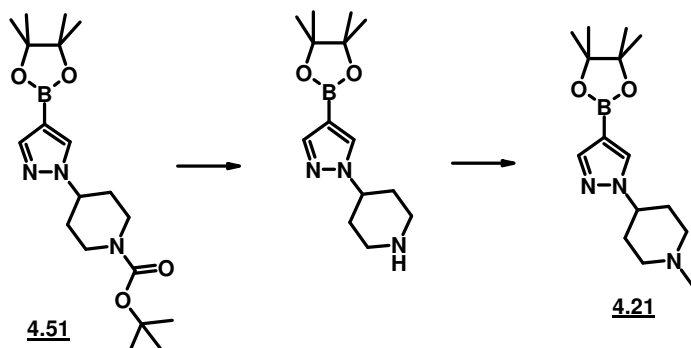


Este intermediario se preparó de 4-bromo-5-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol 3.8 de acuerdo con la preparación de 1-ter-butil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol 4.19.

Rendimiento: 94 % de 4.20

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

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



Una mezcla de 250 mg de ter-butiléster del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]piperidin-1-carboxílico 4.51 y 0,5 ml de ácido trifluoroacético en 2 ml de DCM se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El solvente se retiró mediante destilación, y el residuo se absorbió en 10 ml de DCM, y luego se agregaron 494 μ l de formaldehído (acuoso 37 %). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, antes se agregaron 421 mg de triacetoxiborohidruro de sodio. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se diluyó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 99 mg de 1-metil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-1-il]piperidina 4.21 como un sólido.

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

Los siguientes ácido borónicos, ésteres borónicos y boratos de BF_3 se encuentran disponibles en el comercio:

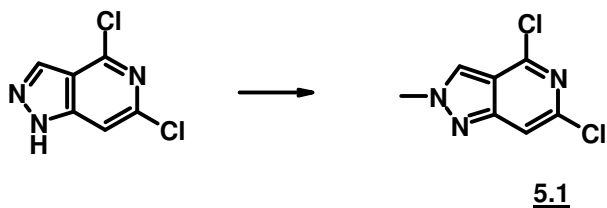
- Ácido (3,4-dimetoxifenil)borónico 4.22 para el Ejemplo 1

- 2-ciclopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina [4.23](#) para el Ejemplo 50
- 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol [4.24](#) para los Ejemplos 8, 73
- Ácido (3,4,5-trimetoxifenil)borónico [4.25](#) para el Ejemplo 52
- 5-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indol-1-carboxilato de ter-butilo [4.26](#) para el Ejemplo 53
- 1-(2-metoxietil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol [4.27](#) para el Ejemplo 57
- 1-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol [4.28](#) para el Ejemplo 58
- Ácido [6-(trifluorometil)-3-piridil]borónico [4.29](#) para los Ejemplos 4, 61
- Ácido (1-metilindazol-5-il)borónico [4.30](#) para el Ejemplo 62
- 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol [4.31](#) para el Ejemplo 63
- 1-tetrahidropiran-4-il-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol [4.32](#) para los Ejemplos 47, 64
- 1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol [4.33](#) para el Ejemplo 65
- 4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]morfolina [4.34](#) para el Ejemplo 66
- 1-metil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]piperazina [4.35](#) para los Ejemplos 26, 67
- 1,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol [4.36](#) para el Ejemplo 68
- 1,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol [4.37](#) para el Ejemplo 69
- Ácido (1-metilindazol-6-il)borónico [4.38](#) para el Ejemplo 72
- 7-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol [4.39](#) para los Ejemplos 48, 77
- 1-ciclopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol [4.40](#) para el Ejemplo 78
- 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de ter-butilo [4.41](#) para los Ejemplos 9, 45, 82

- 5-metil-2-tiofentrifluoroborato de potasio 4.42 para el Ejemplo 54
- 6-metoxi-3-piridiltrifluoroborato de potasio 4.43 para el Ejemplo 59
- 4-(trifluorometil)feniltrifluoroborato de potasio 4.44 para el Ejemplo 60
- 5-fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina 4.45
- Ácido (4-morfolinofenil)borónico 4.46 para el Ejemplo 22
- Ácido (1-metilindazol-5-il)borónico 4.47 para el Ejemplo 28
- 2-isopropoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina 4.48 para el Ejemplo 27
- 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol 4.49 para el Ejemplo 14
- 1-ciclohexil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol 4.50 para el Ejemplo 7
- Ter-butiléster del ácido 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]piperidin-1-carboxílico 4.51 para el Ejemplo 49

4.1.4. Síntesis de heterocíclicos 5 y 10 de los Esquemas 1 y 2

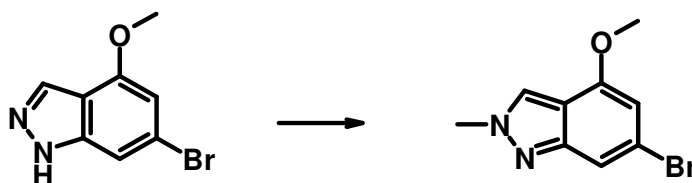
Síntesis de 4,6-dicloro-2-metil-pirazolo[4,3-c]piridina (5.1) para los Ejemplos 1-3, 7– 13, 17, 50- 83



A una mezcla de 9,5 g tetrafluoroborato de trimetiloxonio en 300 ml de DCM se agregaron 10,0 g de 4,6-dicloro-3aH-pirazolo[4,3-c]piridina (disponible en el comercio de Sphinx Scientific Laboratory Corporation) en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron 2,7 g de tetrafluoroborato de trimetil-oxonio y 2,0 ml de etildiisopropilamina (DIPEA) adicionales, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se filtró, y la fase orgánica se concentró al vacío. El material crudo se absorbió en solución acuosa semisaturada de bicarbonato de sodio. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para obtener 8,2 g de 4,6-dicloro-2-metil-pirazolo[4,3-c]piridina 5.1 como un sólido.

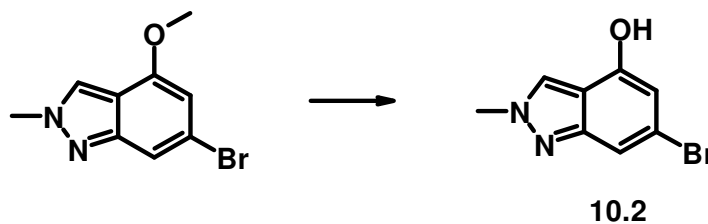
Análisis: HPLC-MS: $R_t = 0,45$ min (método C), $M+H = 202 / 204$

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

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

A una solución de 5,0 g de 6-bromo-4-metoxi-1H-indazol en 50 ml de 1,4-dioxano se agregaron 4,23 g de tetrafluoroborato de trimetiloxonio a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 3 h y se dejó reposar durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para obtener 4,26 g de 6-bromo-4-metoxi-2-metil-indazol como un sólido.

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

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

A una suspensión de 4,26 g de 6-bromo-4-metoxi-2-metil-indazol en 42,6 ml de DCM se agregaron 53,06 ml de solución de tribromuro de boro (1M en DCM) a 0 °C. La mezcla de reacción alcanzó temperatura ambiente y se agitó durante 3 días. Se agregaron 10 ml de solución de tribromuro de boro adicionales (1M en DCM), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La mezcla se vertió en agua. El precipitado se filtró y se trituroó con acetonitrilo para obtener 2,8 g de 6-bromo-2-metil-indazol-4-ol 10.2 como un sólido. El filtrado de acetonitrilo se combinó con la capa de DCM y se concentró al vacío. El residuo se trituroó con acetonitrilo para obtener 1,08 g de 6-bromo-2-metil-indazol-4-ol 10.2 como un sólido. Los dos sólidos se combinaron para obtener 3,88g de 6-bromo-2-metil-indazol-4-ol 10.2 como un sólido.

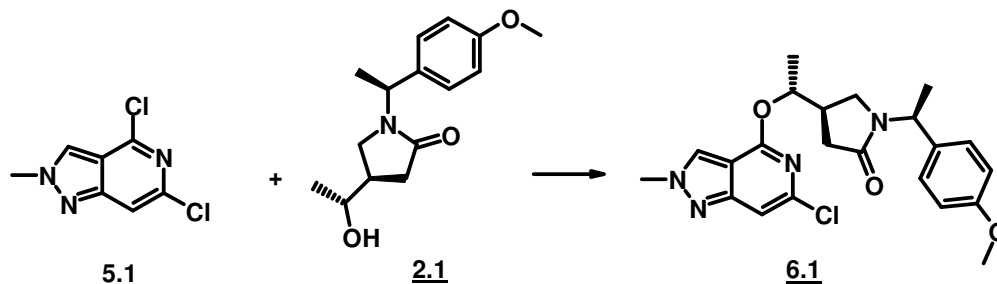
Análisis: HPLC-MS: $R_t = 1,49$ min (método K), $M+H = 227 / 229$

4.2. Síntesis de Intermediarios 6, 7, 8 y 11 de los Esquemas 1 y 2

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

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

[(1S)-1-(4-metoxifenil)etil]pirrolidin-2-ona



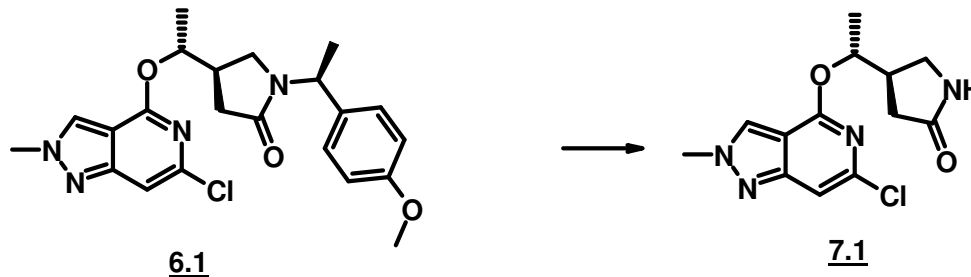
A una mezcla de 20,0 g de 4,6-dicloro-2-metil-pirazolo[4,3-c]piridina **5.1** y 30,1 g de (R)-4-[(R)-1-hidroxietil]-1-[(S)-1-(4-metoxifenil)-etil]-pirrolidin-2-ona **2.1** en 1 l de dioxano se agregaron 4,51 g de NaH en aceite mineral (60 %). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 15 h. El solvente se retiró mediante destilación a 1/3. El residuo se absorbió en DCM y se lavó con solución saturada de cloruro de amonio y agua. Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 44,8 g (88 % por HPLC) de (R)-4-[(R)-1-(6-cloro-2-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-iloxi)-etil]-1-[(S)-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-ona como un sólido.

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

De manera alternativa, **6.1** se puede sintetizar de la siguiente manera:

Una solución de 20,0 g de 4,6-dicloro-2-metil-pirazolo[4,3-c]piridina **5.1** y 25,4 g de (R)-4-[(R)-1-hidroxietil]-1-[(S)-1-(4-metoxifenil)-etil]-pirrolidin-2-ona **2.1** en 250 ml de dioxano se agregó a una suspensión de 9,6 g de NaH en aceite mineral (60 %) en 50 ml de dioxano a 20 °C. La mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 5,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición lenta de 36 ml de HCl 4M en dioxano. La mezcla de reacción se diluyó con 200 ml de acetato de isopropilo y agua (100 ml). Las capas se separaron, y la porción acuosa se extrajo dos veces con 100 ml de acetato de isopropilo. Las porciones orgánicas se analizaron para mostrar 40,78g de (4R)-4-[(1R)-1-(6-cloro-2-metil-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)oxietil]-1-[(1S)-1-(4-metoxifenil)etil]pirrolidin-2-ona en una masa de solución de 796,3g para un 99 % de rendimiento. La purificación de **6.1** se puede realizar mediante la concentración de una solución cruda de acetato de isopropilo de 50 g de **6.1** al vacío a 200 ml, en donde los sólidos se cristalizaron. Se agregaron lentamente 500 ml de heptano a la suspensión a 20 °C, y la mezcla se agitó durante 2 h. Los sólidos se recolectaron mediante filtración, se lavaron con heptano y se secaron a 30 °C; Se aislaron 46,9 g de **6.1** como un sólido beige en 92 % de recuperación.

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

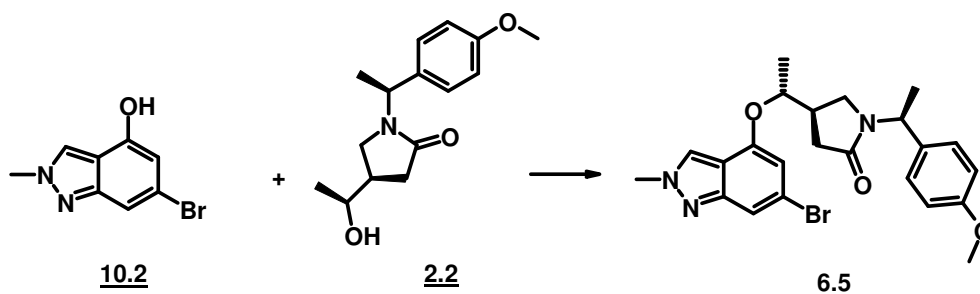


Una mezcla de 1,0 g de (R)-4-[(R)-1-(6-cloro-2-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-iloxi)-etil]-1-[(S)-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-ona 6.1 y 1 ml de anisol en 5 ml de ácido trifluoroacético (TFA) se agitó a 80 °C durante 17 h. El solvente se retiró mediante destilación. El residuo se absorbió en DCM y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío, y el residuo se trituró con dietiléter. El precipitado se filtró y se secó para obtener 0,37 g de (R)-4-[(R)-1-(6-cloro-2-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-iloxi)-etil]-pirrolidin-2-ona 7.1 como un sólido.

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

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

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

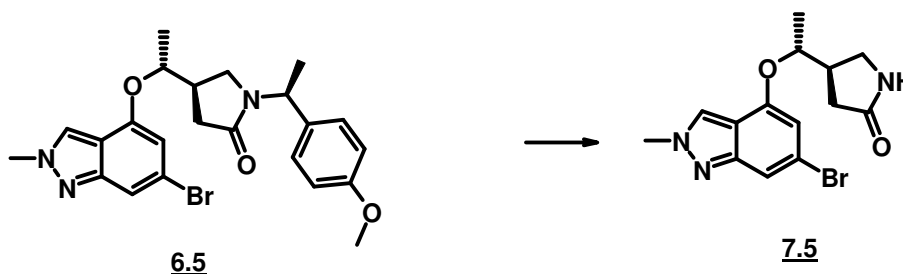


A una mezcla de 1,46 g de 6-bromo-2-metil-indazol-4-ol 10.2, 1,86 g de (R)-4-[(S)-1-hidroxi-etil]-1-[(S)-1-(4-metoxifenil)-etil]-pirrolidin-2-ona 2.2 y 5,06 g de trifenilfosfina en 36,5 ml de THF se agregaron 4,44 g de azodicarboxilato de di-ter-butilo (DBAD) durante 30 min. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El solvente se evaporó, y el residuo se trituró con TBME. El precipitado se filtró y se lavó con TBME. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (heptano/acetato de etilo/metanol) para obtener 2,36 g (54 % por HPLC) de (4R)-4-[(1R)-1-(6-bromo-2-metil-indazol-4-il)oxietil]-1-[(1S)-

1-(4-metoxifenil)etil]pirrolidin-2-ona 6.5 como un sólido.

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

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

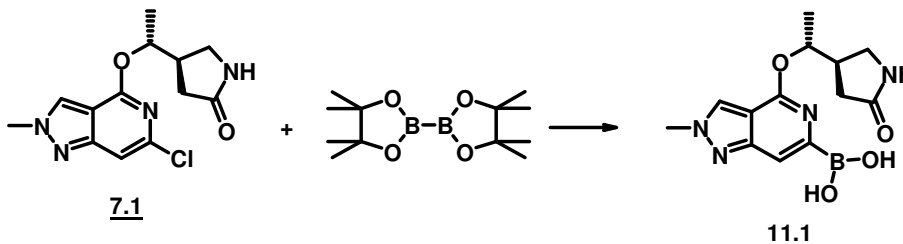


Una mezcla de 583 mg (63 % por HPLC) de (4R)-4-[(1R)-1-(6-bromo-2-metil-indazol-4-il)-oxietil]-1-[(1S)-1-(4-metoxifenil) etil] pirrolidin-2-ona 6.5 en 10 ml de TFA se agitó a 70 °C durante 18 h. El solvente se retiró mediante destilación. El residuo se absorbió en DCM, se vertió en solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo. Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía flash (heptano/acetato de etilo/metanol) para obtener 321 mg (84 % por HPLC) de (4R)-4-[(1R)-1-(6-bromo-2-metil-indazol-4-il)-oxietil] pirrolidin-2-ona 7.5.

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

4.1.6. Síntesis de ácidos borónicos y ésteres borónicos 11 de los Esquemas 1 y 2

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

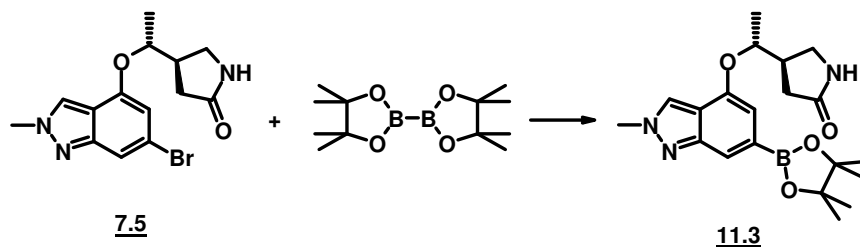


Se suspendieron 400 mg de (R)-4-[(R)-1-(6-cloro-2-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-iloxi)-etil]-pirrolidin-2-ona 7.1, 620 mg de bis-(pinacolato)-diboro, 122 mg de 1,1'-bis(difenilfosfino) ferrocenodichloropaladio(II) y 360 mg de acetato de potasio en 4 ml de dioxano, y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con dioxano, se filtró a través de Celite, se lavó con dioxano, y el solvente se evaporó al vacío para obtener 1,09 g de ácido [2-metil-4-[(1R)-1-[(3R)-5-oxopirrolidin-3-il]etoxi]pirazolo[4,3-c]piridin-6-il]borónico 11.1

il]etoxil]pirazolo[4,3-c] piridin-6-il]borónico (crudo) 11.1 como un aceite, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

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

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

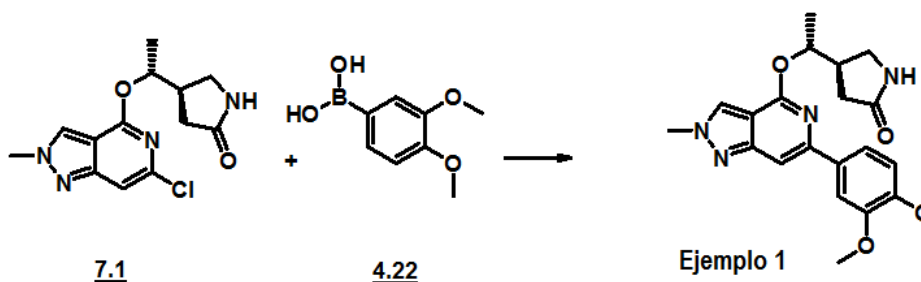


Se suspendieron 500 mg de (4R)-4-[(1R)-1-(6-bromo-2-metil-indazol-4-il)oxietil]pirrolidin-2-ona 7.5, 563 mg de bis-(pinacolato)-diboro, 52 mg de cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) y 435 mg de acetato de potasio en 5 ml de dioxano, y la mezcla resultante se agitó a 95 °C durante 1 h. La mezcla de reacción alcanzó temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (heptano/acetato de etilo/metanol) para obtener 505 mg (78 % por HPLC) de (4R)-4-[(1R)-1-[2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)]indazol-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona 11.3.

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

4.3 Síntesis de los ejemplos de patente de la Fórmula 1

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



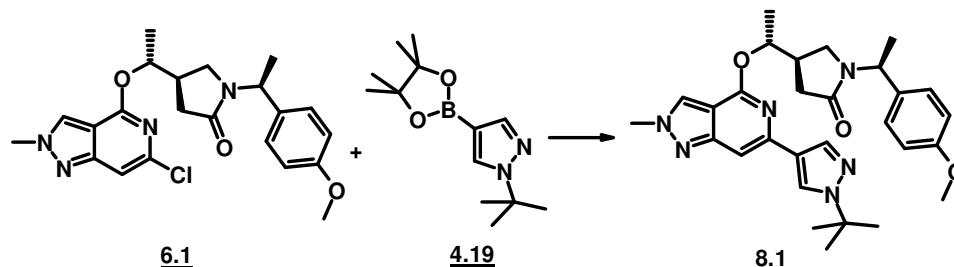
Una mezcla de 150 mg de (4R)-4-[(1R)-1-(6-cloro-2-metil-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)oxietil]pirrolidin-2-ona 7.1, 139 mg de ácido (3,4-dimetoxifenil)borónico 4.22, 17,9 mg de cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) y 764 µl de solución acuosa de carbonato de sodio 2M en 1,7 ml de DMF se agitó a 90 °C durante 20 h. La mezcla de reacción alcanzó temperatura ambiente y se purificó mediante HPLC de fase inversa para

obtener, después de la liofilización, 42 mg del Ejemplo 1.

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

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

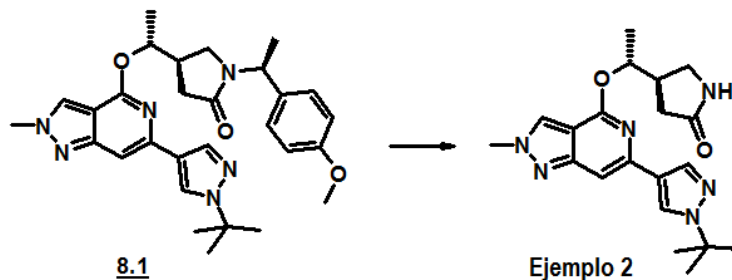
Etapa 1: Síntesis de (4R)-4-[(1R)-1-[6-(1-ter-butilpirazol-4-il)-2-metil-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]oxietil]-1-[(1S)-1-(4-metoxifenil)etil]pirrolidin-2-ona



A una mezcla de 1,0 g de (4R)-4-[(1R)-1-[6-(1-ter-butilpirazol-4-il)-2-metil-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]oxietil]-1-[(1S)-1-(4-metoxifenil)etil]pirrolidin-2-ona 6.1, 790 mg de 1-ter-butil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo) 4.19 y 170 mg de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaldio(II) (complejo con DCM (1:1)) en 6 ml de dioxano se agregaron 5,0 ml de solución acuosa de carbonato de sodio 2M. La mezcla resultante se agitó en un tubo sellado a 140 °C durante 1h. La mezcla de reacción se vertió en DCM. El precipitado se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash (DCM/metanol = 1/0 → 9/1) para obtener 1,0 g (50 % por RMN) de (4R)-4-[(1R)-1-[6-(1-ter-butilpirazol-4-il)-2-metil-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]oxietil]-1-[(1S)-1-(4-metoxifenil)etil]pirrolidin-2-ona 8.1 como un aceite.

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

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



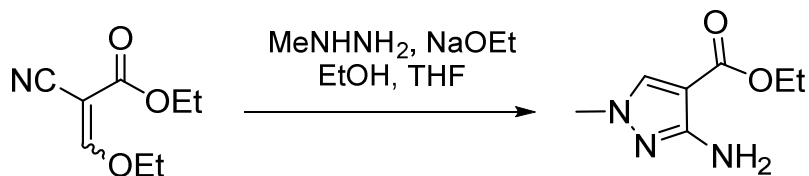
Una mezcla de 3,90 g (36 % por HPLC) de (4R)-4-[(1R)-1-[6-(1-ter-butilpirazol-4-il)-2-metil-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]oxietil]-1-[(1S)-1-(4-metoxifenil)etil]pirrolidin-2-ona 8.1 en 25 ml de TFA se agitó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se purificó

mediante HPLC de fase inversa (SunfireC18, acetonitrilo/agua, TFA y XbridgeC18, acetonitrilo/agua, amoníaco), y las fracciones deseadas se liofilizaron. El residuo se trituro con TBME y una pequeña cantidad de acetona. El solvente se retiró mediante destilación, y el residuo se secó para obtener 410 mg del Ejemplo 2 como un sólido.

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

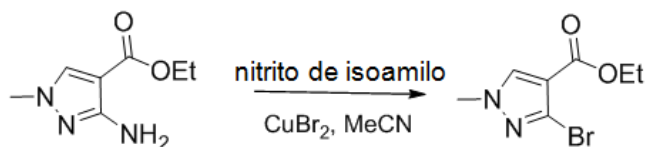
De manera alternativa, **8.1** se puede sintetizar de la siguiente manera:

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



Una solución de 2-ciano-3-etoxiacrilato de etilo (5,0 g, 30 mmol) en THF anhidro (10 ml) se agregó por goteo a una mezcla de etóxido de sodio (4,02 g, 59 mmol) y metilhidrazina (1,36 g, 30 mmol) en etanol absoluto (10 ml) a 0 °C en nitrógeno. Después de estacionar la mezcla durante 90 min, se agregó por goteo una solución de ácido clorhídrico anhidro (3,22 M en CPME, 28 ml, 90 mmol) a la reacción. La reacción luego se concentró al vacío para obtener un sólido, se diluyó con acetato de isopropilo (20 ml) y se concentró para obtener un sólido. La pasta cruda se suspendió en acetato de isopropilo caliente (75 ml) y se filtró en caliente. El filtrado se concentró al vacío a aproximadamente 15 ml, en donde un sólido se cristalizó después de enfriarse a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó mediante la adición por goteo de heptano (30 ml). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se aisló 3-amino-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo mediante filtración, se lavó con heptano y se secó al vacío para obtener 3,7g como un sólido amarillo-naranja en 74 % de rendimiento ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 7.87$ (s, 1H), 5.3 (bs, 2H), 4.15 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

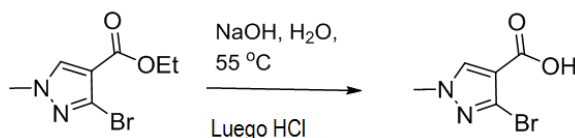
Síntesis de 3-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo



Se cargó por goteo nitrito de isoamilo (420 mg, 3,6 mmol) a una mezcla agitada de 3-amino-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (400 mg, 2,4 mmol) y bromuro de cobre (II) (660 mg, 3,0 mmol) en acetonitrilo anhidro (10 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante una hora; en cuyo momento la reacción se diluyó con

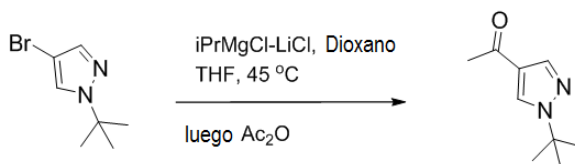
acetato de isopropilo (100 ml). La mezcla se lavó con agua (100 ml) y se concentró para obtener un residuo oleoso. La purificación mediante cromatografía de gel de sílice con metil t-butil éter y hexanos produjo 3-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (350 mg) como un sólido blanco en 64 % de rendimiento. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 7.83 (s, 1H), 4.30 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

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

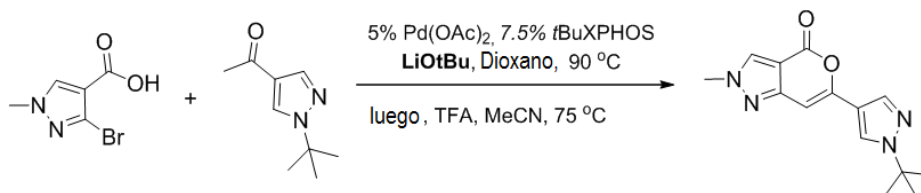


Una solución acuosa de hidróxido de sodio (2 M, 10 ml, 20 mmol) se agregó a una mezcla de 3-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (2.0g, 8,6 mmol) en etanol (20 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a 50 °C durante 1 h; en cuyo momento la reacción se enfrió a temperatura ambiente. Una solución acuosa de ácido clorhídrico (3 M, 6,7 ml, 20 mmol) se agregó por goteo a la reacción para inducir la cristalización. Los sólidos de ácido 3-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico se recolectaron mediante filtración, se lavaron con agua y luego con heptano, y se secaron para obtener 1,4 g como un sólido blanco en 79 % de rendimiento. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 12.59 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 3.85 (s, 3H).

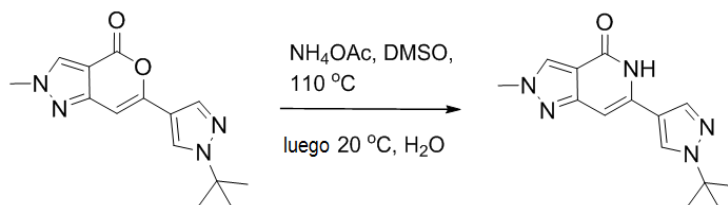
Síntesis de 1-(1-(ter-butil)-1H-pirazol-4-il)etan-1-ona



Se cargó complejo de cloruro de isopropilmagnesio y cloruro de litio (1,3 M en THF, 28,4 ml, 37 mmol) a una solución de 4-bromo-1-(ter-butil)-1H-pirazol (5,0 g, 25 mmol) en THF anhidro (25 ml) en argón a temperatura ambiente. Se cargó dioxano anhidro (3,3 g, 37 mmol) a la reacción, y la reacción se agitó a 45 °C durante 4 h. La mezcla resultante se enfrió a temperatura ambiente y se agregó a una solución anhidra de anhídrido acético (7,5 g, 73 mmol) en THF (25 ml) a -20 °C. La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y concentró para obtener un residuo. La mezcla se disolvió en metil t-butil éter (50 ml) y se lavó con agua (25 ml). La porción orgánica se concentró para obtener 1-(1-(ter-butil)-1H-pirazol-4-il)etan-1-ona cruda como un aceite (7,6 g, 36 % en peso) y 67 % de rendimiento. La cristalización en una mezcla de metil t-butil éter y heptano produjo material analíticamente puro. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 7.96 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.55 (s, 9H).

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

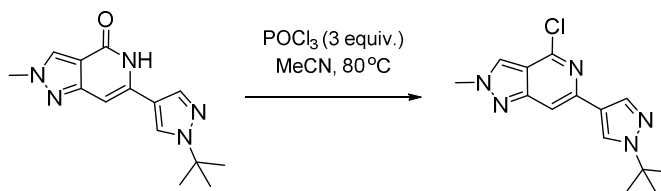
Una mezcla de ter-butoxido de litio (0,970 g, 12 mmol), acetato de paladio (II) (27 mg, 0,12 mmol) y di-ter-butil(2,4,6-trisopropilbifenil-2-il)fosfina (77 mg, 18 mmol) en 1,4 dioxano anhidro y desgasificado (4 ml) en argón se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se calentó a 90 °C y se agitó a esta temperatura durante 5 minutos. Una solución de ácido 3-bromo-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (500 mg, 2,4 mmol) y 1-(1-(ter-butil)-1H-pirazol-4-il)etan-1-ona (490 mg, 2,9 mmol) en 1,4-dioxano anhidro y desgasificado (7 ml) en argón se agregó por goteo a la suspensión a base de catalizadores a 90 °C durante 50 minutos. La reacción se agitó a 90 °C durante 30 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de ácido trifluoroacético (5 ml). La reacción se concentró para obtener un sólido oleoso. La mezcla se suspendió en una mezcla de acetonitrilo (20 ml) y ácido trifluoroacético (20 ml). La mezcla se agitó a 75 °C durante 14 h, luego se concentró para obtener un sólido oleoso. La mezcla se suspendió en acetato de isopropilo (70 ml) y se lavó dos veces con agua (40 ml). La porción orgánica se concentró para obtener un sólido. La purificación mediante cromatografía de gel de sílice con acetato de etilo y hexanos produjo 6-(1-(ter-butil)-1H-pirazol-4-il)-2-metilpirano[4,3-c]pirazol-4(2H)-ona como un sólido naranja (650 mg) en 98 % de rendimiento. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ = 8.06 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 1.60 (s, 9H).

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

Una mezcla de 6-(1-(ter-butil)-1H-pirazol-4-il)-2-metilpirano[4,3-c]pirazol-4(2H)-ona (980 mg, 3,6 mmol) y acetato de amonio (1,11 g, 14 mmol) en DMSO anhidro (4 ml) se agitó a 110 °C durante 4 h; en cuyo momento se agregó acetato de amonio adicional (1,11 g, 3,6 mmol) a la reacción. Después de agitarla durante 4 h más a 110

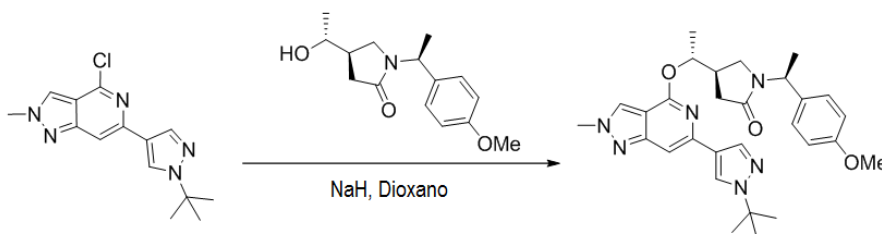
°C, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (20 ml). Los sólidos de 6-(1-(ter-butil)-1H-pirazol-4-il)-2-metil-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona se aislaron mediante filtración, se lavaron con agua y se secaron para obtener 880 mg para un 90 % de rendimiento. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ = 10.59 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.53 (s, 9H).

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



Se cargó oxiclورو de fósforo (V) (848 mg, 5,53 mmol) a la mezcla de 6-(1-(ter-butil)-1H-pirazol-4-il)-2-metil-2,5-dihidro-4H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-ona (500mg, 1,84 mmol) en acetonitrilo anhidro (5 ml) en argón. La reacción se agitó a $75-80^\circ\text{C}$ durante 3 h; en cuyo momento la reacción se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se vertió lentamente en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (45 ml). La mezcla se agitó durante 20 min y se concentró al vacío para retirar el solvente acetonitrilo. La suspensión acuosa resultante se diluyó con acetato de isopropilo (50 ml) y se lavó con agua (2 x 20 ml). La porción orgánica se concentró para obtener un aceite que se solidificó en reposo para obtener 6-(1-(ter-butil)-1H-pirazol-4-il)-4-cloro-2-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridina como un sólido amarillo (690 mg, 73 % en peso) en 92 % de rendimiento. Se obtuvo material analíticamente puro mediante cristalización en n-propanol y heptano. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 8.08 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.20 (s, 3H), 1.62 (s, 9H).

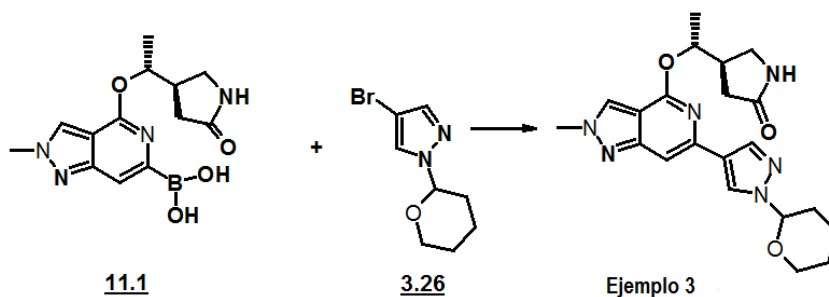
Síntesis de (R)-4-((R)-1-((6-(1-(ter-butil)-1H-pirazol-4-il)-2-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)oxi)etil)-1-((S)-1-(4-metoxifenil)etil)pirrolidin-2-ona (8.1)



Una mezcla de (R)-4-((R)-1-hidroxietil)-1-((S)-1-(4-metoxifenil)etil)pirrolidin-2-ona (173 mg, 0,66 mmol), 6-(1-(ter-butil)-1H-pirazol-4-il)-4-cloro-2-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridina (190 mg, 66 mmol) e hidruro de sodio (60 % en peso, 66 mg, 1,6

mmol) en 1,4 dioxano anhidro (3 ml) se agitó en argón a 50-70 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición lenta de una solución de cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4 dioxano, 0,245 ml, 0,98 mmol). La reacción se diluyó con acetato de isopropilo (20 ml) y agua (20 ml). Las capas se separaron, y la porción acuosa se extrajo dos veces con acetato de isopropilo (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron para obtener un aceite. La purificación mediante cromatografía de gel de sílice con metanol y metil ter-butyl éter produjo (R)-4-((R)-1-((6-(1-(ter-butyl)-1H-pirazol-4-il)-2-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)oxi)etil)-1-((S)-1-(4-metoxifenil)etil)pirrolidin-2-ona (185 mg) como una espuma blanca en 55 % de rendimiento. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.57 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.48 (dddd, *J* = 4.8, 6.1, 6.1, 6.1 Hz, 1H), 5.43 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.47 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.96 (dd, *J* = 5.1, 9.8 Hz, 1H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.66-2.57 (m, 2H), 1.64 (s, 9H), 1.48 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

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



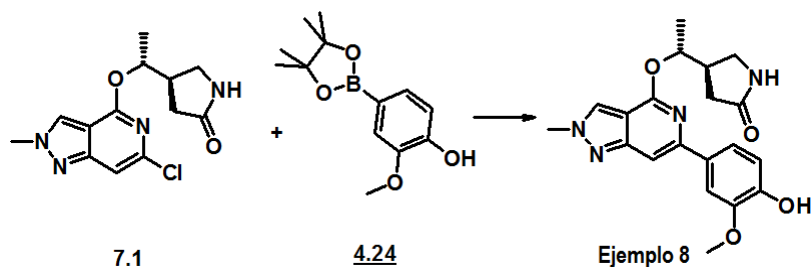
A una mezcla de 50 mg de ácido [2-metil-4-[(1R)-1-[(3R)-5-oxopirrolidin-3-il]etoxi]pirazolo[4,3-c]piridin-6-il]borónico 11.1, 46,2 mg de 4-bromo-1-(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazol 3.26 y 20 mg de paladio-X-phos se agregaron 3 ml de dioxano y 65 µl de solución acuosa de carbonato de sodio 5M. La mezcla resultante se calentó a 110 °C durante 14 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se purificó mediante HPLC de fase inversa. Las fases orgánicas combinadas se liofilizaron para obtener el Ejemplo 3 en 21 mg.

Análisis: HPLC-MS: *R*_t = 0,86 min (método Z1), *M*+*H* = 411

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

Análisis: HPLC-MS: *R*_t = 0,73 min (método Z1), *M*+*H* = 431

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



A una mezcla de 100 mg de (4R)-4-[(1R)-1-(6-cloro-2-metil-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)oxietil]pirrolidin-2-ona 7.1, 110 mg de 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol 4.24 y 37 mg de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloropaladio(II) (complejo con DCM (1:1)) en 1 ml de dioxano y 0,5 ml de metanol se agregaron 400 µl de solución acuosa de carbonato de sodio 2M. La mezcla de reacción se agitó a 140 °C durante 15 min mediante irradiación de microondas. La mezcla de reacción se filtró a través de rpSiO₂, se lavó con metanol y se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener, después de la liofilización, 80 mg (rendimiento: 68 %) del Ejemplo 8 como un sólido.

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

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

Ejemplo	Ácido/éster borónicos o boratos de BF ₃ (correspondiente a la Fórmula 4)	Rendimiento	Análisis
Ejemplo 7 (R)-4-((R)-1-(6-(1-ciclohexil-1H-pirazol-4-il)-2-metil-2H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-iloxi)etil)pirrolidin-2-ona	1-ciclohexil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol <u>4.50</u>	50 mg (47 %)	HPLC-MS: R _t = 0,72 min (método U), M+H = 409
Ejemplo 53 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-2-metil-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	5-met-oxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indol-1-carbox-ilato de ter-butilo <u>4.26</u>	51 mg (51 %)	HPLC-MS: R _t = 0,64 min (método U), M+H = 406 ¹ H NMR (DMSO, 400 MHz) δ = 1.42 (3H, d), 2.20 – 2.36 (2H, m), 2.75 – 2.89 (1H, m), 3.12 (dd, 1H), 3.40(1H, t), 3.82 (3H,s), 4.12 (3H,s), 5.58-5.68 (1H,m), 6.79 (1H,d), 7.32 (1H, d), 7.41 (1H,s), 7.53 (1H, s), 7.80 (1H,s), 7.96 (1H, s), 8.42 (s, 1H), 11.2 (1H,s).
Ejemplo 54 (4R)-4-[(1R)-1-[2-metil-6-(5-metil-2-tienil)pirazolo-[4,3-c]piridin-4-	5-metil-2-tiofen-tri-fluoroborato de potasio <u>4.42</u>	36 mg (67 %)	HPLC-MS: R _t = 0,68 min (método V),

il]oxietil]-pirrolidin-2-ona			M+H = 357
Ejemplo 55 (4R)-4-[(1R)-1-[2-metil-6-(3-metil-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepin-7-il)pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]oxietil]-pirrolidin-2-ona	3-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3-benzazepina <u>4.3</u>	29 mg (46 %)	HPLC-MS: R _t = 0,62 min (método V), M+H = 420
Ejemplo 56 N,N,1-trimetil-6-[2-metil-4-[(1R)-1-[(3R)-5-oxopirrolidin-3-il]etoxi]pirazolo[4,3-c]piridin-6-il]indol-2-carboxamida	N,N,1-trimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indol-2-carboxamida <u>4.6</u>	34 mg (49 %)	HPLC-MS: R _t = 0,59 min (método V), M+H = 461
Ejemplo 59 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(6-metoxi-3-piridil)-2-metil-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]oxietil]-pirrolidin-2-ona	6-metoxi-3-piridil-trifluoroborato de potasio <u>4.44</u>	37 mg (66 %)	HPLC-MS: R _t = 0,57 min (método V), M+H = 368
Ejemplo 60 (4R)-4-[(1R)-1-[2-metil-6-[4-(trifluorometil)fenil]-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]-oxietil]pirrolidin-2-ona	4-(trifluorometil)feniltrifluoroborato de potasio <u>4.44</u>	19 mg (31 %)	HPLC-MS: R _t = 0,75 min (método V), M+H = 405
Ejemplo 64 (4R)-4-[(1R)-1-[2-metil-6-(1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-il)pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]oxietil]-pirrolidin-2-ona	1-tetrahidropiran-4-il-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol <u>4.32</u>	48 mg (76 %)	HPLC-MS: R _t = 0,57 min (método W), M+H = 411
Ejemplo 65 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(1-isopropilpirazol-4-il)-2-metil-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]-oxietil]pirrolidin-2-ona	1-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol <u>4.33</u>	31 mg (55 %)	HPLC-MS: R _t = 0,61 min (método W), M+H = 369 ¹ H NMR (DMSO, 400 MHz) δ = 1.35 (3H, d), 1.46 (6H, d), 2.20 – 2.32 (2H, m), 2.72 – 2.83 (1H, m), 3.12 (m, 1H), 3.38 (1H, t), 4.10 (3H, s), 4.48-4.59 (1H, m), 5.50-5.60 (1H, m), 7.30 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.41 (s, 1H).
Ejemplo 66 (4R)-4-[(1R)-1-[2-metil-6-(6-morfolino-3-piridil)-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]-morfolina <u>4.34</u>	49 mg (76 %)	HPLC-MS: R _t = 0,46 min (método W), M+H = 423
Ejemplo 67 (4R)-4-[(1R)-1-[2-metil-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	1-metil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-piperazina <u>4.35</u>	20 mg (24 %)	HPLC-MS: R _t = 0,46 min (método W), M+H = 435
Ejemplo 68 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(1,3-dimetilpirazol-4-il)-2-metil-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	1,3-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol <u>4.36</u>	36 mg (67 %)	HPLC-MS: R _t = 0,52 min (método W), M+H = 355
Ejemplo 69	1,5-dimetil-4-(4,4,5,5-	39 mg	HPLC-MS:

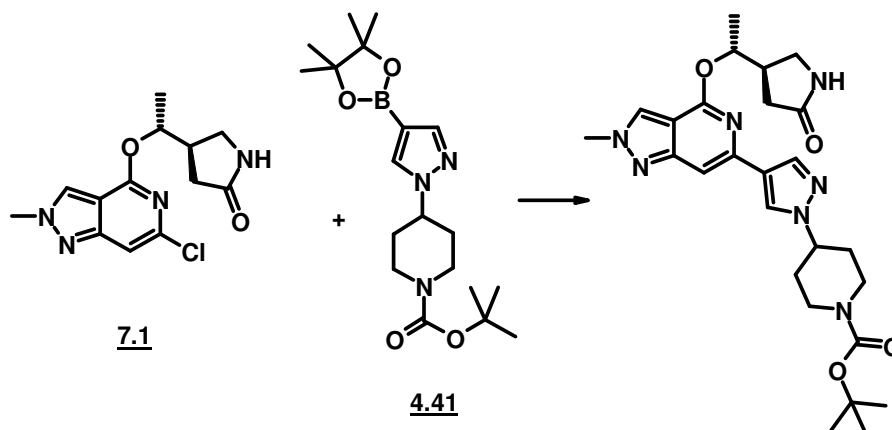
(4R)-4-[(1R)-1-[6-(1,5-dimet-ilpirazol-4-il)-2-metil-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol <u>4.37</u>	(72 %)	R _t = 0,52 min (método W), M+H = 355
Ejemplo 70 (4R)-4-[(1R)-1-[2-metil-6-[1-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]pirazol-4-il]pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	1-[(3S)-tetrahidrofuran-3-il]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol <u>4.7</u>	14 mg (23 %)	HPLC-MS: R _t = 0,55 min (método W), M+H = 397
Ejemplo 71 (4R)-4-[(1R)-1-[6-[4-(1,1-dioxo-1,2-tiazolidin-2-il)-3-metil-fenil]-2-metil-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	1,1-dióxido de 2-[2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,2-tiazolidina <u>4.8</u>	42 mg (58 %)	HPLC-MS: R _t = 0,66 min (método W), M+H = 470
Ejemplo 72 (4R)-4-[(1R)-1-[2-metil-6-(1-metilindazol-6-il)pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	Ácido (1-metilindazol-6-il)borónico <u>4.38</u>	34 mg (57 %)	HPLC-MS: R _t = 0,67 min (método W), M+H = 391
Ejemplo 74 (4R)-4-[(1R)-1-[2-metil-6-[1-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]pirazol-4-il]pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	1-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol <u>4.9</u>	13 mg (25 %)	HPLC-MS: R _t = 0,47 min (método V), M+H = 397
Ejemplo 75 (4R)-4-[(1R)-1-[2-metil-6-(2-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-7-il)pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	2-metil-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina <u>4.10</u>	18 mg (23 %)	HPLC-MS: R _t = 0,61 min (método V), M+H = 406
Ejemplo 76 (4R)-4-[(1R)-1-[2-metil-6-[1-(3,3,3-trifluoropropil)-pirazol-4-il]pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-(3,3,3-trifluoropropil)pirazol <u>4.11</u>	17 mg (25 %)	HPLC-MS: R _t = 0,44 min (método X), M+H = 423
Ejemplo 77 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(7-cloro-1H-indol-2-il)-2-metil-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-on	7-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol <u>4.39</u>	27 mg (32 %)	HPLC-MS: R _t = 0,59 min (método X), M+H = 410
Ejemplo 78 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(1-ciclopropilpirazol-4-il)-2-metil-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	1-ciclopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol <u>4.40</u>	40 mg (51 %)	HPLC-MS: R _t = 0,40 min (método X), M+H = 367
Ejemplo 79 (4R)-4-[(1R)-1-[2-metil-6-(3-metil-1-tetrahidropiran-4-il-pirazol-4-il)pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	5-metil-1-tetrahidropiran-4-il-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol <u>4.20</u>	26 mg (28 %)	HPLC-MS: R _t = 0,39 min (método Y), M+H = 425
Ejemplo 80 (4R)-4-[(1R)-1-[2-metil-6-[4-(1-metil-4-piperidil)-fenil]pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	1-metil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-piperidina <u>4.12</u>	24 mg (32 %)	HPLC-MS: R _t = 0,50 min (método Y), M+H = 434
Ejemplo 81 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(4-isopropoxi-3-metoxi-fenil)-2-metil-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	2-(4-isopropoxi-3-metoxi-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano <u>4.13</u>	35 mg (35 %)	HPLC-MS: R _t = 0,51 min (método Y), M+H = 425

Los siguientes ejemplos se sintetizaron de manera análoga al Ejemplo 8 pero usando diferentes solventes de reacción:

Ejemplo	Ácido borónico/éster (correspondiente a la Fórmula 4)	Rendimiento	Análisis
		Solvente	
Ejemplo 11 (4S)-4-[(1R)-1-[2-metil-6-[2-metil-4-[(1R)-1-[(3R)-5-oxopirrolidin-3-il]etoxi]-pirazolo[4,3-c]piridin-6-il]pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona		11 mg (9 %)	HPLC-MS: R _t = 0,463 min (método C) M+H = 519
		dioxano	
Ejemplo 12 1-metil-4-[4-[4-[2-metil-4-[(1R)-1-[(3R)-5-oxopirrolidin-3-il]etoxi]pirazolo[4,3-c]piridin-6-il]pirazol-1-il]-ciclohexil]piperazin-2-ona	trans 1-metil-4-{4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-pirazol-1-il]-ciclohexil}-piper-azin-2-ona <u>4.4</u>	13 mg (10 %)	HPLC-MS: R _t = 0,423 min (método C) M+H = 521
		dioxano	
Ejemplo 62 (4R)-4-[(1R)-1-[2-metil-6-(1-metilindazol-5-il)pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	Ácido (1-metilindazol-5-il)borónico <u>4.30</u>	33 mg (50 %)	HPLC-MS: R _t = 0,55 min (método V), M+H = 391 ¹ H NMR (DMSO, 400 MHz) δ = 1.42 (3H, d), 2.20 – 2.38 (2H, m), 2.75 – 2.88 (1H, m), 3.18 (dd, 1H), 3.40(1H, t), 4.08 (3H,s), 4.13 (3H,s), 5.59-5.68 (1H,m), 7.53 (1H, s), 7.65 (1H,s), 7.70 (1H, d), 7.80 (1H,s), 8.12 (1H, s), 8.16 (1H, d).
		DMA	

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

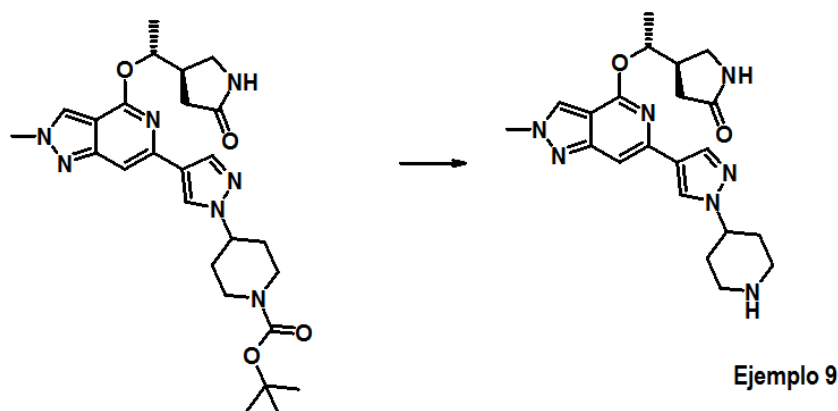
Etapas: Síntesis de 4-[4-[2-metil-4-[(1R)-1-[(3R)-5-oxopirrolidin-3-il]etoxi]pirazolo[4,3-c]piridin-6-il]pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de ter-butilo



A una mezcla de 100 mg de (4R)-4-[(1R)-1-(6-cloro-2-metil-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)oxietil]pirrolidin-2-ona 7.1, 170 mg de 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de ter-butilo 4.41 y 37 mg de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloropaldio(II) (complejo con DCM (1:1)) en 1 ml de dioxano y 0,5 ml de metanol se agregaron 400 µl de solución acuosa de carbonato de sodio 2M. La mezcla de reacción se agitó a 140 °C durante 15 min mediante irradiación de microondas. La mezcla de reacción se filtró a través de rpSiO₂, se lavó con metanol y se purificó mediante HPLC de fase inversa (XbridgeC18, acetonitrilo/agua, amoníaco) para obtener, después de la liofilización, 90 mg (80 % por RMN) de 4-[4-[2-metil-4-[(1R)-1-[(3R)-5-oxopirrolidin-3-il]etoxi]pirazolo-[4,3-c]piridin-6-il]pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de ter-butilo como un sólido.

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

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

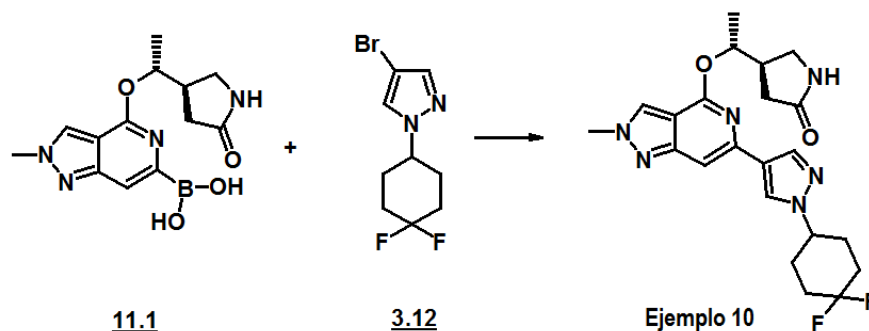


Una solución de 90 mg (80 % por RMN) de 4-[4-[2-metil-4-[(1R)-1-[(3R)-5-oxopirrolidin-3-il]etoxi]pirazolo[4,3-c]piridin-6-il]pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de ter-butilo en 2 ml de TFA se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla de

reacción se purificó mediante HPLC de fase inversa (SunfireC18, acetonitrilo/agua, TFA) para obtener, después de la liofilización, 83 mg del Ejemplo 9 como un sólido.

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

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

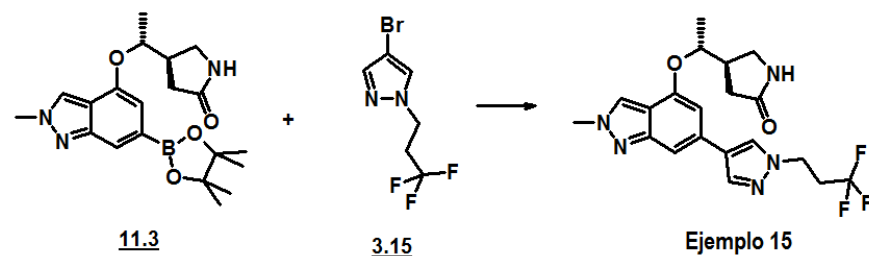


Una mezcla de 100 mg de ácido [2-metil-4-[(1R)-1-[(3R)-5-oxopirrolidin-3-il]etoxi]pirazolo[4,3-c]piridin-6-il]borónico 11.1, 87 mg de 4-bromo-1-(4,4-difluorociclohexil)pirazol 3.12, 27 mg de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaldio(II) (complejo con DCM (1:1)) y 493 μ l de solución acuosa de carbonato de sodio 2M en 2 ml de dioxano se agitó a 120 °C durante 15 min mediante irradiación de microondas. La mezcla de reacción se filtró y se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener, después de la liofilización, 23 mg del Ejemplo 10 como un sólido.

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

^1H NMR (DMSO, 400 MHz) $\delta = 1.38$ (3H, d), 1.58 (9H, s), 2.00 – 2.20 (10H, m), 2.73 – 2.86 (1H, m), 3.11-3.16 (m, 1H), 3.38(1H, t), 4.09 (3H,s), 4.39-4.49 (1H,m), 5.50-5.61 (1H,m), 7.31 (1H, s), 7.50 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.40 (s, 1H).

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



A una mezcla de 100 mg de (4R)-4-[(1R)-1-[2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indazol-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona 11.3, 95 mg de 4-bromo-1-(3,3,3-trifluoro-propil)pirazol 3.15 y 9,1 mg de cloruro de 1,1'- bis(trifenilfosfin)paldio(II) en 1,5 ml de etanol (80 % con tolueno) se agregaron 389 μ l de solución acuosa de

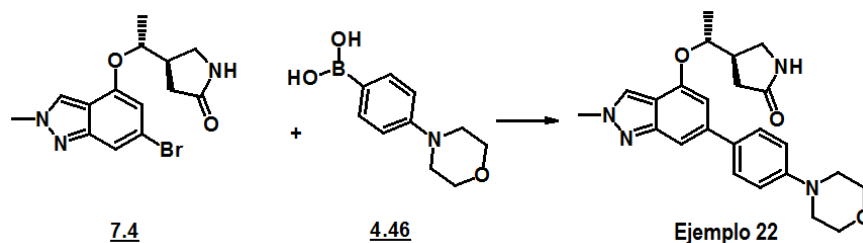
carbonato de sodio 2M. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 1 h mediante irradiación de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash (heptano/acetato de etilo/metanol) y mediante HPLC de fase inversa para obtener 27 mg (rendimiento: 25 %) del Ejemplo 15 como un sólido.

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

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

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

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



A una mezcla de 105 mg (4R)-4-[(1R)-1-(6-bromo-2-metil-indazol-4-il)oxietil]pirrolidin-2-ona 7.4, 96 mg de ácido (4-morfolinofenil)borónico 4.46 y 10,9 mg de cloruro de 1,1'-bis(trifenilfosfin)paladio(II) en 1,58 ml de etanol (80 % con tolueno) se agregaron 466 µl de solución acuosa de carbonato de sodio 2M. La mezcla resultante se agitó a 95 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El

residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash (heptano/acetato de etilo/metanol) y mediante HPLC de fase inversa para obtener 74 mg (rendimiento: 56 %) del Ejemplo 22 como un sólido.

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

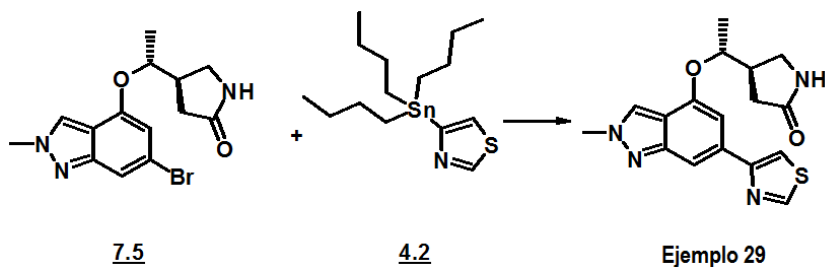
Los siguientes ejemplos se sintetizaron de manera análoga al Ejemplo 22, pero con tiempo de reacción modificado.

Ejemplo	Ácido borónico/éster (correspondiente a la Fórmula 4)	Rendi- miento	Análisis
		Tiempo de reacción	
Ejemplo 14 (4R)-4-[(1R)-1-[2-metil-6-(1-metilpirazol-3-il)indazol-4-il]oxietil]-pirrolidin-2-ona	1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol <u>4.49</u>	49 mg (66 %)	HPLC-MS: R_t = 1,86 min (método R), $M+H$ = 340
		2 h	
Ejemplo 18 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(1-ter-butilpirazol-4-il)-2-metil-indazol-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	1-ter-butil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol <u>4.19</u>	95 mg (80 %)	HPLC-MS: R_t = 2,35 min (método R), $M+H$ = 382 ^1H NMR (DMSO, 500 MHz) δ = 1.28 (3H, d, $J=6.1$ Hz), 1.56 (9H, s), 2.19 – 2.35 (2H, m), 2.74 (1H, h, $J=8.2$ Hz), 3.12 (1H, dd, $J=9.6, 6.8$ Hz), 3.37 (1H, t, $J=9.0$ Hz), 4.08 (3H, s), 4.76 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 6.71 (1H, s), 7.34 (1H, s), 7.57 (1H, s), 7.91 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.29 (1H, s)
		1 h	
Ejemplo 26 (4R)-4-[(1R)-1-[2-metil-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]indazol-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	1-metil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-piperazina <u>4.35</u>	97 mg (72 %)	HPLC-MS: R_t = 1,43 min (método R), $M+H$ = 434
		1,5 h	
Ejemplo 27 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(6-isopropoxi-3-piridil)-2-metil-indazol-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	2-isopropoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina <u>4.48</u>	78 mg (90 %)	HPLC-MS: R_t = 2,5 min (método R), $M+H$ = 395
		1,5 h	

Ejemplo 28 (4R)-4-[(1R)-1-[2-metil-6-(1-metilindazol-5-il)indazol-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	Acido (1-metilindazol-5-il)borónico <u>4.47</u>	67 mg (78 %)	HPLC-MS: R _t = 2,30 min (método R), M+H = 390
		1,5 h	
Ejemplo 32 (4R)-4-[(1R)-1-[2-metil-6-[4-(4-metilpiperazin-1-il)-3-(trifluorometil)fenil]-indazol-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	1-metil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenil]piperazina <u>4.16</u>	75 mg (67 %)	HPLC-MS: R _t = 1,75 min (método R), M+H = 502
		1 h	
Ejemplo 33 1,1-dióxido de 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,2-tiazolidina	1,1-dióxido de 2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil]-1,2-tiazolidina <u>4.14</u>	45 mg (45 %)	HPLC-MS: R _t = 2,25 min (método R), M+H = 455
		1 h	
Ejemplo 36 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(3-amino-1-metil-indazol-5-il)-2-metil-indazol-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indazol-3-amina <u>4.15</u>	66 mg (73 %)	HPLC-MS: R _t = 1,97 min (método R), M+H = 405
		1 h	
Ejemplo 38 (4R)-4-[(1R)-1-[2-metil-6-[4-morfolino-3-(trifluorometil)fenil]indazol-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-(trifluorometil)fenil]morfolina <u>4.18</u>	43 mg (40 %)	HPLC-MS: R _t = 3,11 min (método R), M+H = 489
		1 h	
Ejemplo 40 (4R)-4-[(1R)-1-[6-[1-(difluorometil)pirazol-4-il]-2-metil-indazol-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	1-(difluorometil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol <u>4.17</u>	53 mg (63 %)	HPLC-MS: R _t = 2,16 min (método R), M+H = 376
		1 h	

Ejemplo 47 (4R)-4-[(1R)-1-[2-metil-6-(1-tetrahidropiran-4-ilpirazol-4-il)indazol-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	1-tetrahidropiran-4-il-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol <u>4.32</u>	68 mg (75 %)	HPLC-MS: R_t = 1,95 min (método R), M+H = 410
		1,5 h	^1H NMR (DMSO, 500 MHz) δ = 1.29 (3H, d, J=6.1 Hz), 1.92 – 2.08 (4H, m), 2.18 – 2.35 (2H, m), 2.75 (1H, dt, J=14.9, 7.6 Hz), 3.12 (1H, dd, J=9.5, 6.8 Hz), 3.38 (1H, t, J=9.1 Hz), 3.48 (2H, td, J=11.4, 3.1 Hz), 3.98 (2H, d, J=11.2 Hz), 4.08 (3H, s), 4.40 (1H, tt, J=10.1, 5.1 Hz), 4.74 (1H, p, J=6.0 Hz), 6.69 (1H, s), 7.33 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.94 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.31 (1H, s)
Ejemplo 48 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(7-cloro-1H-indol-2-il)-2-metil-indazol-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	7-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol <u>4.39</u>	65 mg (71 %)	HPLC-MS: R_t = 3,05 min (método R), M+H = 409 / 411
		1 h mediante irradiación de microondas	
Ejemplo 49 (4R)-4-[(1R)-1-[2-metil-6-[1-(1-metil-4-piperidil)-pirazol-4-il]indazol-4-il]-oxietil]pirrolidin-2-ona	1-metil-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-1-il]piperidina <u>4.21</u>	64 mg (68 %)	HPLC-MS: R_t = 1,25 min (método R), M+H = 423
		1 h	

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



Una mezcla de 75 mg de (4R)-4-[(1R)-1-(6-bromo-2-metil-indazol-4-

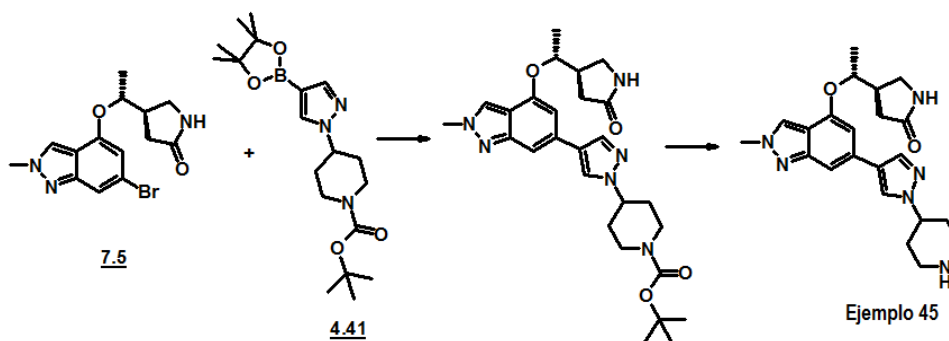
il)oxietil]pirrolidin-2-ona (9.2), 102 µl de tributil(tiazol-4-il)estannano y 7,8 mg de cloruro de 1,1'-bis(trifenilfosfin) paladio(II) en 1,5 ml de dioxano se agitó a 95 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash (heptano/acetato de etilo/metanol) y mediante HPLC de fase inversa para obtener 13 mg (rendimiento: 19 %) del Ejemplo 29 como un sólido.

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

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

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

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

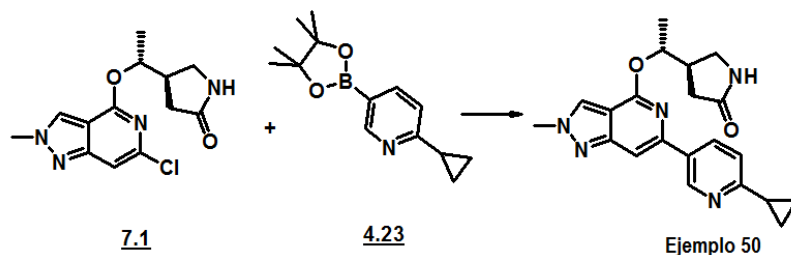


A una mezcla de 125 mg de (4R)-4-[(1R)-1-(6-bromo-2-metil-indazol-4-il)oxietil]pirrolidin-2-ona 7.5, 167 mg de 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol-1-il]piperidin-1-carboxilato de ter-butilo 4.41 y 13 mg de cloruro de 1,1'-bis(trifenilfosfin)paladio(II) en 1,88 ml de etanol (80 % con tolueno) se agregaron 554 µl de solución acuosa de carbonato de sodio 2M. La mezcla resultante se agitó a 95 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash (heptano/acetato de etilo/metanol). El residuo se disolvió

en 2 ml de DCM, se agregaron 500 µl de TFA, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía flash (DCM/metanol/amoníaco) y mediante elución a través de una columna SCX (Biotage SCX-3) y, posteriormente, HPLC de fase inversa para obtener 92 mg (rendimiento: 61 %) del Ejemplo 45 como un sólido.

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

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



A una mezcla de 50 mg de (4R)-4-[(1R)-1-(6-cloro-2-metil-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il)oxietil]pirrolidin-2-ona 7.1, 94 mg de 2-ciclopropil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina 4.23 y 20 mg de cloruro de 1,1'-bis(trifenilfosfin)paladio(II) en 1 ml de DMA se agregaron 400 µl de solución acuosa de carbonato de sodio 2M. La mezcla de reacción se agitó a 130 °C durante 25 min mediante irradiación de microondas. La mezcla de reacción se filtró a través de $rpSiO_2$, se lavó con metanol y se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener, después de la liofilización, 22 mg (rendimiento: 37 %) del Ejemplo 50 como un sólido.

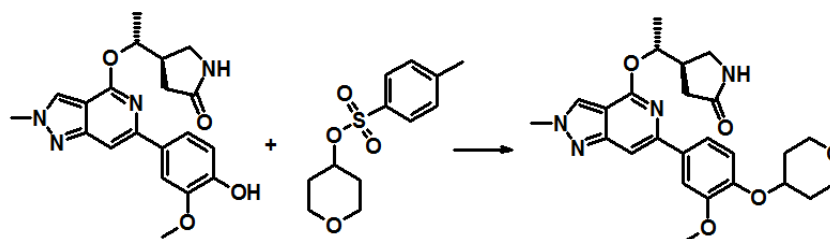
Análisis: HPLC-MS: R_t = 0,69 min (método U), $M+H$ = 378

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

Ejemplo	Ácido borónico/éster (correspondiente a la Fórmula 4)	Rendimiento	Análisis
Ejemplo 2 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(1-ter-butilpirazol-4-il)-2-metil-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	1-ter-butil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol <u>4.19</u>	1,11 g (54 %)	HPLC-MS: R_t = 0,50 min (método C), $M+H$ = 383 ^1H NMR (DMSO, 400 MHz) δ = 1.38 (3H, d), 1.58 (9H, s), 2.20–2.34 (2H, m), 2.73–2.85 (1H, m), 3.11–3.19 (m, 1H), 3.38(1H, t), 4.10 (3H,s), 5.50–5.60 (1H, m), 7.33 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.41 (s, 1H).

Ejemplo 51 (4R)-4-[(1R)-1-[6-[6-(difluorometil)-3-piridil]-2-metil-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	2-difluorometil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-piridina <u>4.5</u>	24 mg (40 %)	HPLC-MS: R_t = 0,65 min (método U), M+H = 388
Ejemplo 52 (4R)-4-[(1R)-1-[2-metil-6-(3,4,5-trimetoxifenil)-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	Ácido (3,4,5-trimetoxi-fenil)borónico <u>4.25</u>	35 mg (54 %)	HPLC-MS: R_t = 0,67 min (método W), M+H = 427
Ejemplo 57 (4R)-4-[(1R)-1-[6-[1-(2-metoxietil)pirazol-4-il]-2-metil-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	1-(2-metoxi-etil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol <u>4.27</u>	36 mg (62 %)	HPLC-MS: R_t = 0,53 min (método W), M+H = 385
Ejemplo 58 (4R)-4-[(1R)-1-[6-(1-etilpirazol-4-il)-2-metil-pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	1-etil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol <u>4.28</u>	31 mg (45 %)	HPLC-MS: R_t = 0,48 min (método V), M+H = 355
Ejemplo 61 (4R)-4-[(1R)-1-[2-metil-6-[6-(trifluorometil)-3-piridil]pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	Ácido [6-(trifluorometil)-3-piridil]borónico <u>4.29</u>	15 mg (23 %)	HPLC-MS: R_t = 0,65 min (método V), M+H = 406
Ejemplo 63 (4R)-4-[(1R)-1-[2-metil-6-(1-metilpirazol-4-il)pirazolo[4,3-c]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona	1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol <u>4.31</u>	26 mg (50 %)	HPLC-MS: R_t = 0,44 min (método V), M+H = 341

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



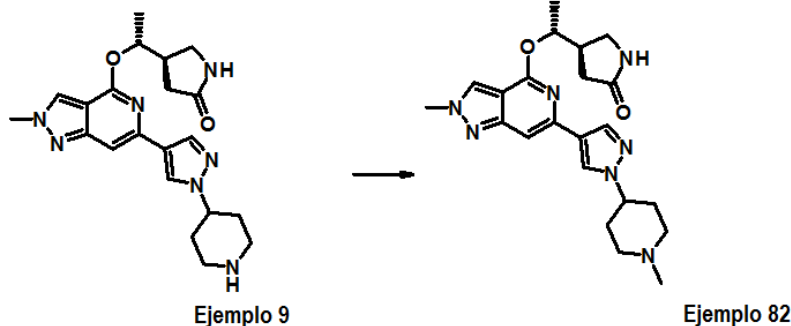
Ejemplo 8

Ejemplo 73

Una mezcla de 68 mg del Ejemplo 8, 59 mg de 4-metilbencensulfonato de tetrahidropiran-4-ilo y 39 mg de carbonato de potasio en 2 ml de DMF se agitaron a 80 °C durante 3 h y a 100 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener, después de la liofilización, 37 mg del Ejemplo 73 como un sólido.

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

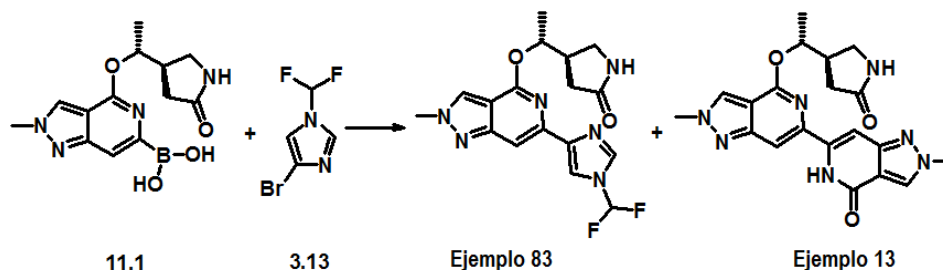
Síntesis de (4R)-4-[(1R)-1-[2-metil-6-[1-(1-metil-4-piperidil)pirazol-4-il]pirazolo [4,3-c]piridin-4-il]oxietil]pirrolidin-2-ona (Ejemplo 82)



A una mezcla de 68 mg del Ejemplo 9 y 31 mg de acetato de sodio en 3 ml de DCM y 0,5 ml de metanol, se agregaron 17 μ l de formaldehído (acuoso 37 %). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, antes de que se agregaran 46 mg de triacetoxiborohidruro de sodio. La mezcla de reacción se agitó durante 1,75 h antes de inactivarse con agua. El solvente orgánico se retiró mediante destilación. El residuo resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener, después de la liofilización, 64 mg del Ejemplo 82 como un sólido.

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

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



A una mezcla de 300 mg de ácido [2-metil-4-[(1R)-1-[(3R)-5-oxopirrolidin-3-il]etoxi]pirazolo[4,3-c]piridin-6-il]borónico (crudo) 11.1, 60 mg de 4-bromo-1-(difluorometil)imidazol y 41 mg de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodichloro paladio(II) (complejo con DCM (1:1)) en 2 ml de dioxano y 0,5 ml de metanol se agregaron 670 μ l de solución acuosa de carbonato de sodio 2M. La mezcla de reacción se agitó a 140 °C durante 15 min mediante irradiación de microondas. La mezcla de reacción se filtró a través de Agilent PL-Thiol MP-SPE, se lavó con metanol y se purificó mediante

HPLC de fase inversa para obtener, después de la liofilización, 9 mg del Ejemplo 83 y 4 mg del Ejemplo 13 como sólidos.

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

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

4.5 Métodos analíticos

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

4.5.1 Métodos cromatográficos (métodos HPLC-MS)

Método A

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

Método B:

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

Método C:

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

Método D:

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

Método E:

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

Método F:

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

Método G:

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

Eluyente B: Acetonitrilo

Tiempo [min]	%A	%B	Velocidad de flujo [ml/min]
0,00	80	20	1,50
5,00	20	80	1,50
8,00	20	80	1,50

La fase estacionaria que se usó fue Inertsil C8-3 (GL Sciences), 5 µm;
dimensión: 100 x 4,0 mm,

(temperatura de columna: constante a 30 °C). Detección UV 220 nm.

Método H:

P01-2966-FF

Eluyente A: Hexano

Eluyente B: 2-propanol

Tiempo [min]	%A	%B	Velocidad de flujo [ml/min]
00,00	90	10	1,0
20,00	90	10	1,0

La fase estacionaria que se usó fue Chiralpak AD-H (Daicel), 5 µm; dimensión: 150 x 4,6 mm,

(temperatura de columna: constante a 10°C). Detección DAD 225 nm.

Método I:

Eluyente A: Hexano

Eluyente B: 2-propanol

Tiempo [min]	%A	%B	Velocidad de flujo [ml/min]
00,00	90	10	1,0
25,00	90	10	1,0

La fase estacionaria que se usó fue Chiralpak AD-H (Daicel), 5 µm; dimensión: 150 x 4,6 mm,

(temperatura de columna: constante a 10°C).

Detección DAD 225 nm.

Método J:

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

Método K:

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

Velocidad de flujo: 1 ml/min

Solvente A: 0,1 % de ácido fórmico / agua

Solvente B: 0,1 % de ácido fórmico / acetonitrilo

Volumen de inyección: 3 µl

Temperatura de la columna: 40 °C

Longitud de onda de detección UV: 215nm

Eluyente: 0 a 2,5 minutos, gradiente constante de 95 % de solvente A + 5 % de

solvente B a 100 % de solvente B; 2,5 a 2,7 minutos, 100 % de solvente B; 2,71 a 3,0 minutos, 95 % de solvente A + 5 % de solvente B.

Detección por MS mediante el uso de Waters LCT Premier, QToF micro, ZQ o Shimadzu LCMS2010EV

Detección de UV mediante el uso de matriz de fotodiodos Waters 2996, matriz de fotodiodos Waters 2998, Waters 2487 UV o Shimadzu SPD-M20A PDA

Método L:

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

Método M:

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

Velocidad de flujo: 1 ml/min

Solvente A: 0,1 % de ácido fórmico / agua

Solvente B: 0,1 % de ácido fórmico / acetonitrilo

Volumen de inyección: 3 µl

Temperatura de la columna: 40 °C

Longitud de onda de detección UV: 215nm

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

Detección por MS mediante el uso de Waters LCT Premier, QToF micro, ZQ o Shimadzu LCMS2010EV

Detección de UV mediante el uso de matriz de fotodiodos Waters 2996, matriz de fotodiodos Waters 2998, Waters 2487 UV o Shimadzu SPD-M20A PDA

Método N:

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

Método O:

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

Método P:

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

Velocidad de flujo: 1 ml/min

Solvente A: 0,1% de ácido fórmico / agua

Solvente B: 0,1% de ácido fórmico / acetonitrilo

Volumen de inyección: 3 μ l

Temperatura de la columna: 40 °C

Longitud de onda de detección UV: 215nm

Eluyente: 0 a 1.5 minutos, gradiente constante de 95 % de solvente A + 5 % de solvente B a 100 % de solvente B; 1,5 a 1,6 minutos, 100 % de solvente B; 1,60 a 1,61 minutos, gradiente constante de 100 % de solvente B a 95 % de solvente A + 5 % de solvente B; 1,61 a 2,00 minutos, 95 % de solvente A + 5 % de solvente B.

Detección por MS mediante el uso de Waters LCT Premier, QToF micro, ZQ o Shimadzu LCMS2010EV

Detección de UV mediante el uso de matriz de fotodiodos Waters 2996, matriz de fotodiodos Waters 2998, Waters 2487 UV o Shimadzu SPD-M20A PDA

Método Q:

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

Velocidad de flujo: 0,6ml/min

Solvente A: 0,1 % de ácido fórmico en agua

Solvente B: 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo

Volumen de inyección: 5 μ l

Temperatura de la columna: 35 °C

Longitud de onda de detección UV: Espectros λ max (con escaneo en la región de 200-400nm)

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

Detección por MS mediante el uso de Waters 3100, detector SQ, ES modos + ve y –ve (voltaje de cono: 30V, voltaje del capilar 3,0 KV)

Detección de UV mediante el uso de matriz de fotodiodos Waters 2996

Método R:

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

Velocidad de flujo: 0,6 ml/min

Solvente A: 0,1 % de ácido fórmico / agua

Solvente B: 0,1 % de ácido fórmico / acetonitrilo

Volumen de inyección: 3 µl

Temperatura de la columna: 40 °C

Longitud de onda de detección UV: 215 nm

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

Detección por MS mediante el uso de Waters SQD

Detección de UV mediante el uso de matriz de fotodiodos Waters Acquity

Método S:

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

Método T:

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

Velocidad de flujo: 0,5 ml/min

Solvente A: 2 mM de bicarbonato de amonio modificado a pH 10 con hidróxido de amonio / agua

Solvente B: Acetonitrilo

Volumen de inyección: 3 µl

Temperatura de la columna: 40 °C

Longitud de onda de detección UV: 215 nm

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

Método U:

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

Método V:

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

Método W:

Columna:		Sunfire C18_3,0x30 mm, 2,5 µm		
Productor de columna:		Waters		
Descripción:				
Gradiente/Solvente Tiempo [min]	% de Sol [H ₂ O, 0,1 % de TFA]	% de Sol [Acetonitrilo]	Flujo [ml/min]	Temp [°C]
0,0	98,0	2,0	2,0	60,0
1,2	0,0	100,0	2,0	60,0
1,4	0,0	100,0	2,0	60,0

Método X:

Columna:		Sunfire C18_ 2,1x50 mm, 2,5 µm		
Productor de columna:		Waters		
Descripción:				
Gradiente/Solvente Tiempo [min]	% de Sol [H ₂ O, 0,1 % de TFA]	% de Sol [Acetonitrilo, 0,08 % de TFA]	Flujo [ml/min]	Temp [°C]
0,0	95,0	5,0	1,5	60,0
0,75	0,0	100,0	1,5	60,0
0,85	0,0	100,0	1,5	60,0

Método Y:

Descripción del dispositivo:		Waters Acquity con 3100 MS		
Columna:		XBridge BEH C18_ 3,0 x 30 mm, 1,7 µm		
Productor de columna:		Waters		
Descripción:				
Gradiente/Solvente Tiempo [min]	% Sol [H ₂ O, 0,1% de NH ₄ OH]	% de Sol [Acetonitrilo]	Flujo [ml/min]	Temp [°C]
0,0	95,0	5,0	1,5	60,0
0,7	0,1	99,9	1,5	60,0
0,8	0,1	99,9	1,5	60,0
0,81	95,0	5,0	1,5	60,0
1,1	95,0	5,0	1,5	60,0

Método Z:

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

Velocidad de flujo: 0,6 ml/min

Solvente A: 0,1 % de ácido fórmico / agua

Solvente B: 0,1 % de ácido fórmico / acetonitrilo

Volumen de inyección: 3 µl

Temperatura de la columna: 40 °C

Longitud de onda de detección UV: 215 nm

Eluyente: 0 a 5 minutos, gradiente constante de 95 % de solvente A + 5 % de solvente B a 100 % de solvente B; 5 a 5,4 minutos, 100 % de solvente B; 5,4 a 5,42 minutos, gradiente constante de 100 % de solvente B a 95 % de solvente A + 5 % de solvente B; 5,42 a 7,00 minutos, 95 % de solvente A + 5 % de solvente B.

Detección por MS mediante el uso de Waters LCT Premier, QToF micro, ZQ o Shimadzu LCMS2010EV

Detección de UV mediante el uso de matriz de fotodiodos Waters 2996, matriz de fotodiodos Waters 2998, Waters 2487 UV o Shimadzu SPD-M20A PDA

Método Z1:

Nombre del método:				
Columna:			Sunfire, 3 x 30 mm, 2.5 µm	
Proveedor de la columna:			Waters	
Gradiente/Solvente	% de Sol	% de Sol	Flujo [ml/min]	Temp [°C]
Tiempo [min]	[H ₂ O, 0,1 % de TFA]	[Acetonitrilo]		
0,00	97	3	2,2	60
0,20	97	3	2,2	60
1,20	0	100	2,2	60
1,25	0	100	3	60
1,40	0	100	3	60

4.5.2 Espectroscopía de RMN

Configuración del Bruker DRX 500 MHz NMR

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

Equipado con:

- Imán Instrumentos Oxford de 11.74 Tesla (frecuencia de resonancia protónica de 500 MHz)
- Controlador de temperatura B-VT 3000
- Accesorio de espectroscopía GRASP de gradiente II para la adquisición rápida de secuencias de pulso 2D
- Interruptor de bloqueo de deuterio para la compensación de gradiente
- Sonda para resonancia doble de geometría inversa de banda ancha de 5 mm con ajuste y balanceo automatizados (BBI ATMA). Permite la observación de ¹H con pulsación/desacoplamiento del núcleo en el rango de frecuencia ¹⁵N y ³¹P con bloqueo de ²H y bobinas de gradiente z revestidas.

Configuración del Bruker DPX 400MHz NMR

Consola de espectrómetro de RMN digital de 2 canales de un compartimento de alto rendimiento Bruker 400 MHz y estación de trabajo *host* Windows XP que ejecuta XwinNMR versión 3.5.

Equipado con:

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

Configuración del Bruker 500 MHz NMR

Espectrómetro de RMN digital de alta resolución, consola one bay de 2 canales y estación de trabajo host Linux que ejecuta Topspin versión 2.1 PL6.

Equipado con:

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

Configuración del Bruker DPX 400 MHz NMR

Espectrómetro de RMN digital de alta resolución, consola microbay de 2 canales y estación de trabajo host Linux que ejecuta Topspin versión 2.1 PL6.

Equipado con:

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

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

5. EJEMPLOS

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

AURB fosforila Ser10 y Ser28 en histona H3, un evento clave en la mitosis y la proliferación celular. Por lo tanto, la inhibición de AURB tiene el potencial de bloquear la proliferación celular, y podría comprometer tejidos que exhiben un alto recambio celular, tal como el intestino o la médula ósea. Por lo tanto, es conveniente evitar la

inhibición paralela de AURB de un inhibidor eficaz de SYK para mejorar el perfil de seguridad clínica total del compuesto. En consecuencia, todos los compuestos de ejemplo muestran valores IC_{50} con respecto a la inhibición de Aurora B de más de 1 μM , preferentemente, más de 6 μM , con mayor preferencia, más de 10 μM , con mayor preferencia, más de 30 μM , con mayor preferencia, más de 45 μM , con particular preferencia, más de 50 μM . Las relaciones de $AURB-IC_{50}/SYK-IC_{50}$ de todos los compuestos de ejemplo son, preferentemente, de más de 30, con mayor preferencia, más de 100.

FLT-3 es un receptor de la tirosina quinasa. Cuando un ligando FLT-3 se fija al receptor, la actividad intrínseca de la tirosina quinasa del receptor se activa, lo que a su vez fosforila y activa las moléculas de transducción de señal (tales como, SHC), que a su vez propagan la señal en la célula. La señalización a través de FLT-3 cumple una función en la supervivencia, la proliferación y la diferenciación celular, y es importante para el desarrollo linfocítico (linfocitos B y T). Por lo tanto, se pretende evitar la inhibición paralela de FLT-3 de un inhibidor eficaz de SYK para mejorar el perfil de seguridad clínica total del compuesto. En consecuencia, todos los compuestos de ejemplo de la presente invención muestran valores IC_{50} con respecto a la inhibición de FLT-3 de más de 0,30 μM , preferentemente, más de 1 μM , con mayor preferencia, más de 10 μM , con particular preferencia, más de 30 μM . Las relaciones de $FLT-3-IC_{50}/SYK-IC_{50}$ de todos los compuestos de ejemplo son, preferentemente, más de 10, con mayor preferencia, más de 30.

La glucogen sintasa quinasa 3 beta (GSK 3 β) es una serina-treonina quinasa dirigida a prolina que es importante en las vías de señalización intracelular TGF- β y Wnt. GSK 3 β facilita una cantidad de vías de señalización intracelular, que incluye la activación del complejo β -catenina. En adultos, GSK 3 β participa en la proliferación celular y el metabolismo energético, mientras que en los neonatos participa en el desarrollo de células neuronales y en la formación del patrón corporal. Por lo tanto, es conveniente evitar la inhibición paralela de GSK3 β de un inhibidor eficaz de SYK para mejorar el perfil de seguridad clínico total del compuesto. En consecuencia, todos los compuestos de ejemplo de la invención muestran valores IC_{50} con respecto a la inhibición de GSK 3 β de más de 1 μM , preferentemente, de más de 10 μM .

Además, es conveniente que un inhibidor de SYK tenga determinada estabilidad microsómica en el hígado humano (correspondiente a $CI < 60\%$ de Q_h ; % de Q_h = porcentaje de flujo sanguíneo hepático). De lo contrario, será difícil alcanzar un nivel de plasma adecuado del inhibidor de SYK en el paciente que se tratará.

Los valores IC_{50} con respecto a la inhibición de SYK, con respecto a la inhibición de Aurora B, con respecto a la inhibición de FLT3 y con respecto a la inhibición de GSKbeta, además de las estabilidades microsómicas en el hígado humano (CI [% de Q_h]) para cada sustancia de ejemplo individual se indican en la siguiente Tabla 1 y se determinaron experimentalmente de la siguiente manera:

5.1 Prueba de quinasa Syk

La Syk humana recombinante (aminoácidos 342-635) se expresó como una proteína de fusión con una etiqueta GST del terminal N, se purificó mediante afinidad y se ultracongeló a una concentración de aproximadamente 50 - 100 μ M en un amortiguador de almacenamiento (25 mM de HEPES pH 7,5; 25 mM de $MgCl_2$; 5 mM de $MnCl_2$; 50 mM de KCl; BSA al 0,2 %; CHAPS al 0,01 %; 100 μ M de Na_3VO_4 ; 0,5 mM de DTT, glicerol al 10 %) a -80 °C hasta su uso.

La actividad catalítica de la proteína de fusión quinasa GST-Syk se determinó usando la prueba de luminiscencia de quinasa Kinase Glo® (Promega; V6712). En esta prueba homogénea, la cantidad de ATP restante después de la reacción de quinasa se cuantifica mediante una reacción de luciferina-luciferasa usando luminiscencia. La señal de luminiscencia obtenida se correlaciona con la cantidad de ATP aún presente y, por ello, se correlaciona de manera inversa con la actividad de la quinasa.

Método

Los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO al 100 % a una concentración de 10 mM y se diluyeron en DMSO a una concentración de 1 mM. La dilución en serie se realiza en DMSO al 100 %. Todas las diluciones adicionales de las sustancias se realizaron con amortiguador de prueba (25 mM de HEPES pH 7,5; 25 mM de $MgCl_2$; 5 mM de $MnCl_2$; 50 mM de KCl; 0,2 % de HSA; 0,01 % de CHAPS; 100 μ M de Na_3VO_4 ; 0,5 mM de DTT). Las etapas de dilución y el rango de concentración se adaptaron de acuerdo con cada necesidad. Se transfirieron 7 μ l de alícuotas de estas diluciones a una optiplaca de 384 cavidades (Perkin Elmer, # 6007290). Se diluyó GST-Syk a 12 nM en el amortiguador de prueba, y se usaron 5 μ l de esta dilución en la prueba de quinasa (concentración final de Syk = 4 nM en un volumen total de 15 μ l). Después de 15 minutos de incubación a temperatura ambiente, se agregaron a cada cavidad 3 μ l de una mezcla de 750 nM de ATP y 100 μ g/ml de poli(ácido L-glutámico y L-tirosina 4:1), Fluka # 81357) en un amortiguador de prueba, y se continuó la incubación durante otros 60 minutos a temperatura ambiente.

Los controles positivos son las mezclas de la reacción que no contienen

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

Después de 60 minutos, se agregaron a cada cavidad 10 µl de solución Kinase-Glo® (Promega, Cat. # V6712) (calentada a temperatura ambiente), y se continuó la incubación durante otros 15 minutos. Las placas se leyeron en un lector de luminiscencia Envision (Perkin-Elmer).

Evaluación de datos y cálculo:

El archivo de salida del lector es un archivo csv que contiene la cantidad de cavidades y las unidades de luz relativa (RLU) medidas. Para la evaluación y el cálculo de datos, la medición del control negativo se estableció como 100 % de control, y la medición del control positivo se estableció como 0 % de control. En función de los valores, el % de valor para la medición de cada concentración de sustancia se calculó usando un software Assay Explorer (Accelrys). Generalmente, el % de los valores de control calculados varía entre 0 % y 100 %, pero también pueden ocurrir fuera de estos límites en casos individuales, en función de la variabilidad o las características de los compuestos. Los valores IC₅₀ se calcularon del % de los valores de control usando el software Assay Explorer. Cálculo: $y = (a - d) / (1 + (x/c)^b) + d$ a = valor bajo, d = valor alto; x = conc M; c=IC₅₀ M; b = pendiente; y = % de control.

5.2 Prueba de Aurora B quinasa

La Aurora B humana recombinante (aminoácidos 1-344, número de clon DU1773, peso molecular 40,2 kDa, University of Dundee) se expresó como una proteína de fusión con una etiqueta His del terminal N, se purificó mediante afinidad y se ultracongeló a una concentración de aprox. 0,25 – 0,5 mg/ml en amortiguador de almacenamiento (50 mM de Tris-HCl pH 8; 25 mM de Na-β-glicerofosfato; 0,1 mM de EGTA; 150 mM de NaCl; 0,03 % de Brij-35; 1 mM de DTT y 10 % de glicerol) a -80 °C hasta su uso.

La actividad de la proteína Aurora B quinasa se determinó usando la prueba de luminiscencia de quinasa ADP Glo® (Promega; V9103X). En esta prueba homogénea, la cantidad de ADP restante después de la reacción de quinasa se cuantifica mediante una reacción de luciferina-luciferasa usando luminiscencia. La señal de luminiscencia obtenida se correlaciona con la cantidad de ADP aún presente y, por ello, se correlaciona con la actividad de la proteína quinasa.

Método

Los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO al 100 % a una concentración de 10 mM y se diluyeron en DMSO a una concentración de 5 mM. La

dilución en serie se realiza en etapas 1:10 en DMSO al 100 %. Todas las demás diluciones de las sustancias se llevaron a cabo con amortiguador de prueba (50 mM de Hepes, pH 7,5, 10 mM de MgCl₂, 1 mM de EGTA, 60 µM de ATP ultrapuro, 0,01 % de Brij35, 0,1 % de BSA, 5 mM de β-glicerofosfato) hasta que se alcanzó una concentración que fue 2,5 veces mayor que la concentración de prueba final (concentración final de los compuestos: 50 µM a 0,005 nM). Se transfirieron 4 µl de alícuotas de estas diluciones a una optiplaca de 384 cavidades (Perkin Elmer, # 6007290). Se diluyó His-Aurora B a 125 nM en el amortiguador de prueba, y se usaron 4 µl de esta dilución en la prueba de quinasa (concentración final de Aurora B = 50 nM en un volumen total de 10 µl). Después de 15 minutos de incubación a temperatura ambiente, se agregaron 2 µl de 250 µM de sustrato ([LRRLSLGLRRLSLGLRRLSLGLRRLSLG]; University of Dundee) en amortiguador de prueba a cada cavidad, y la incubación continuó durante 60 minutos más a temperatura ambiente.

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

Después de 60 minutos, se agregaron 10 µl de solución ADP-Glo® (reactivo ADP-Glo #V912B Promega) (calentado a temperatura ambiente) a cada cavidad, y la incubación continuó durante 40 minutos más. Luego, se agregaron 20 µl de mezcla de detección de quinasa (amortiguador de detección #V913B Promega; sustrato de detección de quinasa #V914B Promega) y se incubaron durante 40 minutos a temperatura ambiente. Las placas se leyeron en un lector de luminiscencia Envision (Perkin-Elmer).

Evaluación de datos y cálculo:

El archivo de salida del lector es un archivo csv que contiene la cantidad de cavidades y RLU medidas. Para la evaluación y el cálculo de datos, la medición del control negativo se estableció como 0 % de control, y la medición del control positivo se estableció como 100% de control. En función de los valores, el % de valor para la medición de cada concentración de sustancia se calculó usando un software Assay Explorer (Accelrys). Generalmente, el % de los valores de control calculados varía entre 0 % y 100 %, pero también pueden ocurrir fuera de estos límites en casos individuales, en función de la variabilidad o las características de los compuestos. Los valores IC₅₀ se calcularon del % de los valores de control usando el software Assay Explorer. Cálculo: $[y=(a-d)/(1+(x/c)^b)+d]$, a = valor bajo, d = valor alto; x = conc M;

$c=IC_{50}$ M; b = pendiente; y = % de control.

5.3 Prueba de FLT3 quinasa

La FLT3 se obtiene de Invitrogen en 50 mM de Tris (pH 7,5); 100 mM de NaCl; 0,05 mM de EDTA, 0,05 % de NP-40, 2 mM de DTT; 50 % de glicerol # PV3182; Lote 286671; véase la secuencia más adelante). La enzima se diluyó hasta obtener 720 nM (35 µg/ml) en amortiguador de dilución de enzima y se almacenaron 10 µl de alícuotas a -80 °C.

La actividad de FLT3 se midió usando la tecnología de ensayo Z'-LYTETM de Invitrogen (# PV3191)

Método

El ensayo se realizó en placas negras de 384 cavidades de Corning (# 3676) en un volumen final de 10 µl mediante la adición de 5 µl de mezcla de péptido y quinasa y 2,5 µl de dilución del compuesto. La reacción se inició mediante la adición de 2,5 µl de la solución ATP 4x.

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

Los controles positivos son las mezclas de la reacción que no contienen compuesto de prueba; los controles negativos (blancos) son las mezclas de reacción que no contienen quinasa. Como un control adicional, la solución de fosfopéptido se agregó sin quinasa (= 100 % de control de fosforilación). La reacción de quinasa no inhibida dará como resultado una fosforilación correspondiente a 20 %-30 % del control de fosforilación.

La reacción se llevó a cabo durante 1 h a temperatura ambiente antes de que se agregaran 5 µl de la solución de desarrollo. Después de una incubación adicional durante 1 h a temperatura ambiente, se agregaron 5 µl del reactivo de detención. Las placas se leyeron en una Flex Station II 384 (Molecular Devices).

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

Evaluación de datos y cálculo:

El archivo de texto de salida se evaluó en un "MS-Excel - VB -Makro", y se usó "GraphPadPrism"(versión 5) (GraphPad Software Inc.) para calcular los resultados. Los datos de la inhibición de FLT3 se informan en M. Los datos de la inhibición de la proteasa se informan en % de control.

5.4 Prueba de GSK 3 β quinasa

La GSK3 β humana (expresada y purificada de células SF21) se obtuvo de la University Dundee / Escocia (Dr. James Hastie - Depto. de Bioquímica) en 50 mM de Tris (pH 7,5); 150 mM de NaCl; 0,1 mM de EGTA, 270 mM de sacarosa, 0,1 % de β -mercaptoetanol, 1 mM de benzamidina, 0,2 mM de PMSF; véase la secuencia más adelante). La enzima se diluyó hasta obtener 3,56 μ M (168 μ g/ml) en amortiguador de dilución de enzima, y se almacenaron 6 μ l de alícuotas a -80 °C.

La actividad de la proteína GSK3 β quinasa se midió usando la tecnología de ensayo Z'-LYTETM de Invitrogen (# PV3324).

Método:

El ensayo se realizó en placas negras de 384 cavidades de Corning (# 3676) en un volumen final de 10 μ l mediante la adición de 5 μ l de mezcla de péptido y quinasa y 2,5 μ l de dilución del compuesto. La reacción se inició mediante la adición de 2,5 μ l de la solución ATP 4x.

Concentración final en el ensayo: GSK3 β 5 nM, péptido Ser/Thr9 2 μ M, ATP 7 μ M (ATP Km para GSK3 β)

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

La reacción se llevó a cabo durante 1 h a temperatura ambiente. Después de 1 h, se agregaron 5 μ l de la solución de desarrollo. Después de una incubación adicional durante 1 h a temperatura ambiente, se agregaron 5 μ l del reactivo de detención. Finalmente, las placas se leyeron en una Flex Station II 384 (Molecular Devices).

Para controlar cualquier posible inhibición de la proteasa presente en la solución de desarrollo, el fosfopéptido se incubó con la solución en desarrollo en presencia de la concentración más alta del compuesto de prueba (generalmente, 100 μ M).

Evaluación de datos y cálculo:

El archivo de texto de salida se evaluó en un "MS-Excel - VB -Makro", y se usó "GraphPadPrism"(versión 5) (GraphPad Software Inc.) para calcular los resultados. Los datos de la inhibición de GSK3 β se informan en M. Los datos de la inhibición de la proteasa se informan en % de control.

5.5 Prueba de estabilidad microsómica en el hígado humano

Asimismo, es conveniente que un inhibidor de SYK que es lo suficientemente específico de SYK, como se describió anteriormente, tenga una determinada estabilidad microsómica en el hígado humano (correspondiente a $< 60\%$ de Q_h ; % de Q_h = porcentaje de flujo sanguíneo hepático). De lo contrario, será difícil alcanzar un nivel de plasma adecuado del inhibidor de SYK en el paciente que se tratará.

Método:

La degradación metabólica para un inhibidor de SYK específico se realiza a 37 °C con microsomas de hígado humano agrupados (los microsomas de hígado humano están disponibles en el comercio como “BD UltraPool™” de Corning Life Sciences, Fogostaat 12, 1060 LJ Amsterdam, Países Bajos). El volumen de incubación final de 100 µl por punto temporal contiene amortiguador TRIS, pH 7,6 a temperatura ambiente (0,1 M), cloruro de magnesio (5 mM), proteína microsómica (1 mg/ml) y el compuesto de prueba a una concentración final de 1 µM.

Después de un breve período de preincubación a 37 °C, la reacción se inicia mediante la adición de beta-nicotinamida adenina dinucleótido fosfato, en su forma reducida (NADPH, 1 mM), y se finalizan mediante la transferencia de una alícuota en solvente después de diferentes puntos temporales. Adicionalmente, la degradación independiente de NADPH se monitorea en incubaciones sin NADPH, terminadas en el último punto temporal.

Las incubaciones inactivadas (terminadas) luego se convierten en pelets mediante centrifugación (10000 g, 5 min).

Se analiza una alícuota del sobrenadante mediante LC-MS/MS para determinar la cantidad restante del compuesto de origen. La semivida (**t_{1/2} IN VITRO**) se determina mediante la pendiente de la representación semilogarítmica del perfil concentración-tiempo.

Evaluación de datos y cálculo:

La depuración intrínseca (**CL_{INTRINSIC}**) se calcula considerando la cantidad de proteína en la incubación:

$$\text{CL}_{\text{INTRINSIC}} [\mu\text{l}/\text{min}/\text{mg de proteína}] = (\text{Ln } 2 / (\text{t}_{1/2} \text{ INVITRO } [\text{min}] * \text{contenido proteico } [\text{mg}/\text{ml}])) * 1000$$

El **contenido proteico** [mg/ml] se determinó con el kit “Bicinchoninic Acid Kit” de Sigma Aldrich (disponible en el comercio).

La depuración intrínseca mejorada (**CL_{UP_INT}**) se calcula considerando el **peso del hígado** [g de hígado/kg de peso corporal] y la **recuperación microsómica**

[mg de proteína/g de hígado]:

CL_UP_INT [ml/min/kg] = 0,001 * **CL_INTRINSIC*****peso del hígado*****recuperación microsómica**

con **recuperación microsómica** = 45 mg de proteína/g de hígado

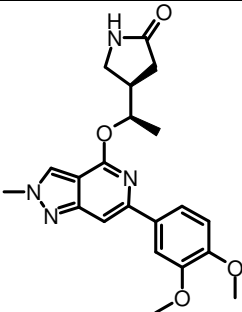
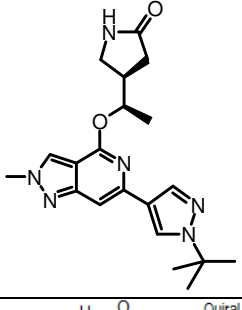
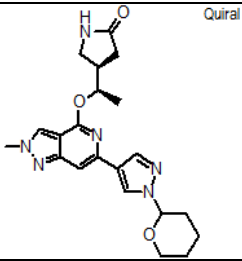
con **peso del hígado** = 25,7 g de hígado/kg de peso corporal

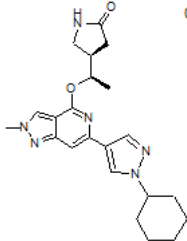
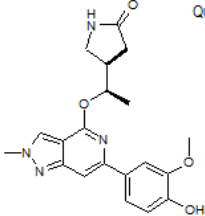
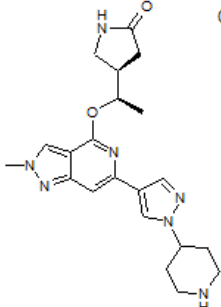
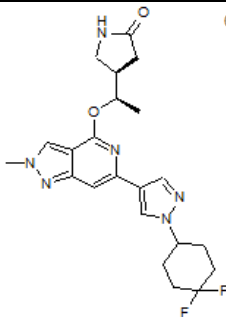
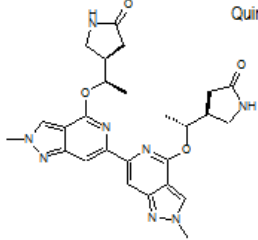
El porcentaje de flujo sanguíneo hepático (% de Q_h) se calcula finalmente considerando el flujo sanguíneo hepático humano Q [ml/min/kg]:

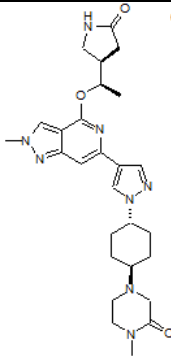
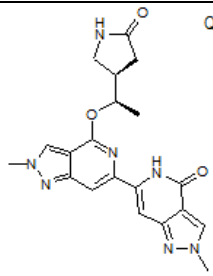
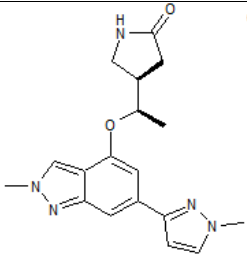
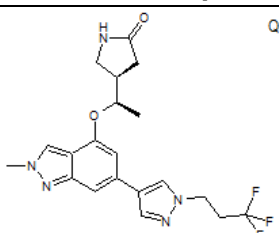
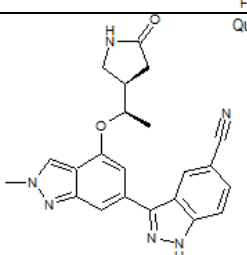
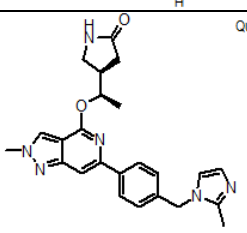
% de Q_h [%] = $(Q * CL_UP_INT) / (Q + CL_UP_INT) / Q * 100$

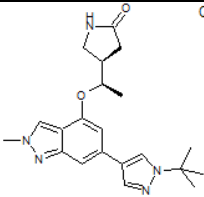
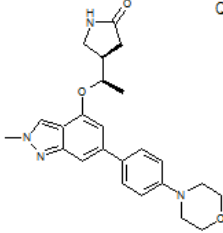
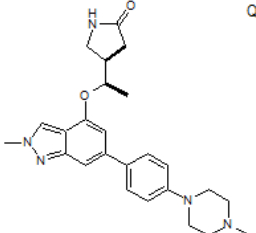
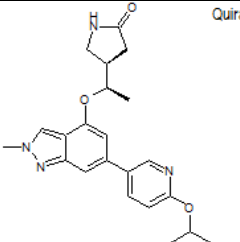
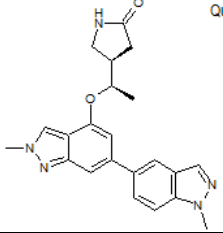
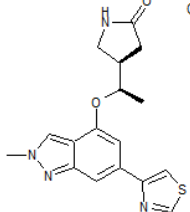
con flujo sanguíneo hepático (Q) = 20,7 ml/min/kg.

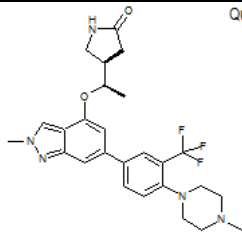
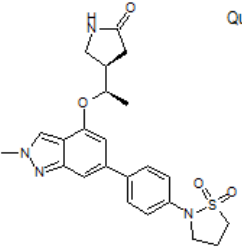
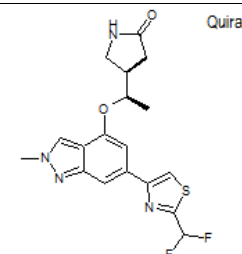
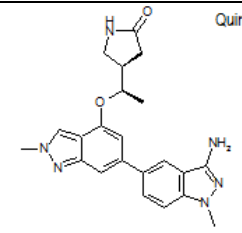
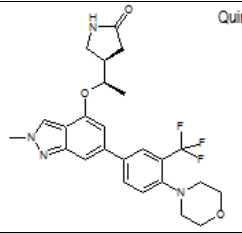
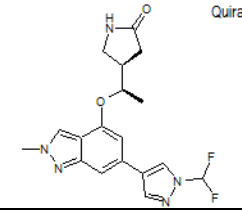
Tabla 1:

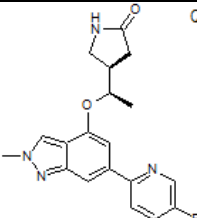
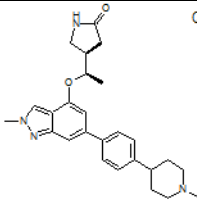
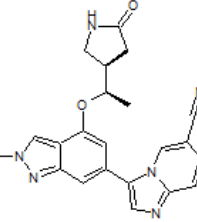
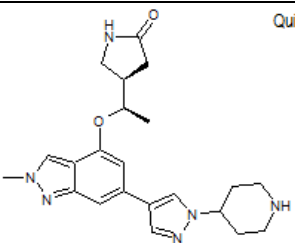
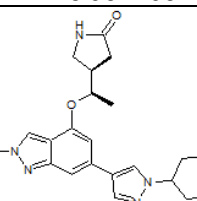
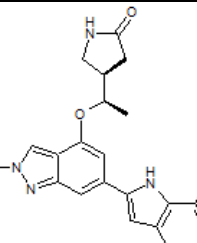
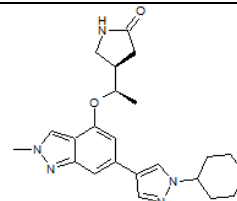
Ejemplo N.º	Estructura	Inhibición de SYK Valor IC ₅₀ [µM]	Inhibición de AURB Valor IC ₅₀ [µM]	Inhibición de FLT3 Valor IC ₅₀ [µM]
1		0,0160	>50	3,99
2		0,0144	>50	14,84
3		0,0466	>50	17,45
4	no definido	no definido	no definido	no definido
5	no definido	no definido	no definido	no definido
6	no definido	no definido	no definido	no definido

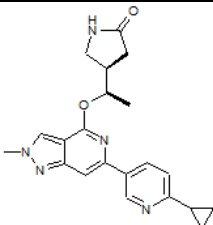
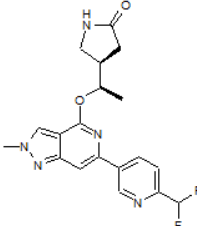
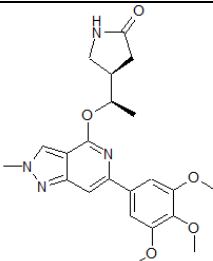
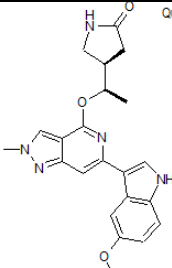
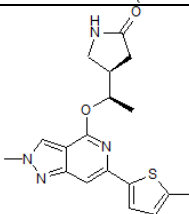
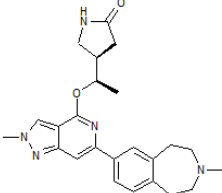
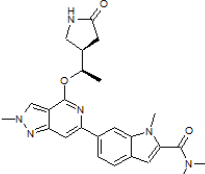
7	 Quiral	0,0147	37,30	5,77
8	 Quiral	0,0274	>50	13,50
9	 Quiral	0,0424	>50	3,67
10	 Quiral	0,0218	36,00	8,03
11	 Quiral	0,9352	>50	37,38

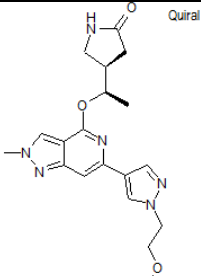
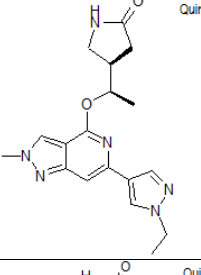
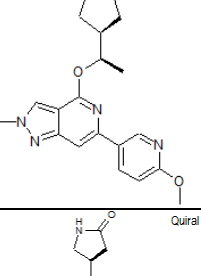
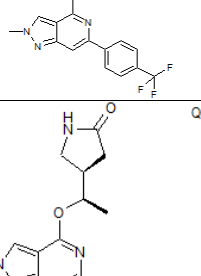
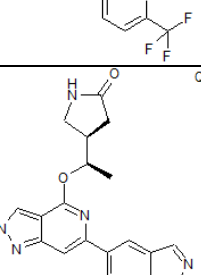
12	 Quiral	0,0123	34,09	8,33
13	 Quiral	0,8310	>50	>50
14	 Quiral	0,0421	>50	40,80
15	 Quiral	0,0187	33,40	10,08
16	 Quiral	0,0065	>50	10,60
17	 Quiral	0,0316	>50	1,61

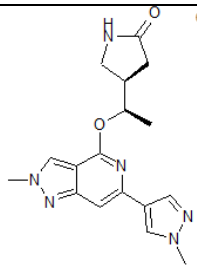
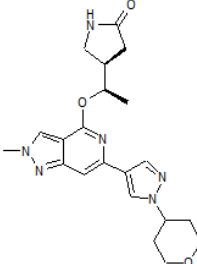
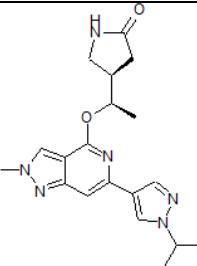
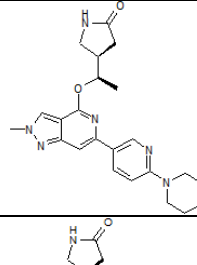
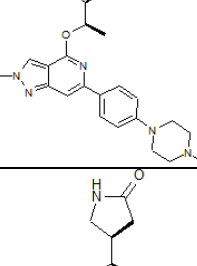
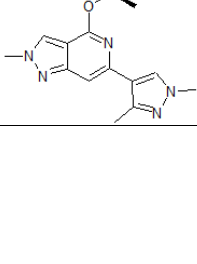
18	 Quiral	0,0046	>50	13,40
19	no definido	no definido	no definido	no definido
20	no definido	no definido	no definido	no definido
21	no definido	no definido	no definido	no definido
22	 Quiral	0,0128	46,90	1,17
23	no definido	no definido	no definido	no definido
24	no definido	no definido	no definido	no definido
25	no definido	no definido	no definido	no definido
26	 Quiral	0,0258	>50	0,95
27	 Quiral	0,1382	>50	26,64
28	 Quiral	0,0335	>50	3,69
29	 Quiral	0,0492	>50	20,56
30	no definido	no definido	no definido	no definido
31	no definido	no definido	no definido	no definido

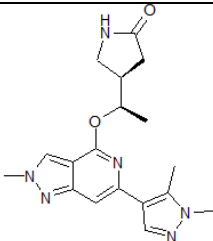
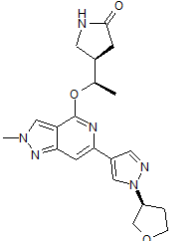
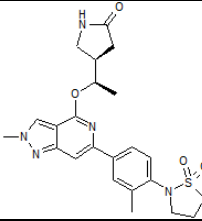
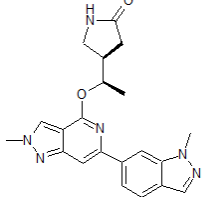
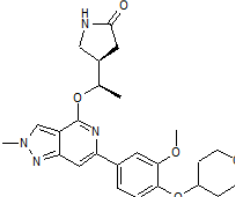
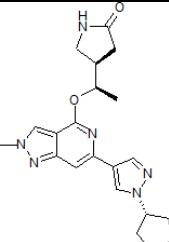
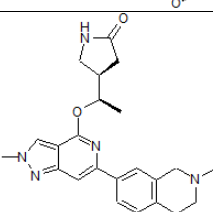
32	 Quiral	0,0272	>50	2,35
33	 Quiral	0,0245	>50	3,88
34	no definido	no definido	no definido	no definido
35	 Quiral	0,0345	>50	19,66
36	 Quiral	0,0172	35,22	2,39
37	no definido	no definido	no definido	no definido
38	 Quiral	0,0609	47,10	11,35
39	no definido	no definido	no definido	no definido
40	 Quiral	0,0343	31,43	8,95

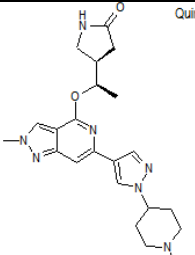
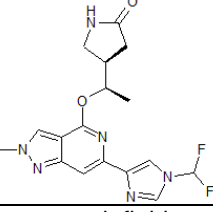
41	 Quiral	0,1638	>50	42,82
42	 Quiral	0,0167	>50	0,55
43	 Quiral	0,0649	>50	15,05
44	no definido	no definido	no definido	no definido
45	 Quiral	0,0147	45,21	2,04
46	no definido	no definido	no definido	no definido
47	 Quiral	0,0067	25,97	4,77
48	 Quiral	0,0556	>50	16,86
49	 Quiral	0,0148	>50	2,78

50	 Quiral	0,0554	47,95	9,52
51	 Quiral	0,3660	49,83	20,87
52	 Quiral	0,0413	>50	>50
53	 Quiral	0,0139	>50	34,12
54	 Quiral	0,0892	>50	16,00
55	 Quiral	0,0436	>50	3,07
56	 Quiral	0,0939	>50	8,94

57		0,0901	>50	31,97
58		0,0366	>50	17,10
59		0,1437	>50	46,20
60		0,1448	34,70	9,75
61		0,4749	>50	48,10
62		0,0193	>50	4,78

63		0,0473	>50	13,24
64		0,0258	>50	21,62
65		0,0211	>50	14,85
66		0,0385	>50	4,44
67		0,0152	>50	1,68
68		0,0652	>50	22,43

69	 Quiral	0,1973	>50	45,15
70	 Quiral	0,0345	>50	16,99
71	 Quiral	0,0150	>50	7,65
72	 Quiral	0,0526	>50	19,59
73	 Quiral	0,0224	49,10	4,17
74	 Quiral	0,0322	>50	11,15
75	 Quiral	0,0998	8,54	1,59

82	 Quiral	0,0483	>50	7,78
83	 Quiral	0,7324	>50	25,60
84	no definido	no definido	no definido	no definido

6. Comparación de la capacidad inhibidora de SYK y de la selectividad de SYK de los compuestos de la invención, en comparación con determinados compuestos de WO 2013/014060 y WO 2011/092128

Tener una capacidad inhibidora de SYK eficiente no es el único aspecto importante que debe exhibir un inhibidor de SYK que se usará como medicamento para tratar enfermedades relacionadas con SYK. De una importancia similar al valor IC_{50} bajo con respecto a la inhibición de SYK ($IC_{50} (SYK) \leq 1 \mu M$) es que el compuesto experimental no muestre efectos inhibidores no deseados en otras quinasas que podrían causar efectos secundarios no deseados o incluso peligrosos. Algunos ejemplos de esas otras quinasas que no deberían ser inhibidas por el inhibidor de SYK experimental son AURB, FLT3 y GSKbeta.

En consecuencia, los valores IC_{50} con respecto a SYK, AURB, FLT3 y GSKbeta para compuestos estructuralmente cercanos descritos en WO 2013/014060 y WO 2011/092128 se determinaron de manera experimental de acuerdo con los mismos ensayos que se describen en el capítulo 5. Los valores IC_{50} medidos con respecto a SYK, AURB, FLT3 y GSKbeta de estos compuestos estructuralmente más cercanos del arte previo se comparan, en las siguientes Tablas 2a a 6c, con los valores IC_{50} respectivos previamente determinados de una selección representativa de los compuestos de la invención (mismas condiciones de ensayo).

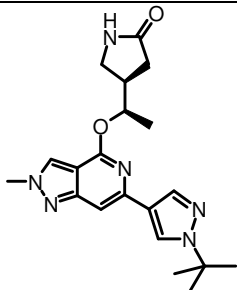
Asimismo, es conveniente que un inhibidor de SYK que es lo suficientemente específico de SYK, como se describió anteriormente, tenga una determinada estabilidad microsómica en el hígado humano (correspondiente a $CI < 60\%$ de Q_h ; Q_h = flujo sanguíneo hepático). De lo contrario, será difícil alcanzar un nivel de plasma adecuado del inhibidor de SYK en el paciente que se tratará. En consecuencia,

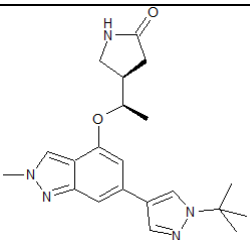
también los valores CI de los compuestos estructuralmente cercanos descritos en WO 2013/014060 y en WO 2011/092128 se determinaron de manera experimental de acuerdo con la misma prueba de estabilidad microsómica en el hígado humano que se describe en el capítulo 5. Se considera que un valor CI determinado de manera experimental de más de 60 % de Q_h es inaceptable para alcanzar un nivel de plasma adecuado del inhibidor de SYK respectivo en el paciente que se tratará.

6.1 Comparaciones de compuestos con estructuras de pirazol alquil-sustituido

Mientras que todos los compuestos de la invención (véase la Tabla 2a) y de WO 2013/014060 (véase la Tabla 2b) con estructuras de pirazol alquil-sustituido tienen valores IC_{50} (SYK) adecuados de menos de 1 μM , únicamente los compuestos de la invención (véase la Tabla 2a) tienen valores IC_{50} con respecto a AURB de más de 50 μM (en comparación con valores IC_{50} (AURB) considerablemente menores que 5 μM para los compuestos de WO 2013/014060 en la Tabla 2b). Asimismo, los valores IC_{50} con respecto a FLT3 son mayores para los compuestos de la invención (Tabla 2a) en comparación con los compuestos de WO 2013/014060 (véase la Tabla 2b). En consecuencia, los compuestos de la invención con estructuras de pirazol alquil-sustituido no son solo inhibidores de SYK eficaces (como los compuestos de WO 2013/014060 (véase la Tabla 2b)), sino que tampoco tienen efectos inhibidores no deseados sobre otras quinasas, tales como AURB, FLT3 y GSK3beta (a diferencia de los compuestos de WO 2013/014060 (véase la Tabla 2b)). Los compuestos de la invención con estructuras de pirazol alquil-sustituido muestran, por lo tanto, una selectividad de SYK considerablemente mejorada en comparación con los compuestos estructuralmente más cercanos descritos en WO2013/014060.

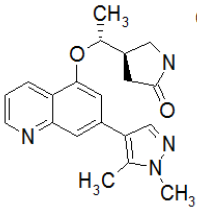
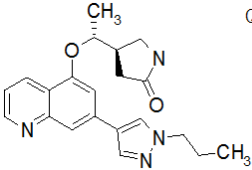
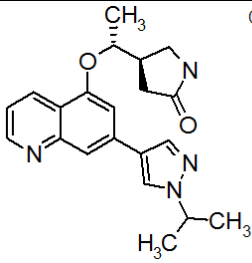
Tabla 2a: compuestos de la invención con estructuras de pirazol alquil-sustituido

Ej. N.º	Estructura	IC_{50} en μM (inhibición de SYK)	IC_{50} en μM (inhibición de AURB)	IC_{50} en μM (inhibición de FLT3)	IC_{50} en μM (inhibición de GSK3beta)	estabilidad microsómica CI[% de Q_h]
2		0,0144	>50	14,8	>10	<23

Ej. N.º	Estructura	IC ₅₀ en μ M (inhibición de SYK)	IC ₅₀ en μ M (inhibición de AURB)	IC ₅₀ en μ M (inhibición de FLT3)	IC ₅₀ en μ M (inhibición de GSK3beta)	estabilidad microsómica CI [% de Q _h]
18		0,0046	>50	13,4	>10	<23

n.d. = no detectado

Tabla 2b: Compuestos de WO 2013/014060 con estructuras de pirazol alquil-sustituido

Ej. N.º	Estructura	IC ₅₀ en μ M (inhibición de SYK)	IC ₅₀ en μ M (inhibición de AURB)	IC ₅₀ en μ M (inhibición de FLT3)	IC ₅₀ en μ M (inhibición de GSK3beta)	Estabilidad micro-sómica CI [% de Q _h]
112		0,006	2,96	1,25	>10	<23
114		0,0002	2,54	0,049	>10	26
115		0,0002	0,021	0,041	>10	<23

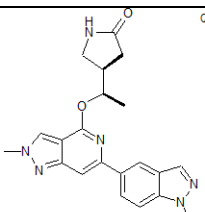
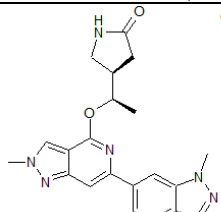
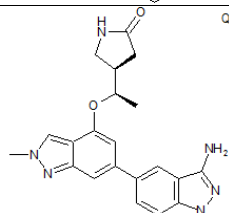
6.2 Comparaciones de compuestos con estructuras de heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido

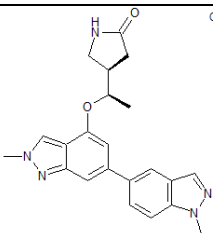
Mientras que todos los compuestos de la invención (véase la Tabla 3a) y de WO 2013/014060 (véase la Tabla 3b) con estructuras de heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido tienen valores IC₅₀ (SYK) de menos de 1 μ M, únicamente los compuestos de la invención (véase la Tabla 3a) tienen valores IC₅₀ con respecto a

AURB de más de 30 μM , en su mayoría, incluso de más de 50 μM (en comparación con valores IC_{50} (AURB) de, en su mayoría, menos de 1 μM para los compuestos de WO 2013/014060 en la Tabla 3b). En consecuencia, los compuestos de la invención con estructuras de heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido no son solo inhibidores de SYK eficaces (como los compuestos de WO 2013/014060 (véase la Tabla 3b)), sino que tampoco tienen efectos inhibidores no deseados sobre otras quinasas, tales como AURB (a diferencia de los compuestos de WO 2013/014060 (véase la Tabla 3b)).

Los compuestos de la invención con estructuras de heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido muestran, por lo tanto, una selectividad de SYK considerablemente mejorada en comparación con los compuestos estructuralmente más cercanos descritos en WO2013/014060.

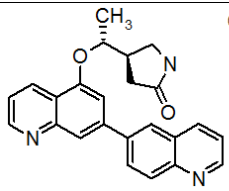
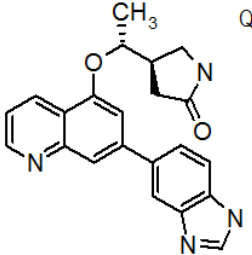
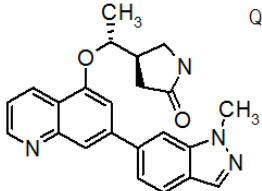
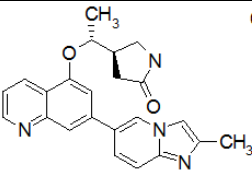
Tabla 3a: Compuestos de la invención con estructuras de heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido

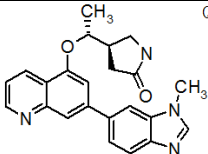
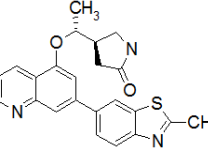
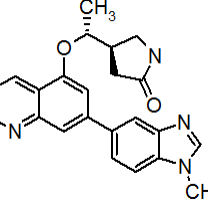
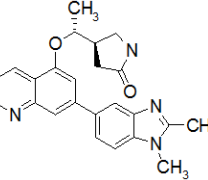
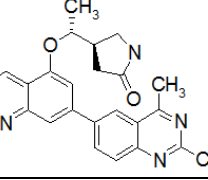
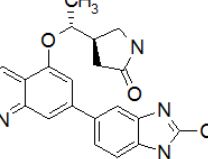
Ej. N.º	Estructura	IC_{50} en μM (inhibición de SYK)	IC_{50} en μM (inhibición de AURB)	IC_{50} en μM (inhibición de FLT3)	IC_{50} en μM (inhibición de GSK3beta)	estabilidad microsómica CI [% de Q_h]
62		0,0193	>50	4,78	>10	<23
72		0,0526	>50	19,6	1,45	<23
36		0,0172	35,22	2,39	>10	<23

Ej. N.º	Estructura	IC ₅₀ en µM (inhibición de SYK)	IC ₅₀ en µM (inhibición de AURB)	IC ₅₀ en µM (inhibición de FLT3)	IC ₅₀ en µM (inhibición de GSK3beta)	estabilidad microsómica CI [% de Q _h]
28		0,0335	>50	3,69	>10	<23

n.d. = no detectado

Tabla 3b: Compuestos de WO 2013/014060 con estructuras de heteroarilo bicíclico opcionalmente sustituido

Ej. N.º	Estructura	IC ₅₀ en µM (inhibición de SYK)	IC ₅₀ en µM (inhibición de AURB)	IC ₅₀ en µM (inhibición de FLT3)	IC ₅₀ en µM (inhibición de GSK3beta)	Estabilidad microsómica CI [% de Q _h]
29		0,002	0,293	0,315	>10	44
41		0,001	0,308	0,505	>10	37
42		0,002	0,630	0,618	>10	<23
61		0,002	0,250	0,411	>10	<23

Ej. N.º	Estructura	IC ₅₀ en μ M (inhibición de SYK)	IC ₅₀ en μ M (inhibición de AURB)	IC ₅₀ en μ M (inhibición de FLT3)	IC ₅₀ en μ M (inhibición de GSK3beta)	Estabilidad micro-sómica Cl[% de Q _h]
81	 Quiral	0,003	0,949	0,514	>10	<23
85	 Quiral	0,002	0,460	0,321	6,82	49
94	 Quiral	0,001	0,298	0,267	n.d.	n.d.
105	 Quiral	0,001	0,479	0,309	>10	64
107	 Quiral	0,009	1,82	1,76	>10	38
109	 Quiral	0,001	0,260	0,330	>10	41

6.3 Comparaciones de compuestos con estructuras de fenilo alcoxi-sustituido

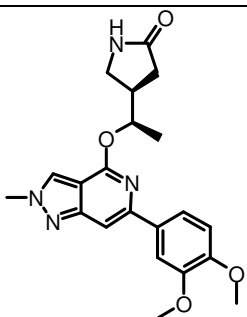
Todos los compuestos de la invención (véase la Tabla 4a), de WO 2011/092128 (véase la Tabla 4b) y de WO 2013/014060 (véase la Tabla 4c) con estructuras de fenilo alcoxi-sustituido tienen valores IC₅₀ (SYK) adecuados menores que 1 μ M. Sin embargo, mientras que los compuestos de la invención (véase la Tabla 4a) tienen valores IC₅₀ con respecto a AURB de más de 45 μ M, con frecuencia, incluso de más de 50 μ M, los valores IC₅₀ (AURB) de WO 2011/092128 (véase la Tabla 4b) y

de WO 2013/014060 (véase la Tabla 4c) son, en su mayoría, $\leq 5\mu\text{M}$, con frecuencia, incluso de menos de 1 y, en consecuencia, los compuestos de la invención con estructuras de fenilo alcoxi-sustituido tienen menos efectos inhibidores no deseados sobre otras quinasas, tales como AURB, en comparación con la mayoría de los compuestos de WO 2011/092128 (Tabla 4b) y de WO 2013/014060 (véase la Tabla 4c).

Solo el ejemplo 8 de WO 2011/092128 (véase la Tabla 4b) también muestra un valor IC_{50} (con respecto a AURB) de más de $50\mu\text{M}$, que parece comparable a los compuestos de la presente invención; sin embargo, el ejemplo 8 de WO 2011/092128 (véase la Tabla 4b) muestra con $\text{CI} = 77\%$ de Q_h una estabilidad microsómica en el hígado humano considerablemente menor que 60% de Q_h , que podría producir un nivel de plasma inadecuadamente bajo del inhibidor de SYK en un paciente que se tratará. Asimismo, el Ejemplo 2 de WO2013/014060 (véase la Tabla 4c) muestra con IC_{50} (AURB) $= 16,9\mu\text{M}$ un valor IC_{50} levemente mayor con respecto a AURB que otros compuestos del arte previo; sin embargo, también aquí la estabilidad microsómica en el hígado humano tiene $\text{CI} = 81\%$ de Q_h inadecuado. A diferencia de eso, los compuestos de la invención con estructuras de fenilo alcoxi-sustituido (véase la Tabla 4a) muestran valores CI aceptables de menos de 60% de Q_h (todos $\text{CI} < 23\%$ de Q_h).

Por lo tanto, los compuestos de la invención con estructuras de fenilo alcoxi-sustituido muestran una selectividad de SYK considerablemente mejorada, y adicionalmente, una estabilidad microsómica en el hígado humano aceptable en comparación con todos los compuestos estructuralmente más cercanos descritos en WO2013/014060 y en WO2011/092128.

Tabla 4a: Compuestos de la invención con estructuras de fenilo alcoxi-sustituido

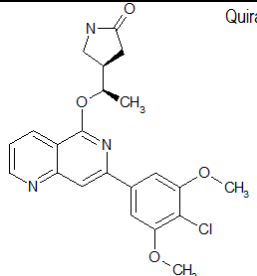
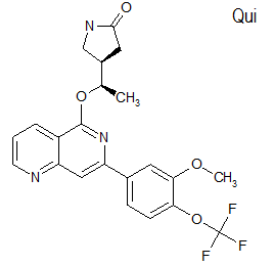
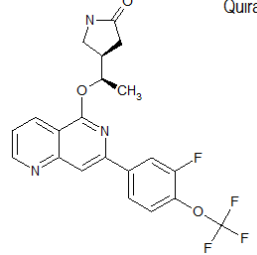
Ej. N.º	Estructura	IC_{50} en μM (inhibición de SYK)	IC_{50} en μM (inhibición de AURB)	IC_{50} en μM (inhibición de FLT3)	IC_{50} en μM (inhibición de GSK3beta)	estabilidad microsómica CI [% de Q_h]
1		0,0160	>50	3,99	>10	<23

8	 Quiral	0,0274	>50	13,50	>10	<23
52	 Quiral	0,0413	>50	>50	>10	<23
81	 Quiral	0,0240	48,40	5,24	>10	<23

n.d.= no determinado

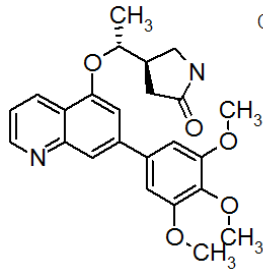
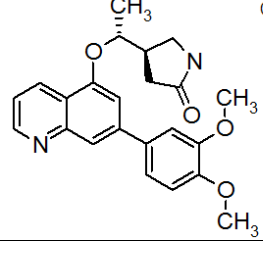
Tabla 4b: Compuestos de WO 2011/092128 con estructuras de fenilo alcoxi-sustituido

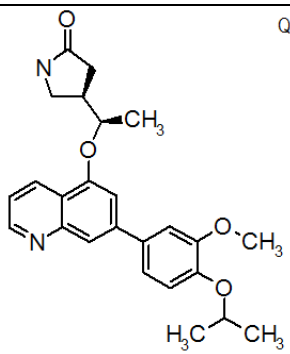
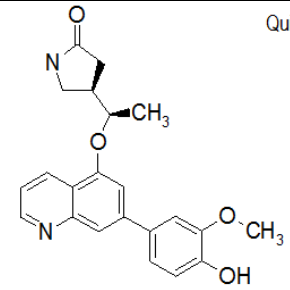
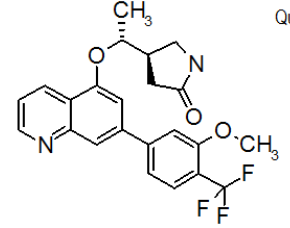
Ej. N.º	Estructura	IC ₅₀ en μ M (inhibición de SYK)	IC ₅₀ en μ M (inhibición de AURB)	IC ₅₀ en μ M (inhibición de FLT3)	IC ₅₀ en μ M (inhibición de GSK3beta)	estabilidad microsómica CI [% de Q _n]
35	 Quiral	0,001	5,21	1,18	>10	62
7	 Quiral	0,002	2,33	0,452	>10	79

8	 Quiral	0,012	>50	>50	>10	77
4	 Quiral	0,003	1,85	0,633	>10	33
1	 Quiral	0,009	5,09	1,53	>10	n.d.

n.d.= no determinado

Tabla 4c: Compuestos de 2013/014060 con estructuras de fenilo alcoxi-sustituido

Ej. N.º	Estructura	IC ₅₀ en μ M (inhibición de SYK)	IC ₅₀ en μ M (inhibición de AURB)	IC ₅₀ en μ M (inhibición de FLT3)	IC ₅₀ en μ M (inhibición de GSK3beta)	estabilidad microsómica CI[% de Q _n]
2	 Quiral	0,007	16,9	7,39	>10	81
8	 Quiral	0,001	0,643	0,369	>10	58

Ej. N.º	Estructura	IC ₅₀ en μ M (inhibición de SYK)	IC ₅₀ en μ M (inhibición de AURB)	IC ₅₀ en μ M (inhibición de FLT3)	IC ₅₀ en μ M (inhibición de GSK3beta)	estabilidad microsómica Cl[% de Q _n]
10		0,001	0,271	0,312	>10	57
11		0,002	0,752	0,738	>10	24
102		0,013	2,63	2,27	>10	54

6.4 Comparaciones de compuestos con estructuras de fenilo sustituido con heterociclo o anulado con heterociclo

Mientras que todos los compuestos de la invención (véase la Tabla 5a), de WO 2013/014060 (véase la Tabla 5b) con estructuras de fenilo sustituido con heterociclo o anulado con heterociclo tienen valores IC₅₀ (SYK) de menos de 1 μ M, únicamente los compuestos de la invención (véase la Tabla 5a) tienen valores IC₅₀ con respecto a AURB de, en su mayoría, más de 45 μ M, en su mayoría, de más de 50 μ M (en comparación con valores IC₅₀ (AURB) menores que 1 μ M para los compuestos de WO 2013/014060 en la Tabla 5b). En consecuencia, los compuestos de la invención con estructuras de fenilo sustituido con heterociclo o anulado con heterociclo no son solo inhibidores de SYK eficaces (como los compuestos de WO 2013/014060 (véase la Tabla 5b)), sino que tampoco tienen efectos inhibidores no deseados sobre otras quinasas, tales como AURB (a diferencia de los compuestos de WO 2013/014060

(véase la Tabla 5b)).

Los compuestos de la invención con estructuras de fenilo sustituido con heterociclo o anulado con heterociclo muestran, por lo tanto, una selectividad de SYK considerablemente mejorada en comparación con los compuestos estructuralmente más cercanos descritos en WO2013/014060.

Tabla 5a: Compuestos de la invención con estructuras de fenilo sustituido con heterociclo o anulado con heterociclo

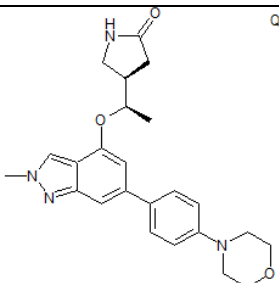
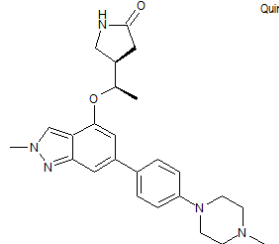
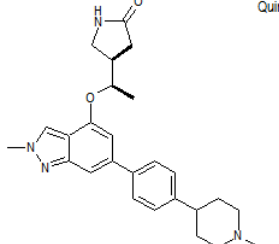
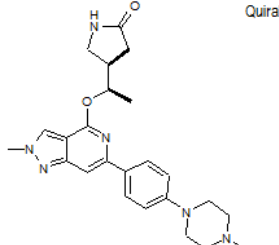
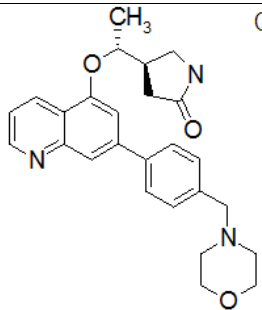
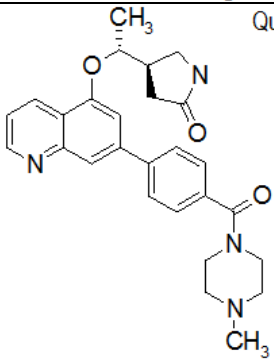
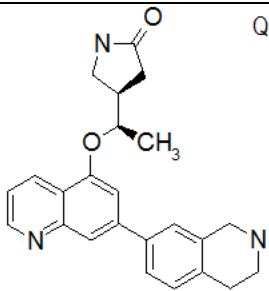
Ej. N.º	Estructura	IC ₅₀ en μ M (inhibición de SYK)	IC ₅₀ en μ M (inhibición de AURB)	IC ₅₀ en μ M (inhibición de FLT3)	IC ₅₀ en μ M (inhibición de GSK3beta)	estabilidad microsómica CI [% de Q _h]
22	 Quiral	0,0128	46,90	1,17	>10	25
26	 Quiral	0,0258	>50	0,95	>10	<23
42	 Quiral	0,0167	>50	0,55	>10	<23
67	 Quiral	0,0152	>50	1,68	>10	34

Tabla 5b : Compuestos de WO 2013/014060 con estructuras de fenilo sustituido con heterociclo o anulado con heterociclo

Ej. N.º	Estructura	IC ₅₀ en μ M (inhibición de SYK)	IC ₅₀ en μ M (inhibición de AURB)	IC ₅₀ en μ M (inhibición de FLT3)	IC ₅₀ en μ M (inhibición de GSK3beta)	Estabilidad micro-sómica CI [% de Q _h]
43	 Quiral	0,001	0,144	0,157	n.d.	<23
76	 Quiral	0,002	0,075	0,169	>10	<23
101	 Quiral	0,002	1,05	0,140	>10	<23

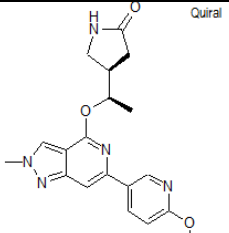
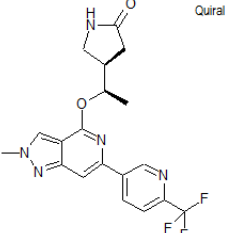
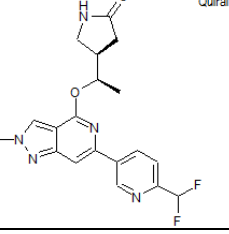
6.5 Comparaciones de compuestos con estructuras de piridina opcionalmente sustituida

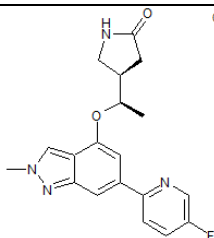
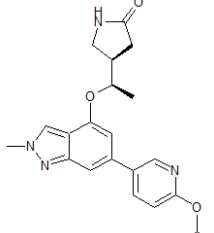
Mientras que todos los compuestos de la invención (véase la Tabla 6a), de WO 2011/092128 (véase la Tabla 6b) y de WO 2013/014060 (véase la Tabla 6c) con estructuras de piridina opcionalmente sustituida tienen valores IC₅₀ (SYK) adecuados de menos de 1 μ M, únicamente los compuestos de la invención (véase la Tabla 6a) tienen valores IC₅₀ con respecto a AURB de más de 49 μ M, en su mayoría, de más de 50 μ M (en comparación con valores IC₅₀ (AURB) de alrededor de 1 μ M para los

compuestos de WO 2011/092128 en la Tabla 6b y de WO 2013/014060 en la Tabla 6c). En consecuencia, los compuestos de la invención con estructuras de piridina opcionalmente sustituida no son solo inhibidores de SYK eficaces (como los compuestos de WO 2011/092128 (Tabla 6b) y de WO 2013/014060 (véase la Tabla 6c)), sino que tampoco tienen efectos inhibidores no deseados sobre otras quinasas, tales como AURB (a diferencia de los compuestos de WO 2011/092128 (Tabla 6b) y de WO 2013/014060 (véase la Tabla 6c)).

Los compuestos de la invención con estructuras de piridina opcionalmente sustituida muestran, por lo tanto, una selectividad de SYK considerablemente mejorada en comparación con los compuestos estructuralmente más cercanos descritos en WO 2011/092128 o en WO2013/014060.

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

Ej. N.º	Estructura	IC ₅₀ en µM (inhibición de SYK)	IC ₅₀ en µM (inhibición de AURB)	IC ₅₀ en µM (inhibición de FLT3)	IC ₅₀ en µM (inhibición de GSK3beta)	estabilidad microsómica CI [% de Q _h]
59		0,1437	>50	46,20	>10	<23
61		0,4749	>50	48,10	>10	<23
51		0,3660	49,83	20,87	>10	<23

Ej. N.º	Estructura	IC ₅₀ en µM (inhibición de SYK)	IC ₅₀ en µM (inhibición de AURB)	IC ₅₀ en µM (inhibición de FLT3)	IC ₅₀ en µM (inhibición de GSK3beta)	estabilidad microsómica CI [% de Q _h]
41		0,1638	>50	42,82	>10	<23
27		0,1382	>50	26,64	>10	<23

n.d.= no determinado

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

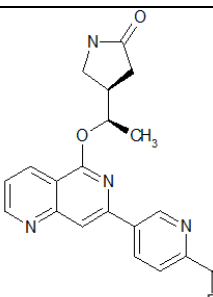
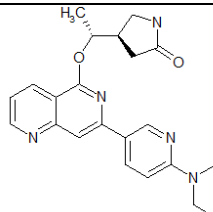
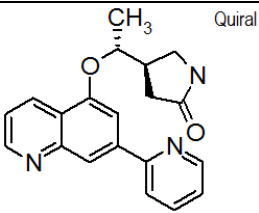
Ej. N.º	Estructura	IC ₅₀ en µM (inhibición de SYK)	IC ₅₀ en µM (inhibición de AURB)	IC ₅₀ en µM (inhibición de FLT3)	IC ₅₀ en µM (inhibición de GSK3beta)	estabilidad microsómica CI [% de Q _h]
3		0,0122	1,04	1,82	>10	24
45		0,0002	0,086	0,100	>10	53

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

Ej. N.º	Estructura	IC ₅₀ en μ M (inhibición de SYK)	IC ₅₀ en μ M (inhibición de AURB)	IC ₅₀ en μ M (inhibición de FLT3)	IC ₅₀ en μ M (inhibición de GSK3beta)	CI [% de Q _h] de estabilidad microsómica
6		0,004	1,03	0,640	>1	24

6. INDICACIONES

Como se descubrió, los compuestos de la Fórmula **1** se caracterizan por su rango de aplicaciones en el campo terapéutico. Se deben mencionar, en particular, aquellas aplicaciones para las cuales los compuestos de la Fórmula **1** de acuerdo con la invención se usan preferentemente en función de su actividad farmacéutica como inhibidores de SYK. Los ejemplos incluyen problemas respiratorios, enfermedades alérgicas, osteoporosis, enfermedades o problemas gastrointestinales, enfermedades inmunitarias o autoinmunitarias, enfermedades alérgicas, enfermedades inflamatorias, por ejemplo, enfermedades inflamatorias de las articulaciones, la piel y los ojos, y enfermedades del sistema nervioso periférico o central.

Se deben mencionar, en particular, la prevención y el tratamiento de las enfermedades pulmonares o de las vías respiratorias, que están acompañadas por un aumento de la producción de mucosidad, inflamación y/o enfermedades obstructivas de las vías respiratorias. Los ejemplos de estas incluyen asma, asma pediátrica, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS), bronquitis aguda, alérgica o crónica, anemia hemolítica autoinmunitaria, bronquitis obstructiva crónica (EPOC) (que incluye el tratamiento de las exacerbaciones inducidas por rinovirus), tos, sinusitis o rinitis alérgica, rinoconjuntivitis alérgica, rinitis o sinusitis crónica, alveolitis, neumopatía de los agricultores, vías respiratorias hiperreactivas, bronquitis o neumonitis infecciosa, bronquiectasia, hipertensión arterial pulmonar, fibrosis pulmonar, edema bronquial, edema pulmonar, neumonía o neumonía intersticial desencadenada por distintas causas, tales como aspiración, inhalación de gases tóxicos o bronquitis, neumonía o neumonía intersticial desencadenada por insuficiencia cardíaca, radiación, quimioterapia, fibrosis quística o mucoviscidosis, deficiencia de alfa 1-antitripsina.

Preferentemente, los compuestos de acuerdo con la invención también son

adecuados para el tratamiento de enfermedades alérgicas, tales como rinitis alérgica, rinoconjuntivitis alérgica, conjuntivitis alérgica y dermatitis por contacto, urticaria/angioedema y dermatitis alérgica.

Preferentemente, también debe mencionarse el tratamiento de enfermedades inflamatorias del tracto gastrointestinal. Algunos ejemplos de estas son la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa.

Preferentemente, los compuestos de acuerdo con la invención también son adecuados para el tratamiento de enfermedades inflamatorias de las articulaciones, de los vasos sanguíneos y del riñón, o para enfermedades inflamatorias de la piel y los ojos. Algunos ejemplos de estas son artritis reumatoide, glomerulonefritis basada en anticuerpos, soriasis, síndrome de Kawasaki, celiaquía (esprúe), arteriosclerosis (y granulomatosis de Wegener, osteoartritis, esclerodermia sistémica, espondilitis anquilosante.

Preferentemente, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias. Algunos ejemplos de estas son hepatitis (autoinmunitaria), lupus eritematoso, nefritis lúpica, lupus sistémico, lupus eritematoso sistémico, lupus discoide, lupus eritematoso cutáneo (agudo, subagudo, crónico), síndrome antifosfolípido, enfermedad de Berger, síndrome de Evans, anemia inmuno hemolítica, ITP (púrpura trombocitopénica idiopática; en adultos, neonatos y niños), miastenia grave, síndrome de Sjögren, esclerodermia, penfigoide ampolloso o pénfigo vulgar.

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

Preferentemente, los compuestos de acuerdo con la invención son adecuados para el tratamiento de la enfermedad del injerto contra el huésped.

Preferentemente, se pueden mencionar la prevención y el tratamiento de enfermedades del sistema nervioso periférico o central. Algunos ejemplos de estas son esclerosis múltiple crónica y aguda o esclerosis lateral no familiar.

Preferentemente, también se pueden mencionar la prevención y el tratamiento de enfermedades osteoporóticas, tales como osteopenia asociada a enfermedades, osteoporosis y enfermedades osteolíticas.

Preferentemente, la presente invención se refiere, en particular, al uso de compuestos de la Fórmula 1 para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades seleccionadas de asma, EPOC, rinitis alérgica, síndrome

de dificultad respiratoria del adulto, bronquitis, dermatitis alérgica, dermatitis por contacto, ITP, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica y rinoconjuntivitis alérgica.

Con máxima preferencia, los compuestos de la Fórmula 1 se pueden usar para el tratamiento de una enfermedad seleccionada de asma, rinitis alérgica, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, dermatitis alérgica y EPOC.

7. COMBINACIONES

Los compuestos de la Fórmula 1 se pueden usar solos o junto con otras sustancias activas de la Fórmula 1 de acuerdo con la invención. Los compuestos de la Fórmula 1 también se pueden usar, opcionalmente, junto con otras sustancias farmacológicamente activas. Preferentemente, las sustancias activas usadas en la presente se pueden seleccionar, por ejemplo, de betamiméticos, anticolinérgicos, corticoesteroides, inhibidores de PDE4, antagonistas de LTD4, inhibidores de EGFR, inhibidores de MRP4, agonistas de dopamina, antihistamínicos H1, antagonistas de PAF, inhibidores de iNos, inhibidores de HMG-CoA reductasa (estatinas), inhibidores de PI3 quinasa, antagonistas de CCR3, antagonistas de CCR2, antagonistas de CCR1, inhibidores de IKK2, agonistas de A2a, inhibidores de alfa-4-integrina, antagonistas de CRTH2, histamina 1, antagonistas de H1/H3 combinados, inhibidores de p38 quinasa, metilxantinas, inhibidores de ENaC, antagonistas de CXCR1, antagonistas de CXCR2, inhibidores de ICE, antagonistas de LTB4, antagonistas de 5-LO, antagonistas de FLAP. Antagonistas de LTB4; cromoglicina, miméticos de glucocorticoides disociados, agentes inmunosupresores, citostática, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), cloroquina, hidroxicloroquina, anticuerpos anti-TNF, anticuerpos anti-GM-CSF, anticuerpos anti-CD46, anticuerpos anti-IL-1, anticuerpos anti-IL-2, anticuerpos anti-IL-4, anticuerpos anti-IL-5, anticuerpos anti-IL6, anticuerpos anti-receptor de IL6, anticuerpos anti-IL-13, anticuerpos anti-IL_18, anticuerpos anti-CD30 L, anticuerpos anti-Ox40L, anticuerpos anti-IL-4/IL-13, anticuerpos anti-IL-23 (p19), anticuerpos anti-IL-12/IL-23 (p40), anticuerpos anti-CD3, anticuerpos anti-CD4, anticuerpos anti-CD154, anticuerpos CD89, anticuerpos anti-receptor de IL-2/CD25, anticuerpos anti-CD22, anticuerpos anti-interferón, anticuerpos anti-ICOS, anticuerpos anti-ICOS, anticuerpos anti-CD20, anticuerpos anti-CD40, anticuerpos anti-BAFF/BLyS, anticuerpos anti-CD18, anticuerpos anti-CD62L, anticuerpos anti-CD147, anticuerpos anti-integrina, agentes que interfieren en LFA-1, moduladores de la vía de IL-36, antagonistas de M-CSF/c-fms, fusiones de CTLA-4, moduladores de mTor, inhibidores de los receptores tipo Toll 7 (inhibidor de TLR7),

inhibidores del receptor tipo Toll 9 (inhibidores de TLR9), moduladores coestimuladores de linfocitos T, tales como fusiones de CTLA-4, inhibidores de JAK, moduladores de IRF, antagonistas del receptor de quimiocina CX3 (antagonistas de CX3CR1), inhibidores de IRAK (en particular, inhibidores de IRAK1 e IRAK4), moduladores de esfingosina-1-fosfato (moduladores de la vía S1P),

o combinaciones dobles o triples de los anteriores, tales como combinaciones de 1, 2 o 3 compuestos seleccionados de los

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

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

Preferentemente, los betamiméticos adecuados son compuestos seleccionados de arformoterol, carmoterol, formoterol, indacaterol, salmeterol, albuterole, bambuterol, bitolterol, broxaterol, carbuterol, clenbuterol, fenoterol, hexoprenalin, ibuterol, isoetharin, isoprenalin, levosalbutamol, mabuterol, meluadrina, metaproterenol, milveterol, orciprenalin, pirbuterol, procaterol, reproterol, rimiterol, ritodrina, salmefamol, soterenol, sulphonterol, terbutalin, tiaramide, tolubuterol, zinterol, 6-hidroxi-8-{1-hidroxi-2-[2-(4-metoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-etil}-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona; 8-{2-[2-(2,4-difluor-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona; 8-{2-[2-(3,5-difluor-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona; 8-{2-[2-(4-etoxi-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo

[1,4]oxazin-3-ona; 8-{2-[2-(4-fluor-fenil)-1,1-dimetil-etilamino]-1-hidroxi-etil}-6-

hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona; N-(5-{2-[3-(4,4-dietil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propilamino]-1-hidroxi-etil}-2-hidroxi-fenil)-metansulfonamida; N-(5-{2-[3-(4,4-dietil-6-fluoro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propilamino]-1-hidroxi-etil}-2-hidroxi-fenil)-metansulfonamida; N-(5-{2-[3-(4,4-dietil-6-metoxi-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-1,1-dimetil-propilamino]-1-hidroxi-etil}-2-hidroxi-fenil)-metansulfonamida; N-(5-{2-[1,1-dimetil-3-(2-oxo-4,4-dipropil-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-propilamino]-1-hidroxi-etil}-2-hidroxi-fenil)-metansulfonamida; 8-{2-[1,1-dimetil-3-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-propilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona; 8-{2-[1,1-dimetil-3-(6-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-propilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona; 8-{2-[1,1-dimetil-3-(2-oxo-5-trifluormetil-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-propilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona; 8-{2-[1,1-dimetil-3-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-propilamino]-1-hidroxi-etil}-6-hidroxi-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona; N-[2-hidroxi-5-((1R)-1-hidroxi-2-{2-[4-(2-hidroxi-2-fenil-etilamino)-fenil]-etilamino}-etil)-fenil]-formamida; 8-hidroxi-5-((1R)-1-hidroxi-2-{2-[4-(6-metoxi-bifenil-3-ilamino)-fenil]-etilamino}-etil)-1H-quinolin-2-ona; 8-hidroxi-5-((1R)-1-hidroxi-2-(6-fenetilamino-hexilamino)-etil)-1H-quinolin-2-ona; 5-[(1R)-2-(2-{4-[4-(2-amino-2-metil-propoxi)-fenilamino]-fenil]-etilamino)-1-hidroxi-etil]-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona; [3-(4-{6-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-5-metil-fenil]-urea; 4-((1R)-2-{6-[2-(2,6-diclor-benciloxi)-etoxi]-hexilamino}-1-hidroxi-etil)-2-hidroximetil-fenol; 3-(4-{6-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-hexiloxi}-butil)-bencensulfonamida; 3-(3-{7-[(2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-hidroximetil-fenil)-etilamino]-heptiloxi}-propil)-bencensulfonamida; 4-((1R)-2-{6-[4-(3-ciclopentansulfonil-fenil)-butoxi]-hexilamino}-1-hidroxi-etil)-2-hidroximetil-fenol, 4-(2-{6-[2-(2,6-dicloro-benciloxi)-etoxi]-hexilamino}-1-hidroxi-etil)-2-hidroximetil-fenol; Vilanterol; N-1-adamantanil-2-{3-[(2R)-2-((2R)-2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil)amino]propil}fenil}acetamida; 2-(3-{2-[2-hidroxi-3-metansulfonilamino-fenil]-etilamino]-propil}-fenil)-N-[4-(4-hidroxi-fenil)-2-vinil-penta-2,4-dienil]-acetamida; (1R)-5-{2-[6-(2,2-difluor-2-fenil-etoxi)-hexilamino]-1-hidroxi-etil}-8-hidroxi-1H-quinolin-2-ona; (R,S)-4-(2-{[6-(2,2-difluor-4-fenilbutoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol; (R,S)-4-(2-{[6-(2,2-difluor-2-feniletoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol; (R,S)-4-(2-{[4,4-difluor-6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol; (R,S)-4-(2-{[6-(4,4-difluor-4-fenilbutoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol; (R,S)-5-(2-{[6-(2,2-difluor-2-feniletoxi)hexil]amino}-1-hidroxi-etil)-8-hidroxi-quinolin-2(1H)-ona; (R,S)-[2-({6-[2,2-difluor-2-(3-

metilfenil)etoxi]hexil]amino)-1-hidroxietil]-2-(hidroximetil)fenol; 4-(1R)-2-[[6-(2,2-difluor-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxietil]-2-(hidroximetil)fenol; (R,S)-2-(hidroximetil)-4-(1-hidroxi-2-[[4,4,5I5-tetrafluor-6-(3-fenilpropoxi)hexil]amino]etil)fenol; (R,S)-[5-(2-[[6-(2,2-difluor-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxi-etil)-2-hidroxifenil]formamida; (R,S)-4-[2-([6-[2-(3-bromofenil)-2,2-difluoroetoxi]hexil]amino)-1-hidroxietil]-2-(hidroximetil)fenol; (R,S)-N-[3-(1,1-difluor-2-[[6-([2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi)etil]fenil)-urea; 3-[3-(1,1-difluor-2-[[6-([2-hidroxi-2-[4-hidroxi-3-(hidroximetil)fenil]etil]amino)hexil]oxi)etil]fenil]imidazolidin-2,4-diona; (R,S)-4-[2-([6-[2,2-difluor-2-(3-metoxifenil)etoxi]hexil]amino)-1-hidroxietil]-2-(hidroximetil)fenol; 5-((1R)-2-[[6-(2,2-difluor-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxietil)-8-hidroxiquinolin-2(1H)-ona; 4-((1R)-2-[[4,4-difluor-6-(4-fenilbutoxi)hexil]amino]-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol; (R,S)-4-(2-[[6-(3,3-difluor-3-fenilpropoxi)hexil]amino]-1-hidroxi-etil)-2-(hidroximetil)fenol; (R,S)-(2-[[6-(2,2-difluor-2-feniletoksi)-4,4-difluorohexil]amino]-1-oxihidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol; (R,S)-4-(2-[[6-(2,2-difluor-3-fenilpropoxi)hexil]amino]-1-hidroxietil)-2-(hidroximetil)fenol; 3-[2-(3-clor-fenil)-etoxi]-N-(2-dietilamino-etil)-N-{2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-7-il)-etilamino]-etil}-propionamida; N-(2-dietilamino-etil)-N-{2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-7-il)-etilamino]-etil}-3-(2-naftalen-1-il-etoxi)-propionamida; 7-[2-(2-[3-[2-(2-clor-fenil)-etilamino]-propilsulfanil]-etilamino)-1-hidroxi-etil]-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona, opcionalmente en forma de racematos, enantiómeros, diastereómeros y, opcionalmente, en forma de sus sales de adición ácida, solvatos e hidratos aceptables desde el punto de vista farmacológico.

De acuerdo con la invención, las sales de adición ácida de los betamiméticos se seleccionan, preferentemente, de clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenzoato e hidro-p-toluensulfonato, preferentemente, clorhidrato, bromhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometansulfonato. De las sales de adición ácida antes mencionadas, las sales de ácido clorhídrico, ácido metansulfónico, ácido benzoico y ácido acético son las de particular preferencia de acuerdo con la invención.

Preferentemente, los anticolinérgicos usados son compuestos seleccionados de

sales de tiotropio, en particular, sal de bromuro, sales de oxitropio, en particular, sal de bromuro, sales de flutropio, en particular, sal de bromuro, sales de ipratropio, en particular, sal de bromuro, sales de aclidinio, en particular, sal de

bromuro, sales de glucopirronio, en particular, sal de bromuro, sales de trospio, en particular, sal de cloruro, tolterodina, sales de (3R)-1-fenetil-3-(9H-xanten-9-carboniloxi)-1-azoniabicyclo[2.2.2]octano; metobromuro de tropenoléster del ácido 2,2-difenil-propiónico; metobromuro de escopinéster del ácido 2,2-difenil-propiónico; metobromuro de escopinéster del ácido 2-fluor-2,2-difenilacético; metobromuro de tropenoléster del ácido 2-fluor-2,2-difenilacético; metobromuro de tropenoléster del ácido 3,3',4,4'-tetrafluorbencílico; metobromuro de escopinéster del ácido 3,3',4,4'-tetrafluorbencílico; metobromuro de tropenoléster del ácido 4,4'-difluorbencílico; metobromuro de escopinéster del ácido 4,4'-difluorbencílico; metobromuro de tropenoléster del ácido 3,3'-difluorbencílico; metobromuro de escopinéster del ácido 3,3'-difluorbencílico; metobromuro de tropenoléster del ácido 9-hidroxi-fluoren-9-carboxílico; metobromuro de tropenoléster del ácido 9-fluor-fluoren-9-carboxílico; metobromuro de escopinéster del ácido 9-hidroxi-fluoren-9-carboxílico; metobromuro de escopinéster del ácido 9-fluor-fluoren-9-carboxílico; metobromuro de tropenoléster del ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico; metobromuro de escopinéster del ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico; metobromuro de ciclopropiltropinéster del ácido bencílico; metobromuro ciclopropiltropinéster del ácido 2,2-difenilpropiónico; metobromuro de ciclopropiltropinéster del ácido 9-hidroxi-xanteno-9-carboxílico; metobromuro de ciclopropiltropinéster del ácido 9-metil-fluoren-9-carboxílico; metobromuro de ciclopropiltropinéster del ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico; metobromuro de ciclopropiltropinéster del ácido 9-hidroxi-fluoren-9-carboxílico; metobromuro de ciclopropiltropinéster del ácido 4,4'-difluorbencílico; metobromuro de tropenoléster del ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico; metobromuro de escopinéster del ácido 9-hidroxi-xanten-9-carboxílico; metobromuro de tropenoléster del ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico; metobromuro de tropenoléster del ácido 9-metil-xanten-9-carboxílico; metobromuro de tropenoléster del ácido 9-etil-xanten-9-carboxílico; metobromuro de tropenoléster del ácido 9-difluormetil-xanten-9-carboxílico; metobromuro de escopinéster del ácido 9-hidroximetil-xanten-9-carboxílico;

3-[2-(3-cloro-fenil)-etoxi]-N-(2-dietilamino-etil)-N-{2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-7-il)-etilamino]-etil}-propionamida;

N-(2-dietilamino-etil)-N-{2-[2-(4-hidroxi-2-oxo-2,3-dihidro-benzotiazol-7-il)-etilamino]-etil}-3-(2-naftalen-1-il-etoxi)-propionamida;

7-[2-(2-{3-[2-(2-cloro-fenil)-etilamino]-propilsulfanil}-etilamino)-1-hidroxi-etil]-4-hidroxi-3H-benzotiazol-2-ona y darotropio;

opcionalmente en forma de solvatos o hidratos de estos.

En las sales antes mencionadas, los cationes tiotropio, oxitropio, flutropio, ipratropio, glucopirronio, aclidinio y trospio son los ingredientes farmacológicamente activos. Como aniones, las sales antes mencionadas pueden contener, preferentemente, cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, fosfato, metansulfonato, nitrato, maleato, acetato, citrato, fumarato, tartrato, oxalato, succinato, benzoato o p-toluensulfonato, mientras que el cloruro, bromuro, yoduro, sulfato, metansulfonato o p-toluensulfonato se prefieren como contraiones. De todas las sales, el cloruro, bromuro, yoduro y metansulfonato son particularmente preferidos.

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

Preferentemente, los corticoesteroides que se usan en la presente son compuestos seleccionados de

beclomethasone, betamethasone, budesonide, butixocort, ciclesonide, deflazacort, dexamethasone, etiprednole, flunisolide, fluticasone, loteprednole, mometasone, prednisolone, prednisone, rofleponide, triamcinolone, tipredane; Pregna-1,4-dien-3,20-diona, 6-fluoro-11-hidroxi-16,17-[(1-metiletiliden)bis(oxi)]-21-[[4-[(nitrooxi)metil]benzoil]oxi]-, (6-alfa,11-beta,16-alfa)- (9Cl); 16,17-butilidendioxi-6,9-difluoro-11-hidroxi-17-(metiltio)androst-4-en-3-ona; (S)-fluorometiléster del ácido 6,9-difluor-17-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carbotión; 6,9-difluoro-17-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carbotionato de (S)-fluorometilo; cianometiléster del ácido 6-alfa,9-alfa-difluoro-11-beta-hidroxi-16alfa-metil-3-oxo-17alfa-(2,2,3,3-tetrametilciclopropilcarbonil)oxi-androsta-1,4-dien-17beta-carboxílico, cada uno, opcionalmente, en forma de racematos, enantiómeros o diastereómeros de estos y, opcionalmente, en forma de sus sales y derivados, solvatos y/o hidratos.

Con particular preferencia, los esteroides se seleccionan de budesonide, fluticasone, mometasone, ciclesonide y 6,9-difluoro-17-[(2-furanilcarbonil)oxi]-11-hidroxi-16-metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17-carbotionato de (S)-fluorometilo, opcionalmente, en forma de racematos, enantiómeros o diastereómeros de estos y, opcionalmente, en forma de sus sales y derivados, solvatos y/o hidratos.

Cualquier referencia a los esteroides incluye una referencia a cualquiera de sus

sales o derivados, hidratos o solvatos que puedan existir. Algunos ejemplos de posibles sales y derivados de los esteroides pueden ser sales de metales alcalinos, tales como sales de sodio o de potasio, sulfobenzoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, fosfatos diácidos, palmitatos, pivalatos o furoatos de estos.

Los inhibidores de PDE4 que se pueden usar son, preferentemente, compuestos seleccionados de enprofyllin, theophyllin, roflumilast, ariflo (cilomilast), tofomilast, pumafentrin, lirimilast, apremilast, aroflylin, atizoram, oglemilast, tetomilast; 5-[(N-(2,5-dicloro-3-piridinil)-carboxamida]-8-metoxi-quinolina (D-4418); 5-[N-(3,5-dicloro-1-oxido-4-piridinil)-carboxamida]-8-metoxi-2-(trifluorometil)-quinolina (D-4396 (Sch-351591)); amida del ácido N-(3,5-dicloropirid-4-il)-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-indol-3-il]glioxílico (AWD-12-281 (GW-842470)); 9-[(2-fluorofenil)metil]-N-metil-2-(trifluorometil)-9H-purin-6-amina (NCS-613); 4-[(2R)-2-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-feniletil]-piridina (CDP-840); N-[(3R)-3,4,6,7-tetrahidro-9-metil-4-oxo-1-fenilpirrolo[3,2,1-jk][1,4]benzodiazepin-3-il]-4-piridincarboxamida (PD-168787); 4-[6,7-dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)-1-naftalenil]-1-(2-metoxietil)-2(1H)-piridinona (T-440); 2-[4-[6,7-dietoxi-2,3-bis(hidroximetil)-1-naftalenil]-2-piridinil]-4-(3-piridinil)-1(2H)-ftalazinona (T-2585); (3-(3-ciclopeniloxi-4-metoxibencil)-6-etilamino-8-isopropil-3H-purina (V-11294A); beta-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isindol-2-propanamida (CDC-801); imidazo[1,5-a]pirido[3,2-e]pirazin-6(5H)-ona, 9-etil-2-metoxi-7-metil-5-propil- (D-22888); 5-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-3-[(3-metilfenil)metil]-, (3S,5S)-2-piperidinon (HT-0712); 4-[1-[3,4-bis(difluorometoxi)fenil]-2-(3-metil-1-oxido-4-piridinil)etil]-alfa,alfa-bis(trifluorometil)-bencenmetanol (L-826141); N-(3,5-dicloro-1-oxo-piridin-4-il)-4-difluormetoxi-3-ciclopropilmetoxibenzamida; (-)p-[(4aR*,10bS*)-9-etoxi-1,2,3,4,4a,10b-hexahidro-8-metoxi-2-metilbenzo[s][1,6]naftiridin-6-il]-N,N-diisopropilbenzamida; (R)-(+)-1-(4-brombencil)-4-[(3-ciclopentiloxi)-4-metoxifenil]-2-pirrolidona; 3-(ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-1-(4-N'-[N-2-ciano-S-metil-isotioureido]bencil)-2-pirrolidona; cis[ácido 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)ciclohexan-1-carboxílico]; 2-carbometoxi-4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxifenil)ciclohexan-1-ona; cis[4-ciano-4-(3-ciclopropilmetoxi-4-difluormetoxifenil)ciclohexan-1-ol]; (R)-(+)-etil[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato; (S)-(-)-etil[4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)pirrolidin-2-iliden]acetato; 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(2-tienil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina; 9-ciclopentil-5,6-dihidro-7-etil-3-(*ter*-butil)-9H-pirazolo[3,4-c]-1,2,4-triazolo[4,3-a]piridina,

opcionalmente, en forma de racematos, enantiómeros o diastereómeros y, opcionalmente, en forma de sus sales de adición ácida, solvatos y/o hidratos

aceptables desde el punto de vista farmacológico.

Las sales de adición ácida con ácidos aceptables desde el punto de vista farmacológico que los inhibidores de PDE4 son capaces de formar significan, por ejemplo, sales seleccionadas de clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenczoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenczoato e hidro-p-toluensulfonato, preferentemente, clorhidrato, bromhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometansulfonato.

Los antagonistas de LTD4 que se pueden usar son, preferentemente, compuestos seleccionados de montelukast, pranlukast, zafirlukast; (E)-8-[2-[4-[4-(4-fluorofenil)butoxi]fenil]etenil]-2-(1H-tetrazol-5-il)-4H-1-benzopiran-4-ona (MEN-91507); ácido 4-[6-acetil-3-[3-(4-acetil-3-hidroxi-2-propilfeniltio)propoxi]-2-propilfenoxi]-butírico (MN-001); ácido 1-(((R)-(3-(2-(6,7-difluor-2-quinolinil)etenil)fenil)-3-(2-(2-hidroxi-2-propil)fenil)tio)metilciclopropan-acético; ácido 1-(((1(R)-3(3-(2-(2,3-diclorotieno[3,2-b]piridin-5-il)-(E)-etenil)fenil)-3-(2-(1-hidroxi-1-metiletil)fenil)propil)tio)metil)ciclopropanacético; ácido [2-[[2-(4-ter-butil-2-tiazolil)-5-benzofuranil]oximetil]fenil]acético,

opcionalmente, en forma de racematos, enantiómeros o diastereómeros, opcionalmente, en forma de sales de adición ácida aceptables desde el punto de vista farmacológico y, opcionalmente, en forma de sus sales y derivados, solvatos y/o hidratos.

Las sales de adición ácida con ácidos aceptables desde el punto de vista farmacológico que los antagonistas de LTD1 son capaces de formar significan, por ejemplo, sales seleccionadas de clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenczoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenczoato e hidro-p-toluensulfonato, preferentemente, clorhidrato, bromhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometansulfonato. Las sales o los derivados que los antagonistas de LTD4 son capaces de formar significan, por ejemplo, sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio, sales de metales alcalinotérreos, sulfobenczoatos, fosfatos, isonicotinatos, acetatos, propionatos, fosfatos diácidos, palmitatos, pivalatos o furoatos.

Preferentemente, los inhibidores de EGFR usados son compuestos seleccionados de 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-

dietilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[[4-((R)-2-metoximetil-6-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-([4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-(N,N-bis-(2-metoxi-etil)-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-([4-[N-(2-metoxi-etil)-N-etil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-([4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-([4-[N-(tetrahidropiran-4-il)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-([4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-([4-[N-(tetrahidropiran-4-il)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopropilmetoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((R)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-([4-[N-(2-metoxi-etil)-N-metil-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N-ciclopropil-N-metil-amino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-ciclopentiloxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(R)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6.7-bis-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-7-[3-(morfolin-4-il)-propiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-(4-idroxi-fenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, 3-ciano-4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-etoxi-quinolina, 4-[(3-cloro-4-(3-fluoro-

benciloxi)-fenil]amino]-6-(5-[(2-metansulfonil-etil)amino]metil)-furan-2-il)quinazolina, 4-[(R)-(1-fenil-etil)amino]-6-[[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[[4-(morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[(4-[N,N-bis-(2-metoxi-etil)-amino]-1-oxo-2-buten-1-il]amino)-7-[(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[[4-(5.5-dimetil-2-oxo-morfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-6-[2-(2.2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2.2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(R)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-(2.2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-[4-(2-oxo-morfolin-4-il)-piperidin-1-il]-etoxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(ter-butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-amino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metansulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(metoximetil)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(piperidin-3-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-acetilamino-etil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-((S)-tetrahidrofuran-3-iloxi)-7-hidroxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(dimetilamino)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{trans-4-[(morfolin-4-il)sulfonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-acetilamino-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-(2-metansulfonilamino-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(piperidin-1-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-aminocarbonilmetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-[N-[(tetrahidropiran-4-

il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina; 4-{2-[4-(3-cloro-4-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-etil}-6-metil-morfolin-2-ona, 4-{4-[4-(3-cloro-2-fluoro-fenilamino)-7-metoxi-quinazolin-6-iloxi]-ciclohexil}-1-metil-piperazin-2-ona, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(morfolin-4-il)sulfonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-etansulfonilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-etoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-acetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-(ter-butiloxicarbonil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(tetrahidropiran-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(piperidin-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-{N-[(4-metil-piperazin-1-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{cis-4-[(morfolin-4-il)carbonilamino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[2-(2-oxopirrolidin-1-il)etil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-acetil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metil-piperidin-4-iloxi)-7-(2-metoxi-etoxi)-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-isopropiloxicarbonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(cis-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{cis-4-[N-(2-metoxi-acetil)-N-metil-amino]-ciclohexan-1-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-(piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-etinil-fenil)amino]-6-{1-[(morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(cis-2,6-dimetil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(2-metil-morfolin-4-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(S,S)-(2-oxa-5-aza-biciclo[2,2,1]hept-5-il)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-

cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(N-metil-N-2-metoxietil-amino)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-etil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(2-metoxietil)carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{1-[(3-metoxipropil-amino)-carbonil]-piperidin-4-iloxi}-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[cis-4-(N-acetil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-metilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[trans-4-(N-metansulfonil-N-metil-amino)-ciclohexan-1-iloxi]-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-dimetilamino-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(trans-4-{N-[(morfolin-4-il)carbonil]-N-metil-amino}-ciclohexan-1-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-[2-(2.2-dimetil-6-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-7-[(S)-(tetrahidrofuran-2-il)metoxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-metansulfonil-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-(1-ciano-piperidin-4-iloxi)-7-metoxi-quinazolina, 3-ciano-4-[(3-cloro-4-fluorfenil)amino]-6-{[4-(N,N-dimetilamino)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-etoxi-quinolina, [4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-6-{[4-(homomorfolin-4-il)-1-oxo-2-buten-1-il]amino}-7-[(S)-(tetrahidrofuran-3-il)oxi]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-(2-{4-[(S)-(2-oxo-tetrahidrofuran-5-il)carbonil]-piperazin-1-il}-etoxi)-6 [(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-((S)-6-metil-2 oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-(2-{4-[(S)-(2-oxo-tetrahidrofuran-5-il)carbonil]-piperazin-1-il}-etoxi)-6 [(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[2-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-etoxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-((R)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, 4-[(3-cloro-4-fluoro-fenil)amino]-7-[4-((S)-6-metil-2-oxo-morfolin-4-il)-butiloxi]-6-[(vinilcarbonil)amino]-quinazolina, cetuximab, trastuzumab, panitumumab (=ABX-EGF), Mab ICR-62, gefitinib, pelitinib, canertinib y erlotinib, opcionalmente en forma de los racematos, enantiómeros o diastereómeros de estos, opcionalmente en forma de las sales de adición ácida de aquellos aceptables desde el punto de vista farmacológico, sus solvatos y/o hidratos.

Las sales de adición ácida con ácidos aceptables desde el punto de vista farmacológico que los inhibidores de EGFR son capaces de formar significan, por ejemplo, sales seleccionadas de clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrometansulfonato, hidronitrato, hidromaleato, hidroacetato, hidrobenczoato, hidrocitrato, hidrofumarato, hidrotartrato, hidrooxalato, hidrosuccinato, hidrobenczoato e hidro-p-toluensulfonato, preferentemente, clorhidrato, bromhidrato, hidrosulfato, hidrofosfato, hidrofumarato e hidrometansulfonato.

Los ejemplos de agonistas de dopamina que se pueden usar preferentemente incluyen compuestos seleccionados de bromocriptine, cabergoline, alpha-dihidroergocryptine, lisuride, pergolide, pramipexol, roxindol, ropinirol, talipexol, terguride y viozan. Toda referencia a los agonistas de dopamina antes mencionados incluye, dentro del alcance de la presente invención, una referencia a cualquiera de sus sales de adición ácida y, opcionalmente, hidratos aceptables desde el punto de vista farmacológico que puedan existir. Las sales de adición ácida aceptables desde el punto de vista fisiológico que se pueden formar mediante los agonistas de dopamina antes mencionados significan, por ejemplo, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico que se seleccionan de las sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido acético, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico y ácido maleico.

Los ejemplos de antihistamínicos H1 incluyen, preferentemente, compuestos seleccionados de epinastine, cetirizine, azelastine, fexofenadine, levocabastine, loratadine, mizolastine, ketotifen, emedastine, dimetinden, clemastine, bamipin, cexclorpheniramine, pheniramine, doxilamine, clorophenoxamine, dimenhydrinate, diphenhydramine, promethazine, ebastine, olopatadine, desloratidine y meclozine. Toda referencia a los antihistamínicos H1 antes mencionados incluye, dentro del alcance de la presente invención, una referencia a cualquiera de sus sales de adición ácida aceptables desde el punto de vista farmacológico que puedan existir.

Los ejemplos de antagonistas PAF incluyen, preferentemente, compuestos seleccionados de lexipafant, 4-(2-clorofenil)-9-metil-2-[3(4-morfolinil)-3-propanon-1-il]-6H-tieno-[3,2-f]-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepinas, 6-(2-clorofenil)-8,9-dihidro-1-metil-8-[(4-morfo-linil)carbonil]-4H,7H-ciclo-penta-[4,5]tieno-[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepinas. Toda referencia a los antagonistas PAF antes mencionados incluye, dentro del alcance de la presente invención, una referencia a cualquiera de sus sales de adición ácida aceptables desde el punto de vista farmacológico que puedan existir.

Los ejemplos de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) incluyen,

preferentemente, compuestos seleccionados de Aceclofenac, Acemetacin, acetilsalicylsäure, Alclofenac, Alminoprofen, Amfenac, Ampiroxicam, Antolmetinguacil, Aniolac, Antrafenin, Azapropazon, Benorilat, Bermoprofen, Bindarit, Bromfenac, Bucloxiensäure, Bucolom, Bufexamac, Bumadizon, Butibufen, Butixirat, Carbasalatcalcium, Carprofen, Cholin Magnesium Trisalicylat, Celecoxib, Cinmetacin, Cinnoxiam, Clidanac, Clobuzarit, Deboxamet, Dexibuprofen, Dexketoprofen, Diclofenac, Diflunisal, Droxicam, Eltenac, Enfenaminsäure, Etersalat, Etodolac, Etofenamat, Etoricoxib, Feclobuzon, Felbinac, Fenbufen, Fenclofenac, Fenoprofen, Fentiazac, Fepradinol, Feprazon, Flobufen, Floctafenin, Flufenaminsäure, Flufenisal, Flunoxaprofen, Flurbiprofen, Flurbiprofenaxetil, Furofenac, Furprofen, Glucametacin, Ibufenac, Ibuprofen, Indobufen, Indometacin, Indometacinfarnesil, Indoprofen, Isoxepac, Isoxicam, Ketoprofen, Ketorolac, Lobenzarit, Lonazolac, Lornoxicam, Loxoprofen, Lumiracoxib, Meclofenaminsäure, Meclofen, Mefenaminsäure, Meloxicam, Mesalazin, Mioprofen, Mofezolac, Nabumeton, Naproxen, Nifluminsäure, Olsalazin, Oxaprozin, Oxipinac, oxiphenbutazon, Parecoxib, fenilbutazon, Pelubiprofen, Pimeprofen, Pirazolac, Priroxicam, Pirprofen, Pranoprofen, Prifelon, Prinomod, Proglumetacin, Proquazon, Protizininsäure, Rofecoxib, Romazarit, Salicylamid, Salicylsäure, Salmistein, Salnacedin, Salsalat, Sulindac, Sudoxicam, Suprofen, Talniflummat, Tenidap, Tenosal, Tenoxicam, Tepoxalin, Tiaprofensäure, Taramid, Tilnoprofenarbabel, Timegadin, Tinoridin, Tiopinac, Tolfenaminsäure, Tolmetin, Ufenamat, Valdecoxib, Ximoprofen, Zaltoprofen y Zoliprofen.

Los inhibidores de MRP4 que se usan son, preferentemente, compuestos seleccionados de *N*-acetil-dinitrofenil-cisteína, cGMP, cholate, diclofenac, dehidroepiandrosterona 3-glucurónido, dehidroepiandrosterona 3-sulfato, dilazep, dinitrofenil-s-glutación, estradiol 17-beta-glucurónido, estradiol 3,17-disulfato, estradiol 3-glucurónido, estradiol 3-sulfato, estrona 3-sulfato, flurbiprofen, folate, N5-formil-tetrahidrofolato, glycocholate, sulfato de ácido glicolítico, ibuprofeno, indomethacin, indoprofen, ketoprofen, sulfato de ácido litocólico, methotrexate, (ácido (*E*)-3-[[[3-[2-(7-cloro-2-quinolinil)etenil]fenil]-[[3-dimetilamino)-3-oxopropil]tio]metil]tio]-propanoico), alfa-naftil-beta-D-glucurónido, nitrobenilo mercaptopurina ribósido, probenecid, sildenafil, sulfinpyrazone, taurochenodeoxicholate, taurocholate, taurodeoxicholate, tauroolithocholate, sulfato de ácido taurolitocólico, topotecan, trequinsin y zaprinast, dipyridamole, opcionalmente en forma de racematos, enantiómeros, diastereómeros y sus sales de adición ácida e hidratos aceptables desde el punto de vista farmacológico.

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

Los ejemplos de agentes inmunosupresores incluyen, preferentemente, compuestos seleccionados de mycophenolate mofetil, ácido micofenólico, azathioprine, ciclosporine, tacrolimus, pimecrolimus, abetimus, gusperimus y leflunomide.

Un ejemplo de un cytostaticum es ciclofosfamida.

Con mayor preferencia, la invención se refiere al uso de inhibidores de MRP4 para preparar una composición farmacéutica para el tratamiento de problemas respiratorios, que contiene los inhibidores de Syk de la Fórmula 1 y los inhibidores de MRP4 de acuerdo con la invención; preferentemente, los inhibidores de MRP4 se seleccionan de dehidroepiandrosterona 3-sulfato, estradiol 3,17-disulfato, flurbiprofen, indomethacin, indoprofen, taurocholate, opcionalmente en forma de racematos, enantiómeros, diastereómeros y sus sales de adición ácida e hidratos aceptables desde el punto de vista farmacológico. La separación de los enantiómeros de los racematos se puede realizar con los métodos conocidos en el arte (por ejemplo, cromatografía en fases quirales, etc.) .

Las sales de adición ácida con ácidos aceptables desde el punto de vista farmacológico significan, por ejemplo, sales seleccionadas de clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, hidrosulfatos, hidrofosfatos, hidrometansulfonatos, hidronitratos, hidromaleatos, hidroacetatos, hidrobenczoatos, hidrocitratos, hidrofumaratos, hidrotartratos, hidrooxalatos, hidrosuccinatos, hidrobenczoatos e hidro-*p*-toluensulfonatos, preferentemente, los clorhidratos, bromhidratos, hidrosulfatos, hidrofosfatos, hidrofumaratos e hidrometansulfonatos.

La invención también se refiere a preparaciones farmacéuticas que contienen una combinación triple de los inhibidores de Syk de la Fórmula 1, inhibidores de MRP4 y otra sustancia activa de acuerdo con la invención, tal como un anticolinérgico, un inhibidor de PDE4, un esteroide, un antagonista de LTD4 o un betamimético, a la preparación de estas y a su uso para el tratamiento de problemas respiratorios.

Los compuestos que se pueden usar como inhibidores de iNOS son compuestos que se seleccionan de: S-(2-aminoetil)isotiourea, aminoguanidina, 2-aminometilpiridina, 5,6-dihidro-6-metil-4H-1,3-tiazin-2-amina (=AMT), L-canavanina, 2-iminopiperidina, S-isopropilisotiourea, S-metilisotiourea, S-etilisotiourea, S-metiltiocitrulina, S-etiltiocitrulina, L-NA (N ω -nitro-L-arginina), L-NAME (N ω -nitro-L-argininmetiléster), L-NMMA (NG-monometil-L-arginina), L-NIO (N ω -iminoetil-L-

ornitina), L-NIL (Nω-iminoetil-lisina), (1H-tetrazol-5-il)-amida del ácido (S)-6-acetimidoilamino-2-amino-hexanoico (SC-51) (*J. Med. Chem.* 2002, 45, 1686-1689), N-[[3-(aminometil)fenil]metil]-etanimidamida (=1400W), ácido (S)-4-(2-acetimidoilamino-etilsulfanil)-2-amino-butírico (GW274150) (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000, 10, 597-600), 2-[2-(4-metoxi-piridin-2-il)-etil]-3H-imidazo[4,5-b]piridina (BYK191023) (*Mol. Pharmacol.* 2006, 69, 328-337), 2-((R)-3-amino-1-fenil-propoxi)-4-cloro-5-fluorobenzonitrilo (WO 01/62704), 2-((1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-tiazol-5-il-butilsulfanil)-6-trifluorometil-nicotinonitrilo (WO 2004/041794), 2-((1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-tiazol-5-il-butilsulfanil)-4-cloro-benzonitrilo (WO 2004/041794), 2-((1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-tiazol-5-il-butilsulfanil)-5-cloro-benzonitrilo (WO 2004/041794), (2S,4R)-2-amino-4-(2-cloro-5-trifluorometil-fenilsulfanil)-4-tiazol-5-il-butan-1-ol (WO 2004/041794), 2-((1R,3S)-3-amino-4-hidroxi-1-tiazol-5-il-butilsulfanil)-5-cloro-nicotinonitrilo (WO 2004/041794), 4-((S)-3-amino-4-hidroxi-1-fenil-butilsulfanil)-6-metoxi-nicotinonitrilo (WO 02/090332), 3-fenil-3,4-dihidro-1-isoquinolinamina sustituida, por ejemplo, (1S,5S,6R)-7-cloro-5-metil-2-aza-biciclo[4.1.0]hept-2-en-3-ilamina (ONO-1714) (*Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000, 270, 663-667), (4R,5R)-5-etil-4-metil-tiazolidin-2-ilidenamina (*Bioorg. Med. Chem.* 2004, 12, 4101), (4R,5R)-5-etil-4-metil-selenazolidin-2-ilidenamina (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 1361), 4-aminotetrahidrobiopterina (*Curr. Drug Metabol.* 2002, 3, 119-121), (E)-3-(4-cloro-fenil)-N-(1-{2-oxo-2-[4-(6-trifluorometil-pirimidin-4-iloxi)-piperidin-1-il]-etilcarbamoil}-2-piridin-2-il-etil)-acrilamida (FR260330) (*Eur. J. Pharmacol.* 2005, 509, 71-76), 3-(2,4-difluoro-fenil)-6-[2-(4-imidazol-1-ilmetil-fenoxi)-etoxi]-2-fenil-piridina (PPA250) (*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002, 303, 52-57), 3-[[benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil]-carbamoil]-metil]-4-(2-imidazol-1-il-pirimidin-4-il)-piperazin-1-carboxilato (BBS-1) (*Drugs Future* 2004, 29, 45-52), (2-benzo[1,3]dioxol-5-il-etil)-amida del ácido (R)-1-(2-imidazol-1-il-6-metil-pirimidin-4-il)-pirrolidin-2-carboxílico (BBS-2) (*Drugs Future* 2004, 29, 45-52) y sus sales, profármacos o solvatos farmacéuticos.

Los ejemplos de inhibidores de iNOS dentro del alcance de la presente invención también pueden incluir oligonucleótidos antisentido, en particular, los oligonucleótidos antisentido que se ligan a ácidos nucleicos que codifican iNOS. Por ejemplo, WO 01/52902 describe oligonucleótidos antisentido, en particular, oligonucleótidos antisentido que fijan ácidos nucleicos codificadores de iNOS, para modular la expresión de iNOS. Los oligonucleótidos antisentido iNOS descritos, en particular, en WO 01/52902 pueden, por lo tanto, combinarse con los inhibidores de PDE4 de la presente invención debido a su efecto similar sobre los inhibidores de

iNOS.

Los inhibidores de HMG-CoA reductasa adecuados (también denominados estatinas) que se pueden usar preferentemente en combinaciones dobles o triples con los compuestos de la Fórmula 1 se seleccionan de Atorvastatin, Cerivastatin, Flurvastatin, Lovastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin, opcionalmente en forma de sus sales de adición ácida, profármacos, solvatos o hidratos farmacéuticamente disponibles.

8. FORMULACIONES

Las formas adecuadas para la administración son, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, soluciones, jarabes, emulsiones, o polvos o aerosoles inhalables. El contenido de los compuestos farmacéuticamente eficaces debe estar, en cada caso, en el rango de 0,1 a 90 % en peso, preferentemente, de 0,5 a 50 % en peso de la composición total, es decir, en cantidades que son suficientes para lograr el rango de dosis que se especifica en adelante.

Las preparaciones se pueden administrar de manera oral en forma de comprimido, polvo, polvo en una cápsula (por ejemplo, cápsula de gelatina dura), solución o suspensión. Cuando se administran mediante inhalación, la combinación de sustancias activas se puede proporcionar como polvo, solución acuosa o acuosa-etanólica, o usando una formulación de gas propulsor.

Por lo tanto, preferentemente, las formulaciones farmacéuticas se caracterizan por el contenido de uno o más compuestos de la Fórmula 1 de acuerdo con las formas de realización preferidas anteriores.

Se prefiere en particular que los compuestos de la Fórmula 1 se administren de manera oral, y también se prefiere en particular que se administren una o dos veces por día. Los comprimidos adecuados se pueden obtener, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con los excipientes conocidos, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, fosfato de calcio o lactosa, desintegrantes, tales como almidón de maíz o ácido algínico, aglutinantes, tales como almidón o gelatina, lubricantes, tales como estearato de magnesio o talco, y/o agentes para demorar la liberación, tales como carboximetilcelulosa, celulosa acetato ftalato o polivinilacetato. Los comprimidos también pueden comprender varias capas.

En consecuencia, los comprimidos recubiertos se pueden preparar recubriendo los núcleos producidos de manera análoga a los comprimidos con sustancias que se usan habitualmente para el recubrimiento de comprimidos, por ejemplo, colidona o laca, goma arábica, talco, óxido de titanio o azúcar. Para lograr la liberación demorada

o evitar incompatibilidades, el núcleo también puede tener varias capas. De modo similar, el recubrimiento de comprimidos puede consistir en varias capas para lograr la liberación demorada, usando posiblemente los excipientes antes mencionados para los comprimidos.

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

Las cápsulas que contienen una o más sustancias activas o combinaciones de estas se pueden preparar, por ejemplo, mezclando las sustancias activas con portadores inertes, tales como lactosa o sorbitol, y envasándolas en cápsulas de gelatina. Los supositorios adecuados se pueden obtener, por ejemplo, mezclándolos con portadores para tal fin, tales como grasas neutras o polietilenglicol o derivados de estos.

Los excipientes que se pueden usar incluyen, por ejemplo, agua, solventes orgánicos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, tales como parafinas (por ejemplo, fracciones de petróleo), aceites vegetales (por ejemplo, aceite de maní o sésamo), alcoholes monofuncionales o polifuncionales (por ejemplo, etanol o glicerol), portadores, tales como polvos minerales naturales (por ejemplo, caolín, arcilla, talco, piedra caliza), polvos minerales sintéticos (por ejemplo, silicatos y ácido silícico altamente dispersable), azúcares (por ejemplo, caña de azúcar, lactosa y glucosa), emulsionantes (por ejemplo, lignina, licores de sulfito residuales, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y laurilsulfato sódico).

Naturalmente, para la administración oral, los comprimidos pueden comprender, además de los portadores antes mencionados, aditivos, tales como citrato de sodio, carbonato de calcio y fosfato diácido, junto con varios aditivos, tales como almidón, preferentemente, almidón de papa, gelatina y similares. Además, al mismo tiempo, se pueden usar lubricantes, tales como estearato de magnesio, laurilsulfato sódico y talco para el proceso de formación de comprimidos. En el caso de las suspensiones acuosas, las sustancias activas se pueden combinar con varios potenciadores del sabor o colorantes, además de los excipientes antes mencionados.

También se prefiere que los compuestos de Fórmula 1 se administren por inhalación, con particular preferencia, que se administren una o dos veces por día. Para ello, los compuestos de la Fórmula 1 deben estar disponibles en formas adecuadas para la inhalación. Las preparaciones inhalables incluyen polvos inhalables, aerosoles dosificadores que contienen propulsores o soluciones inhalables libres de propulsores que, opcionalmente, están presentes en una mezcla con excipientes fisiológicamente aceptables.

Dentro del alcance de la presente invención, la expresión "soluciones inhalables libres de propulsores" también incluye concentrados o soluciones inhalables estériles listas para usar. Las preparaciones que se pueden usar de acuerdo con la invención se describen en mayor detalle en la siguiente sección de la memoria descriptiva.

Polvos Inhalables

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

Aerosoles de inhalación que contienen propulsores

Los aerosoles de inhalación que contienen propulsores que se pueden usar de acuerdo con la invención pueden contener los compuestos de la Fórmula 1 disueltos en el gas propulsor o en forma dispersa. Los gases propulsores que se pueden usar para preparar los aerosoles de inhalación de acuerdo con la invención se conocen en el arte. Los gases propulsores adecuados se seleccionan de hidrocarburos, tales como n-propano, n-butano o isobutano, y halohidrocarburos, tales como derivados fluorinados de metano, etano, propano, butano, ciclopropano o ciclobutano. Los gases

propulsores antes mencionados se pueden usar en sí mismos o mezclados entre sí. Los gases propulsores particularmente preferidos son derivados de alcanos fluorinados seleccionados de TG134a (1,1,1,2-tetrafluoroetano), TG227 (1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano) y mezclas de estos. Los aerosoles de inhalación accionados por propulsores que se usan dentro del alcance de la invención también pueden contener otros ingredientes, tales como cosolventes, estabilizantes, tensioactivos, antioxidantes, lubricantes y ajustadores del pH. Todos estos ingredientes se conocen en el arte.

Soluciones inhalables libres de propulsores

Los compuestos de la Fórmula 1 de acuerdo con la invención se usan, preferentemente, para preparar soluciones inhalables libres de propulsores y suspensiones inhalables. Los solventes que se usan para esta finalidad incluyen soluciones acuosas o alcohólicas, preferentemente, soluciones etanólicas. El solvente puede ser agua en sí misma o una mezcla de agua y etanol. El pH de las soluciones o suspensiones se ajusta de 2 a 7, preferentemente, de 2 a 5, usando ácidos adecuados. El pH se puede ajustar con ácidos seleccionados de ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de ácidos inorgánicos particularmente adecuados incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y/o ácido fosfórico. Los ejemplos de ácidos orgánicos adecuados incluyen ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido málico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido acético, ácido fórmico y/o ácido propiónico, etc. Los ácidos inorgánicos preferidos son ácido clorhídrico y ácido sulfúrico. También es posible usar los ácidos que ya formaron una sal de adición ácida con una de las sustancias activas. Entre los ácidos orgánicos, se prefieren el ácido ascórbico, el ácido fumárico y el ácido cítrico. Si se desea, también se pueden usar mezclas de los ácidos anteriores, en particular, en el caso de ácidos que tienen otras propiedades además de sus cualidades acidificantes, por ejemplo, saborizantes, antioxidantes o agentes formadores de complejos, tales como ácido cítrico o ácido ascórbico. De acuerdo con la invención, se prefiere en particular el uso de ácido clorhídrico para ajustar el pH.

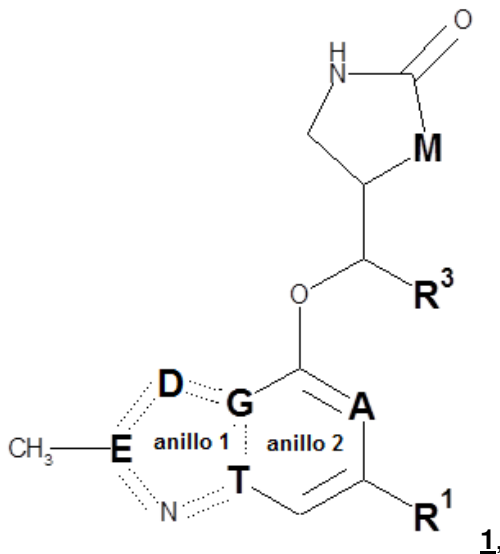
Se pueden agregar cosolventes y/u otros excipientes a las soluciones inhalables libres de propulsores para lograr el objeto de acuerdo con la invención. Los cosolventes preferidos son aquellos que contienen grupos hidroxilo u otros grupos polares, por ejemplo, alcoholes, en particular, alcohol de isopropilo, glicoles, en particular, alcoholes de propilenglicol, polietilenglicol, polipropilenglicol, glicoléter, glicerol, polioxietileno y ésteres de ácidos grasos de polioxietileno. Los términos "excipientes" y "aditivos" en este contexto indican cualquier sustancia aceptable desde

el punto de vista farmacológico que no es una sustancia activa, pero que se puede formular con las sustancias activas en el solvente farmacológicamente adecuado, a fin de mejorar las propiedades cualitativas de la formulación de sustancias activas. Preferentemente, estas sustancias no tienen ningún efecto farmacológico o, en relación con la terapia deseada, no tienen ningún efecto farmacológico importante o, al menos, indeseable. Los excipientes y aditivos incluyen, por ejemplo, tensioactivos, tales como lecitina de soja, ácido oleico, ésteres de sorbitán, tales como polisorbatos, polivinilpirrolidona, otros estabilizantes, agentes formadores de complejos, antioxidantes y/o conservantes que garantizan o prolongan la vida útil de la formulación farmacéutica final, saborizantes, vitaminas y/u otros aditivos farmacéuticos conocidos en el arte. Los aditivos también incluyen sales aceptables desde el punto de vista farmacológico, tales como cloruro de sodio, como agentes isotónicos. Los excipientes preferidos incluyen antioxidantes, tales como ácido ascórbico, siempre que aún no se haya usado para ajustar el pH, vitamina A, vitamina E, tocoferoles y vitaminas o provitaminas similares que se producen en el cuerpo humano. Se pueden usar conservantes para proteger la formulación de la contaminación causada por patógenos. Los conservantes adecuados son aquellos que se conocen en el arte, en particular, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio o ácido benzoico, o benzoatos, tales como benzoato de sodio en la concentración conocida en el estado de la técnica.

Para las formas de tratamiento descritas anteriormente, se proveen envases listos para usar de un medicamento para el tratamiento de problemas respiratorios, que contienen un prospecto adjunto que incluye, por ejemplo, las palabras "enfermedad respiratoria", "EPOC" o "asma", junto con una imidazolil-pirimidina de acuerdo con la Fórmula 1 y uno o más agentes de combinación seleccionados de los que se describieron con anterioridad.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula 1



en donde

A se selecciona del grupo que consiste en N y CH

D es CH,

E se selecciona del grupo que consiste en C y N,

T es C

G se selecciona del grupo que consiste en C y N,

y en donde cada uno de los enlaces dobles discontinuos (punteados) en el anillo 1 se selecciona de un enlace simple o un enlace doble siempre que todos los enlaces simples o dobles del anillo 1 estén dispuestos de manera que formen, junto con el anillo 2, un sistema de anillos aromáticos,

y en donde

M se selecciona del grupo que consiste en -CH₂-, -O-, -NH- y -N(C₁₋₄-alquilo)-;

R³ se selecciona del grupo que consiste en metilo y etilo;

Het se selecciona del grupo que consiste en

un heterociclo monocíclico de 5 a 6 miembros con 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre sí de N, S y O,

y un heterociclo bicíclico de 9 a 11 miembros con 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre sí de N, S y O;

Hetarilo se selecciona del grupo que consiste en

un heteroaromato monocíclico de 5 a 6 miembros con 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente entre sí de N, S y O;

y un heteroaromato bicíclico de 9 a 11 miembros con 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente entre sí de N, S y O;

y en donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste en

C₆₋₁₀-arilo, Het y Hetarilo;

que se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes **Z**,

en donde cada **Z** es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en

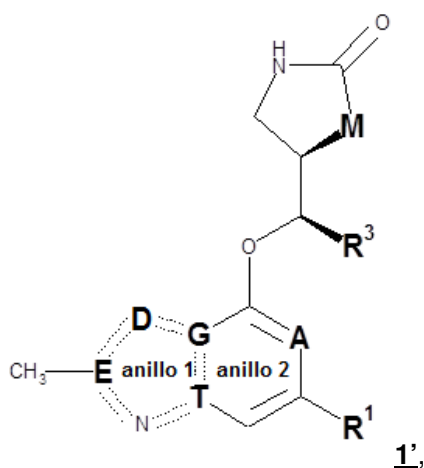
-OH, oxo, -CN, halógeno, -C₁₋₆-alquilo, -O-C₁₋₆-alquilo, -C₁₋₆-haloalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, **Het**, **Hetarilo**, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(C₁₋₃-alquilen)-O-(C₁₋₃-alquilo), -O-**Het**,

que se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes **X**,

en donde cada **X** se selecciona del grupo que consiste en halógeno, -OH, oxo, -C₁₋₄-alquilo, -O-C₁₋₄-alquilo, -C₁₋₄-haloalquilo, -O-(C₁₋₄-alquilen)-**Het**, **Het**, **Hetarilo**, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂,

en donde el sustituyente **X** se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes de un grupo seleccionado de oxo, -OH, halógeno y C₁₋₃-alquilo, y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos antes mencionados.

2. El compuesto de la Fórmula **1'**



en donde **A**, **D**, **E**, **T**, **G**, **Het**, **Hetarilo**, **R¹** y **R³** se definen de acuerdo con la reivindicación 1,

y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos antes mencionados.

3. El compuesto de la Fórmula **1** de acuerdo con la reivindicación 1 o de la Fórmula **1'** de acuerdo con la reivindicación 2, en donde

D es CH

y en donde **E** es N

y en donde

M es -CH₂-

y en donde

R³ es metilo,

y en donde

G es C (carbono)

R¹ se selecciona del grupo que consiste en

fenilo, **Het** y **Hetarilo**;

que se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes **Z**,

en donde cada **Z** es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en

-OH, oxo, -CN, halógeno, -C₁₋₆-alquilo, -O-C₁₋₆-alquilo, -C₁₋₆-haloalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, **Het**, **Hetarilo**, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(C₁₋₃-alquilen)-O-(C₁₋₃-alquilo), -O-**Het**,

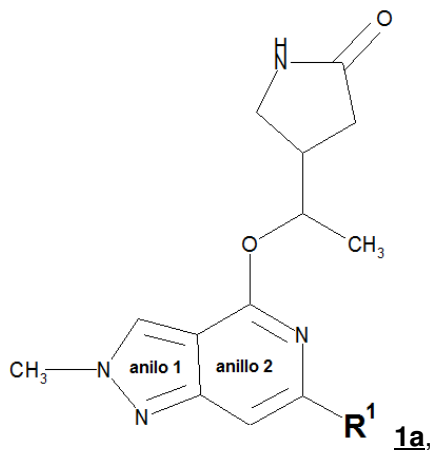
que se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes **X**,

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

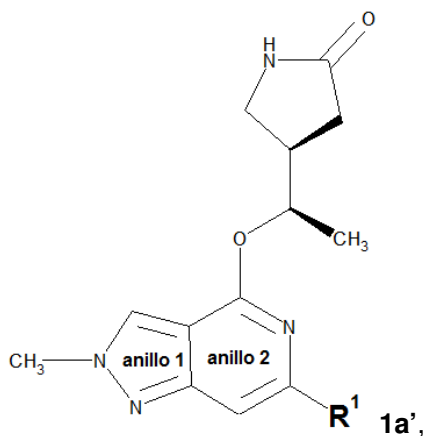
en donde el sustituyente **X** se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes de un grupo seleccionado de oxo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y ter-butilo,

y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos antes mencionados.

4. El compuesto de la Fórmula **1a** de acuerdo con la reivindicación 1



o de la Fórmula **1a'** de acuerdo con la reivindicación 2,



en donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste en

fenilo, **Het** y **Hetarilo**;

que se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes **Z**,

en donde cada **Z** es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en

-OH, oxo, -CN, halógeno, -C₁₋₆-alquilo, -O-C₁₋₆-alquilo, -C₁₋₆-haloalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, **Het**, **Hetarilo**, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(C₁₋₃-alquilen)-O-(C₁₋₃-alquilo), -O-**Het**,

que se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes **X**,

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

en donde el sustituyente **X** se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes de un grupo seleccionado de oxo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y ter-butilo,

y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos antes mencionados.

5. El compuesto de la Fórmula **1a** o de la Fórmula **1a'** de acuerdo con la reivindicación 4, en donde

R¹ es

a) se selecciona del grupo que consiste en **Het** y **Hetarilo**;

que se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes **Z**,

en donde cada **Z** es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -

OH, oxo, -CN, halógeno, -C₁₋₆-alquilo, -O-C₁₋₆-alquilo, -C₁₋₆-haloalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, **Het**, **Hetarilo**, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(C₁₋₃-alquilen)-O-(C₁₋₃-alquilo), -O-**Het**,

que se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes **X**,

en donde cada **X** se selecciona del grupo que consiste en halógeno, oxo, -C₁₋₄-alquilo,

-O-C₁₋₄-alquilo, -C₁₋₄-haloalquilo, -O-(C₁₋₄-alquilen)-**Het**, **Het**, **Hetarilo**, -NH₂,

en donde el sustituyente **X** se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes de un grupo seleccionado de oxo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y ter-butilo,

o en donde **R¹** es

b) fenilo,

que se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes **Z**,

en donde cada **Z** es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -CN, halógeno, -C₁₋₆-alquilo, -(C₁₋₃-alquilen)-**Hetarilo**, -(C₁₋₃-alquilen)-**Het**, -C₁₋₆-haloalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, **Het**, **Hetarilo**,

que se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes **X**,

en donde cada **X** se selecciona del grupo que consiste en halógeno, oxo y -C₁₋₄-alquilo,

y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos antes mencionados.

6. El compuesto de la Fórmula **1a** o de la Fórmula **1a'** de acuerdo con una de las reivindicaciones 4 o 5, en donde

R¹ es

un heteroaromato monocíclico de 5 a 6 miembros con 1, 2 o 3 heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente entre sí del grupo que consiste en N, O y S,

o un heteroaromato bicíclico de 9 a 11 miembros con 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente entre sí del grupo que consiste en N, O y S,

en donde este residuo **R¹** se une al resto de la molécula mediante un átomo de C o mediante un átomo de N y se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes **Z**,

en donde cada **Z** es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en

-OH, oxo, -CN, halógeno, -metilo, -etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, -O-C₁₋₆-alquilo, -C₁₋₆-haloalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, **Het**, **Hetarilo**, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(C₁₋₃-alquilen)-O-(C₁₋₃-alquilo), -O-**Het**,

que se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes **X**,

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

en donde el sustituyente **X** se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes de un grupo seleccionado de oxo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y ter-butilo,
y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos antes mencionados.

7. El compuesto de la Fórmula **1a** o de la Fórmula **1a'** de acuerdo con la reivindicación 4, en donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiofenilo, furanilo, pirazolopiridinilo, indazolilo, tiazolilo, imidazopiridinilo e indolilo,

en donde este residuo **R¹** se une al resto de la molécula mediante un átomo de C o mediante un átomo de N y se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes **Z**,

en donde cada **Z** es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en

-OH, oxo, -CN, halógeno, -metilo, -etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, -O-metilo, -O-etilo, O-propilo, O-butilo, -C₁₋₃-haloalquilo, cicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros, **Het**, **Hetarilo**, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(C₁₋₃-alquilen)-O-(C₁₋₃-alquilo), -O-**Het**,

que se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes **X**,

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

en donde el sustituyente **X** se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes de un grupo seleccionado de oxo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y ter-butilo,

y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos antes mencionados.

8. El compuesto de la Fórmula **1a** o de la Fórmula **1a'** de acuerdo con la reivindicación 4, en donde

R¹ es fenilo,

que se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes **Z**,

en donde cada **Z** es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en

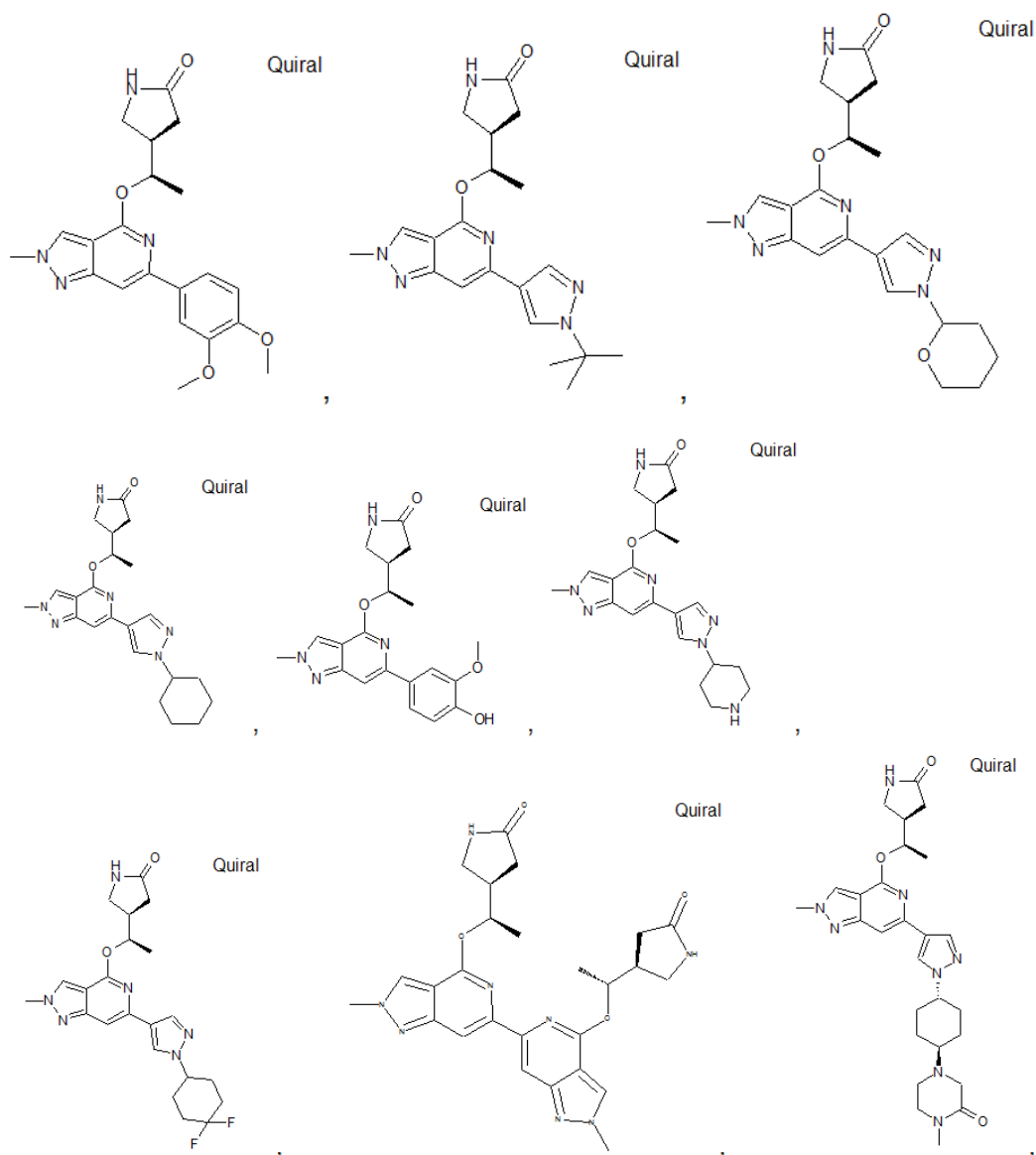
-OH, oxo, -CN, halógeno, -C₁₋₆-alquilo, -O-C₁₋₆-alquilo, -C₁₋₆-haloalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, **Het**, **Hetarilo**, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(C₁₋₃-alquilen)-O-(C₁₋₃-alquilo), -O-**Het**,

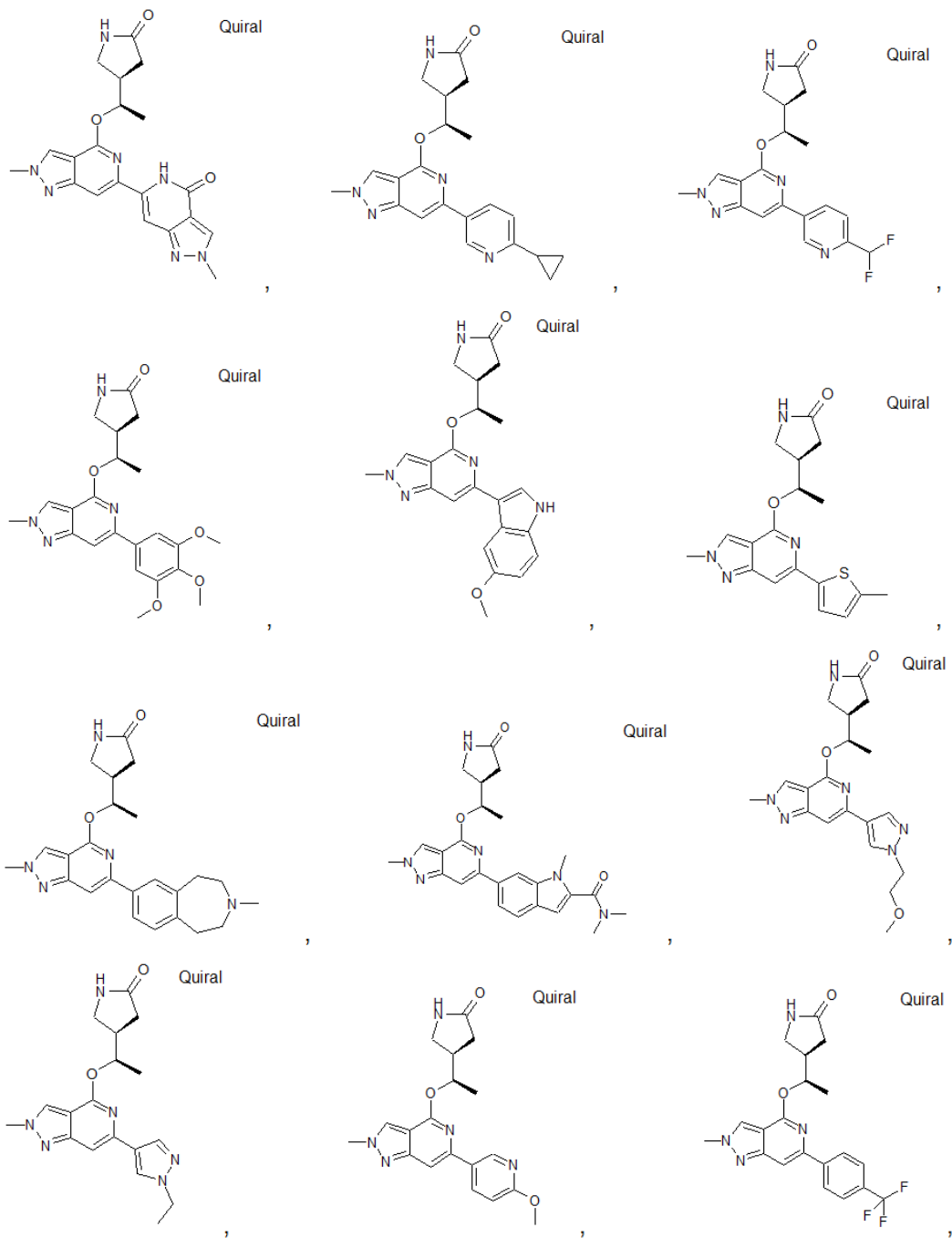
que se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes **X**,

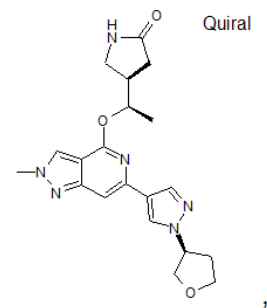
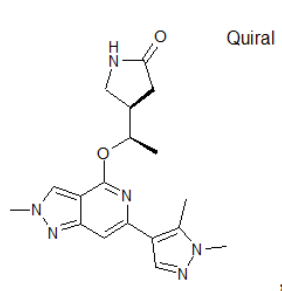
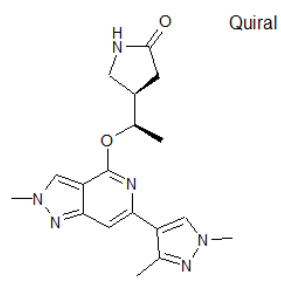
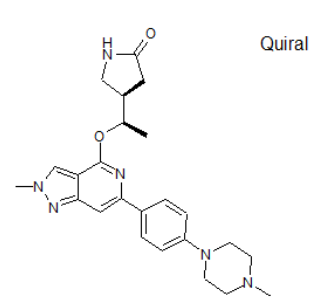
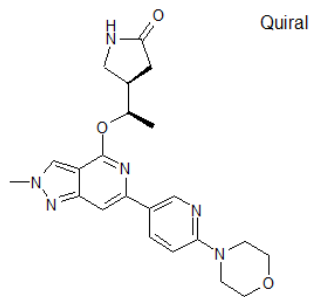
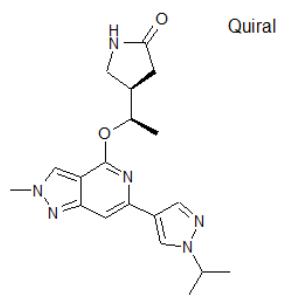
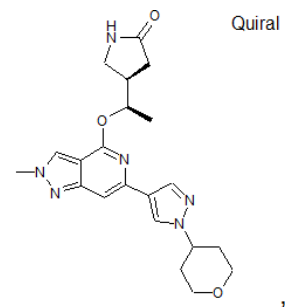
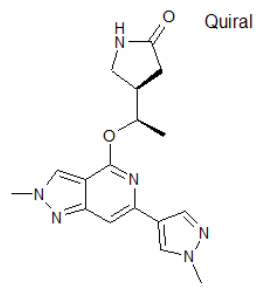
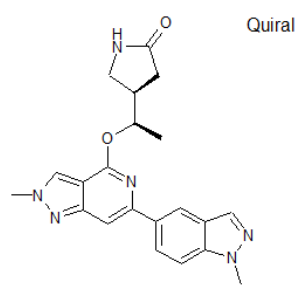
en donde cada **X** se selecciona del grupo que consiste en halógeno, oxo, -C₁₋₄-alquilo,

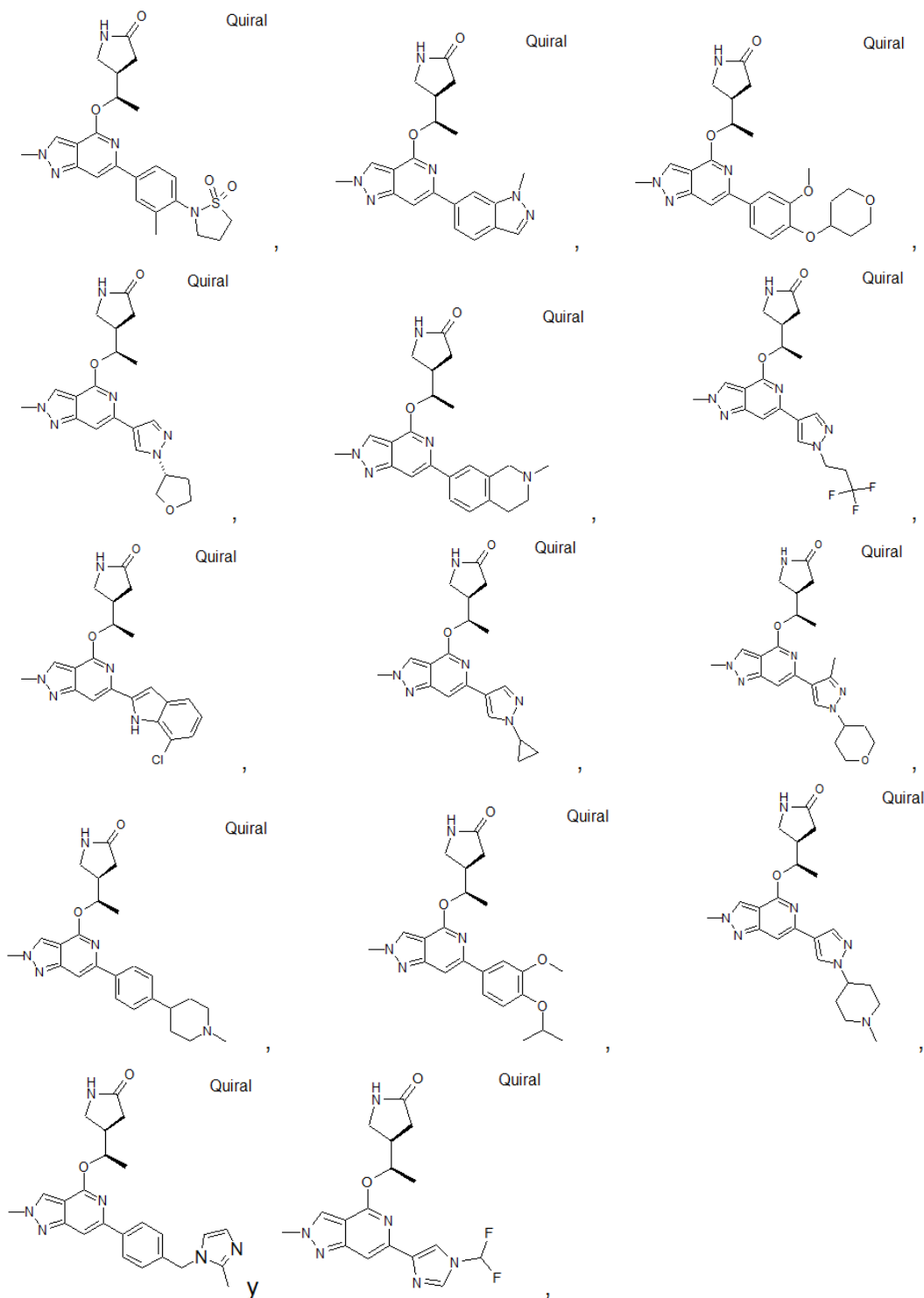
-O-C₁₋₄-alquilo, -C₁₋₄-haloalquilo, -O-(C₁₋₄-alquilen)-**Het**, **Het**, **Hetarilo**, -NH₂,
 en donde el sustituyente **X** se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3
 sustituyentes de un grupo seleccionado de oxo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-
 butilo, isobutilo y ter-butilo,
 y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos antes
 mencionados.

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



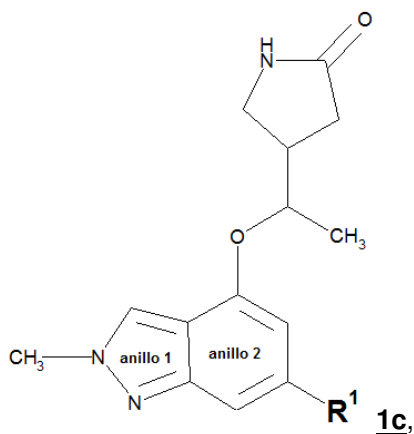




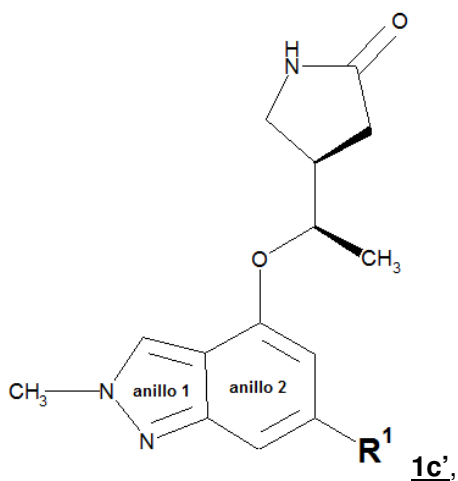


y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos antes mencionados.

10. El compuesto de la Fórmula **1c** de acuerdo con la reivindicación 1



o de la Fórmula **1c'** de acuerdo con la reivindicación 2



en donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste en

fenilo, **Het** y **Hetarilo**;

que se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes **Z**,

en donde cada **Z** es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en

-OH, oxo, -CN, halógeno, -C₁₋₆-alquilo, -O-C₁₋₆-alquilo, -C₁₋₆-haloalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, **Het**, **Hetarilo**, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(C₁₋₃-alquilen)-O-(C₁₋₃-alquilo), -O-**Het**,

que se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes **X**,

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

en donde el sustituyente **X** se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes de un grupo seleccionado de oxo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y ter-butilo,

y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos antes

mencionados.

11. El compuesto de la Fórmula **1c** o de la Fórmula **1c'** de acuerdo con la reivindicación 10, en donde

R¹ es

- a) se selecciona del grupo que consiste en **Het** y **Hetarilo**;
que se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes **Z**,
en donde cada **Z** es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH, oxo, -CN, halógeno, -C₁₋₆-alquilo, -O-C₁₋₆-alquilo, -C₁₋₆-haloalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, **Het**, **Hetarilo**, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(C₁₋₃-alquilen)-O-(C₁₋₃-alquilo), -O-**Het**,
que se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes **X**,
en donde cada **X** se selecciona del grupo que consiste en halógeno, oxo, -C₁₋₄-alquilo,
-O-C₁₋₄-alquilo, -C₁₋₄-haloalquilo, -O-(C₁₋₄-alquilen)-**Het**, **Het**, **Hetarilo**, -NH₂,
en donde el sustituyente **X** se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes de un grupo seleccionado de oxo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y ter-butilo,

o en donde **R¹** es

- b) fenilo,
que se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes **Z**,
en donde cada **Z** es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -CN, halógeno, -C₁₋₆-alquilo, -(C₁₋₃-alquilen)-**Hetarilo**, -(C₁₋₃-alquilen)-**Het**, -C₁₋₆-haloalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, **Het**, **Hetarilo**,
que se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes **X**,
en donde cada **X** se selecciona del grupo que consiste en halógeno, oxo y -C₁₋₄-alquilo,

y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos antes mencionados.

12. El compuesto de la Fórmula **1c** o de la Fórmula **1c'** de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 u 11, en donde

R¹ es

un heteroaromato monocíclico de 5 a 6 miembros con 1, 2 o 3 heteroátomos, cada uno seleccionado independientemente entre sí del grupo que consiste en N, O y S,
o un heteroaromato bicíclico de 9 a 11 miembros con 1, 2, 3 o 4 heteroátomos,

cada uno seleccionado independientemente entre sí del grupo que consiste en N, O y S,

en donde este residuo **R¹** se une al resto de la molécula mediante un átomo de C o mediante un átomo de N y se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes **Z**, en donde cada **Z** es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH, oxo, -CN, halógeno, -metilo, -etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, -O-C₁₋₆-alquilo, -C₁₋₆-haloalquilo, cicloalquilo de 5 a 7 miembros, **Het**, **Hetarilo**, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(C₁₋₃-alquilen)-O-(C₁₋₃-alquilo), -O-**Het**, que se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes **X**, en donde cada **X** se selecciona del grupo que consiste en halógeno, oxo, -C₁₋₄-alquilo, -O-C₁₋₄-alquilo, -C₁₋₄-haloalquilo, -O-(C₁₋₄-alquilen)-**Het**, **Het**, -NH₂, en donde el sustituyente **X** se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes de un grupo seleccionado de oxo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y ter-butilo, y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos antes mencionados.

13. El compuesto de la Fórmula **1c** o de la Fórmula **1c'** de acuerdo con la reivindicación 10, en donde

R¹ se selecciona del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiofenilo, furanilo, pirazolopiridinilo, indazolilo, tiazolilo, imidazopiridinilo e indolilo,

en donde este residuo **R¹** se une al resto de la molécula mediante un átomo de C o mediante un átomo de N y se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3 sustituyentes **Z**, en donde cada **Z** es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en -OH, oxo, -CN, halógeno, -metilo, -etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, ter-butilo, -O-metilo, -O-etilo, O-propilo, O-butilo, -C₁₋₃-haloalquilo, cicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros, **Het**, **Hetarilo**, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(C₁₋₃-alquilen)-O-(C₁₋₃-alquilo), -O-**Het**,

que se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes **X**,

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

en donde el sustituyente **X** se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes de un grupo seleccionado de oxo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y ter-butilo,

y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos antes

mencionados.

14. El compuesto de la Fórmula **1c** o de la Fórmula **1c'** de acuerdo con la reivindicación 10, en donde

R¹ es fenilo,

que se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes **Z**,

en donde cada **Z** es un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en

-OH, oxo, -CN, halógeno, -C₁₋₆-alquilo, -O-C₁₋₆-alquilo, -C₁₋₆-haloalquilo, cicloalquilo de 3 a 7 miembros, **Het**, **Hetarilo**, -CO-N(CH₃)₂, -CO-NHCH₃, -CO-NH₂, -(C₁₋₃-alquilen)-O-(C₁₋₃-alquilo), -O-**Het**,

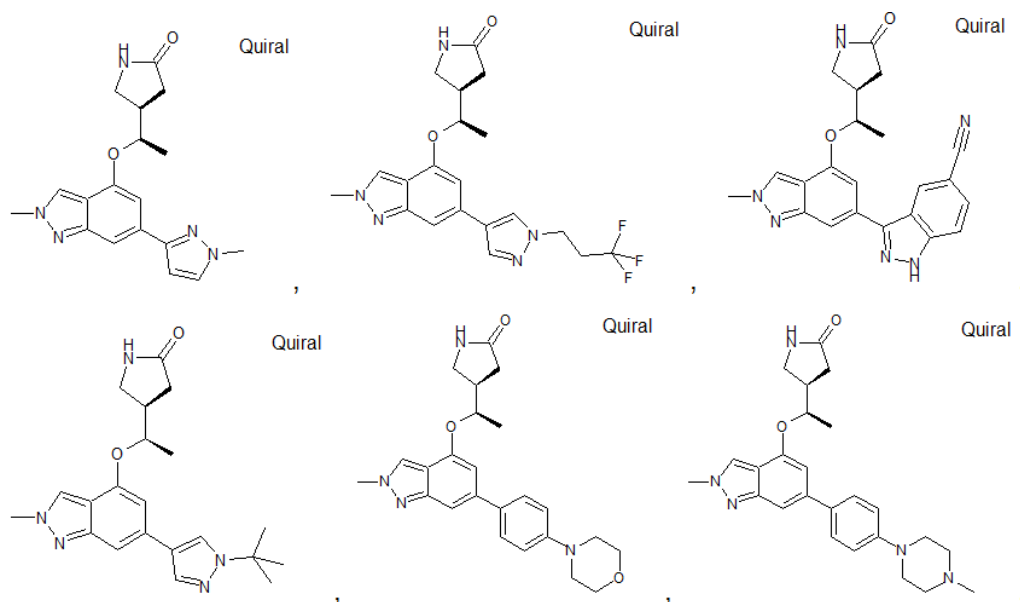
que se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes **X**,

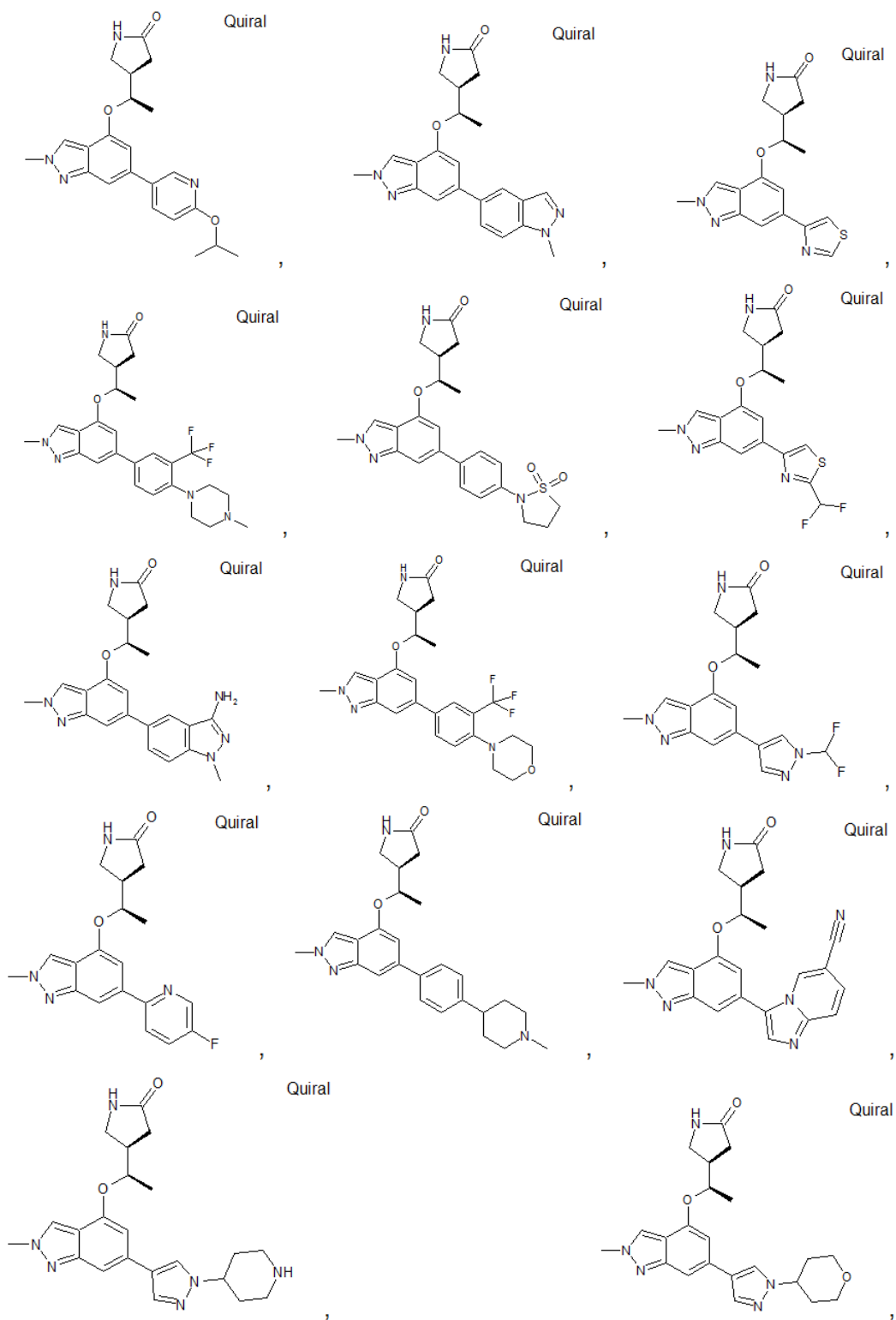
en donde cada **X** se selecciona del grupo que consiste en halógeno, oxo, -C₁₋₄-alquilo, -O-C₁₋₄-alquilo, -C₁₋₄-haloalquilo, -O-(C₁₋₄-alquilen)-**Het**, **Het**, -NH₂,

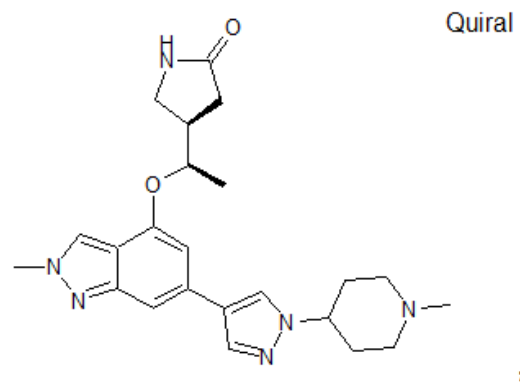
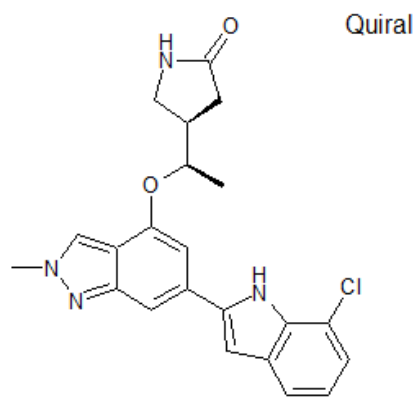
en donde el sustituyente **X** se sustituye opcionalmente también con 1, 2 o 3 sustituyentes de un grupo seleccionado de oxo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y ter-butilo,

y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos antes mencionados.

15. El compuesto de la Fórmula **1c** o de la Fórmula **1c'** de acuerdo con la reivindicación 10, que se selecciona del grupo que consiste en

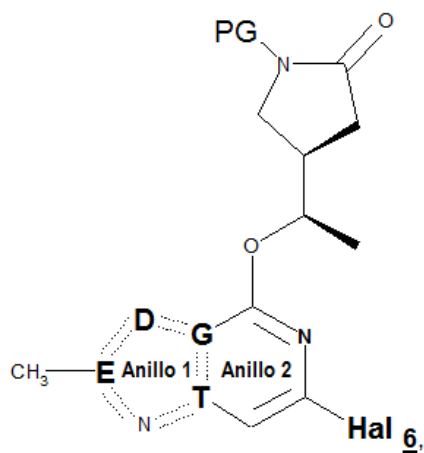




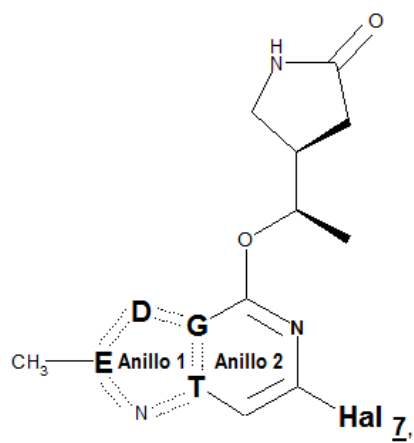


y las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de los compuestos antes mencionados.

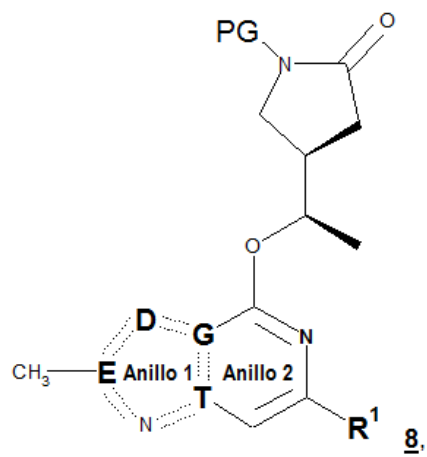
16. Un compuesto del intermediario seleccionado del grupo que consiste en la Fórmula 6



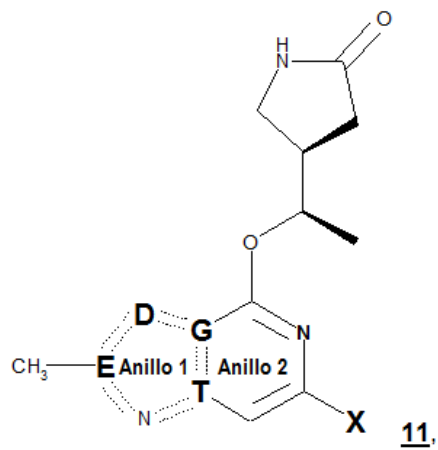
de la Fórmula 7



de la Fórmula 8



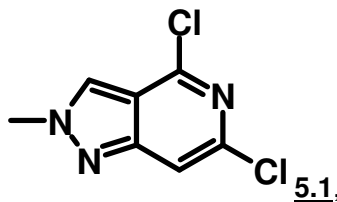
y de la Fórmula 11



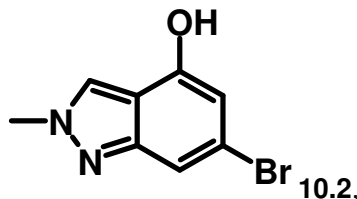
en donde **E**, **D**, **G**, **T** y **R¹** se definen de acuerdo con la reivindicación 1 y en donde **Hal** es Cl o Br

y en donde **PG** es un grupo protector seleccionado del grupo que consiste en bencilo, 1-feniletilo, 1-(4-metoxifenil)etilo.

17. Un compuesto del intermediario seleccionado del grupo que consiste en la Fórmula 5.1



de la Fórmula 10.2



18. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para el tratamiento de una enfermedad que se puede tratar mediante la inhibición de la enzima SYK.

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

20. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en asma, EPOC,

rinitis alérgica, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, bronquitis, dermatitis alérgica, dermatitis por contacto, púrpura trombocitopénica idiopática, artritis reumatoide, lupus eritematoso, nefritis lúpica y rinoconjuntivitis alérgica.

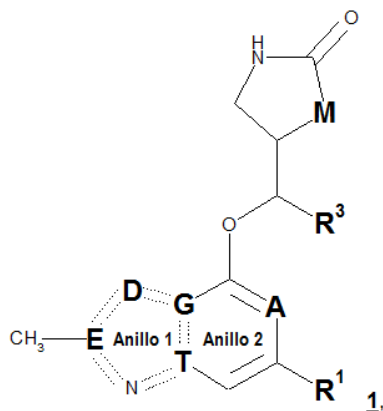
21. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en asma, EPOC, rinitis alérgica, dermatitis alérgica, lupus eritematoso, nefritis lúpica y artritis reumatoide.

22. Las formulaciones farmacéuticas, caracterizadas porque contienen uno o más compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 15 y un excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

23. Las formulaciones farmacéuticas, caracterizadas porque contienen uno o más compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 15 en combinación con una sustancia activa seleccionada del grupo que consiste en anticolinérgicos, betamiméticos, corticosteroides, inhibidores de PDE4, inhibidores de EGFR, antagonistas de LTD4, inhibidores de CCR3, inhibidores de iNOS, antagonistas de CRTH2, inhibidores de la HMG-CoA reductasa y NSAID.

RESUMEN

La invención se refiere a nuevos heteroarilos sustituidos de la Fórmula **1**



en donde

A se selecciona del grupo que consiste en N y CH

D se selecciona del grupo que consiste en CH,

E se selecciona del grupo que consiste en C y N,

T es C,

G se selecciona del grupo que consiste en C y N,

y en donde cada uno de los enlaces dobles discontinuos (punteados) en el anillo 1 se selecciona de un enlace simple o un enlace doble siempre que todos los enlaces simples o dobles del anillo 1 estén dispuestos de manera que formen, junto con el anillo 2, un sistema de anillos aromáticos,

y en donde

R¹, **M** y **R³** se definen de acuerdo con la reivindicación 1, y con los compuestos anteriores para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en asma, EPOC, rinitis alérgica, dermatitis alérgica, lupus eritematoso, nefritis lúpica y artritis reumatoide.