

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 992 084**

51 Int. Cl.:

C07D 498/08

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.04.2018** **PCT/US2018/026134**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.10.2018** **WO18187506**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.04.2018** **E 18780760 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2024** **EP 3606519**

54 Título: **Compuestos inhibidores de ASK1 y usos de los mismos**

30 Prioridad:

05.04.2017 US 201762482085 P

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

09.12.2024

73 Titular/es:

SEAL ROCK THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
600 Stewart Street, Suite 400
Seattle, WA 98101, US

72 Inventor/es:

BROWN, SAMUEL DAVID

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 992 084 T3

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

DESCRIPCIÓN

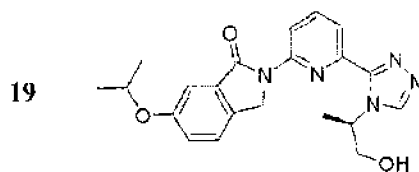
Compuestos inhibidores de ASK1 y usos de los mismos

5 Antecedentes

La esteatohepatitis no alcohólica (NASH) es una forma extrema de enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), una afección que se asemeja a una lesión hepática inducida por el alcohol asociada con la obesidad y el síndrome metabólico en lugar del abuso del alcohol. En NAFLD, los triglicéridos se acumulan dentro de los hepatocitos debido a alteraciones en los procesos de síntesis, almacenamiento, movimiento o aclaramiento de lípidos que causan esteatosis. Si bien la esteatosis generalmente no tiene grandes implicaciones de riesgo por sí sola, en un subconjunto de pacientes con NAFLD la esteatosis progresa para incluir inflamación (hepatitis), necrosis y fibrosis, una condición conocida como NASH. Estos pacientes con NASH tienen riesgos muy elevados tanto de carcinoma hepatocelular (CHC, hasta un riesgo total del 7,6 % evaluado mediante un estudio) como de cirrosis (hasta un riesgo total del 25%), lo que finalmente conduce a insuficiencia hepática o muerte.

Los estudios actuales basados en la población indican que al menos el 25% de la población de EE. UU. Tiene NAFLD y aproximadamente el 25% de los pacientes con NAFLD desarrollarán NASH, lo que hace que estas afecciones sean un contribuyente epidemiológico significativo para la insuficiencia orgánica y el cáncer. Como estas condiciones están asociadas con la obesidad y las enfermedades metabólicas, es probable que su prevalencia aumente en el futuro.

Lanier *et al.*, ACS Med. Chem. Lett., 2017, Vol. 8, pp 316-320, describen varios inhibidores de ASK1, incluida la "diana terapéutica" 19 del mismo:

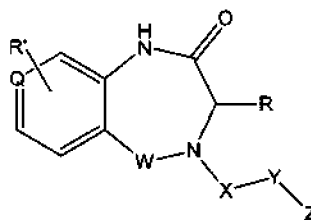


Ciapetti *et al.*, The Practice Of Medicinal Chemistry, 2008, capítulo 15, pp 290-342, describen varios conceptos relacionados con los sustitutos isostéricos.

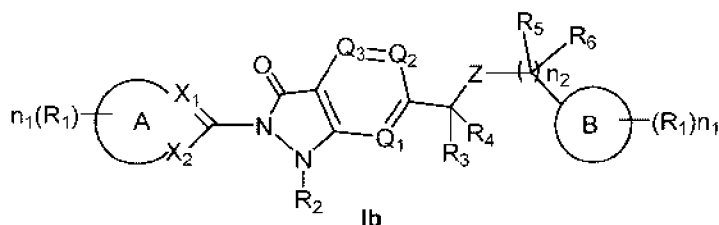
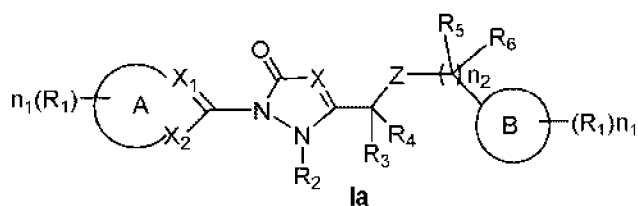
Dou *et al.*, J. Comb. Chem., 2009, Vol. 11, pp 1073-1077, describen la síntesis química de varias indazol-3(2H)-onas y 2-aminobenzonitrilos.

Yamamoto *et al.*, J. Org. Chem., 2016, Vo. 81, pp 7675-7684, describen la síntesis química de varias isoindolinonas.

El documento WO 201H214359 A1 (Venenum Biodesign LLC; 14 de diciembre de 2017) describe determinados compuestos de benzodiazepina de la siguiente fórmula que inhiben la infección por *Clostridium difficile*:

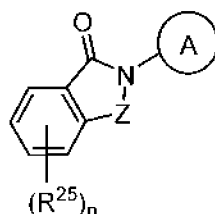


El documento WO 2019/055540 A1 (D.E. Shaw Research LLC; 21 de marzo de 2019) describe ciertos compuestos de las siguientes fórmulas que actúan como inhibidores de Ras:



Sumário de la invención

Un primer aspecto de la invención es un compuesto que tiene la estructura de Fórmula III, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos:

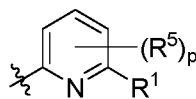


Fórmula III;

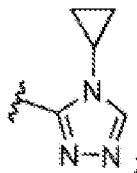
en donde:



es



R¹ es



Z es C(R⁹)₂;

cada R⁵ se selecciona independientemente de un grupo que consiste en halógeno y C₁-C₆alquilo;

bien: R²⁵ es -C(=O)N(R⁶)₂ y cada R⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆alquil-O-C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆alquil-C₂₋₉heterociclo, -C₁-C₆alquil-C₂₋₉heteroarilo, C₃-C₈cicloalquilo, y C₂₋₉heterociclo;

o: R²⁵ es -C(=O)N(R⁶)₂ y dos R⁶ en el mismo heteroátomo se toman junto con ese heteroátomo al que están unidos para formar un C₂₋₉heterociclo o un C₂₋₉heteroarilo, en donde C₂₋₉heterociclo o C₂₋₉heteroarilo son opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, -OR⁸, -SR⁸, -N(R⁸)₂, -C₁₋₆alquilo, -O-C₁₋₆alquilo, -C(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, y -N(R¹³)C(=O)R¹⁴;

cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C_1 - C_6 alquilo;

cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y C_1 - C_6 alquilo;

5 cada R^{13} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C_1 - C_6 alquilo, y C_3 - C_8 cicloalquilo; o dos R^{13} en el mismo heteroátomo se toman junto con ese heteroátomo al que están unidos para formar un C_{2-9} heterociclo;

10 cada R^{14} se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1 - C_6 alquilo y C_3 - C_8 cicloalquilo;

n es 1; y

p es 0, 1, 2, o 3.

15 En una realización:

R^{25} es $-C(=O)N(R^6)_2$ y cada R^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C_1 - C_6 alquilo, $-C_1$ - C_6 alquil-O- C_1 - C_6 alquilo, $-C_1$ - C_6 alquil- C_{2-9} heterociclo, $-C_1$ - C_6 alquil- C_{2-9} heteroarilo, C_3 - C_8 cicloalquilo, y C_{2-9} heterociclo.

20 En una realización:

R^{25} es $-C(=O)N(R^6)_2$ y dos R^6 en el mismo heteroátomo se toman junto con ese heteroátomo al que están unidos para formar un C_{2-9} heterociclo o un

25 C_{2-9} heteroarilo, en donde C_{2-9} heterociclo o un C_{2-9} heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en halo OR^8 , $-SR^8$, $-N(R^8)_2$, $-C_1$ - C_6 alquilo, $-O$ - C_{1-6} alquilo, $C(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$ y $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$.

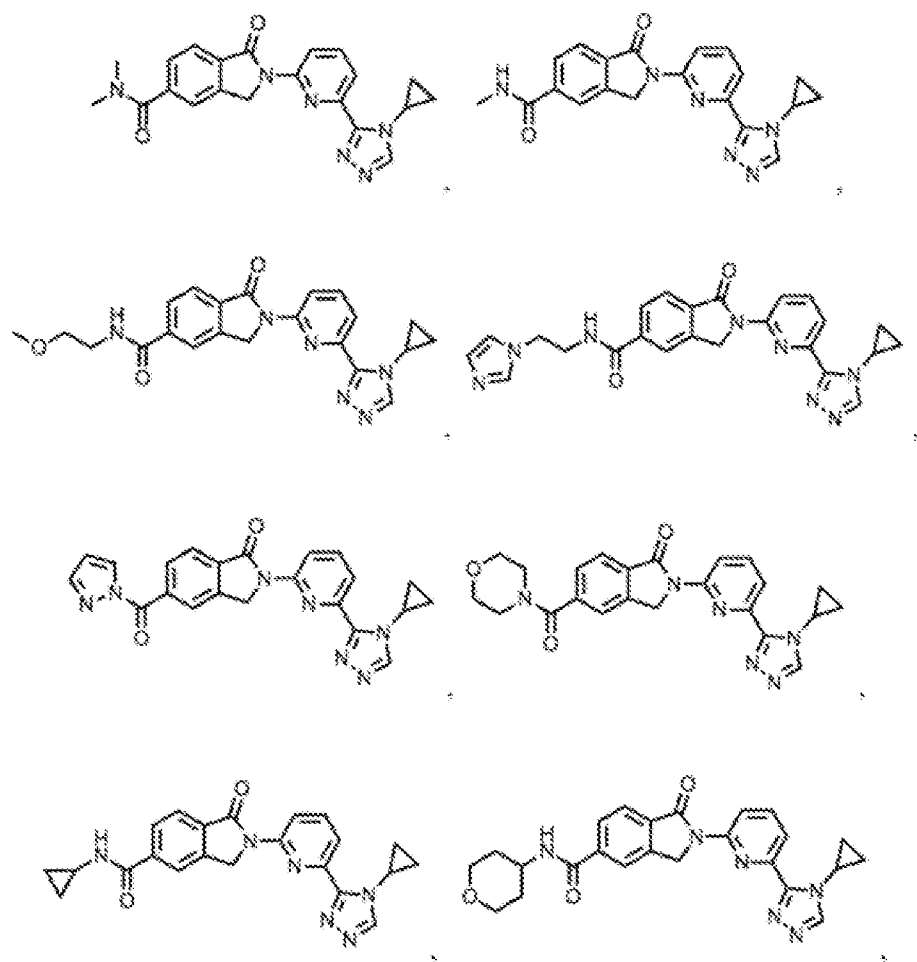
En una realización:

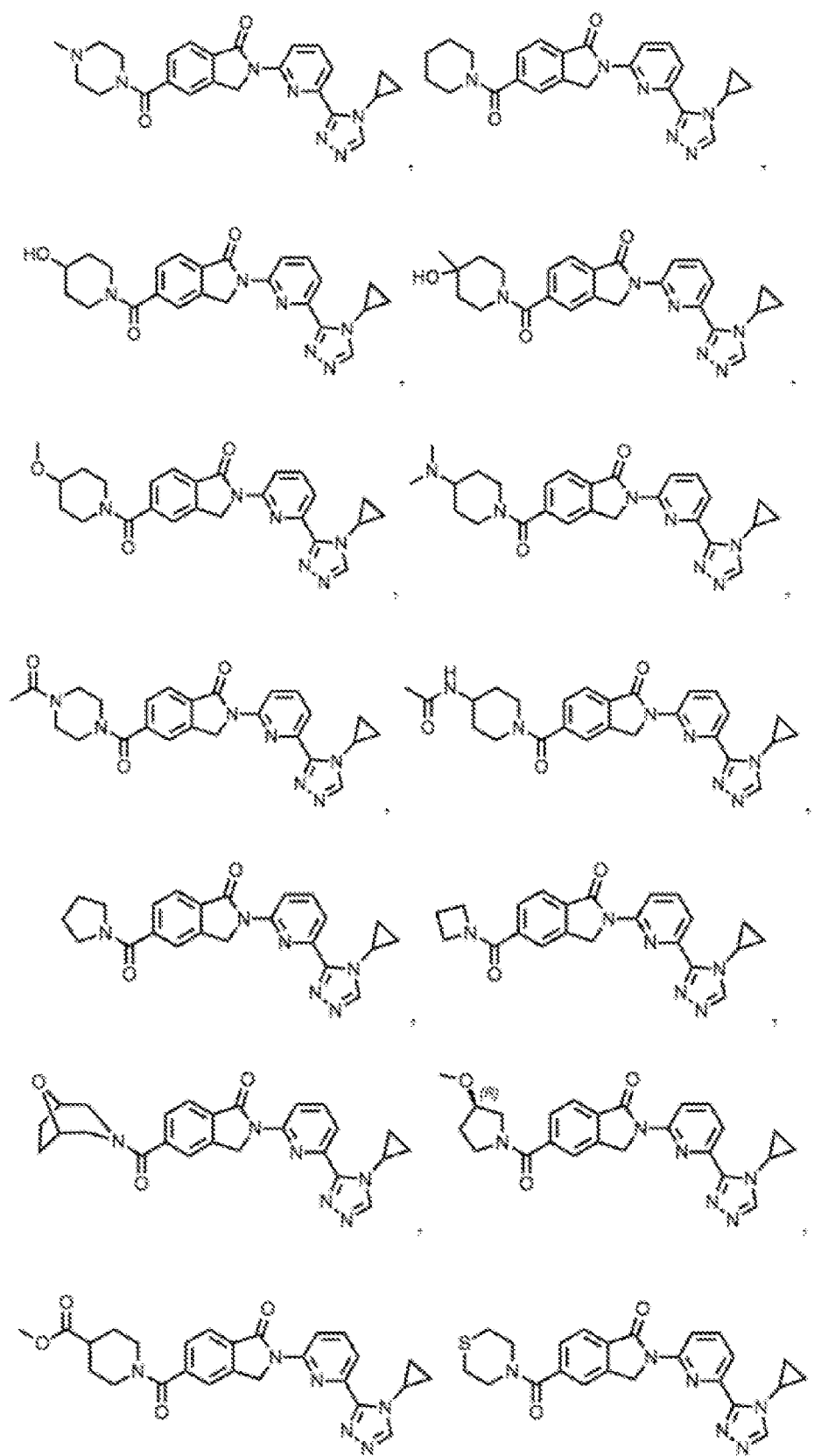
30 p es 0.

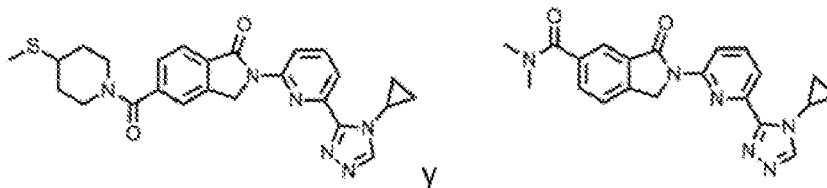
En una realización:

35 cada R^9 es H.

En una realización, el compuesto tiene una de las siguientes estructuras:







Un segundo aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto del primer aspecto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

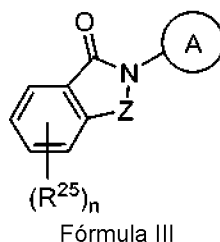
Un tercer aspecto de la invención es un compuesto del primer aspecto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica en un sujeto que lo necesita.

Breve descripción

Las referencias a los métodos de tratamiento mediante terapia o cirugía o métodos de diagnóstico *in vivo* en la presente descripción deben interpretarse como referencias a compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos para su uso en dichos métodos.

En un aspecto, se describen en el presente documento compuestos, o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos que inhiben ASK1.

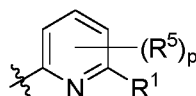
Se describen en el presente documento compuestos de Fórmula III, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos:



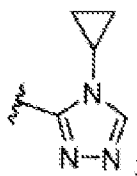
en donde



es



R¹ es



Z es C(R⁹)₂;

cada R⁵ se selecciona independientemente de un grupo que consiste en halógeno y C₁-C₆alquilo;

bien: R²⁵ es -C(=O)N(R⁶)₂ y cada R⁶ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆alquil-O-C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆alquil-C₂₋₉heterociclo, -C₁-C₆alquil-C₂₋₉heteroarilo, C₃-C₈cicloalquilo, y C₂₋₉heterociclo;

o: R²⁵ es -C(=O)N(R⁶)₂ y dos R⁶ en el mismo heteroátomo se toman junto con ese heteroátomo al que están unidos para formar un C₂₋₉heterociclo o un C₂₋₉heteroarilo, en donde C₂₋₉heterociclo o C₂₋₉heteroarilo son opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, -OR⁸, -SR⁸, -N(R⁸)₂, -C₁₋₆alquilo, -O-C₁₋₆alquilo, -C(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, y -N(R¹³)C(=O)R¹⁴;

cada R⁸ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C₁-C₆alquilo;

cada R⁹ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y C₁-C₆alquilo;

cada R¹³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C₁-C₆alquilo, y C₃-C₈cicloalquilo; o dos R¹³ en el mismo heteroátomo se toman junto con ese heteroátomo al que están unidos para formar un C₂₋₉heterociclo;

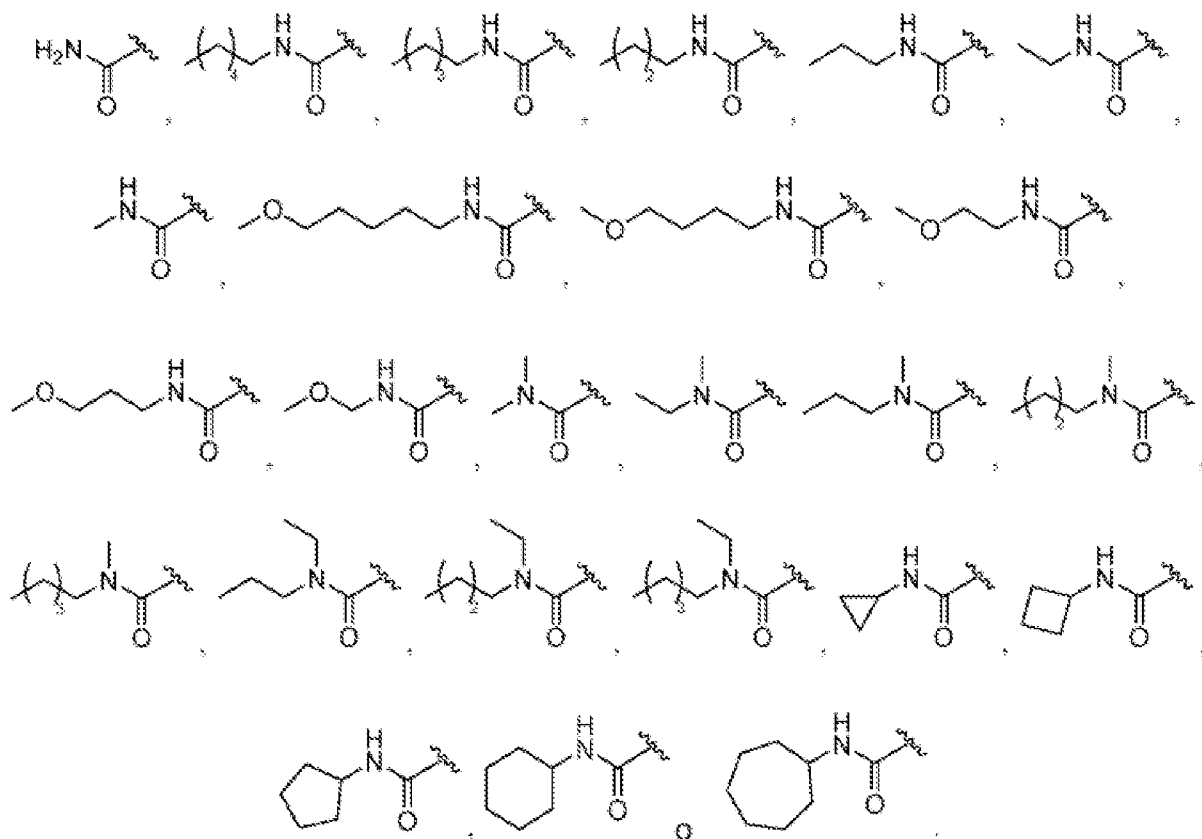
cada R¹⁴ se selecciona independientemente del grupo que consiste en C₁-C₆alquilo y C₃-C₈cicloalquilo;

n es 1; y

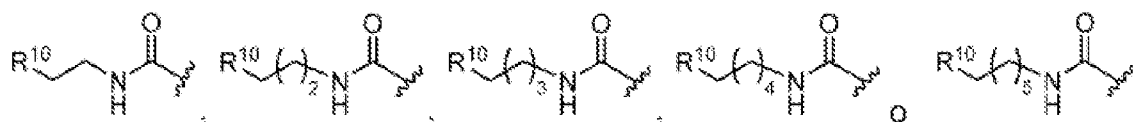
p es 0, 1, 2, o 3.

En algunas realizaciones, R^{25} es $-C(=O)N(R^6)_2$ y cada R^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C_1 - C_6 alquilo, $-C_1$ - C_6 alquil-O- C_1 - C_6 alquilo, $-C_1$ - C_6 alquil- C_{2-9} heterociclo, $-C_1$ - C_6 alquil- C_{2-9} heteroarilo, C_3 - C_8 cicloalquilo, y C_{2-9} heterociclo.

En algunas realizaciones R^{25} es



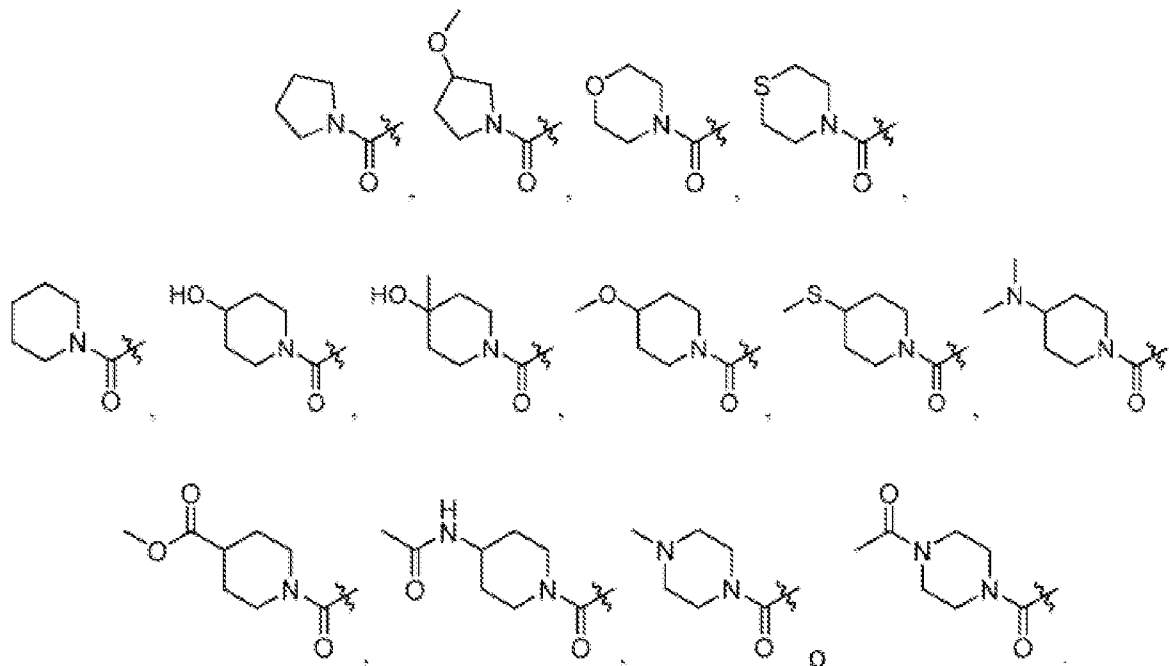
En algunas realizaciones, R^{25} es



en donde R¹⁰ es un heteroarilo.

En algunas realizaciones, R^{25} es $-C(=O)N(R^6)_2$ y dos R^6 en el mismo heteroátomo se toman junto con ese heteroátomo al que están unidos para formar un C_{2-9} heterociclo o un C_{2-9} heteroarilo, en donde C_{2-9} heterociclo o un C_{2-9} heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados del grupo que
5 consiste en halo $-OR^8$, $-SR^8$, $-N(R^8)_2$, $-C_{1-6}$ alquilo, $-O-C_{1-6}$ alquilo, $C(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$ y $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$.

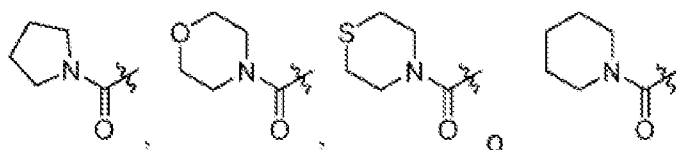
En algunas realizaciones, R^{25} es



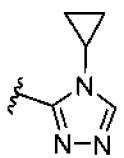
10 En algunas realizaciones, R^{25} es $-C(=O)N(R^6)_2$ y dos R^6 en el mismo heteroátomo se toman junto con ese heteroátomo al que están unidos para formar un C_{2-9} heterociclo o a C_{2-9} heteroarilo.

15 En algunas realizaciones, R^{25} es $-C(=O)N(R^6)_2$ y dos R^6 son tomados junto con ese heteroátomo al que se unieron para formar un C_{2-9} heterociclo o a C_{2-9} heteroarilo.

En algunas realizaciones, R^{25} es



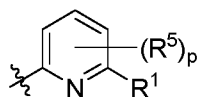
20 En todas las realizaciones, R^1 es



En todas las realizaciones,



25 es



En algunas realizaciones, p es 0.

En todas las realizaciones, n es 1. En todas las realizaciones, Z es C (R⁹) 2. En algunas realizaciones, R⁹ es H.

- 5 En un aspecto adicional descrito en este documento, se encuentran composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula III, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 10 También en el presente documento, se describen métodos para tratar la esteatohepatitis no alcohólica en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula III, o un producto farmacéuticamente aceptable sal o solvato de los mismos. También en el presente documento, se describen métodos para tratar la esteatohepatitis no alcohólica en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula III, o un fármaco sal o solvato aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 15 Otros objetos, características y ventajas de los compuestos, métodos y composiciones descritos en este documento serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. Sin embargo, debe entenderse que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican realizaciones específicas, se dan solo a modo de ilustración, ya que diversos cambios y modificaciones serán evidentes para los expertos en El arte de esta descripción detallada.

Breve descripción de las figuras

- 25 Se obtendrá una mejor comprensión de las características y ventajas de la presente invención, haciendo referencia a la siguiente descripción detallada que establece realizaciones ilustrativas, en las que se utilizan los principios de la invención, y la Figura adjunta.

- 30 Figura 1 Muestra un gráfico que compara la inhibición del canal de potasio hERG entre el compuesto 2 y el compuesto 27 descritos aquí (comp. 2 y comp. 27, respectivamente), el inhibidor de ASK1 GS-4997 y el control positivo Amitriptilina.

Descripción detallada

- 35 De nuevo, las referencias a los métodos de tratamiento mediante terapia o cirugía o a los métodos de diagnóstico *in vivo* en esta descripción deben interpretarse como referencias a los compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos para su uso en dichos métodos.

- 40 La ASK1 es una MAP3K proximal a la membrana (MAP-quinasa-quinasa-quinasa) que se dirige hacia arriba en las vías que juegan un papel importante en la respuesta celular al estrés ambiental (por ejemplo, las vías c-Jun y p38, que se sabe que responden a UV y al daño oxidativo), es un objetivo terapéutico prometedor para NASH. Un regulador positivo de la apoptosis mitocondrial, ASK1 está estrechamente regulada y activada por señales de daño celular tan diversas como las citocinas inflamatorias que actúan sobre el receptor (por ejemplo, TNFα y LPS), sensores de calcio e intracelulares r (por ejemplo, el sensor redox de tiorredoxina y el ER-IRE1 sensible al estrés).

- 45 De acuerdo con este papel como efector de las señales de estrés, ASK1 se ha mostrado como un mediador importante de la remodelación del tejido hepático inducida por el estrés patológico. En un modelo de ratón de lesión hepática no alcohólica, los ratones nulos ASK1 muestran resistencia a la esteatohepatitis inducida por la dieta y la fibrosis posterior. Los datos en humanos son consistentes con este papel al dirigir las respuestas al daño hepático inducido por la dieta; Los inhibidores de ASK1 (por ejemplo, la molécula pequeña selonsertib/GS-4997 en el ensayo clínico NCT02466516) han demostrado recientemente su utilidad en ensayos de fase II contra la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) en pacientes afectados, y los pacientes con NASH muestran un aumento de la actividad de ASK1 en análisis moleculares separados.

- 55 Además de su papel aparente en NASH, estudios recientes han producido evidencia de que ASK1 puede ser crítico en enfermedades de remodelación tisular inducida por el estrés en general. La eliminación de ASK1 dirigida al corazón mejora la resistencia a la isquemia, la angiotensina II y la remodelación del tejido patológica inducida por la presión. Además, la expresión ubicua de la molécula combinada con su lugar central hacia arriba en las cascadas de señalización inducidas por el estrés sugiere que los inhibidores de esta molécula pueden ser ampliamente útiles para contrarrestar enfermedades de curación disfuncional de tejidos y fibrosis.

Cierta Terminología

- 65 A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos utilizados en esta solicitud, que incluyen la especificación y las reivindicaciones, tienen las definiciones que se dan a continuación. Debe notarse que, como se usa en la especificación y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una o uno" y "el o la", incluyen

referentes plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. A menos que se indique lo contrario, se emplean métodos convencionales de espectroscopía de masas, RMN, HPLC, química de proteínas, bioquímica, técnicas de ADN recombinante y farmacología. En esta aplicación, el uso de "o" o "y" significa "o" a menos que se indique lo contrario. Además, el uso del término "incluido", así como otras formas, como "incluir", "incluye", etc., no son limitantes. Los encabezados de sección utilizados en este documento son solo para fines organizativos y no deben interpretarse como limitantes del tema descrito.

Un grupo "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado alifático. El resto alquilo puede ser de cadena ramificada o lineal. El grupo "alquilo" puede tener de 1 a 15 átomos de carbono (siempre que aparezca aquí, un rango numérico como "de 1 a 15" se refiere a cada número entero en el rango dado; por ejemplo, "de 1 a 15 átomos de carbono" significa que el alquilo el grupo puede consistir en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta 15 átomos de carbono, aunque la definición presente también cubre la aparición del término "alquilo" donde no se designa ningún rango numérico). En un aspecto, el alquilo se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y t-butilo. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, butilo terciario, pentilo, neopentilo, hexilo y similares.

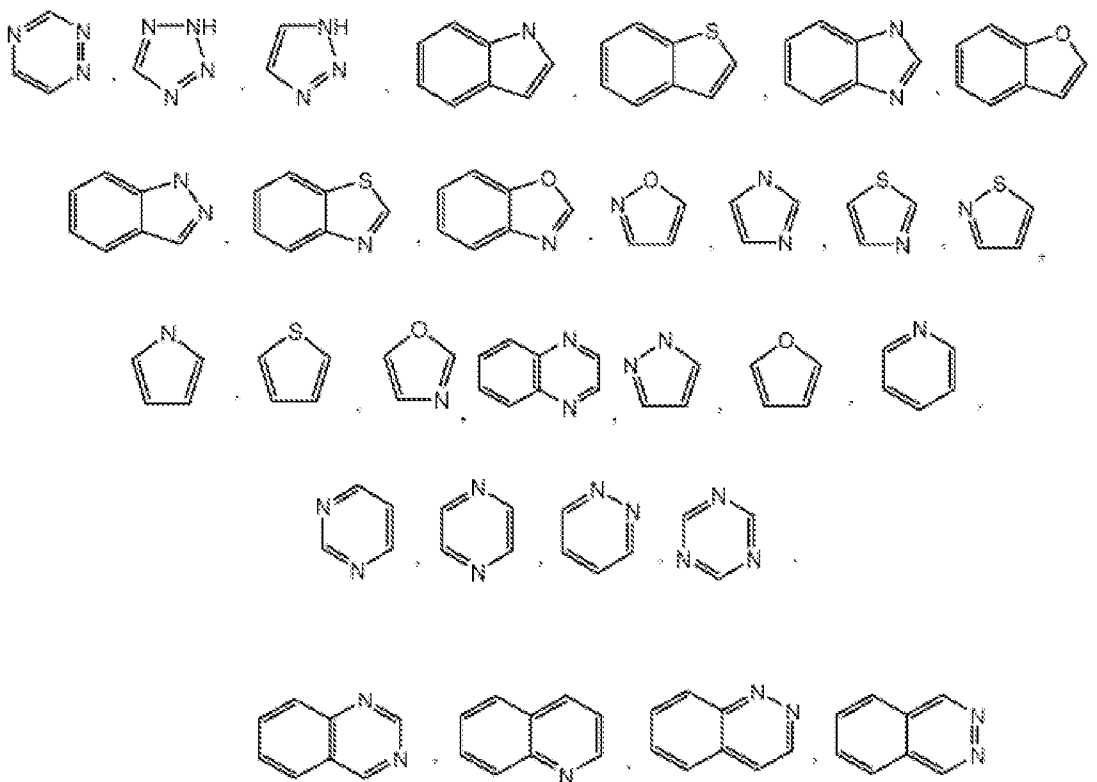
El término "alquenilo" se refiere a un tipo de grupo alquilo en el que está presente al menos un doble enlace carbono-carbono. En una realización, un grupo alquenilo tiene la fórmula $-C(R)=CR_2$, en donde R se refiere a las porciones restantes del grupo alquenilo, que pueden ser iguales o diferentes. En algunas realizaciones, R es H o un alquilo. Los ejemplos no limitantes del grupo alquenilo incluyen $-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CHCH_3$, $-C(CH_3)=CHCH_3$, y $-CH_2CH=CH_2$.

El término "alquinilo" se refiere a un tipo de grupo alquilo en el que está presente al menos un triple enlace carbono-carbono. En una realización, un grupo alquinilo tiene la fórmula $-C\equiv C-R$, en la que R se refiere a las porciones restantes del grupo alquinilo. En algunas realizaciones, R es H o un alquilo. Los ejemplos no limitantes del grupo alquinilo incluyen $C\equiv CH$, $-C\equiv CCH_3$, $-C\equiv CCH_2CH_3$, $-CH_2C\equiv CH$.

El término "cicloalquilo" se refiere a un radical alifático monocíclico o policíclico, no aromático, en el que cada uno de los átomos que forman el anillo (es decir, átomos esqueléticos) es un átomo de carbono. Los cicloalquilos pueden estar saturados o parcialmente no saturados. Los cicloalquilos pueden fusionarse con un anillo aromático, y el punto de unión está en un carbono que no es un átomo de carbono del anillo aromático. Los grupos cicloalquilo incluyen grupos que tienen de 3 a 10 átomos en el anillo. En algunas realizaciones, los grupos cicloalquilo se seleccionan entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Dependiendo de la estructura, un grupo cicloalquilo puede ser un monorradical o un dirradical (es decir, un grupo cicloalquilenilo, tal como, pero no limitado a, ciclopropan-1,1-diilo, ciclobutan-1,1-diilo, ciclopentan-1, 1-diilo, ciclohexan-1,1-diilo, ciclohexan-1,4-diilo, cicloheptán-1,1-diilo y similares). En un aspecto, un cicloalquilo es un cicloalquilo C3-C6.

El término "aromático" se refiere a un anillo plano que tiene un sistema electrón-electrón deslocalizado que contiene $4n+2 \pi$ electrones, donde n es un número entero. El término "aromático" incluye tanto grupos cicloalquilo arilo ("arilo", por ejemplo, fenilo) como arilo heterocíclico (o "heteroarilo" o "heteroaromático") (por ejemplo, piridina). El término incluye grupos monocíclicos o policíclicos de anillos condensados (es decir, anillos que comparten pares adyacentes de átomos de carbono). El término "arilo" se refiere a un anillo aromático en el que cada uno de los átomos que forman el anillo es un átomo de carbono. Dependiendo de la estructura, un grupo arilo puede ser un monorradical o un dirradical (es decir, un grupo arileno).

Los términos "heteroarilo" o, alternativamente, "heteroaromático" se refieren a un grupo arilo que incluye uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen los siguientes restos:



5 y similares. Los heteroarilos monocíclicos incluyen piridinilo, imidazolil, pirimidinilo, pirazolil, triazolil, pirazinilo, tetrazolil, furilo, tienilo, isoxazolil, tiazolil, oxazolil, isotiazolil, pirrolilo, piridazinilo, triazinilo, oxadiazolil, tiadiazolil y furazanilo. En algunas realizaciones, un heteroarilo contiene 0-3 átomos de N en el anillo. En algunas realizaciones, un heteroarilo contiene 1-3 átomos de N en el anillo. En algunas realizaciones, un heteroarilo contiene 0-3 átomos de N, 0-1 átomos de O y 0-1 átomos de S en el anillo. En algunas realizaciones, un heteroarilo es un heteroarilo monocíclico o bicíclico. En algunas realizaciones, heteroarilo es un heteroarilo C1-C9. En algunas realizaciones, el

10 heteroarilo monocíclico es un heteroarilo C1-C5. En algunas realizaciones, el heteroarilo monocíclico es un heteroarilo de 5 o 6 miembros. En algunas realizaciones, el heteroarilo bicíclico es un heteroarilo C6-C9. Dependiendo de la estructura, un grupo heteroarilo puede ser un monorradicale o un dirradical (es decir, un grupo heteroarileno).

15 Un grupo "heterociclo" o "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo en el que al menos uno de los átomos de carbono del cicloalquilo se reemplaza con nitrógeno (no sustituido o sustituido, por ejemplo -NH-, -N(alquilo)-), oxígeno (-O-) o azufre (por ejemplo, -S-, -S(=O)- o -S(=O)₂-). Los radicales pueden fusionarse con un arilo o heteroarilo. En algunas realizaciones, el heterocicloalquilo se selecciona de oxazolidinonilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo e indolinilo. El término heteroalíclico también incluye todas las formas de anillo de los carbohidratos, incluidos, entre otros, los monosacáridos, los disacáridos y los oligosacáridos. En un aspecto, un heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo C2-C10. En otro aspecto, un heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo C4-C10. En algunas

20 realizaciones, un heterocicloalquilo contiene 0-3 átomos de N en el anillo. En algunas realizaciones, un heterocicloalquilo contiene 0-3 átomos de N, 0-3 átomos de O y 0-1 átomos de S en el anillo.

25 El término "halo" o, alternativamente, "halógeno" o "haluro" significa flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I). El término "enlace" o "enlace simple" se refiere a un enlace químico entre dos átomos, o dos restos cuando los átomos unidos por el enlace se consideran parte de una subestructura más grande. En un aspecto, cuando un grupo descrito en este documento es un enlace, el grupo referenciado está ausente, lo que permite que se forme un enlace

30 entre los grupos identificados restantes.

El término "resto" se refiere a un segmento específico o grupo funcional de una molécula. Los restos químicos son a menudo entidades químicas reconocidas incrustadas o anexadas a una molécula.

35 El término "opcionalmente sustituido" o "sustituido" significa que el grupo al que se hace referencia puede estar sustituido con uno o más grupos adicionales seleccionados individual e independientemente de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxil, alcoxi, ariloxil, alquiltio, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona, arilsulfona, ciano, halo, nitro, haloalquilo, fluoroalquilo, fluoroalcoxi y amino, incluidos grupos amino mono y

disustituidos, y los derivados protegidos de los mismos. En algunas realizaciones, los sustituyentes opcionales se seleccionan independientemente de halógeno, -CN, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -OH, -CO₂H, -CO₂alquilo, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo), -C(=O)N(alquilo)₂, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(alquilo), -S(=O)₂N(alquilo)₂, alquilo, cicloalquilo, fluoroalquilo, heteroalquilo, alcoxi, fluoroalcoxi, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, ariloxi, alquiltio, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona y arilsulfona. En algunas realizaciones, los sustituyentes opcionales se seleccionan independientemente de halógeno, -CN, -NH₂, -OH, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -OCH₃, y -OCF₃. En algunas realizaciones, los grupos sustituidos están sustituidos con uno o dos de los grupos anteriores. En algunas realizaciones, un sustituyente opcional en un átomo de carbono alifático (átomos de carbono acíclicos o cíclicos, saturados o no saturados, excluyendo los átomos de carbono aromáticos) incluye oxo (= O).

En ciertas realizaciones, los compuestos presentados en este documento poseen uno o más estereocentros y cada centro existe independientemente en la configuración R o S. Los compuestos presentados aquí incluyen todas las formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas, así como las mezclas apropiadas de los mismos. Los estereoisómeros se obtienen, si se desea, por métodos tales como síntesis estereoselectiva o separación de estereoisómeros por columnas cromatográficas quirales. En algunas realizaciones, halógeno es F o Cl. En algunas realizaciones, halógeno es F.

Los métodos y Formulaciones descritos en el presente documento incluyen el uso de N-óxidos (si corresponde), formas cristalinas (también conocidas como polimorfos) o sales farmacéuticamente aceptables de compuestos que tienen la estructura de Fórmula I, Fórmula II o Fórmula III, así como los metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad. En algunas situaciones, los compuestos pueden existir como tautómeros. Todos los tautómeros están incluidos dentro del alcance de los compuestos presentados aquí. En realizaciones específicas, los compuestos descritos en el presente documento existen en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. En otras realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento existen en forma no solvatada.

El término "aceptable" con respecto a una formulación, composición o ingrediente, como se usa en el presente documento, significa que no tiene un efecto perjudicial persistente sobre la salud general del sujeto que está siendo tratado.

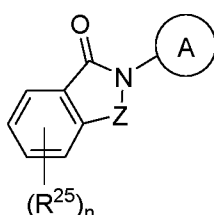
El término "combinación farmacéutica", como se usa en el presente documento, significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluye combinaciones tanto fijas como no fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que los ingredientes activos, p. un compuesto de Fórmula I, Fórmula II o Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un coagente, se administran a un paciente simultáneamente en forma de una entidad o dosis única. El término "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, p. un compuesto de Fórmula I, Fórmula II o Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un coagente, se administran a un paciente como entidades separadas de forma simultánea, concurrente o secuencial sin límites de tiempo intermedios específicos, en donde dicha administración proporciona niveles efectivos de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último también se aplica a la terapia de cóctel, p. La administración de tres o más ingredientes activos.

El término "sujeto" o "paciente" abarca mamíferos. Los ejemplos de mamíferos incluyen, pero no se limitan a, cualquier miembro de la clase Mamífero: humanos, primates no humanos como los chimpancés y otras especies de simios y monos; animales de granja como vacas, caballos, ovejas, cabras, cerdos; animales domésticos como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio, incluidos roedores, como ratas, ratones y cobayas, y similares. En un aspecto, el mamífero es un humano.

Los términos "tratar", "tratar" o "tratamiento", como se usan en el presente documento, incluyen aliviar, disminuir o mejorar al menos un síntoma de una enfermedad o afección, prevenir síntomas adicionales, inhibir la enfermedad o afección, por ejemplo, detener el desarrollo de la enfermedad o afección, aliviando la enfermedad o afección, provocando la regresión de la enfermedad o afección, aliviando una afección causada por la enfermedad o afección, o deteniendo los síntomas de la enfermedad o afección, ya sea profiláctica o terapéuticamente.

Compuestos

En un aspecto descrito aquí, son compuestos de Fórmula III, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



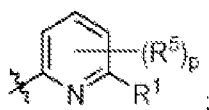
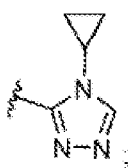
Fórmula III;

en donde

5



es

10 R^1 es Z es $C(R^9)_2$;15 cada R^5 se selecciona independientemente de un grupo que consiste en halógeno y C_1 - C_6 alquilo;

bien: R^{25} es $-C(=O)N(R^6)_2$ y cada R^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C_1 - C_6 alquilo, $-C_1$ - C_6 alquil-O- C_1 - C_6 alquilo, $-C_1$ - C_6 alquil- C_{2-9} heterociclo, $-C_1$ - C_6 alquil- C_{2-9} heteroarilo, C_3 - C_8 cicloalquilo, y C_{2-9} heterociclo;

20

o: R^{25} es $-C(=O)N(R^6)_2$ y dos R^6 en el mismo heteroátomo se toman junto con ese heteroátomo al que están unidos para formar un C_{2-9} heterociclo o un C_{2-9} heteroarilo, en donde C_{2-9} heterociclo o C_{2-9} heteroarilo son opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, $-OR^8$, $-SR^8$, $-N(R^8)_2$, $-C_1$ - C_6 alquilo, $-O$ - C_1 - C_6 alquilo, $-C(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, y $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$;

25

cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C_1 - C_6 alquilo;cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y C_1 - C_6 alquilo;

30

cada R^{13} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C_1 - C_6 alquilo, y C_3 - C_8 cicloalquilo; o dos R^{13} en el mismo heteroátomo se toman junto con ese heteroátomo al que están unidos para formar un C_{2-9} heterociclo;

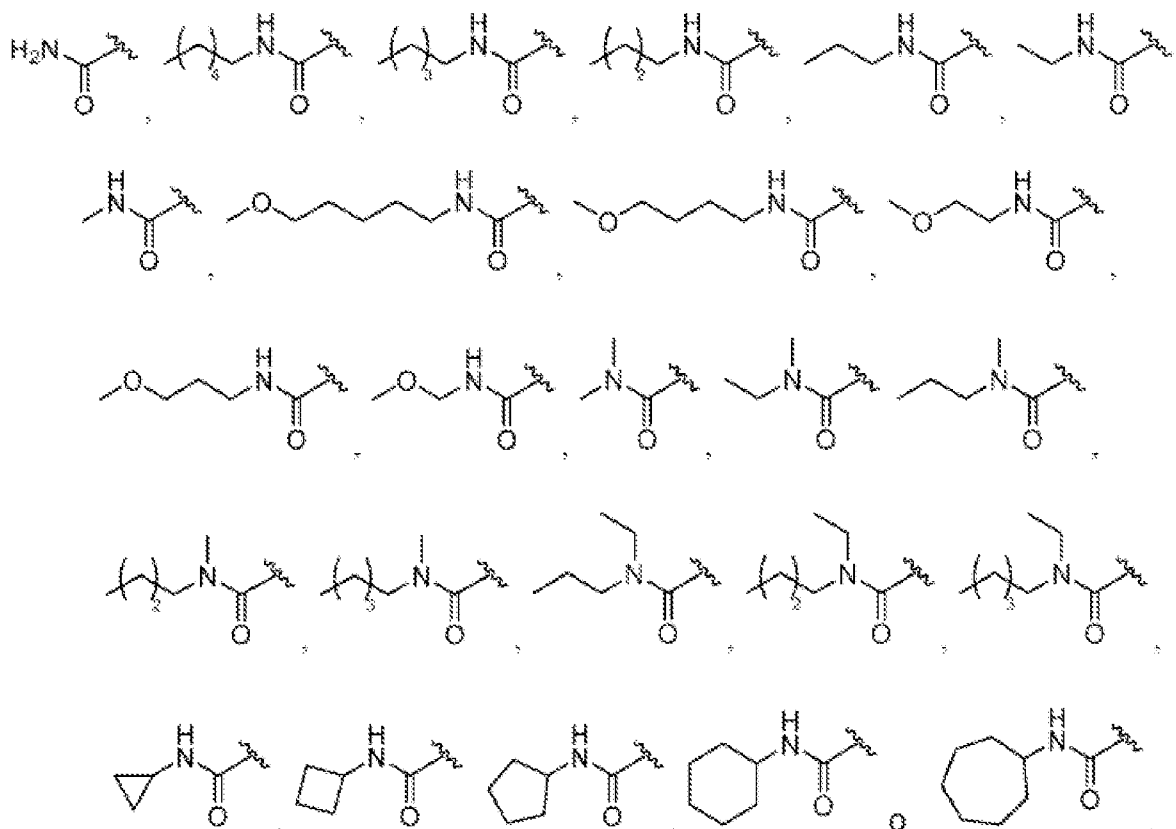
cada R^{14} se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1 - C_6 alquilo y C_3 - C_8 cicloalquilo;

35

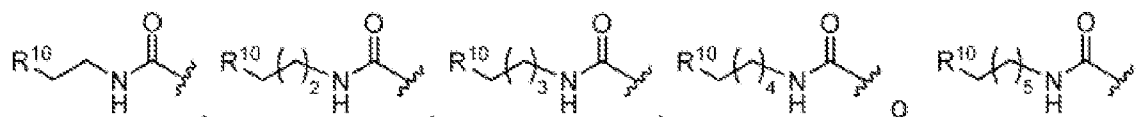
 n es 1; y p es 0, 1, 2, o 3

40 En algunas realizaciones, R^{25} es $-C(=O)N(R^6)_2$ y cada R^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C_1 - C_6 alquilo, $-C_1$ - C_6 alquil-O- C_1 - C_6 alquilo, $-C_1$ - C_6 alquil- C_{2-9} heterociclo, $-C_1$ - C_6 alquil- C_{2-9} heteroarilo, C_3 - C_8 cicloalquilo, y C_{2-9} heterociclo.

En algunas realizaciones, R^{25} es



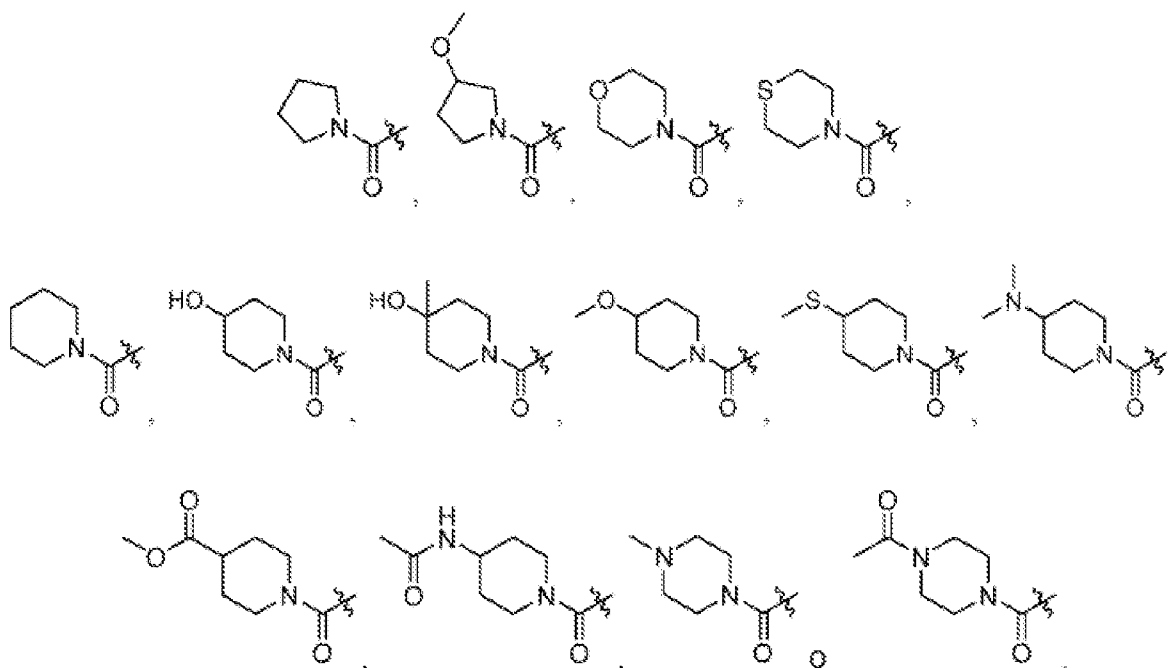
5 En algunas realizaciones, R^{25} es



en donde R^{10} es un heteroarilo.

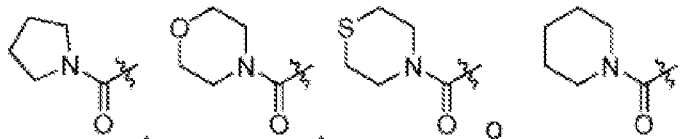
10 En algunas realizaciones, R^{25} es $-C(=O)N(R^6)_2$ y dos R^6 en el mismo heteroátomo se toman junto con ese heteroátomo al que están unidos para formar un heterociclo C2-9 o un heteroarilo C2-9, en donde C2-9 heterociclo o C2-9 heteroarilo, están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en halo-OR⁸, -SR⁸, -N(R⁸)₂, -C₁₋₆alquilo, -O-C₁₋₆alquilo, -C(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³, y -N(R¹³)C(=O)R¹⁴.

15 En algunas realizaciones, R^{25} es



En algunas realizaciones, R^{25} es $-C(=O)N(R^6)_2$ y dos R^6 son tomados junto con ese heteroátomo al que se unieron para formar un C_{2-9} heterociclo o a C_{2-9} heteroarilo.

En algunas realizaciones, R^{25} es



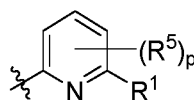
En todas las realizaciones, n es 1.

En todas realizaciones, Z es $C(R^9)_2$. En algunas realizaciones, Z es $C(R^9)_2$ y cada R^9 es H.

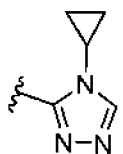
En todas las realizaciones,



es



En todas las realizaciones, R^1 es



Se describen también en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula III, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Se describe también en el presente documento un método para tratar la esteatohepatitis no alcohólica en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de

Fórmula III, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto de uno cualquiera de los compuestos de no referencia entre los Compuestos 1-89, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

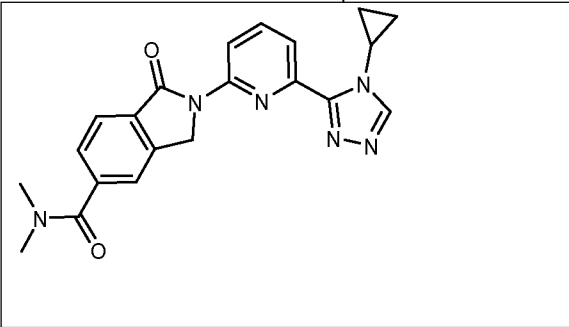
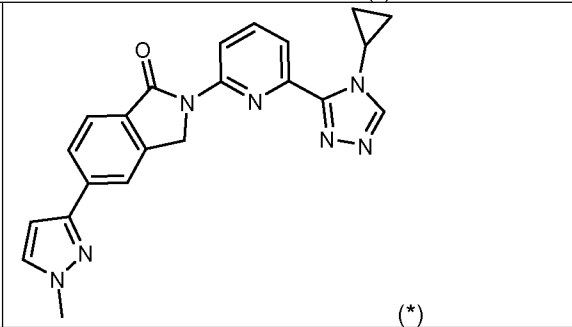
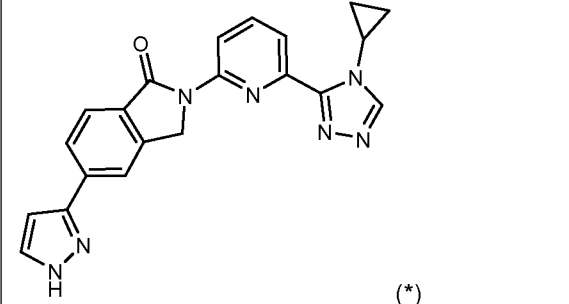
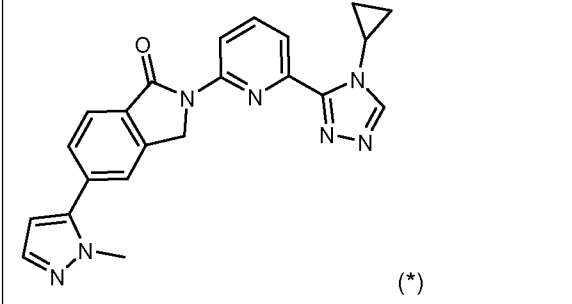
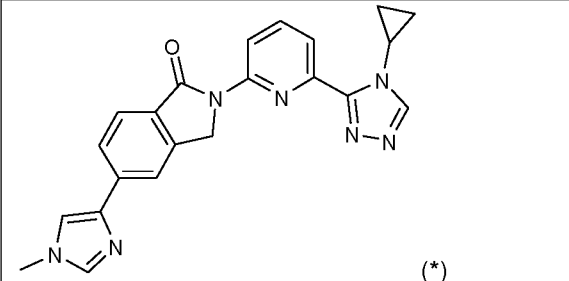
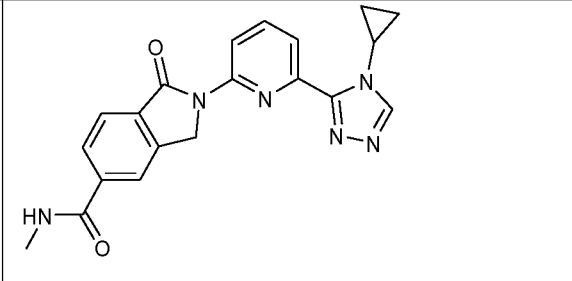
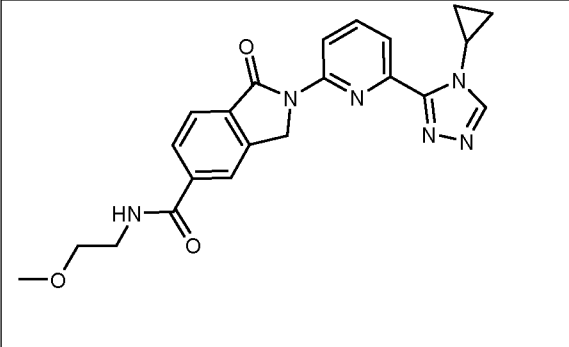
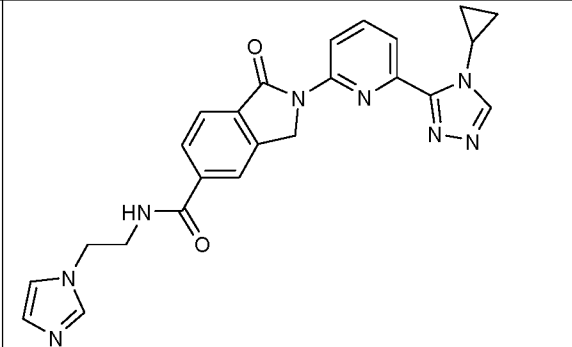
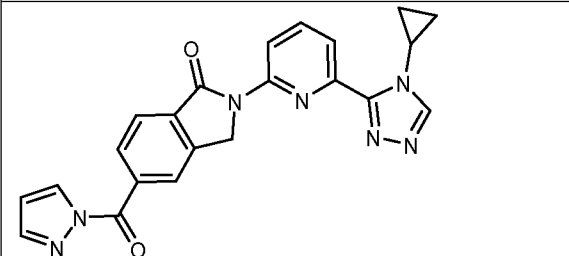
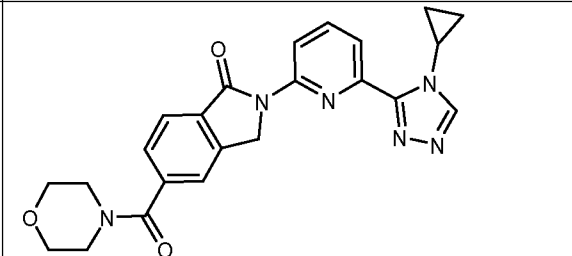
5

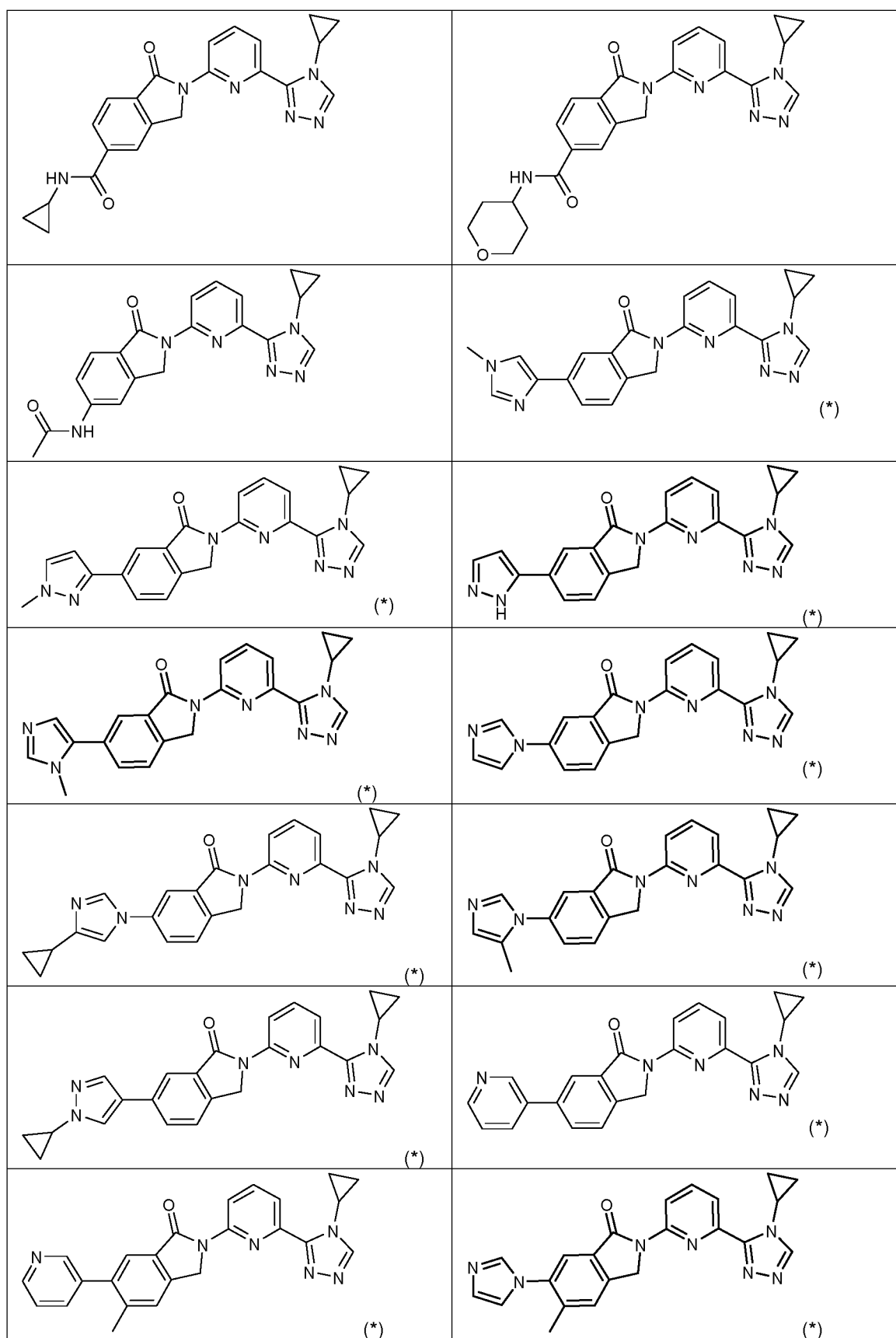
En algunas realizaciones, el compuesto es un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las estructuras de no referencia enseñadas en la Tabla 1.

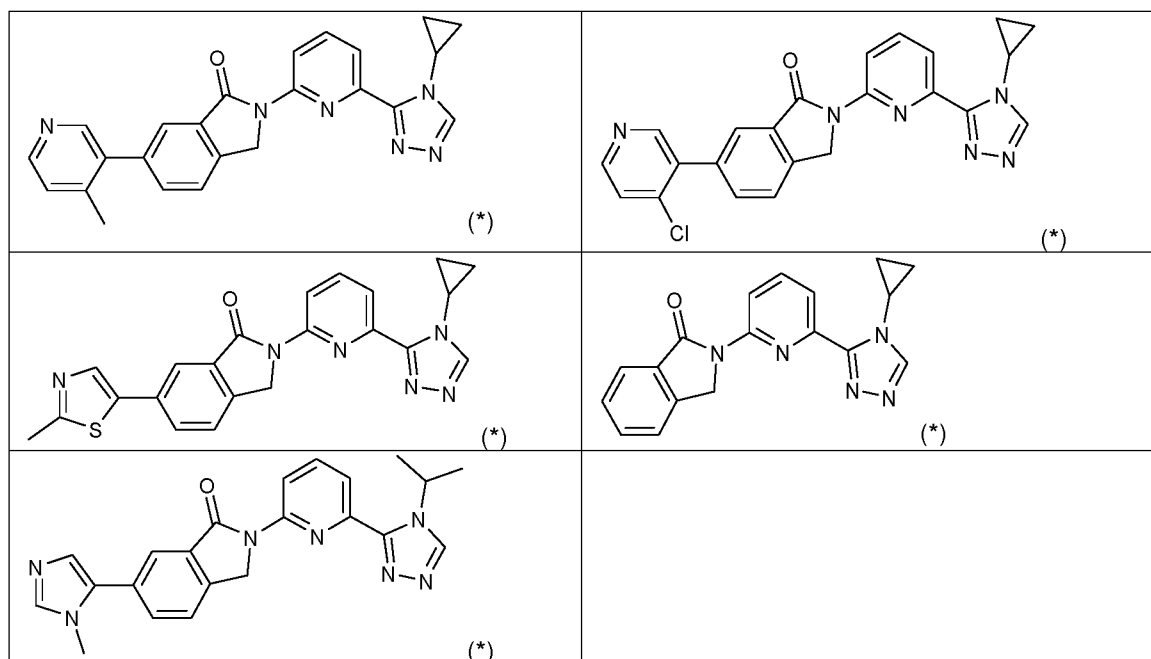
10

Tabla 1:

Los compuestos de referencia están marcados con un asterisco (*)





Síntesis de compuestos

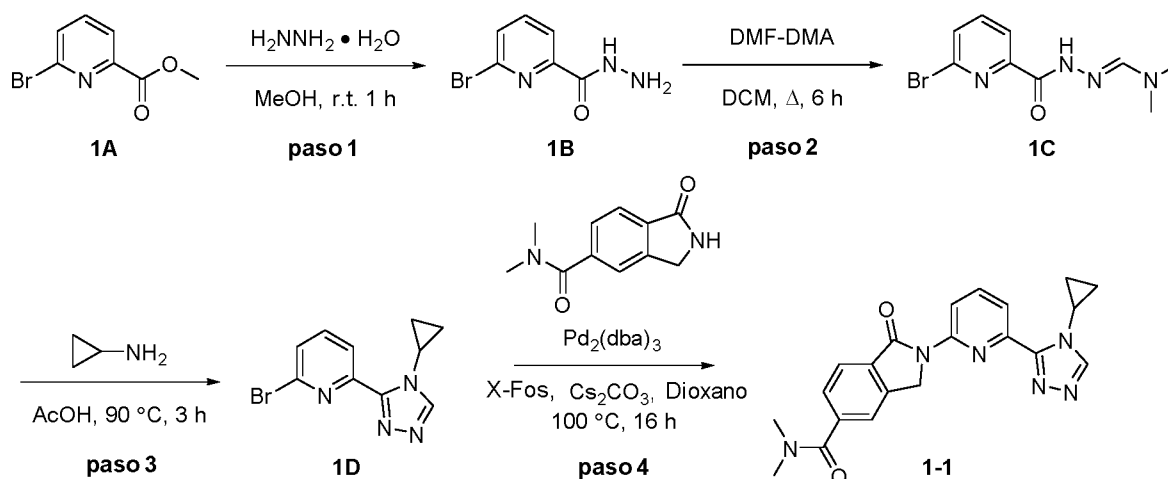
5 Los compuestos descritos aquí se sintetizan usando técnicas sintéticas estándar o usando métodos conocidos en la técnica en combinación con los métodos descritos aquí. Además, los solventes, las temperaturas y otras condiciones de reacción presentadas aquí pueden variar.

10 El material de partida utilizado para la síntesis de los compuestos descritos en el presente documento se sintetiza u obtiene de fuentes comerciales, tales como, pero sin limitación, Sigma-Aldrich, Fluka, Acros Organics, Alfa Aesar y similares. Los compuestos descritos en el presente documento y otros compuestos relacionados que tienen diferentes sustituyentes se sintetizan usando técnicas y materiales descritos en este documento o conocidos de otro modo, incluidos los encontrados en marzo, QUÍMICA ORGÁNICA AVANZADA 4ª Ed. (Wiley 1992); Carey y Sundberg, QUÍMICA ORGÁNICA AVANZADA 4ª Ed., Vols. A y B (Plenum 2000, 2001), y Green y Wuts, GRUPOS DE PROTECCIÓN EN SÍNTESIS ORGÁNICA 3ª Ed., (Wiley 1999). Los métodos generales para la preparación de

15 compuestos pueden modificarse mediante el uso de reactivos y condiciones apropiadas para la introducción de los diversos restos encontrados en las fórmulas como se proporciona en este documento. Una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su eliminación se describe en Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3a Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999, y Kocienski, Protective Groups, Thieme Verlag, Nueva York, NY, 1994.

20 En algunas realizaciones, un compuesto, tal como el compuesto 1, se prepara de acuerdo con la ruta como se muestra en el Esquema 1.

Esquema 1:



En algunas realizaciones, un compuesto fenólico, tal como 1A, se hidrazina con un reactivo de hidrazinación adecuado, para proporcionar un compuesto fenólico de hidrazida, tal como 1B. En algunas realizaciones, el reactivo de hidrazinación adecuado es hidrato de hidrazina. En algunas realizaciones, el compuesto fenólico de hidrazida, tal como 1B, se acopla con un compuesto de formamida apropiado para proporcionar un compuesto fenólico de hidrazida acoplado, tal como 1C. En algunas realizaciones, el compuesto de formamida apropiado es dimetilformamida dimetilacetal. En algunas realizaciones, el compuesto fenólico de hidrazida acoplado, tal como 1C, se somete en condiciones de reacción adecuadas para proporcionar un compuesto policíclico, tal como 1D. En algunas realizaciones, las condiciones de reacción adecuadas incluyen tratamiento con ácido acético. En algunas realizaciones, el compuesto policíclico se somete a condiciones de reacción adecuadas para proporcionar un compuesto, tal como los compuestos 1.

En un aspecto, los compuestos descritos en el presente documento se sintetizan como se describe en los Ejemplos. A lo largo de la especificación, un experto en la materia elige grupos y sustituyentes de los mismos para proporcionar restos y compuestos estables.

Formas Adicionales De Compuestos

En un aspecto, los compuestos descritos en este documento poseen uno o más estereocentros y cada estereocentro existe independientemente en la configuración R o S. Los compuestos presentados aquí incluyen todas las formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas, así como las mezclas apropiadas de los mismos. Los compuestos y métodos proporcionados en el presente documento incluyen todos los isómeros cis-, trans-, sin-, anti, entgegen (E) y zusammen (Z), así como las mezclas apropiadas de los mismos. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se preparan como sus estereoisómeros individuales haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos/sales diastereoisoméricos, separando los diastereómeros y recuperando los enantiómeros ópticamente puros. En algunas realizaciones, la resolución de enantiómeros se lleva a cabo usando derivados diastereoméricos covalentes de los compuestos descritos en este documento. En otra realización, los diastereómeros se separan mediante técnicas de separación/resolución basadas en diferencias de solubilidad. En otras realizaciones, la separación de estereoisómeros se realiza por cromatografía o por la formación de sales diastereoméricas y la separación por recristalización, o cromatografía, o cualquier combinación de los mismos. Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates y Resolutions", John Wiley y Sons, Inc., 1981. En algunas realizaciones, los estereoisómeros se obtienen por síntesis estereoselectiva.

"Farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a un material, tal como un vehículo o diluyente, que no anula la actividad biológica o las propiedades del compuesto, y es relativamente no tóxico, es decir, el material puede administrarse a un individuo sin causar efectos biológicos indeseables o interactuar de manera nociva con ninguno de los componentes de la composición en la que está contenido.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una formulación de un compuesto que no causa irritación significativa a un organismo al que se administra y no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto. En algunas realizaciones, se obtienen sales farmacéuticamente aceptables haciendo reaccionar un compuesto descrito aquí con ácidos. Las sales farmacéuticamente aceptables también se obtienen haciendo reaccionar un compuesto descrito aquí con una base para formar una sal.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden formarse o usarse como sales farmacéuticamente aceptables. El tipo de sales farmacéuticamente aceptables incluye, pero no se limita a: (1) sales de adición de ácido, formadas por reacción de la forma de base libre del compuesto con un ácido inorgánico farmacéuticamente aceptable para formar una sal tal como, por ejemplo, una sal de ácido clorhídrico, una sal de ácido bromhídrico, una sal de ácido sulfúrico, una sal de ácido fosfórico, una sal de ácido metafosfórico y similares; o con un ácido orgánico para formar una sal tal como, por ejemplo, una sal de ácido acético, una sal de ácido propiónico, una sal de ácido hexanoico, una sal de ácido ciclopentanopropiónico, una sal de ácido glicólico, una sal de ácido pirúvico, una sal de ácido láctico, una sal de ácido malónico, una sal de ácido succínico, una sal de ácido málico, una sal de ácido maleico, una sal de ácido fumárico, una sal de ácido trifluoroacético, una sal de ácido tartárico, una sal de ácido cítrico, una sal de ácido benzoico, un 3-(4 sal de ácido hidroxibenzoil) benzoico, una sal de ácido cinámico, una sal de ácido mandélico, una sal de ácido metanosulfónico, una sal de ácido etanosulfónico, una sal de ácido 1,2-etanodisulfónico, una sal de ácido 2-hidroxietanosulfónico, una sal de ácido bencenosulfónico, una sal de ácido toluenosulfónico, una sal de ácido 2-naftalenosulfónico, una sal de ácido carboxílico 4-metilbencilo-[2.2.2]oct-2-eno-1, una sal de ácido glucoheptónico, una sal de ácido carboxílico 4,4'-metilénbis-(3-hidroxi-2-eno-1), una sal de ácido 3-fenilpropiónico, una sal de ácido trimetilacético, una sal de ácido butilacético terciario, una sal de ácido laurilsulfúrico, una sal de ácido glucónico, una sal de ácido glutámico, una sal de ácido hidroxinaftoico, una sal de ácido salicílico, una sal de ácido esteárico, una sal de ácido mucónico, una sal de ácido butírico, una sal de ácido fenilacético, una sal de ácido fenilbutírico, una sal de ácido valproico y similares; (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino (por ejemplo, una sal de litio, una sal de sodio o una sal de potasio), un ion alcalinotérreo (por ejemplo, una sal de magnesio, o una sal de calcio), o un ion de aluminio (por ejemplo, una sal de aluminio). En algunos casos, los compuestos descritos en el presente documento pueden coordinarse con una base orgánica para formar una sal, tal como, pero sin limitación,

una sal de etanolamina, una sal de dietanolamina, una sal de trietanolamina, una sal de trometamina, una sal de N-metilglucamina, una sal de dicitlohexilamina o una sal de tris(hidroxiometil)metilamina. En otros casos, los compuestos descritos en el presente documento pueden formar sales con aminoácidos tales como, pero sin limitación, una sal de arginina, una sal de lisina y similares. Las bases inorgánicas aceptables utilizadas para formar sales con compuestos que incluyen un protón ácido, incluyen, pero no se limitan a, hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio y similares.

Debe entenderse que una referencia a una sal farmacéuticamente aceptable incluye las formas de adición de disolvente. Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente, y pueden formarse durante el proceso de cristalización con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Los hidratos se forman cuando el solvente es agua, o los alcoholatos se forman cuando el solvente es alcohol. Los solvatos de los compuestos descritos aquí pueden prepararse o formarse convenientemente durante los procesos descritos aquí. Además, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden existir en formas no solvatadas, así como solvatadas.

Vías de Administración

Las vías de administración adecuadas incluyen, pero no se limitan a, administración oral, intravenosa, rectal, aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar, transmucosa, transdérmica, vaginal, ótica, nasal y tópica. Además, solo a modo de ejemplo, el suministro parenteral incluye inyecciones intramusculares, subcutáneas, intravenosas, intramedulares, así como inyecciones intratecales, intraventriculares directas, intraperitoneales, intralímbicas e intranasales.

En ciertas realizaciones, un compuesto como se describe en el presente documento se administra de una manera local en lugar de sistémica, por ejemplo, mediante inyección del compuesto directamente en un órgano, a menudo en una preparación de depósito o formulación de liberación sostenida. En realizaciones específicas, las Formulaciones de acción prolongada se administran por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Además, en otras realizaciones, el fármaco se administra en un sistema de administración de fármaco dirigido, por ejemplo, en un liposoma recubierto con anticuerpo específico de órgano. En tales realizaciones, los liposomas son dirigidos y recogidos selectivamente por el órgano. En otras realizaciones más, el compuesto como se describe en el presente documento se proporciona en forma de una formulación de liberación rápida, en forma de una formulación de liberación prolongada o en forma de una formulación de liberación intermedia. En otras realizaciones más, el compuesto descrito aquí se administra por vía tópica.

En otras realizaciones más, el compuesto descrito aquí se administra por vía tópica. En otras realizaciones más, el compuesto descrito aquí se administra por vía tópica.

Composiciones Farmacéuticas/Formulaciones

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se formulan en composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas se formulan de manera convencional usando uno o más ingredientes inactivos farmacéuticamente aceptables que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la ruta de administración elegida. Se puede encontrar un resumen de las composiciones farmacéuticas aquí descritas, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N.Y., 1980; y Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Séptima Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999).

Se describe en el presente documento una composición farmacéutica que incluye un compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se administran como composiciones farmacéuticas en las que un compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se mezcla con otros ingredientes activos, tal como en la terapia de combinación. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas incluyen otros agentes medicinales o farmacéuticos, vehículos, adyuvantes, agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica o tampones. En otras realizaciones más, las composiciones farmacéuticas incluyen otras sustancias terapéuticamente valiosas.

Una composición farmacéutica, como se usa en el presente documento, se refiere a una mezcla de un compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con otros componentes químicos (es decir, ingredientes inactivos farmacéuticamente aceptables), tales como vehículos, excipientes, aglutinantes, agentes de relleno, agentes de suspensión, agentes aromatizantes, agentes edulcorantes, agentes desintegrantes, agentes dispersantes, tensioactivos, lubricantes, colorantes, diluyentes, solubilizantes, agentes humectantes, plastificantes, estabilizadores, potenciadores de penetración, agentes humectantes, antiespumantes, agentes antioxidantes,

conservantes, o una o más combinaciones de los mismos. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un mamífero.

- 5 Una cantidad terapéuticamente efectiva puede variar ampliamente dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado y otros factores. Los compuestos se pueden usar solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos como componentes de mezclas.

- 10 Las Formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento se administran a un sujeto por vías de administración apropiadas, que incluyen, pero no se limitan a, vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intramuscular), intranasal, bucal, tópica, rectal o transdérmica. Las Formulaciones farmacéuticas descritas en este documento incluyen, entre otras, dispersiones líquidas acuosas, dispersiones autoemulsionantes, soluciones sólidas, dispersiones liposomales, aerosoles, formas de dosificación sólidas, polvos, Formulaciones de liberación inmediata, Formulaciones de liberación controlada, Formulaciones de fusión rápida, tabletas, cápsulas, píldoras, Formulaciones de liberación retardada, Formulaciones de liberación prolongada, Formulaciones de liberación pulsátil, Formulaciones multiparticuladas y Formulaciones mixtas de liberación inmediata y controlada.

- 20 Las composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se fabrican de manera convencional, tal como, solo a modo de ejemplo, mediante mezcla, disolución, procesos de granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o compresión.

- 25 Las composiciones farmacéuticas incluirán al menos un compuesto de Fórmula III, como ingrediente activo en forma de ácido libre o base libre, o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable. Además, los métodos y composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento incluyen el uso de N-óxidos (si es apropiado), formas cristalinas, fases amorfas, así como metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento existen en forma no solvatada o en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Las formas solvatadas de los compuestos presentados aquí también se consideran descritas aquí.

- 30 Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento, que incluyen un compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se formulan en cualquier forma de dosificación adecuada, que incluye pero no se limita a, dispersiones orales acuosas, líquidos, geles, jarabes, elixires, lodos, suspensiones, formas farmacéuticas orales sólidas, Formulaciones de liberación controlada, Formulaciones de fusión rápida, Formulaciones efervescentes, Formulaciones liofilizadas, tabletas, polvos, píldoras, grageas, cápsulas, Formulaciones de liberación retardada, Formulaciones de liberación prolongada, liberación pulsátil Formulaciones, Formulaciones multiparticuladas y Formulaciones mixtas de liberación inmediata y liberación controlada.

- 40 Las preparaciones farmacéuticas que se administran por vía oral incluyen cápsulas de ajuste a presión hechas de gelatina, así como cápsulas selladas blandas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste a presión contienen los ingredientes activos mezclados con relleno como lactosa, aglutinantes como almidones o lubricantes como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En algunas realizaciones, las cápsulas de ajuste a presión no incluyen ningún otro ingrediente además de la cubierta de la cápsula y el ingrediente activo. En las cápsulas blandas, los compuestos activos se disuelven o suspenden en líquidos adecuados, como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. En algunas realizaciones, se añaden estabilizadores.

Todas las Formulaciones para administración oral están en dosis adecuadas para dicha administración.

- 50 En un aspecto, las formas de dosificación oral sólidas se preparan mezclando un compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más de los siguientes: antioxidantes, agentes aromatizantes y vehículo materiales tales como aglutinantes, agentes de suspensión, agentes de desintegración, agentes de relleno, tensioactivos, solubilizantes, estabilizadores, lubricantes, agentes humectantes y diluyentes.

- 55 En algunas realizaciones, las formas de dosificación sólidas descritas en el presente documento están en forma de una tableta (que incluye una tableta de suspensión, una tableta de fusión rápida, una tableta de desintegración por mordida, una tableta de desintegración rápida, una tableta efervescente o una cápsula), una píldora, un polvo, una cápsula, dispersión sólida, solución sólida, forma de dosificación bioerosionable, Formulaciones de liberación controlada, formas de dosificación de liberación pulsátil, formas de dosificación multiparticuladas, perlas, gránulos, gránulos. En otras realizaciones, la formulación farmacéutica está en forma de un polvo. En otras realizaciones más, la formulación farmacéutica está en forma de una tableta. En otras realizaciones, la formulación farmacéutica está en forma de una cápsula.

- 65 En algunas realizaciones, las formas de dosificación sólidas, por ejemplo, tabletas, tabletas efervescentes y cápsulas, se preparan mezclando partículas de un compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con uno o más excipientes farmacéuticos para formar una composición de mezcla a granel. La mezcla a granel se subdivide fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente efectivas, como tabletas,

píldoras y cápsulas. En algunas realizaciones, las dosis unitarias individuales incluyen recubrimientos de película. Estas Formulaciones se fabrican mediante técnicas de formulación convencionales.

Las técnicas de formulación convencionales incluyen, por ejemplo, uno o una combinación de métodos: (1) mezcla en seco, (2) compresión directa, (3) molienda, (4) granulación en seco o no acuosa, (5) granulación en húmedo, o (6) fusión. Otros métodos incluyen, por ejemplo, secado por pulverización, revestimiento en bandeja, granulación por fusión, granulación, secado por pulverización en lecho fluidizado o revestimiento (por ejemplo, revestimiento Wurster), revestimiento tangencial, pulverización superior, formación de tabletas, extrusión y similares.

En algunas realizaciones, las tabletas incluirán una película que rodea la tableta comprimida final. En algunas realizaciones, el recubrimiento de película puede proporcionar una liberación retardada del compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de la formulación. En otras realizaciones, el recubrimiento de película ayuda a la conformidad del paciente (por ejemplo, recubrimientos Opadry® o recubrimiento de azúcar). Los recubrimientos de película que incluyen Opadry® varían típicamente de aproximadamente 1% a aproximadamente 3% del peso de la tableta.

Se puede preparar una cápsula, por ejemplo, colocando la mezcla global de la formulación del compuesto descrito anteriormente, dentro de una cápsula. En algunas realizaciones, las Formulaciones (suspensiones y soluciones no acuosas) se colocan en una cápsula de gelatina blanda. En otras realizaciones, las Formulaciones se colocan en cápsulas de gelatina estándar o cápsulas que no son de gelatina, tales como cápsulas que comprenden HPMC. En otras realizaciones, la formulación se coloca en una cápsula de espolvoreado, en la que la cápsula se traga entera o la cápsula se abre y el contenido se espolvorea sobre los alimentos antes de comerlos.

En diversas realizaciones, las partículas del compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes se mezclan en seco y se comprimen en una masa, tal como una tableta, que tiene una dureza suficiente para proporcionar una composición farmacéutica que se desintegra sustancialmente en menos de aproximadamente 30 minutos, menos de aproximadamente 35 minutos, menos de aproximadamente 40 minutos, menos de aproximadamente 45 minutos, menos de aproximadamente 50 minutos, menos de aproximadamente 55 minutos, o menos de aproximadamente 60 minutos, después de la administración oral, liberando así la formulación en el fluido gastrointestinal.

En otras realizaciones más, también se preparan polvos efervescentes. Las sales efervescentes se han utilizado para dispersar medicamentos en agua para administración oral.

En algunas realizaciones, las formas farmacéuticas sólidas de dosificación oral se formulan para proporcionar una liberación controlada del compuesto activo. La liberación controlada se refiere a la liberación del compuesto activo desde una forma de dosificación en la que se incorpora de acuerdo con un perfil deseado durante un período prolongado de tiempo. Los perfiles de liberación controlada incluyen, por ejemplo, liberación sostenida, liberación prolongada, liberación pulsátil y perfiles de liberación retardada. A diferencia de las composiciones de liberación inmediata, las composiciones de liberación controlada permiten la administración de un agente a un sujeto durante un período prolongado de tiempo de acuerdo con un perfil predeterminado. Dichas tasas de liberación pueden proporcionar niveles terapéuticamente efectivos de agente durante un período prolongado de tiempo y, por lo tanto, proporcionar un período más largo de respuesta farmacológica al tiempo que minimizan los efectos secundarios en comparación con las formas de dosificación de liberación rápida convencionales. Dichos períodos de respuesta más largos proporcionan muchos beneficios inherentes que no se logran con las correspondientes preparaciones de liberación inmediata de acción corta.

En algunas realizaciones, las formas de dosificación sólidas descritas en el presente documento se formulan como formas de dosificación oral de liberación retardada con recubrimiento entérico, es decir, como una forma de dosificación oral de una composición farmacéutica como se describe en el presente documento que utiliza un recubrimiento entérico para afectar la liberación en el intestino delgado o intestino grueso. En un aspecto, la forma de dosificación con recubrimiento entérico es una tableta/comprimido o moldeado o extruido (recubierto o no recubierto) que contiene gránulos, polvo, gránulos, perlas o partículas del ingrediente activo u otros componentes de la composición, que están recubiertos o sin recubrimiento. En un aspecto, la forma de dosificación oral con recubrimiento entérico está en forma de una cápsula que contiene gránulos, perlas o gránulos.

Se emplean técnicas de recubrimiento convencionales tales como el recubrimiento por pulverización o por recubrimiento para aplicar recubrimientos. El espesor del recubrimiento debe ser suficiente para garantizar que la forma de dosificación oral permanezca intacta hasta que se alcance el sitio deseado de administración tópica en el tracto intestinal.

En otras realizaciones, las Formulaciones descritas en este documento se administran usando una forma de dosificación pulsátil. Una forma de dosificación pulsátil es capaz de proporcionar uno o más pulsos de liberación inmediata en puntos de tiempo predeterminados después de un tiempo de retraso controlado o en sitios específicos. En una realización, la forma de dosificación pulsátil incluye al menos dos grupos de partículas (es decir, multipartículas) que contienen cada una la formulación descrita en el presente documento. El primer grupo de

partículas proporciona una dosis sustancialmente inmediata del compuesto activo tras la ingestión por un mamífero. El primer grupo de partículas puede estar sin revestir o incluir un revestimiento o sellador. En un aspecto, el segundo grupo de partículas comprende partículas recubiertas. El recubrimiento en el segundo grupo de partículas proporciona un retraso de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 7 horas después de la ingestión antes de la liberación de la segunda dosis. Los recubrimientos adecuados para composiciones farmacéuticas se describen en el presente documento o en la técnica.

En algunas realizaciones, se proporcionan Formulaciones farmacéuticas que incluyen partículas de un compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un agente dispersante o agente de suspensión para administración oral a un sujeto. Las Formulaciones pueden ser un polvo o gránulos para suspensión, y al mezclarlo con agua, se obtiene una suspensión sustancialmente uniforme.

En un aspecto, las formas de dosificación de formulación líquida para administración oral están en forma de suspensiones acuosas seleccionadas del grupo que incluye, pero no se limita a, dispersiones orales acuosas farmacéuticamente aceptables, emulsiones, soluciones, elixires, geles y jarabes. Véase, por ejemplo, Singh *et al.*, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2nd Ed., pp. 754-757 (2002). Además de las partículas del compuesto de Fórmula III, las formas de dosificación líquidas incluyen aditivos, tales como: (a) agentes desintegrantes; (b) agentes dispersantes; (c) agentes humectantes; (d) al menos un conservante, (e) agentes potenciadores de la viscosidad, (f) al menos un agente edulcorante y (g) al menos un agente aromatizante. En algunas realizaciones, las dispersiones acuosas pueden incluir además un inhibidor cristalino.

Las Formulaciones bucales que incluyen un compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran usando Formulaciones conocidas en la técnica. Por ejemplo, tales Formulaciones incluyen, entre otras, las patentes de EE.UU. Nros. 4,229,447, 4,596,795, 4,755,386, y 5,739,136. Además, las formas de dosificación bucal descritas en el presente documento pueden incluir además un vehículo polimérico bioerosionable (hidrolizable) que también sirve para adherir la forma de dosificación a la mucosa bucal. Para administración bucal o sublingual, las composiciones pueden tomar la forma de tabletas, pastillas o geles formulados de manera convencional.

En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se preparan como formas de dosificación transdérmicas. En una realización, las Formulaciones transdérmicas descritas en el presente documento incluyen al menos tres componentes: (1) una formulación de un compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; (2) un potenciador de penetración; y (3) un adyuvante acuoso. En algunas realizaciones, las Formulaciones transdérmicas incluyen componentes adicionales tales como, pero sin limitación, agentes gelificantes, cremas y bases para ungüentos, y similares. En algunas realizaciones, la formulación transdérmica incluye además un material de respaldo tejido o no tejido para mejorar la absorción y evitar la eliminación de la formulación transdérmica de la piel. En otras realizaciones, las Formulaciones transdérmicas descritas en este documento pueden mantener un estado saturado o sobresaturado para promover la difusión en la piel.

En un aspecto, las Formulaciones adecuadas para la administración transdérmica de los compuestos descritos en el presente documento emplean dispositivos de administración transdérmica y parches de administración transdérmica y pueden ser emulsiones lipofílicas o soluciones acuosas tamponadas, disueltas o dispersas en un polímero o un adhesivo. En un aspecto, tales parches están contruidos para la entrega continua, pulsátil o bajo demanda de agentes farmacéuticos. Aún más, el suministro transdérmico de los compuestos descritos en la presente memoria se puede lograr por medio de parches iontoforéticos y similares. En un aspecto, los parches transdérmicos proporcionan un suministro controlado del compuesto activo. En un aspecto, los dispositivos transdérmicos tienen la forma de un vendaje que comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera de control de velocidad para suministrar el compuesto a la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada sobre un período prolongado de tiempo y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

En un aspecto, un compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se Fórmula en una composición farmacéutica adecuada para inyección intramuscular, subcutánea o intravenosa. En un aspecto, las Formulaciones adecuadas para inyección intramuscular, subcutánea o intravenosa incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles fisiológicamente aceptables, y polvos estériles para reconstituir en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Los ejemplos de vehículos, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, cromóforo y similares), aceites vegetales y ésteres orgánicos, como el oleato de etilo. En algunas realizaciones, las Formulaciones adecuadas para inyección subcutánea contienen aditivos tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes y dispensadores. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede lograr mediante el uso de agentes que retrasan la absorción, como el monoestearato de aluminio y la gelatina.

Para las inyecciones intravenosas, los compuestos descritos en el presente documento se formulan en soluciones acuosas, preferiblemente en tampones fisiológicamente compatibles tales como la solución de Hank, la solución de

Ringer o el tampón salino fisiológico.

Para la administración transmucosa, en la formulación se usan penetrantes apropiados para la barrera a atravesar. Tales penetrantes son generalmente conocidos en la técnica. Para otras inyecciones parenterales, las Formulaciones apropiadas incluyen soluciones acuosas o no acuosas, preferiblemente con tampones o excipientes fisiológicamente compatibles. Tales excipientes son conocidos.

Las inyecciones parenterales pueden implicar inyección en bolo o infusión continua. Las Formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en envases multidosis, con un conservante añadido. La composición farmacéutica descrita en el presente documento puede estar en una forma adecuada para inyección parenteral como suspensiones, soluciones o emulsiones estériles en vehículos oleosos o acuosos, y puede contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes o dispersantes. En un aspecto, el ingrediente activo está en forma de polvo para constituir con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

En ciertas realizaciones, se pueden emplear sistemas de suministro para compuestos farmacéuticos, tales como, por ejemplo, liposomas y emulsiones. En ciertas realizaciones, las composiciones proporcionadas en el presente documento también pueden incluir un polímero mucoadhesivo, seleccionado entre, por ejemplo, carboximetilcelulosa, carbómero (polímero de ácido acrílico), poli (metacrilato de metilo), poliacrilamida, policarbofilo, copolímero de ácido acrílico/acrilato de butilo, alginato de sodio y dextrano.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento pueden administrarse por vía tópica y pueden formularse en una variedad de composiciones administrables por vía tópica, tales como soluciones, suspensiones, lociones, geles, pastas, barras medicinales, bálsamos, cremas o pomadas. Dichos compuestos farmacéuticos pueden contener solubilizantes, estabilizadores, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

Tratamientos Combinados

En ciertos casos, es apropiado administrar al menos un compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos.

En una realización, la efectividad terapéutica de uno de los compuestos descritos en el presente documento se mejora mediante la administración de un adyuvante (es decir, el adyuvante por sí mismo puede tener un beneficio terapéutico mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico, el beneficio terapéutico general para el paciente se mejora) o, en algunas realizaciones, el beneficio experimentado por un paciente aumenta al administrar uno de los compuestos descritos en este documento con otro agente terapéutico (que también incluye un régimen terapéutico) que también tiene un beneficio terapéutico.

En una realización específica, un compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra conjuntamente con un segundo agente terapéutico, en el que el compuesto de Fórmula III, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y el segundo agente terapéutico modula diferentes aspectos de la enfermedad, trastorno o afección que se está tratando, proporcionando así un mayor beneficio general que la administración de cualquiera de los agentes terapéuticos solos.

En cualquier caso, independientemente de la enfermedad, trastorno o afección a tratar, el beneficio global experimentado por el paciente puede ser simplemente aditivo de los dos agentes terapéuticos o el paciente puede experimentar un beneficio sinérgico.

En ciertas realizaciones, se utilizarán diferentes dosis terapéuticamente eficaces de los compuestos descritos en la presente memoria para formular composiciones farmacéuticas o regímenes de tratamiento cuando los compuestos descritos en la presente memoria se administran en combinación con uno o más agentes adicionales, como un fármaco terapéuticamente eficaz adicional, un adyuvante o similar. Las dosis terapéuticamente efectivas de fármacos y otros agentes para su uso en regímenes de tratamiento de combinación se pueden determinar por medios similares a los establecidos anteriormente para los propios principios activos. Además, los métodos de prevención/tratamiento descritos en el presente documento abarcan el uso de dosificación metronómica, es decir, proporcionar dosis más bajas y más frecuentes para minimizar los efectos secundarios tóxicos. En algunas realizaciones, un régimen de tratamiento combinado abarca regímenes de tratamiento en los que la administración de un compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se inicia antes, durante o después del tratamiento con un segundo agente, y continúa hasta cualquier momento durante el tratamiento con el segundo agente o después de la finalización del tratamiento con el segundo agente. También incluye tratamientos en los que un compuesto de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el segundo agente que se usa en combinación se administran simultáneamente o en diferentes momentos o en intervalos decrecientes o crecientes durante El período de tratamiento. El tratamiento combinado incluye además tratamientos periódicos que comienzan y se detienen en varios momentos para ayudar con el manejo clínico del paciente.

Se entiende que el régimen de dosificación para tratar, prevenir o mejorar la afección para la cual se busca alivio, se modifica de acuerdo con una variedad de factores (por ejemplo, la enfermedad, trastorno o afección que padece el sujeto), así como la edad, peso, sexo, dieta y condición médica del sujeto). Por lo tanto, en algunos casos, el régimen de dosificación realmente empleado varía y, en algunas realizaciones, se desvía de los regímenes de dosificación establecidos aquí.

Para las terapias de combinación descritas en el presente documento, las dosis de los compuestos administrados conjuntamente varían dependiendo del tipo de co-fármaco empleado, del fármaco específico empleado, de la enfermedad o afección a tratar, etc. En realizaciones adicionales, cuando se administra conjuntamente con uno o más de otros agentes terapéuticos, el compuesto proporcionado en este documento se administra simultáneamente con el uno o más de otros agentes terapéuticos, o secuencialmente.

En las terapias combinadas, los múltiples agentes terapéuticos (uno de los cuales es uno de los compuestos descritos aquí) se administran en cualquier orden o incluso simultáneamente. Si la administración es simultánea, los múltiples agentes terapéuticos se proporcionan, solo a modo de ejemplo, en una única forma unificada o en múltiples formas (por ejemplo, como una sola píldora o como dos píldoras separadas).

Los compuestos de Fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, así como terapias combinadas, se administran antes, durante o después de la aparición de una enfermedad o afección, y el momento de administrar la composición que contiene un compuesto varía. Por lo tanto, en una realización, los compuestos descritos en el presente documento se usan como profilácticos y se administran continuamente a sujetos con una propensión a desarrollar afecciones o enfermedades con el fin de prevenir la aparición de la enfermedad o afección. En otra realización, los compuestos y composiciones se administran a un sujeto durante o tan pronto como sea posible después del inicio de los síntomas. En realizaciones específicas, un compuesto descrito en el presente documento se administra tan pronto como sea posible después de que se detecta o sospecha el inicio de una enfermedad o afección, y durante un período de tiempo necesario para el tratamiento de la enfermedad. En algunas realizaciones, la longitud requerida para el tratamiento varía, y la duración del tratamiento se ajusta para adaptarse a las necesidades específicas de cada sujeto. Por ejemplo, en realizaciones específicas, un compuesto descrito aquí o una formulación que contiene el compuesto se administra durante al menos 2 semanas, aproximadamente 1 mes a aproximadamente 5 años.

Ejemplos

Los compuestos descritos en este documento se preparan mediante los métodos representados en los esquemas de reacción que se muestran a continuación. En el presente documento se proporcionan procedimientos que, en combinación con el conocimiento del químico orgánico sintético de habilidad ordinaria en la técnica, se usan en algunas realizaciones para preparar la gama completa de compuestos como se describe y reivindica en el presente documento.

Los materiales de partida y los reactivos utilizados en la preparación de estos compuestos están disponibles en proveedores comerciales como Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wis.), Bachem (Torrance, California) o Sigma (St. Louis, Mo.) o se preparan por métodos conocidos por los expertos en la técnica siguiendo los procedimientos establecidos en referencias tales como Fieser y Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volúmenes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compuestos, Volúmenes 1-5 y Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volúmenes 1-40 (John Wiley y Sons, 1991), March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley y Sons, 4ª Edición) y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989). Estos esquemas son meramente ilustrativos de algunos métodos por los cuales los compuestos descritos en el presente documento se sintetizan en algunas realizaciones, y se pueden realizar diversas modificaciones a estos esquemas y se le sugerirá a un experto en la materia que se haya referido a esta divulgación. Los materiales de partida y los intermedios, y los productos finales de la reacción pueden aislarse y purificarse si se desea usando técnicas convencionales, que incluyen, pero no se limitan a filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Dichos materiales pueden caracterizarse usando medios convencionales, que incluyen constantes físicas y datos espectrales. Los espectros de resonancia magnética nuclear de protones se obtuvieron en un espectrómetro Bruker de 400 MHz. Los espectros se dan en ppm y las constantes de acoplamiento, los valores J, se informan en hertz (Hz). Los análisis de espectros de masas se realizaron en el espectrómetro de masas Agilent 6120 en modo ESI o APCI cuando sea apropiado.

Algunas abreviaturas utilizadas en este documento son las siguientes:

DCM: diclorometano

DMAp: 4-dimetilaminopiridina

DMF: dimetilformamida

DMF-DMA: N,N-dimetilformamida dimetil acetal

EDCI: 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

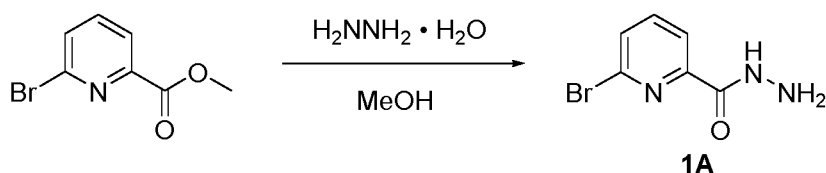
EtOAc: acetato de etilo

EtOH: etanol

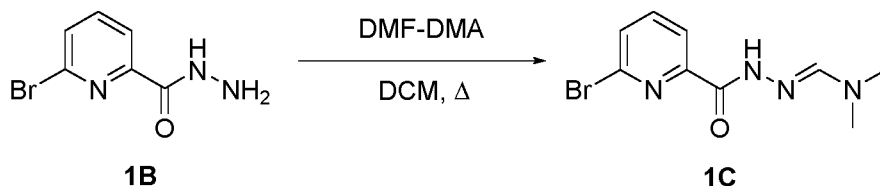
MeOH: metanol

PE: éter petróleo

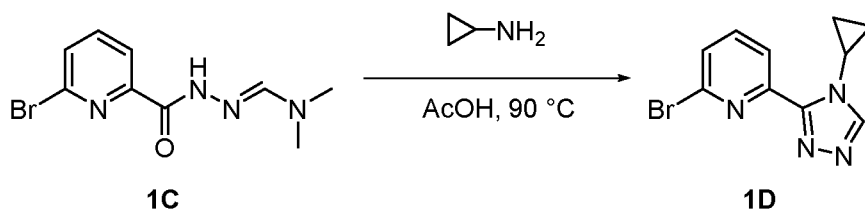
Ejemplo de referencia 1: Preparación de 2-(6-(4-Ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)isoindolin-1-ona (compuesto 1)



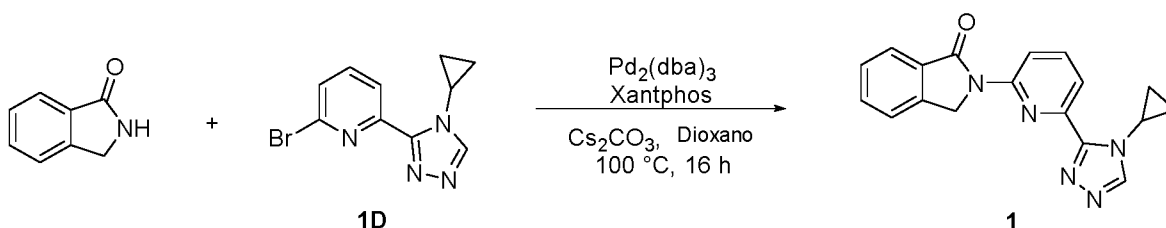
Se añadió hidrato de hidrazina (1,16 mg, 23,1 mmol, 10 eq) a una solución de 6-bromopicolinato de metilo (500 mg, 2,31 mmol, 1,0 eq) en MeOH (15 ml) a temperatura ambiente, luego la reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el producto de hidrazida 1A deseado que se usó sin purificación adicional. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,84 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,71 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,10 (br s, 2H).



Una solución de 1B (500 mg, 2,31 mmol, 1,0 eq) y DMF-DMA (1,38 g, 11,6 mmol, 5,0 eq) en DCM (10 ml) se calentó a reflujo durante 6 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar el producto deseado 1C que se usó en la etapa posterior sin ninguna purificación adicional.

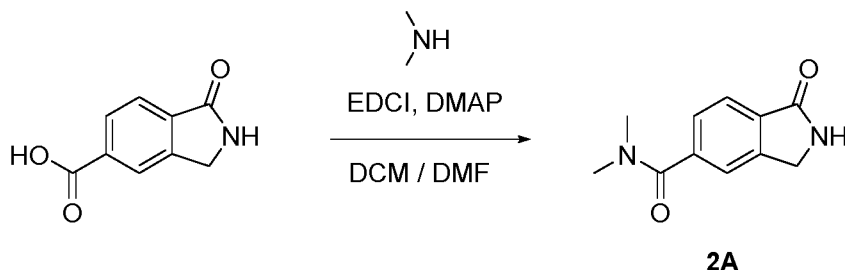


Se añadió ciclopropilamina (396 mg, 6,93 mmol, 3,0 eq) a una solución agitada de 1C (630 mg, 2,31 mmol, 1,0 equiv.) en ácido acético glacial (15 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar a 90°C durante 3 horas, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (30%-100% EtOAc en PE) para dar 500 mg de 1D (>85% de pureza). El material parcialmente purificado se usó directamente en el siguiente paso. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,29 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,70 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,91 – 3,83 (m, 1H), 1,20 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 0,93 (q, *J* = 6,6 Hz, 2H).

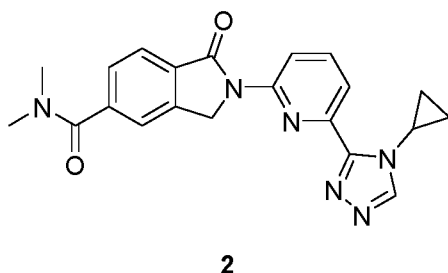


Una mezcla de isoindolin-1-ona (150 mg, 1,13 mmol), 1D (300 mg, 1,13 mmol), Pd2(dba)3 (31 mg, 0,034 mmol), Xantphos (20 mg, 0,034 mmol) y Cs₂CO₃ (443 mg, 1,36 mmol) en dioxano (25 ml) se calentó a 100°C durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (1%-5% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto 1 (270 mg, 75% de rendimiento) como un sólido blanquecino: ¹H NMR (400 MHz DMSO-*d*₆) δ 8,71 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,07 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,88-7,83 (m, 2H), 7,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,59-7,53 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,12-4,07 (m, 1H), 1,14-1,09 (m, 2H), 1,0-0,95 (m, 2H); ESI *m/z* 318,1[M + 1]⁺.

Ejemplo 2: Preparación de 2-(6-(4-Ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-N,N-dimetil-1-oxoisoindolina-5-carboxamida (compuesto 2)



Una mezcla agitada de ácido 1-oxoisoindolina-5-carboxílico (200 mg, 1,13 mmol, 1,0 eq), clorhidrato de dimetilamina (138 mg, 1,69 mmol, 1,5 eq), EDCI (324 mg, 1,69 mmol, 1,5 eq), DMAP (276 mg, 2,26 mmol, 2,0 eq) en DMF (20 mL) y DCM (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 30%-100% en PE) para dar 2A (140 mg, rendimiento del 61%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,91 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,06 (d, *J* = 65,0 Hz, 6H).



El compuesto 2 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 1 sustituyendo el intermedio 2A en lugar de isoindolin-1-ona para dar el producto con un rendimiento del 43%: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,76 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,03 – 7,89 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,02 – 3,91 (m, 1H), 3,07 (d, *J* = 59,0 Hz, 6H), 1,14 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 0,98 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H); ESI *m/z* 389,2[M + 1]⁺.

Los compuestos 3-25 en la Tabla 2 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 2 sustituyendo la amina apropiada en lugar de dimetilamina.

Tabla 2

Los compuestos de referencia están marcados con un asterisco (*)

Compuesto	Nombre	Estructura	Representación
3	2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-N-metil-1-oxoisoindolina-5-carboxamida		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,72 (s, 1H), 8,68 (d, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1H), 8,64 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,08 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,14-4,09 (m, 1H), 2,83 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 2H), 1,16-1,11 (m, 2H), 1,02-0,96 (m, 2H); ESI <i>m/z</i> 375,1[M + 1] ⁺

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	Representación
4	2-(6-(4-ciclopropil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)- <i>N</i> -(2-metoxietil)-1-oxoisindolina-5-carboxamida		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,77 (s, 2H), 8,65 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,11-8,07 (m, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,12 (br, 1H), 3,48 (s, 4H), 3,28 (s, 3H), 1,14 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 1,0 (s, 2H); ESI m/z 418,9[M + 1] ⁺
5	<i>N</i> -(2-(1 <i>H</i> -imidazol-1-il)etil)-2-(6-(4-ciclopropil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-1-oxoisindolina-5-carboxamida		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,16 (s, 1H), 8,95-8,92 (m, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,65 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,13-8,08 (m, 2H), 7,96-7,91 (m, 3H), 7,79 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,12-4,10 (m, 2H), 3,77-3,76 (m, 2H), 1,13-1,12 (m, 2H), 1,10 (s, 2H); ESI m/z 454,9 [M + 1] ⁺
6	2-(6-(4-ciclopropil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5-(1 <i>H</i> -pirazol-1-carbonil)isindolin-1-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,72 (s, 1H), 8,67-8,65 (m, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,5 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 8,10 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 8,01 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 7,92 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,77-6,76 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,15-4,10 (m, 1H), 1,16-1,11 (m, 2H), 1,0-0,96 (m, 2H); ESI m/z 412,1 [M + 1] ⁺
7	2-(6-(4-ciclopropil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5-(morfolina-4-carbonil)isindolin-1-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,71 (s, 1H), 8,64 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 8,08 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,89 (dd, <i>J</i> = 8 Hz, 2,4 Hz, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,12-4,06 (m, 1H), 3,66-3,58 (m, 8H), 1,14-1,09 (m, 2H), 1,0-0,96 (m, 2H); ESI m/z 431,1 [M + 1] ⁺

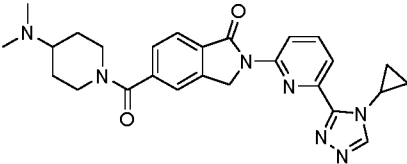
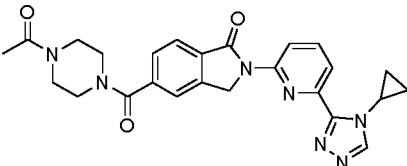
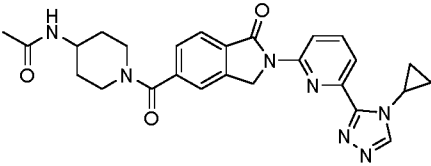
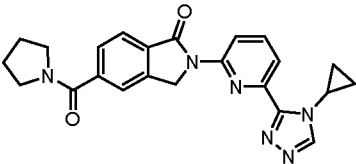
(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	Representación
8	N-ciclopropil-2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-1-oxoisoindolina-5-carboxamida		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,71 (s, 1H), 8,68 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 1H), 8,63 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,08 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,97 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,91-7,88 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,13-4,08 (m, 1H), 2,93-2,87 (m, 1H), 1,15-1,10 (m, 2H), 1,01-0,97 (m, 2H), 0,75-0,70 (m, 2H), 0,62-0,58 (m, 2H); ESI m/z 400,2 [M + 1] ⁺
9	2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-1-oxo-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)isoindolina-5-carboxamida		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,71 (s, 1H), 8,65 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,57 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,09 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,13-4,03 (m, 2H), 3,90 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 2H), 3,43-3,38 (m, 2H), 1,80-1,77 (m, 2H), 1,66-1,59 (m, 2H), 1,16-1,12 (m, 2H), 1,02-0,98 (m, 2H); ESI m/z 445,2 [M + 1] ⁺
10	2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5-(4-metilpiperazina-1-carbonil)isoindolin-1-ona		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,75 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,00-7,92 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,95-3,91 (m, 1H), 3,83 (br, 2H), 3,48-3,44 (m, 2H), 2,52 (br, 2H), 2,37 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 2H), 2,34 (s, 1H), 1,15-1,10 (m, 2H), 0,98-0,94 (m, 2H); ESI m/z 444,1 [M + 1] ⁺
11	2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5-(piperidina-1-carbonil)isoindolin-1-ona		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,76 (dd, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,01-7,92 (m, 3H), 7,60 (s, 1H), 7,52-7,50 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,96-3,91 (m, 1H), 3,75 (br, 2H), 3,36 (br, 2H), 1,71 (s, 4H), 1,31 (s, 2H), 1,16-1,10 (m, 2H), 0,98-0,94 (m, 2H); ESI m/z 429,1 [M + 1] ⁺

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	Representación
12	2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)isoindolin-1-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,71 (s, 1H), 8,64 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,09 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,82 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 1H), 4,15-3,98 (m, 2H), 3,81-3,73 (m, 1H), 3,51-3,41 (m, 1H), 3,29-3,20 (m, 1H), 3,19-3,06 (m, 1H), 1,88-1,68 (m, 2H), 1,47-1,29 (m, 2H), 1,16-1,07 (m, 2H), 1,01-0,94 (m, 2H); ESI m/z 445,1 [M + 1] ⁺
13	2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5-(4-hidroxi-4-metilpiperidina-1-carbonil)isoindolin-1-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,71 (s, 1H), 8,64 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,09 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,90 (dd, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,88 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,46 (s, 1H), 4,13-4,06 (m, 2H), 1,60-1,39 (m, 5H), 1,17 (s, 3H), 1,13-1,09 (m, 2H), 1,0-0,96 (m, 2H); ESI m/z 459,1 [M + 1] ⁺
14	2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5-(4-metoxipiperidina-1-carbonil)isoindolin-1-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,71 (s, 1H), 8,64 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,87 (m, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,12-4,07 (m, 1H), 3,96 (br, 1H), 3,48-3,44 (m, 2H), 3,39-3,36 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,17 (br, 1H), 1,91 (s, 1H), 1,80 (s, 1H), 1,49 (s, 1H), 1,43 (s, 1H), 1,15-1,10 (m, 2H), 1,0-0,96 (m, 2H); ESI m/z 459,1 [M + 1] ⁺

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	Representación
15	2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5-(4-(dimetilamino)piperidina-1-carbonil)isoindolin-1-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,71 (s, 1H), 8,64 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,09 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,46 (br, 1H), 4,12-4,06 (m, 1H), 3,60-3,51 (m, 1H), 3,09-3,03 (m, 1H), 2,88-2,83 (m, 1H), 2,39-2,33 (m, 1H), 2,18 (s, 6H), 1,86-1,83 (m, 1H), 1,71-1,68 (m, 1H), 1,39-1,32 (m, 2H), 1,14-1,09 (m, 2H), 1,0-0,95 (m, 2H); ESI m/z 472,2 [M + 1] ⁺
16	5-(4-acetylpiperazina-1-carbonil)-2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)isoindolin-1-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,71 (s, 1H), 8,64 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,09 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,90 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,59 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,12-4,06 (m, 1H), 3,69-3,37 (m, 8H), 2,04 (br, 3H), 1,14-1,09 (m, 2H), 1,00-0,96 (m, 2H); ESI m/z 472,1 [M + 1] ⁺
17	N-(1-(2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-1-oxoisoindolina-5-carbonil)piperidin-4-il)acetamida		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,71 (s, 1H), 8,64 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,08 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,91-7,86 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,33 (br, 1H), 4,12-4,07 (m, 1H), 3,87-3,78 (m, 1H), 3,645-3,52 (m, 1H), 3,16-3,00 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,29-1,24 (m, 4H), 1,14-1,09 (m, 2H), 1,00-0,96 (m, 2H); ESI m/z 486,1 [M + 1] ⁺
18	2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5-(pirrolidina-1-carbonil)isoindolin-1-ona		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,72 (s, 1H), 8,64 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,09 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,90-7,87 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,67 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,11-4,07 (m, 1H), 3,50 (t, 6,4 Hz, 2H), 3,40-3,37 (m, 2H), 1,91-1,81 (m, 4H), 1,12-1,07 (m, 4H), 1,0-0,96 (m, 2H); ESI m/z 415,1 [M + 1] ⁺

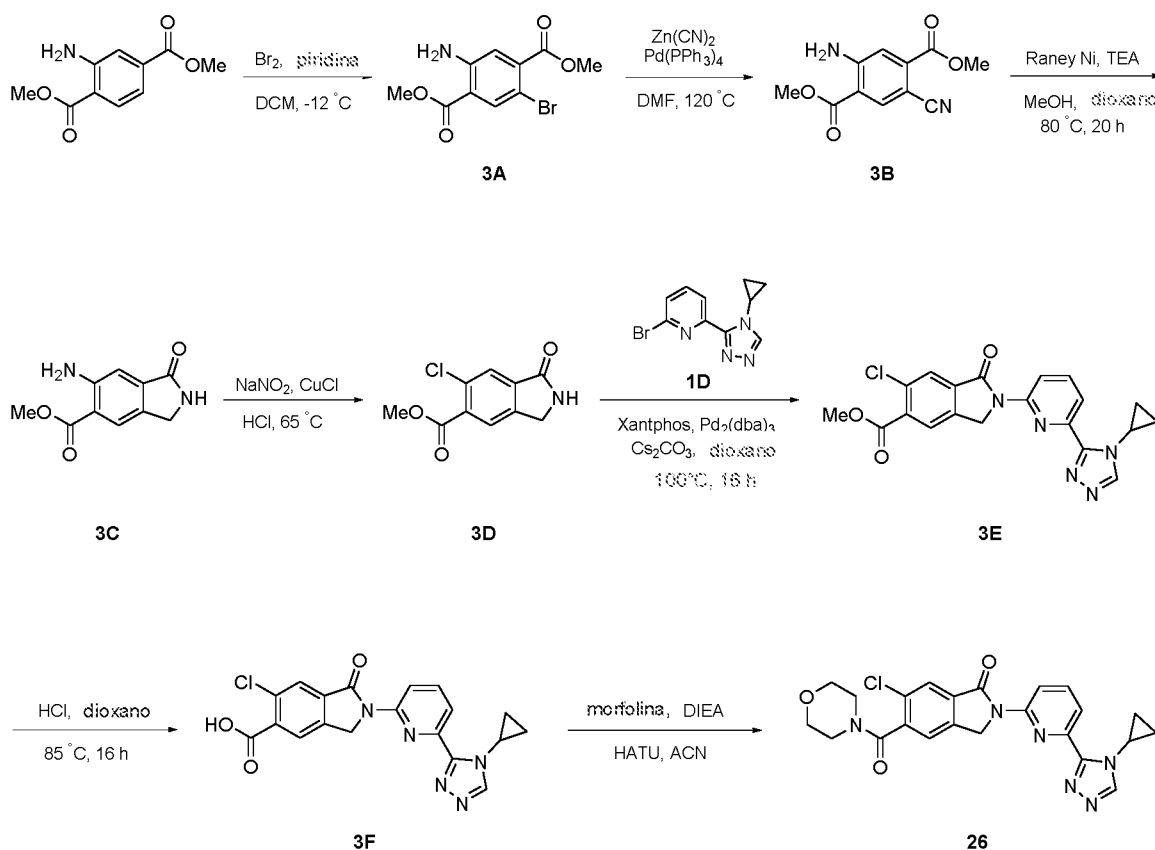
(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	Representación
19	5-(azetidina-1-carbonil)-2-(6-(4-ciclopropil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)isoindolin-1-ona		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,74 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,0-7,91 (m, 3H), 7,87 (s, 1H), 7,70 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,30 (tt, <i>J</i> = 7,6 Hz, 4H), 3,97-3,91 (m, 1H), 2,41 (m, 2H), 1,16-1,11 (m, 2H), 0,98-0,94 (m, 2H); ESI m/z 401,1[M + 1] ⁺
20 (*)	2-(6-(4-ciclopropil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5-(3-oxopiperazina-1-carbonil)isoindolin-1-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,70 (s, 1H), 8,64 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,14-8,07 (m, 2H), 7,90 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,61 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,14-4,06 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 3,50 (s, 1H), 3,25 (s, 2H), 1,13-1,09 (m, 2H), 1,00-0,96 (m, 2H); ESI m/z 444,0 [M + 1] ⁺
21	5-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octane-3-carbonil)-2-(6-(4-ciclopropil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)isoindolin-1-ona		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,75 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,0-7,92 (m, 3H), 7,61 (s, 1H), 7,50 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,48-4,41 (m, 2H), 4,26 (s, 1H), 3,96-3,91 (m, 1H), 3,52-3,48 (m, 1H), 3,30 (d, <i>J</i> = 12,4 Hz, 1H), 3,18 (d, <i>J</i> = 12,8 Hz, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,68 (s, 1H), 1,13 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 0,97 (s, 2H); ESI m/z 457,1[M + 1] ⁺
22	(<i>R</i>)-2-(6-(4-ciclopropil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5-(3-metoxipirrolidina-1-carbonil)isoindolin-1-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,72 (s, 1H), 8,64 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,11-8,07 (m, 1H), 7,90-7,87 (m, 3H), 7,67 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,12-3,95 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,28 (s, 2H), 3,17 (s, 1H), 2,02-1,92 (m, 2H), 1,13 (d, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 0,99 (s, 2H); ESI m/z 445,1 [M + 1] ⁺

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	Representación
23	metil 1-(2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-1-oxoisindolina-5-carbonil)piperidina-4-carboxilato		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,78 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,02-7,93 (m, 3H), 7,61 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,55 (s, 1H), 4,01-3,92 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,11-2,82 (s, 3H), 2,67-2,60 (m, 1H), 2,11-1,73 (m, 4H), 1,22-1,16 (m, 2H), 1,01 (s, 2H); ESI m/z 487,1[M + 1] ⁺
24	2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5-(tiomorfolina-4-carbonil)isoindolin-1-ona		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,70 (s, 1H), 8,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,09 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,91-7,89 (m, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,13-4,06 (m, 1H), 3,97-3,85 (m, 2H), 3,61-3,50 (m, 2H), 2,70-2,62 (m, 4H), 1,14-1,09 (m, 2H), 1,00-0,96 (m, 2H); ESI m/z 447,0 [M + 1] ⁺
25	2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5-(4-(metiltio)piperidina-1-carbonil)isoindolin-1-ona		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,50 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,01-7,94 (m, 3H), 7,60 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,48 (br, 1H), 3,94 (t, 6,8 Hz, 1H), 3,67 (br, 1H), 3,17 (t, J = 10,8 Hz, 2H), 2,88-2,83 (m, 1H), 2,13-1,95 (m, 5H), 1,68-1,54 (m, 2H), 1,16-1,12 (m, 2H), 0,99-0,95 (m, 2H); ESI m/z 475,0[M + 1] ⁺

Ejemplo de referencia 3: Preparación de 6-cloro-2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5-(morfolina-4-carbonil)isoindolin-1-ona (compuesto 26)



Se añadió bromo (7,43 ml, 0,14 mol) gota a gota a una suspensión a -12°C de dimetil 2-aminotereftalato (25,0 g, 0,12 mol) y piridina (19 ml, 0,24 mol) en diclorometano (500 ml) durante 1 hora. Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se concentró y el residuo se recrystalizó en etanol al 95% para dar el compuesto **3A** (20 g, 58% de rendimiento) como un sólido amarillento: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,09 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 3,90 (d, $J = 10,8$ Hz, 6H), 1,59 (s, 2H); ESI m/z 289,2, 291,2 $[\text{M} + 1]^+$.

Una mezcla de **3A** (20,0 g, 69,4 mmol), cianuro de zinc (II) (9,37 g, 83,3 mmol) y tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (4,0 g, 3,47 mmol) se suspendió en DMF (200 mL) y la mezcla de reacción se desgasificó y se purgó con argón. La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 1 hora y luego se concentró al vacío. El residuo se trituró con agua caliente (200 ml) y el producto se recogió por filtración para dar el intermedio **3B** (11,2 g, 70% de rendimiento) como un sólido amarillento: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,11 (s, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,52 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,84 (s, 3H); ESI m/z 235,2 $[\text{M} + 1]^+$.

Se añadió Ni Raney (1 g) a una mezcla de **3B** (4 g, 17,1 mmol) en MeOH (150 ml), TEA (20 ml) y dioxano (100 ml). La mezcla de reacción se agitó bajo 0,5 MPa de H_2 a 80°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía instantánea sobre gel de sílice (1%-2% de MeOH en DCM) para dar **3C** (2,9 g, 82% de rendimiento) como un sólido amarillento: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,61 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,78 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,82 (s, 3H); ESI m/z 207,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

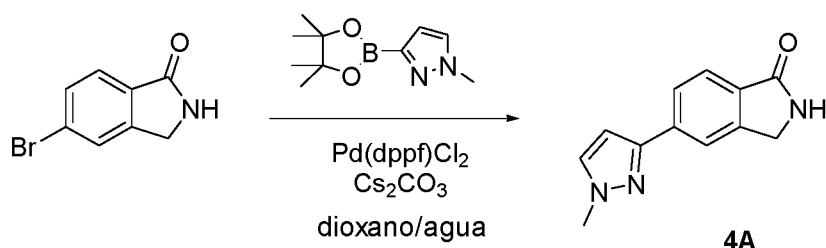
Se añadió una solución de nitrito de sodio (1,94 g, 28,1 mmol) en agua (40 mL) a una suspensión de **3C** (2,9 g, 14,06 mmol) en concentración de HCl (100 ml) a 0°C . Después de agitar a 0°C durante 10 minutos, cloruro de cobre (I) (2,88 g, 28,1 mmol) en concentración de HCl (100 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron con sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 3% en DCM) para dar **3D** (723 mg, rendimiento del 23%) como un sólido amarillento: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,94 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,98 (s, 3H); ESI m/z 226,0, 228,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Una mezcla de **3D** (400 mg, 1,77 mmol), intermedio **1D** (470 mg, 1,77 mmol), carbonato de cesio (1,15 g, 3,54 mmol), Xantphos (1,02 g, 0,09 mmol) y $\text{Pd}(\text{dba})_3$ (49 mg, Se agitaron 0,05 mmol) en dioxano (40 ml) a 100°C durante una noche en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (0,5%-1,5% de MeOH en DCM) para dar **3E** (354 mg, 49% de rendimiento) como un sólido blanco: ESI m/z 410,1, 412,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

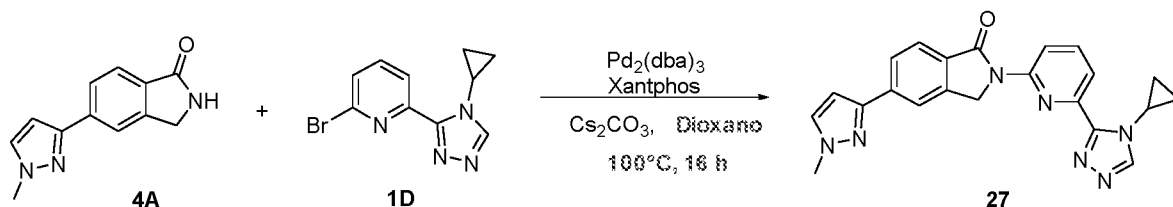
Una suspensión de 3E (150 mg, 0,37 mmol) en HCl (6 M, 10 ml) y dioxano (10 ml) se agitó a 85°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar carboxilato 3F (120 mg, 83% de rendimiento) como un sólido amarillento: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,72 (dd, J = 7,6 Hz, 1,2 Hz), 8,25 (s, 1H), 8,03-8,01 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,94-3,88 (m, 1H), 1,12 (q, J = 6,4 Hz, 2H), 0,99-0,95 (m, 2H); ESI m/z 396,0, 397,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Una mezcla de 3F (60 mg, 0,15 mmol), morfolina (26 mg, 0,30 mmol), HATU (86 mg, 0,23 mmol) y DIEA (1 ml) en ACN (6 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 1%-2% en DCM) para dar el compuesto 25 (45 mg, 64% de rendimiento) como un sólido blanco: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,71 (s, 1H), 8,61 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,10 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,91 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 5,25-5,15 (m, 2H), 4,10-4,05 (m, 1H), 3,68 (s, 4H), 3,57-3,54 (m, 2H), 3,19-3,16 (m, 2H), 1,12-1,11 (m, 2H), 0,99-0,98 (m, 2H); ESI m/z 465,0, 466,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo de referencia 4: Preparación de 6-cloro-2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5-(morfolina-4-carbonil) isoindolin-1-ona (compuesto 27)



Una mezcla de compuesto 5-bromoisoinidolin-1-ona (200 mg, 0,94 mmol, 1,0 eq), 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)-1H-pirazol (215 mg, 1,04 mmol, 1,1 eq), carbonato de cesio (922 mg, 2,83 mmol, 1,2 eq) y Pd (dppf) Cl₂ (21 mg, 0,03 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) y agua (2 ml) se agitó a 100°C durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 30%-100% en PE) para dar 4A (120 mg, rendimiento del 60%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,96 (s, 1H), 7,89 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,99 (s, 3H).



Una mezcla de compuesto 4A (81 mg, 0,38 mmol, 1,0 eq), compuesto 1D (78 mg, 0,38 mmol, 1,0 eq), carbonato de cesio (148 mg, 0,46 mmol, 1,2 eq), Pd₂(dba)₃ (10 mg, 0,01 mmol), X-Phos (5 mg, 0,01 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se agitó a 100°C durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró y el filtrado resultante se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 1%-5% en DCM) y el residuo se agitó en éter dietílico (20 ml) durante 1 hora. El sólido se filtró para dar 27 (58 mg, 39% de rendimiento): ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,05 – 7,86 (m, 5H), 7,43 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,99 (s, 4H), 1,16 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 1,00 (d, J = 3,7 Hz, 2H); ESI m/z 398,1 $[\text{M} + 1]^+$.

Los compuestos 28-30 en la Tabla 3 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 27 sustituyendo el boronato apropiado en lugar de 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.

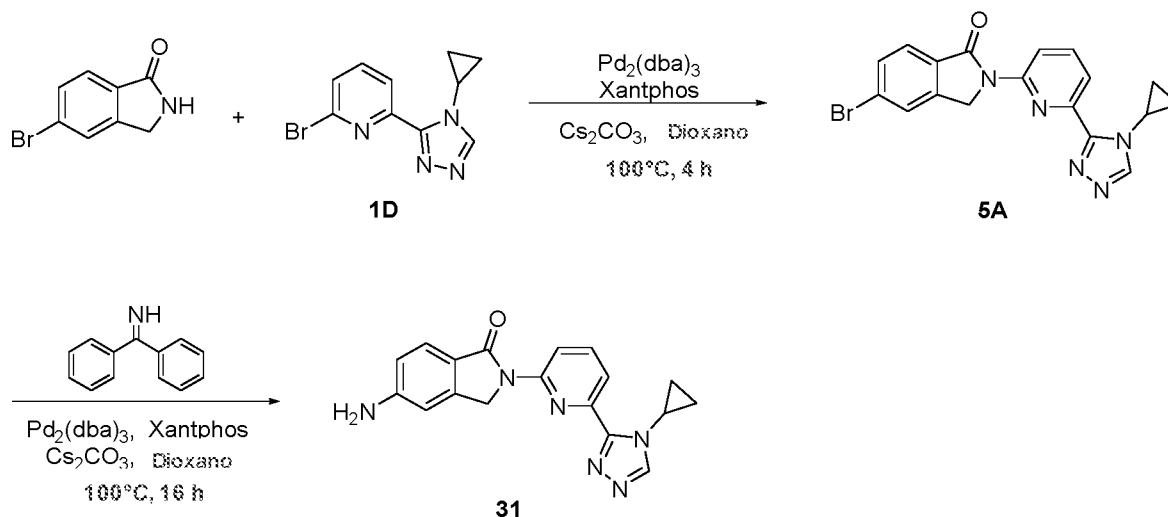
Tabla 3

Los compuestos de referencia están marcados con un (*)

Compuesto	Nombre	Estructura	Representación
28 (*)	2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5-(1H-pirazol-3-il)isoindolin-1-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 13,12 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,66 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 8,18-7,87 (m, 6H), 6,88 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,13 (s, 1H), 1,14 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 4H); ESI m/z 384,1 [M + 1] ⁺
29 (*)	2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)isoindolin-1-ona		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,77 (dd, <i>J</i> = 8,4 Hz, 0,4 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,98 (m, 1H), 7,95 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,60-7,58 (m, 2H), 7,56 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 6,40 (d, <i>J</i> = 2 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,95 (s, 4H), 1,16-1,11 (m, 2H), 0,99-0,95 (m, 2H); ESI m/z 398,2 [M + 1] ⁺
30 (*)	2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5-(1-metil-1H-imidazol-4-il)isoindolin-1-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,08 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,62 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,08-8,05 (m, 2H), 7,94-7,88 (m, 3H), 5,19 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,10-4,09 (m, 4H), 1,14-1,12 (m, 2H), 1,03 (br, 2H); ESI m/z 397,9 [M + 1] ⁺

Ejemplo de referencia 5: Preparación de 5-amino-2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)isoindolin-1-ona (compuesto 31)

5

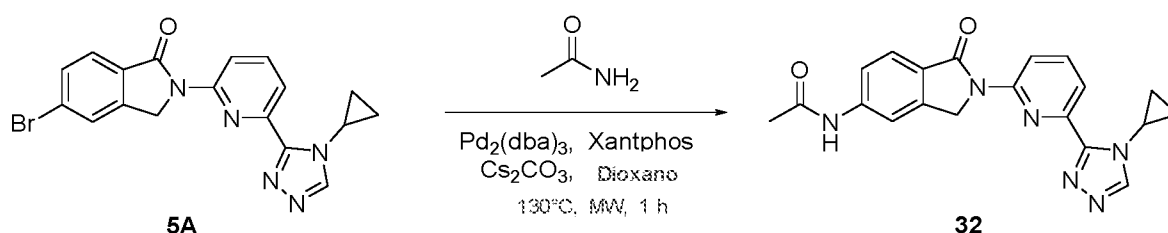


10

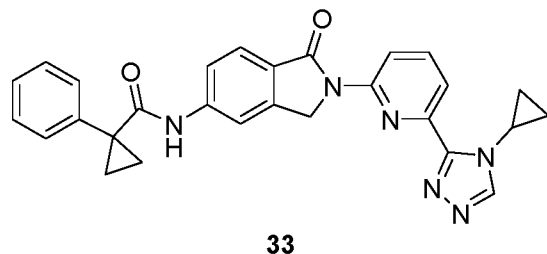
Una mezcla de 5-bromoisoindolin-1-ona (636 mg, 3,0 mmol), 1D (800 mg, 3,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (82 mg, 0,09 mmol), Xantphos (52 mg, 0,09 mmol) y Cs₂CO₃ (1,17 g, 3,6 mmol) en dioxano (60 ml) se calentó a 100°C durante 4 h. Después de ese tiempo, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 1%-10% en éter petróleo) para proporcionar 5A (400 mg, 34%) como un sólido amarillento: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,71 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,07 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,0 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 3,2 Hz, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,11-4,04 (m, 1H), 1,14-1,11 (m, 2H), 1,0-0,95 (m, 2H); ESI m/z 396,1, 398,1 [M + 1]⁺.

Una mezcla de 5A (400 mg, 1,01 mmol), difenilmetanimina (550 mg, 3,03 mmol), Pd₂(dba)₃ (28 mg, 0,03 mmol), Xantphos (29 mg, 0,05 mmol) y Cs₂CO₃ (987mg, 3,03 mmol) en dioxano (40 ml) se calentó a 100°C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió HCl (1,0 M, 50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de ese tiempo, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 2%-50% en éter petróleo) para dar el compuesto 31 (30 mg, rendimiento del 9%) como un sólido blanco: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,72 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,99 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,71-6,67 (m, 2H), 4,97 (s, 2H), 4,12-4,07 (m, 1H), 1,12-1,07 (m, 2H), 0,98-0,94 (m, 2H); ESI *m/z* 333,2 [*M* + 1]⁺.

Ejemplo de referencia 6: Preparación de N-(2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-1-oxoisindolin-5-il)acetamida (compuesto 32)

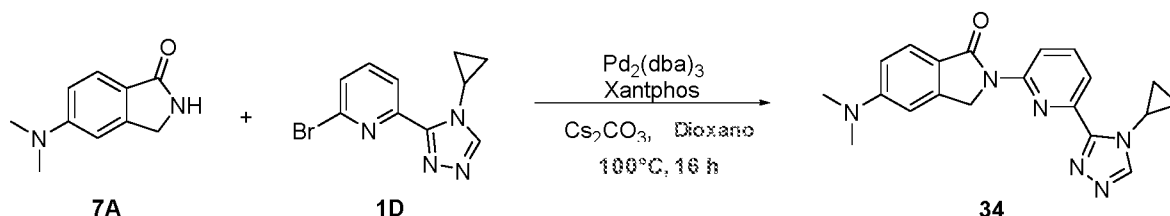
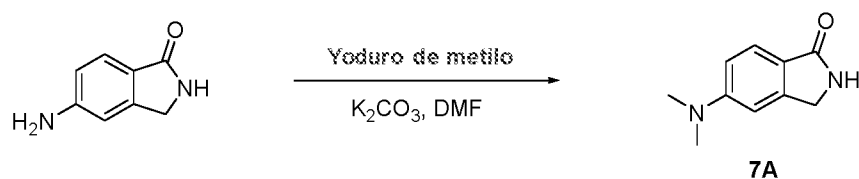


Una mezcla de 5A (100 mg, 0,25 mmol), acetamida (45 mg, 0,76 mmol), Pd₂(dba)₃ (7 mg, 0,0076 mmol), Xantphos (8 mg, 0,013 mmol) y Cs₂CO₃ (100 mg, 0,31 mmol) en dioxano (5 ml) se calentó a 130°C durante 1 hora en el microondas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 1%-5% en DCM) para proporcionar el compuesto 32 (5 mg, 5%) como un sólido blanco: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,37 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,63 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,07-8,03 (m, 1H), 7,85 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,13 (br, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,12-1,11 (m, 2H), 0,95 (s, 2H); ESI *m/z* 375,2 [*M* + 1]⁺.



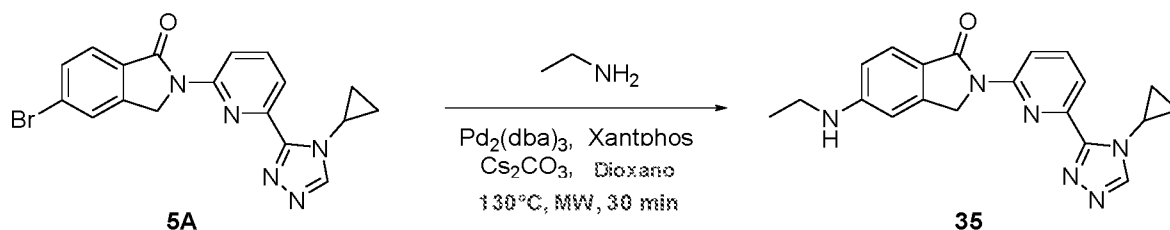
N-(2-(6-(4-Ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-1-oxoisindolin-5-il)-1-fenilciclopropano-1-carboxamida (compuesto de referencia 33) se preparó de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 32 sustituyendo 1-fenilciclopropano-1-carboxamida en lugar de acetamida. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,49 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,08-8,02 (m, 2H), 7,86 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 7,6 Hz, 6,8 Hz, 1H), 7,43-7,36 (m, 4H), 7,32-7,28 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,14-4,09 (m, 1H), 1,50-1,48 (m, 2H), 1,19-1,16 (m, 2H), 1,14-1,09 (m, 2H), 1,0-0,95 (m, 2H); ESI *m/z* 477,1 [*M* + 1]⁺.

Ejemplo de referencia 7: Preparación de N-(2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-1-oxoisindolin-5-il)acetamida (compuesto 34)



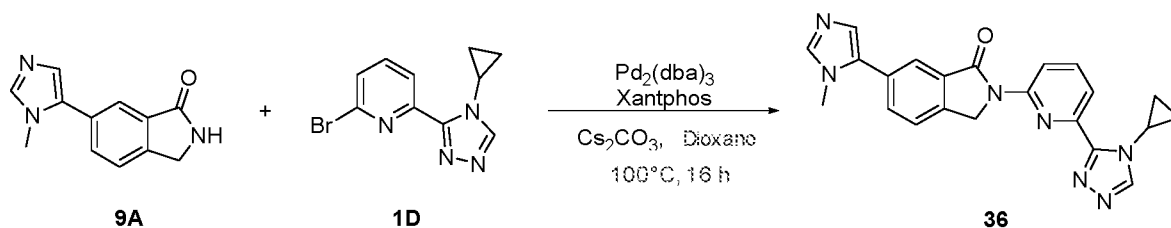
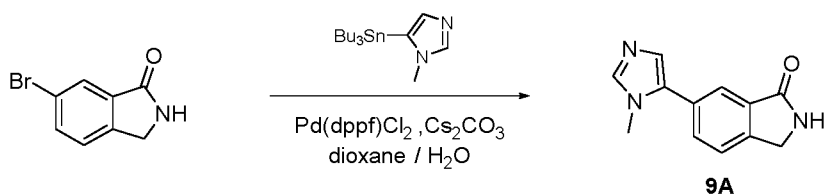
Una mezcla agitada de 7A (250 mg, 1,42 mmol), 1D (376 mg, 1,42 mmol), Pd₂(dba)₃ (91 mg, 0,099 mmol), Cs₂CO₃ (1,39 g, 4,26 mmol) y Xantphos (82 mg, 0,142 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (1%-5% de MeOH en DCM) para dar el compuesto 34 (60 mg, 12% de rendimiento) como un sólido blanco: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,69 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,0 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,84 (dd, *J* = 8,4 Hz, 2,0 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,11-4,07 (m, 1H), 3,05 (s, 6H), 1,14-1,09 (m, 2H), 1,0-0,97 (m, 2H); ESI *m/z* 361,0 [M + 1]⁺.

Ejemplo de referencia 8: Preparación de 2-(6-(4-ciclopropil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5-(etilamino)isoindolin-1-ona (compuesto 35)



Una mezcla de 5A (400 mg, 1,0 mmol), etilamina en THF (2,0M, 8 mL), Pd₂(dba)₃ (27 mg, 0,03 mmol), Xantphos (29 mg, 0,05 mmol) y Cs₂CO₃ (391 mg, Se calentaron 1,2 mmol) en dioxano (4 ml) a 130°C durante 30 minutos en el microondas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1%-10% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto 35 (50 mg, 14%) como un sólido blanco: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,66 (dd, *J* = 7,6 Hz, 1,2 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,84-7,71 (m, 2H), 7,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,58 (dd, *J* = 8,4 Hz, 2 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,91-3,86 (m, 1H), 3,21-3,15 (m, 2H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,08-1,03 (m, 2H), 0,90-0,86 (m, 2H); ESI *m/z* 361,1 [M + 1]⁺.

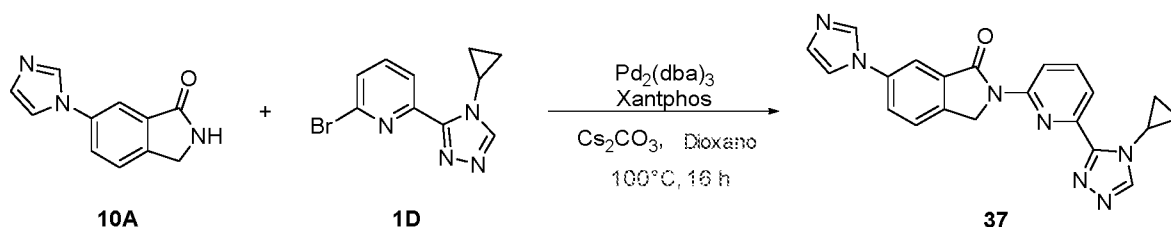
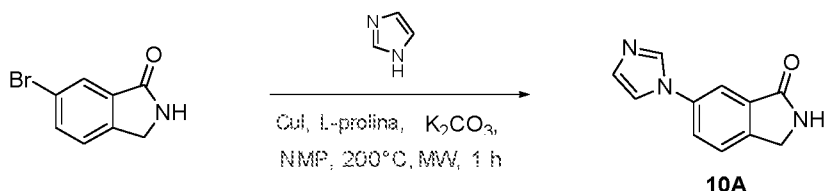
Ejemplo de referencia 9: Preparación de 2-(6-(4-ciclopropil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-6-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)isoindolin-1-ona (compuesto 36)



Una mezcla de 6-bromoisoinidolin-1-ona (287 mg, 1,35 mmol), 1-metil-5-(tributilstanil)-1H-imidazol (500 mg, 1,35 mmol), Pd (dppf) Cl₂ (33 mg, 0,041 mmol) y Cs₂CO₃ (1,32 g, 4,05 mmol) en dioxano (50 ml) y agua (8 ml) se calentó a 100°C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice ((1%-3% de MeOH en DCM) para proporcionar 9A (220 mg, 76% de rendimiento) como un sólido marrón: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,66 (s, 1H), 7,76-7,15 (m, 4H), 7,15 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,72 (s, 3H); ESI m/z 214,1 [M + 1]⁺.

Una mezcla agitada de 9A (220 mg, 1,03 mmol), 1D (273 mg, 1,03 mmol), Pd₂(dba)₃ (28 mg, 0,03 mmol), Cs₂CO₃ (404 mg, 1,24 mmol) y Xantphos (18 mg, 0,03 mmol) en dioxano (50 ml) se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado resultante se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (1%-3% de MeOH en DCM) para dar el compuesto 36 (100 mg, 24% de rendimiento) como un sólido amarillo claro: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,73 (s, 1H), 8,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,08 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,90-7,80 (m, 5H), 7,24 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,14-4,08 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 1,16-1,11 (m, 2H), 1,0-0,97 (m, 2H); ESI m/z 398,2 [M + 1]⁺.

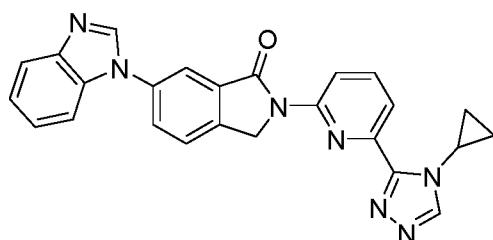
Ejemplo de referencia 10: Preparación de 2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-6-(1H-imidazol-1-il)isoinidolin-1-ona (compuesto 37)



Una mezcla de 6-bromoisoinidolin-1-ona (1,0 g, 4,72 mmol), 1H-imidazol (1,28 g, 18,87 mmol), CuI (179 mg, 0,94 mmol), L-prolina (108 mg, 0,94 mmol) y K₂CO₃ (1,30 g, 9,44 mmol) en NMP (6 ml) se calentó a 200°C durante 1 h en el microondas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con agua y se secó con sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por columna de gel de sílice (MeOH al 2%-7% en DCM) para dar 10A (150 mg, rendimiento del 16%) como un sólido amarillento: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,75 (br, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,92-7,88 (m, 3H), 7,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,42 (s, 2H); ESI m/z 200,1 [M + 1]⁺.

El compuesto 37 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 36 sustituyendo el intermedio 10A

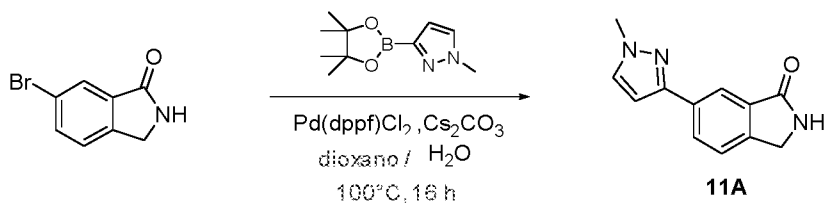
por 9A. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,76 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,64 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,29 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,15-8,07 (m, 2H), 8,97 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 5,27 (s, 2H), 4,13-4,08 (m, 1H), 1,16-1,11 (m, 2H), 1,01-0,97 (m, 2H); ESI m/z 384,2 $[\text{M} + 1]^+$.



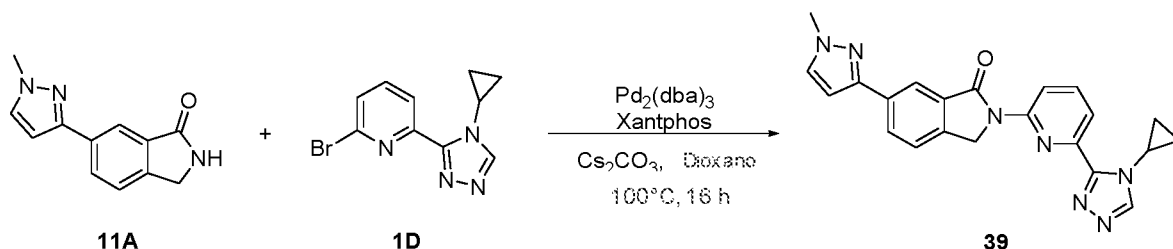
38

6-(1H-Benzo[d]imidazol-1-yl)-2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-yl)piridin-2-il)isoindolin-1-ona (compuesto de referencia 38) se preparó de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 37 sustituyendo 1H-bencimidazol en lugar de 1H-imidazol. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,72-8,66 (m, 3H), 8,13-8,05 (m, 3H), 7,98 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,40-7,33 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 4,16-4,10 (m, 1H), 1,17-1,12 (m, 2H), 1,02-0,98 (m, 2H); ESI m/z 434,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo de referencia 11: Preparación de 2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-yl)piridin-2-il)-6-(1-metil-1H-pirazol-3-yl) isoindolin-1-ona (compuesto 39)



11A



11A

1D

39

Una mezcla de 6-bromoisoindolin-1-ona (509 mg, 2,4 mmol), 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (500 mg, 2,4 mmol), Pd (dppf) Cl_2 (59 mg, 0,072 mmol) y Cs_2CO_3 (2,3 g, 7,2 mmol) en dioxano (50 mL) y agua (8 mL) se calentó a 100°C durante la noche. Después de ese tiempo, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 1%-3% en DCM) para dar 11A (390 mg, rendimiento del 76%) como un sólido amarillento: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,57 (s, 1H), 8,03-8,01 (m, 2H), 7,75 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,79 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,90 (s, 3H); ESI m/z 214,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

El compuesto 39 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 36 sustituyendo el intermedio 11A por 9A. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,71 (s, 1H), 8,65 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,14 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,07 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 2 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,13-4,08 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 1,16-1,11 (m, 2H), 1,02-0,96 (m, 2H); ESI m/z 398,2 $[\text{M} + 1]^+$.

Los compuestos 40-55 en la Tabla 4 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 39 sustituyendo el boronato apropiado en lugar de 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.

Tabla 4

Los compuestos de referencia están marcados con un (*)

Compuesto	Nombre	Estructura	Representación
40 (*)	2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-6-(piridin-3-il)isoindolin-1-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,0 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,68 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,63 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 1H), 8,22 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,12-8,08 (m, 2H), 7,91-7,85 (m, 2H), 7,55-7,53 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,15-4,09 (m, 1H), 1,16-1,11 (m, 2H), 1,01-0,96 (m, 2H); ESI m/z 395,2 [M + 1] ⁺
41 (*)	2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-6-(4-metilpiridin-3-il)isoindolin-1-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,71 (s, 1H), 8,65 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,48 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,10-8,06 (m, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,84-7,81 (m, 2H), 7,75 (dd, <i>J</i> = 7,6 Hz, 0,8 Hz, 1H), 7,37 (d, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,14-4,09 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,16-1,11 (m, 2H), 1,00-0,96 (m, 2H); ESI m/z 409,2 [M + 1] ⁺
42 (*)	2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-6-(6-metilpiridin-3-il)isoindolin-1-ona		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9,18 (s, 1H), 8,81 (dd, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2,8 Hz, 1H), 8,42-8,39 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,00-7,92 (m, 3H), 7,75-7,68 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,01-3,96 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 1,23-1,18 (m, 2H), 1,04-1,0 (m, 2H); ESI m/z 409,1 [M + 1] ⁺
43 (*)	2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-6-(pirimidin-5-il)isoindolin-1-ona		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,27 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,78 (dd, <i>J</i> = 8 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,72 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,98-3,93 (m, 1H), 1,18-1,13 (m, 2H), 1,0-0,96 (m, 2H); ESI m/z 396,1 [M + 1] ⁺

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	Representación
44 (*)	2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-6-(2-metilpirimidin-5-il)isoindolin-1-ona		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,93 (s, 2H), 8,78 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,01-7,93 (m, 2H), 7,84 (dd, J = 7,6 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,98-3,93 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 1,18-1,13 (m, 2H), 1,0-0,96 (m, 2H); ESI m/z 410,1 $[\text{M} + 1]^+$
45 (*)	2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-6-(6-metoxipiridin-3-il)isoindolin-1-ona		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,78 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,0-7,87 (m, 2H), 7,86 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,0 (s, 3H), 4,0-3,92 (m, 1H), 1,16-1,14 (m, 2H), 1,0-0,96 (m, 2H); ESI m/z 425,0 $[\text{M} + 1]^+$
46 (*)	2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-6-(6-ciclopropilpiridin-3-il)isoindolin-1-ona		^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,78 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,65 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,08 (t, J = 8 Hz, 2H), 8,04-8,01 (m, 2H), 7,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,11 (m, 1H), 2,19-2,13 (m, 1H), 1,16-1,11 (m, 2H), 1,0-0,96 (m, 6H); ESI m/z 435,1 $[\text{M} + 1]^+$
47 (*)	6-(1-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)-2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)isoindolin-1-ona		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,0-7,98 (m, 2H), 7,91 (t, 8,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 6 Hz, 2H), 7,73 (dd, J = 8 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,97-3,94 (m, 1H), 3,68-3,63 (m, 1H), 1,21-1,05 (m, 6H), 0,98-0,94 (m, 2H); ESI m/z 424,1 $[\text{M} + 1]^+$

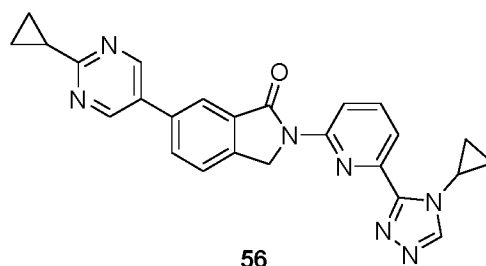
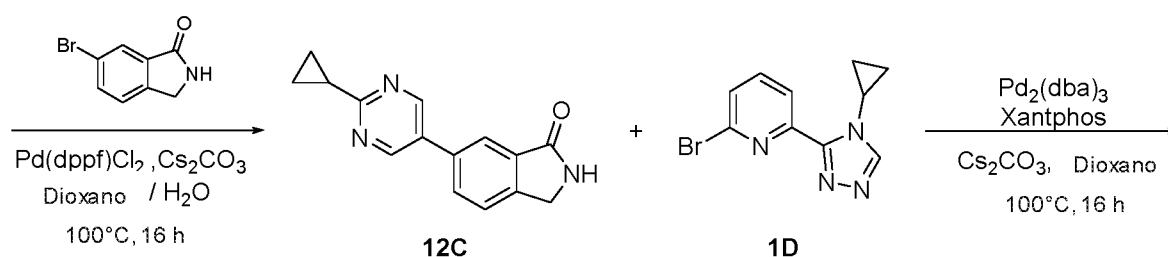
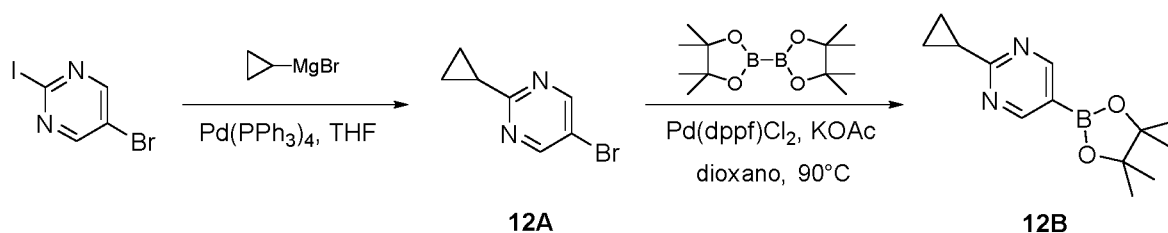
(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	Representación
48 (*)	2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-6-(4-fluoropiridin-3-il)isoindolin-1-ona		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,76 (t, J = 8 Hz, 2H), 8,63-8,60 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,00-7,92 (m, 2H), 7,82 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,20-7,16 (m, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,99-3,93 (m, 1H), 1,17-1,12 (m, 2H), 1,00-0,95 (m, 2H); ESi m/z 413,0 $[\text{M} + 1]^+$
49 (*)	6-(4-cloropiridin-3-il)-2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)isoindolin-1-ona		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,60 (s, 1 H), 8,54 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,0-7,94 (m, 2H), 7,74-7,66 (m, 2H), 7,48 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,98-3,95 (m, 1H), 1,18-1,11 (m, 2H), 1,01-0,93 (m, 2H); ESi m/z 429,0 $[\text{M} + 1]^+$
50 (*)	2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-6-(piridin-4-il)isoindolin-1-ona		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,79 (dd, J = 8 Hz, 0,8Hz, 1H), 8,73-8,72 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,24 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 8,01-7,91 (m, 3H), 7,68 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,59-7,58 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 3,99-3,93 (m, 1H), 1,18-1,23 (m, 2H), 1,0-0,98 (m, 2H); ESi m/z 395,0 $[\text{M} + 1]^+$
51 (*)	2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-6-(2-metilthiazol-5-il)isoindolin-1-ona		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,00-7,90 (m, 3H), 7,79 (dd, J = 8 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,98-3,92 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 1,14 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 0,99-0,95 (m, 2H); ESi m/z 415,0 $[\text{M} + 1]^+$

(continuación)

Compuesto	Nombre	Estructura	Representación
52 (*)	2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-6-(2-metilpiridin-3-il)isoindolin-1-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,71 (s, 1H), 8,65 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,50 (dd, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1,2 Hz, 1H), 8,09 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,83-7,80 (m, 2H), 7,75 (dd, <i>J</i> = 8 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,69 (dd, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,34 (dd, <i>J</i> = 7,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,14-4,08 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,13 (q, <i>J</i> = 5,6 Hz, 2H), 0,98-0,96 (m, 2H); ESI m/z 409,1 [M + 1] ⁺
53 (*)	2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-6-(2-fluoropiridin-3-il)isoindolin-1-ona		¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,71 (s, 1H), 8,65 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 8,50 (dd, <i>J</i> = 4,8 Hz, 1,2 Hz, 1H), 8,09 (t, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7,89 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,83-7,80 (m, 2H), 7,75 (dd, <i>J</i> = 8 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,69 (dd, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,34 (dd, <i>J</i> = 7,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,14-4,08 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,13 (dd, <i>J</i> = 12,8 Hz, 7,2 Hz, 2H), 0,98-0,96 (m, 2H); ESI m/z 413,0 [M + 1] ⁺
54 (*)	2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-6-(5-metilpiridin-3-il)isoindolin-1-ona		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,78 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 8,71 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,00-7,91 (m, 2H), 7,86 (dd, <i>J</i> = 8 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,65 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,00-3,94 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,15 (q, <i>J</i> = 6,4 Hz, 1H), 1,00-0,95 (m, 2H); ESI m/z 409,1 [M + 1] ⁺
55 (*)	2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-6-(5-fluoropiridin-3-il)isoindolin-1-ona		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8,79 (m, 1H), 8,53 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,17 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 8,01-7,93 (m, 2H), 7,86 (dd, <i>J</i> = 8 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,70-7,66 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 3,99-3,93 (m, 1H), 7,15 (q, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 1,00-0,96 (m, 2H); ESI m/z 413,0 [M + 1] ⁺

Ejemplo de referencia 12: Preparación de 2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-6-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)isoindolin-1-ona (compuesto 56)

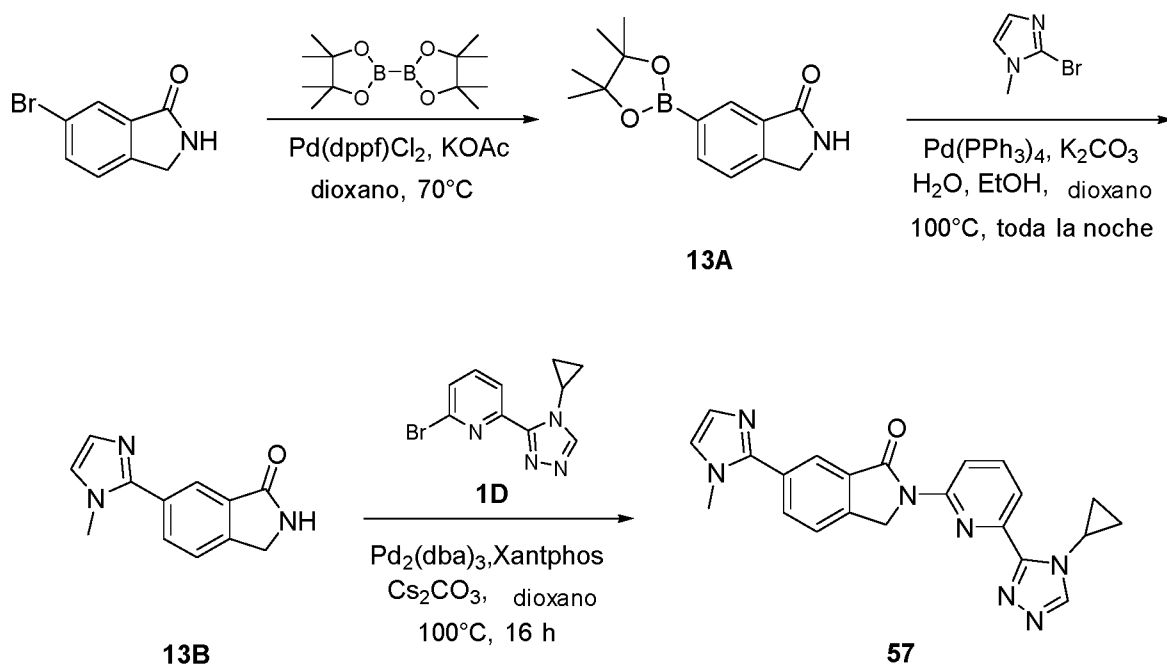


5 5-Bromo-2-yodo-pirimidina (5,0 g, 17,6 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (1,02 g, 0,88 mmol) se suspendieron en THF (80 mL) y bromuro de ciclopropilmagnesio (1,0 M en THF, 35 ml, 35 mmol) se añadió gota a gota bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a 70°C durante 2 h, la reacción se diluyó con agua (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3) y las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (1:50 acetato de etilo/éter petróleo) para obtener 12A (0,8 g, 23% de rendimiento): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,53 (s, 2H), 2,18-2,13 (m, 1H), 1,06-1,04 (m, 4H); ESI m/z 199,1, 201,1 [M + 1]⁺.

15 Una mezcla de 12A (0,8 g, 4,02 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (147 mg, 0,20 mmol), KOAc (592 mg, 6,03 mmol) y bis (pinacolato) diboron (1,16 g, 4,82 mmol) en dioxano (20 mL) se calentó a 90°C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (1/50 a 1/10 de acetato de etilo/éter petróleo.) Para dar 12B (0,38 g, 39% de rendimiento) como un sólido amarillento: ESI m/z 247,1 [M+H]⁺.

20 El compuesto 56 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 39 sustituyendo el intermedio 12B en lugar de 1-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,83 (s, 2H), 8,77 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,0-7,92 (m, 1H), 7,80 (dd, J = 8 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,98-3,93 (m, 1H), 1,23-1,19 (m, 2H), 1,17-1,13 (m, 4H), 0,99-0,95 (m, 2H); ESI m/z 436,1 [M + 1]⁺.

25 **Ejemplo de referencia 13: Preparación de 2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-6-(1-metil-1H-imidazol-2-il) isoindolin-1-ona (compuesto 57)**



Una mezcla de 6-bromoisoindolin-1-ona (2,0 g, 9,44 mmol), bis (pinacolato) diboron (2,41 g, 9,7 mmol), KOAc (1,86 g, 18,66 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (0,39 g, 0,49 mmol) en dioxano (50 ml) se agitó a 100°C durante una noche en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc 1/10 a 1/5 en éter petróleo.) Para dar el compuesto 13A (600 mg, 25% de rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z 260,0 [M+1]⁺.

Una mezcla de 13A (321 mg, 1,98 mmol), 2-bromo-1-metil-1H-imidazol (626 mg, 2,41 mmol), K₂CO₃ (1,10 g, 7,92 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (114 mg, 0,098 mmol) en dioxano (20 ml), etanol (10 ml) y agua (10 ml) se agitó a 100°C durante una noche en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (1%-2% de MeOH en DCM) para dar el compuesto 13B (200 mg, 47% de rendimiento) como un sólido amarillo. ESI m/z 214,0 [M+1]⁺.

Una mezcla de 13B (200 mg, 0,82 mmol), intermedio 1D (212 mg, 0,82 mmol), Cs₂CO₃ (834 mg, 2,56 mmol), Xantphos (30 mg, 0,041 mmol) y Pd(dba)₃ (30 mg, 0,024 mmol) en dioxano (20 ml) se agitó a 100°C durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 1%-3% en DCM) para dar el compuesto 57 (60 mg, rendimiento del 19%) como un sólido blanco: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,01-7,92 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,99-3,93 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 1,15 (q, J = 6,8 Hz, 2H); ESI m/z 398,1 [M + 1]⁺.

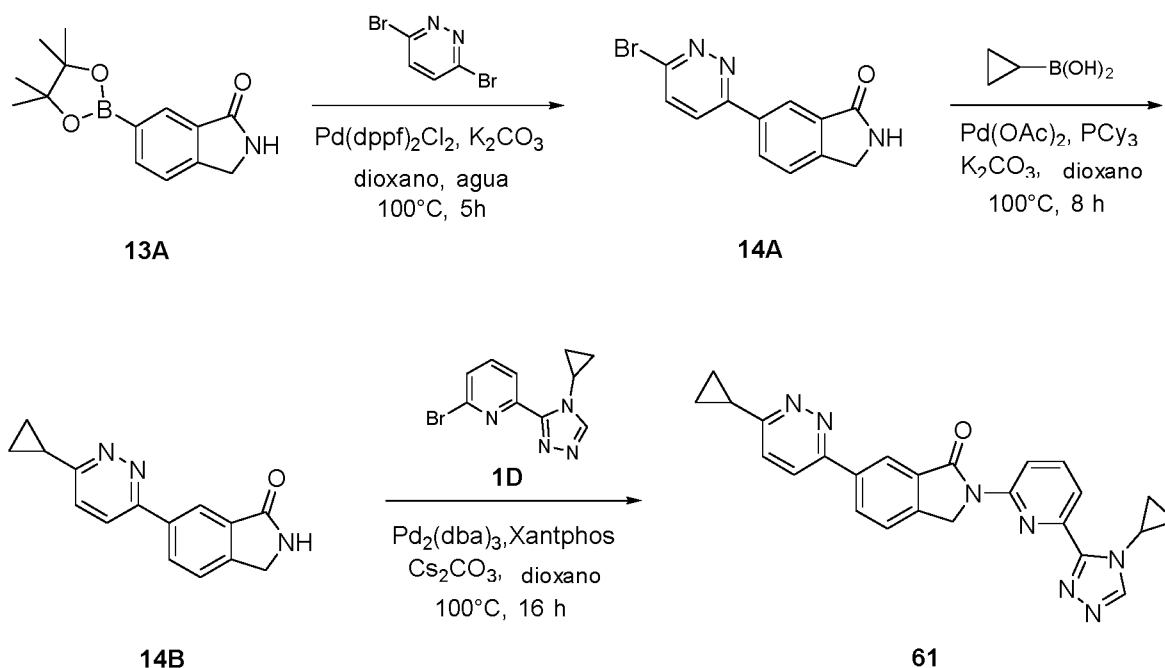
Los compuestos 58-60 en la Tabla 5 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 57 sustituyendo el haluro de heteroarilo apropiado en lugar de 2-bromo-1-metil-1H-imidazol.

Tabla 5

Los compuestos de referencia están marcados con un asterisco (*)

Compuesto	Nombre	Estructura	Representación
58 (*)	2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-6-(piridin-2-il)isoindolin-1-ona		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,78 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 8 Hz, 2,4 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,99 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,95-7,91 (m, 1H), 7,85-7,81 (m, 2H), 7,65 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,0-3,94 (m, 1H), 1,18-1,13 (m, 2H), 1,0-1,95 (m, 2H); ESI m/z 395,0 $[\text{M} + 1]^+$
59 (*)	2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-6-(piridazin-3-il)isoindolin-1-ona		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,23 (dd, J = 4,8 Hz, 1,2 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,63 (dd, J = 8 Hz, 1,6 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,02-7,93 (m, 3H), 7,74 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,63 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,01-3,94 (m, 1H), 1,17-1,12 (m, 2H), 1,01-0,95 (m, 2H); ESI m/z 396,0 $[\text{M} + 1]^+$
60 (*)	2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-6-(5-ciclopropilpirazin-2-il)isoindolin-1-ona		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,90 (s, 1H), 8,76 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,99-7,90 (m, 2H), 7,65 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,99-3,93 (m, 1H), 2,14-2,11 (m, 1H), 1,17-1,08 (m, 6H), 0,99-0,95 (m, 2H); ESI m/z 436,1 $[\text{M} + 1]^+$

Ejemplo de referencia 14: Preparación de 2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-6-(6-ciclopropilpiridazin-3-il) isoindolin-1-ona (compuesto 61)

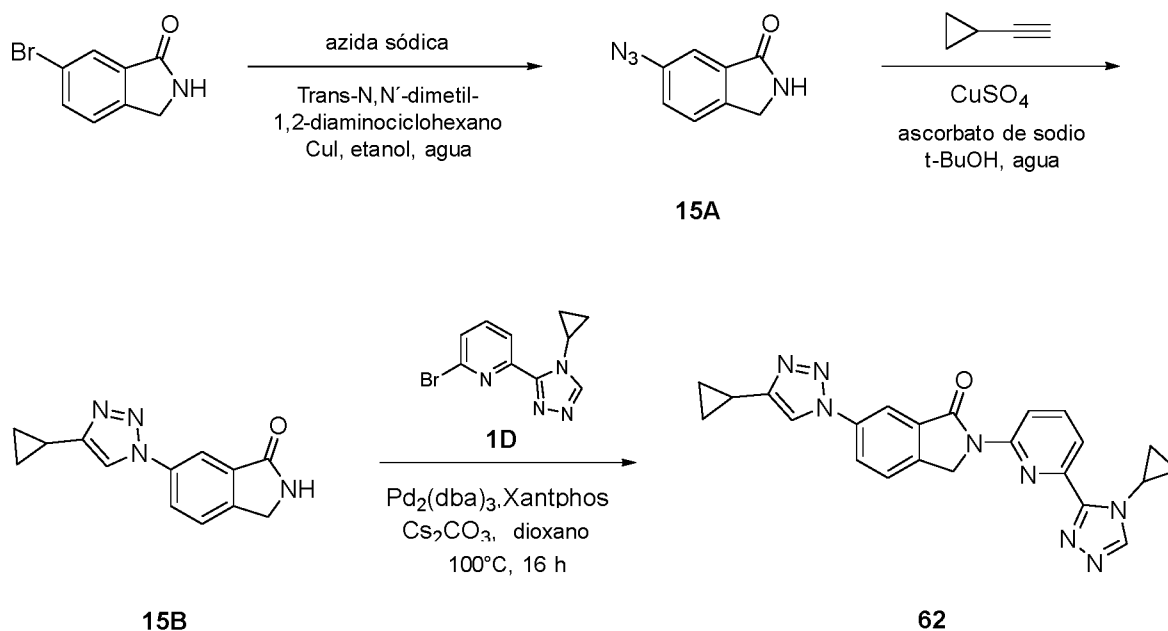


Una mezcla de 13A (2,2 g, 8,4 mmol), 3,6-dibromopiridazina (2 g, 8,4 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂ (307 mg, 0,4 mmol) y K₂CO₃ (3,5 g, 25 mmol) en dioxano (100 ml) y agua (10 ml) se calentaron a 100°C durante 5 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (150 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secaron con sulfato de sodio. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1%-2% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto 14A (660 mg, 28% de rendimiento) como un sólido blanquecino. ESI m/z 291,9, 289,9 [M+1]⁺.

Una mezcla de ácido ciclopropilborónico 14A (370 mg, 1,3 mmol) (329 mg, 3,8 mmol), diacetato de paladio (29 mg, 0,10 mmol), K₂CO₃ (1,1 g, 7,7 mmol) y triciclohexilfosfina (72 mg, 0,3 mmol) en dioxano (17 ml) y agua (2 ml) se calentó a 100°C durante 8 horas bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1%-2% de MeOH en DCM) para dar 14B (125 mg, 39% de rendimiento) como un sólido blanco. ESI m/z 252,1 [M+1]⁺.

Una mezcla de 14B (125 mg, 0,5 mmol), 1D (158 mg, 0,6 mmol), Pd₂(dba)₃ (23 mg, 0,02 mmol), Xantphos (20 mg, 0,03 mmol) y Cs₂CO₃ (486 mg, 1,5 mmol) en dioxano (25 ml) se calentó a 100°C durante una noche en nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1%-2% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto 61 (12 mg, 5% de rendimiento) como un sólido amarillento: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,59 (dd, J = 7,6 Hz, 1,6 Hz 1H), 8,44 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,01-7,92 (m, 2H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,00-3,94 (m, 1H), 2,25-2,18 (m, 1H), 1,31-1,29 (m, 2H), 1,21-1,15 (m, 4H), 1,00-0,95 (m, 2H); ESI m/z 436,1 [M + 1]⁺.

Ejemplo de referencia 15: Preparación de 6-(4-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)-2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)isoindolin-1-ona (compuesto 62)

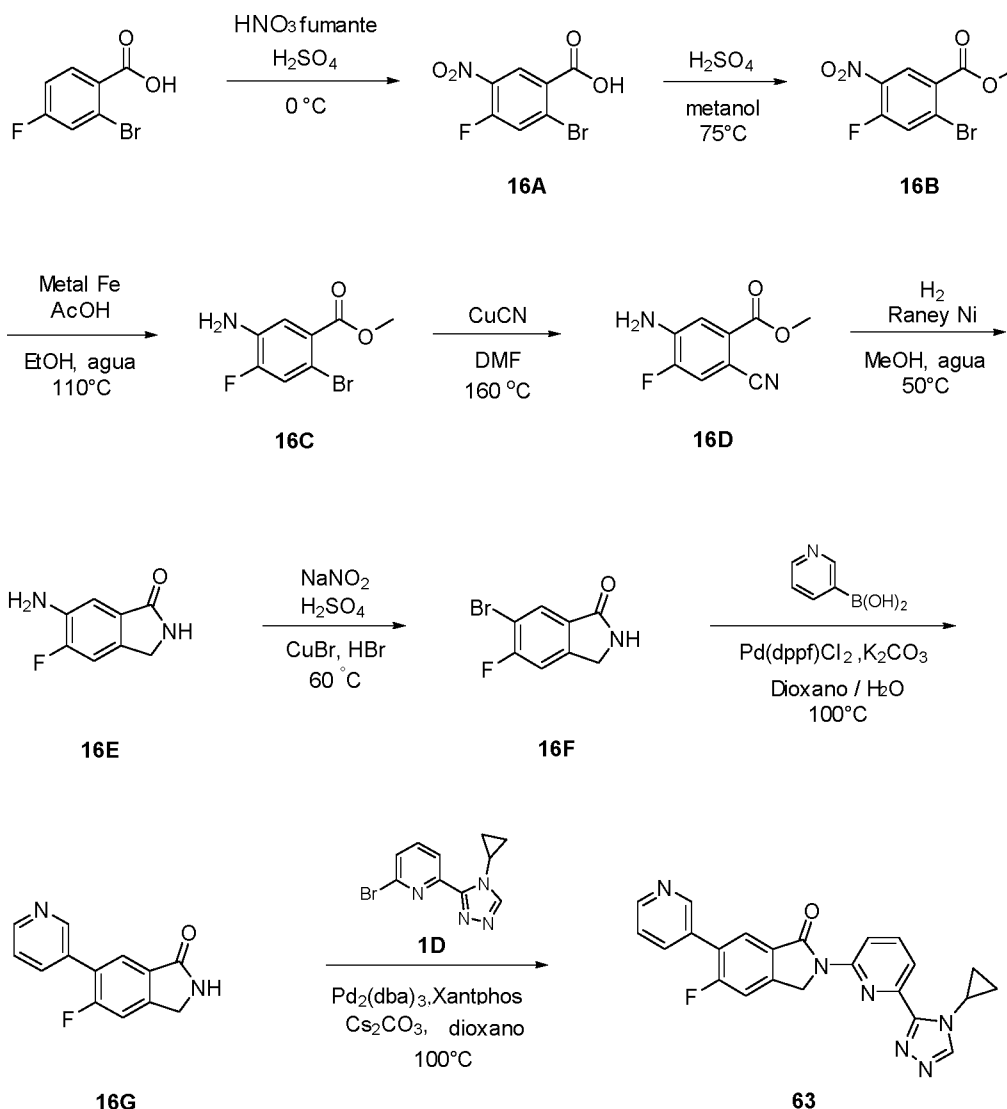


Una mezcla de 6-bromoisoindolin-1-ona (5 g, 23,6 mmol), azida de sodio (3,07 g, 47,2 mmol), ascorbato de sodio (234 mg, 1,18 mmol), CuI (450 mg, 2,36 mmol) y el trans-N,N'-dimetil-1,2-diaminociclohexano (504 mg, 3,54 mmol) en etanol (35 ml) y agua (15 ml) se agitó a reflujo durante 5,5 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron con sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 10%-50% en éter petróleo) para dar 15A (1,2 g, rendimiento del 29%) como un sólido blanquecino. ESI m/z 175,0 [M+1]⁺.

Una mezcla de 15A (100 mg, 0,57 mmol), ascorbato de sodio (12 mg, 0,06 mmol), etinilciclopropano (46 mg, 0,69 mmol), CuSO₄·5H₂O (11 mg, 0,06 mmol) en 3 ml de una solución 1: 1 de t-BuOH/H₂O se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 1%-50% en éter petróleo) para proporcionar 15B (30 mg, 22% de rendimiento) como un sólido blanquecino: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,77 (br, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,13-8,08 (m, 2H), 7,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 2,06-2,0 (m, 1H), 1,0-0,95 (m, 2H), 0,83-0,80 (m, 2H); ESI m/z 241,0 [M + 1]⁺.

Una mezcla de 15B (240 mg, 1,0 mmol), 1D (265 mg, 1,0 mmol), Pd₂(dba)₃ (28 mg, 0,03 mmol), Xantphos (29 mg, 0,05 mmol) y K₂CO₃ (276 mg, 2,0 mmol) en dioxano (45 ml) se calentó a 100°C durante la noche en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1%-5% de MeOH en DCM) para dar el compuesto 62 (100 mg, 23% de rendimiento) como un sólido blanco: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,26-8,25 (m, 2H), 8,11 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,93-7,90 (m, 2H), 5,26 (s, 2H), 4,14-4,08 (m, 1H), 2,08-2,01 (m, 1H), 1,18-1,13 (m, 2H), 1,0-0,98 (m, 4H), 0,85-0,82 (m, 2H); ESI m/z 425,1 [M + 1]⁺.

Ejemplo de referencia 16: Preparación de 2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5-fluoro-6-(piridin-3-il) isoindolin-1-ona (compuesto 63)



Se añadió gota a gota ácido nítrico fumante (8 ml) a una mezcla de ácido 2-bromo-4-fluorobenzoico (20 g, 91,2 mmol) en ácido sulfúrico concentrado (68 ml) a 0°C . Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h, la mezcla se vertió en agua con hielo y se agitó rápidamente durante 1 hora. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto 16A (17,59 g, 73% de rendimiento) como un sólido blanco: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,81 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 10$ Hz, 1H).

Una mezcla de 16A (11,5 g, 43,7 mmol) en metanol (230 ml) y H_2SO_4 (1,7 ml) se calentó a 75°C durante la noche. La mezcla de reacción se recogió en acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio saturado. La fracción orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc 1/30 a 1/5 en éter petróleo) para dar el compuesto 16B (3,5 g, 29% de rendimiento) como un sólido blanco: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,63 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 3,98 (s, 3H).

Una mezcla de 16B (10 g, 36,1 mmol) y Fe (10,1 g, 180,5 mmol) en ácido acético (10 ml), EtOH (240 ml) y agua (60 ml) se calentó a 110°C durante 5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secaron con sulfato de sodio. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (1/10 a 1/2 EtOAc en éter petróleo) para proporcionar 16C (7,5 g, 84% de rendimiento) como un sólido blanquecino: ESI m/z 248,0, 250,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Una mezcla de 16C (8,5 g, 34,4 mmol) y CuCN (4,6 g, 51,6 mmol) en DMF (120 ml) se calentó a 160°C durante 1 h bajo nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó con acetato de sodio. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc 1/100 a 1/1 en éter petróleo) para dar 16D (4,0 g, 60% de rendimiento) como un sólido marrón: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,66 (d, $J = 11,6$, 1H), 7,45 (d, $J = 8$

Hz, 1H), 6,53 (s, 2H), 3,86 (s, 3H); ESI m/z 195,0 $[M+H]^+$.

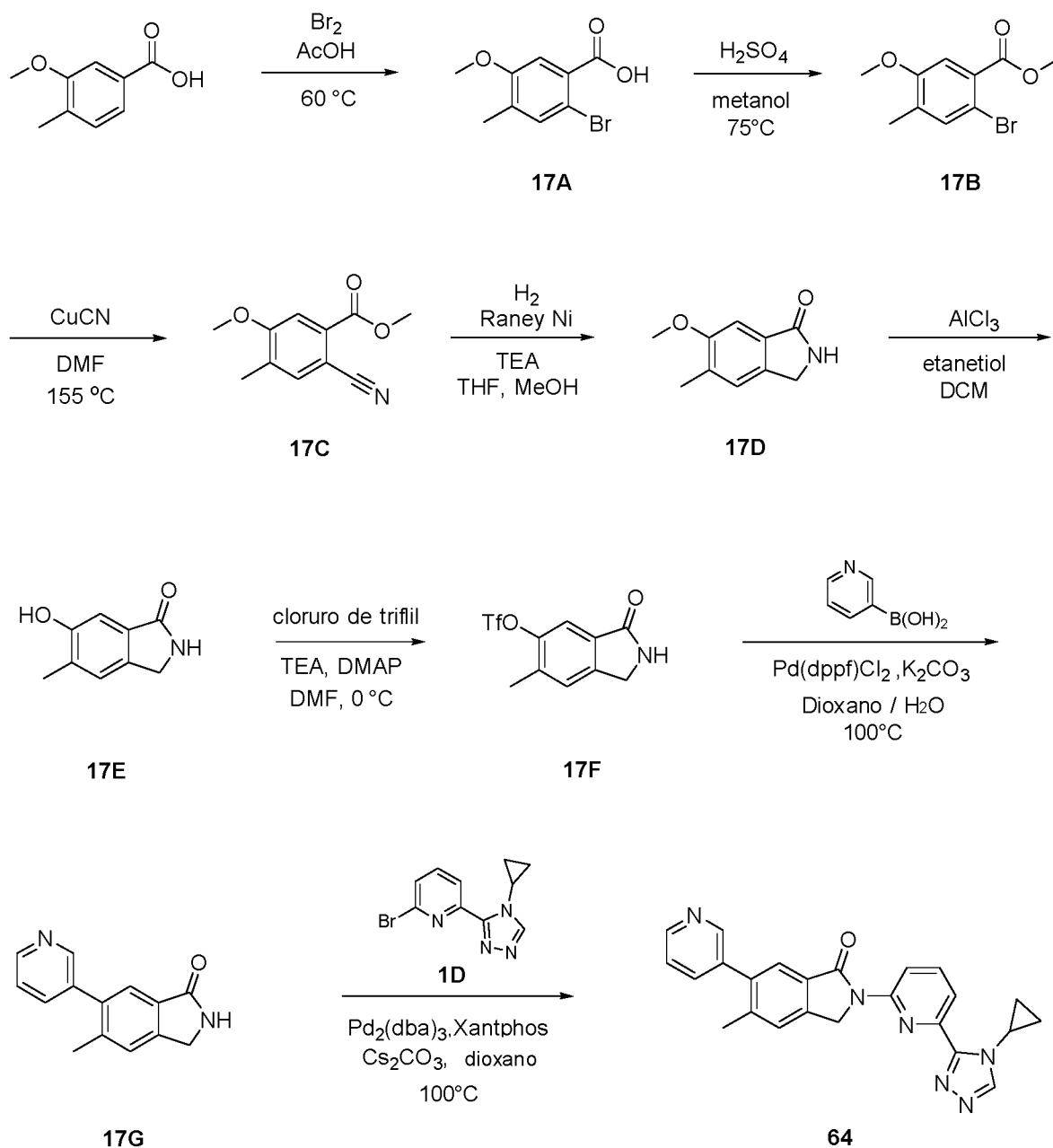
Una mezcla de 16D (2,0 g, 10,2 mmol) y Ni Raney (1,0 g) en agua (15 ml) y metanol (70 ml) se calentó a 50°C bajo 1 atm de H₂ durante 8 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron con sulfato de sodio. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc 1/4 a 1/1 en éter petróleo) para proporcionar el compuesto 16E (1,1 g, rendimiento del 65%) como un sólido blanco: ESI m/z 167,1 $[M+H]^+$.

Se añadió gota a gota una solución de NaNO₂ (126 mg, 1,8 mmol) en agua (2 ml) a una mezcla de 16E (200 mg, 1,2 mmol) en agua (8 ml) y H₂SO₄ (3 ml) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a 0°C durante 1 hora. Luego se añadió gota a gota CuBr (516 mg, 3,6 mmol) en HBr (25 ml) a la mezcla de reacción. La reacción se calentó luego a 60°C durante 5 h. La mezcla resultante se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (1%-2,5% de MeOH en DCM) para dar 16F (130 mg, 47% de rendimiento) como un polvo blanco: ESI m/z 231,9, 229,9 $[M+H]^+$.

Una mezcla de 16F (260 mg, 1,1 mmol), ácido piridin-3-ilborónico (139 mg, 1,1 mmol), Pd(dppf)₂Cl (25 mg, 0,03 mmol) y K₂CO₃ (469 mg, 3,4 mmol) en dioxano (25 ml) y agua (2,5 ml) se calentó a 100°C durante la noche bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1%-2% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto 16G (110 mg, 43% de rendimiento) como un sólido blanco: ESI m/z 229,0 $[M+H]^+$.

Una mezcla de 16G (110 mg, 0,48 mmol), 1D (153 mg, 0,6 mmol), Pd₂(dba)₃ (22 mg, 0,02 mmol), Xantphos (20 mg, 0,03 mmol) y Cs₂CO₃ (471 mg, 1,4 mmol) en dioxano (20 ml) se calentó a 100°C durante una noche en nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1%-2% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto 63 (35 mg, 18% de rendimiento) como un sólido blanco: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,85 (s, 1H), 8,75 (dd, *J* = 8,4 Hz, 1,2 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,01-7,90 (m, 3H), 7,45-7,38 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 3,97-3,91 (s, 1H), 1,17-1,12 (m, 2H); ESI m/z 413,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 17: Preparación de 2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5-metil-6-(piridin-3-il) isoindolin-1-ona (compuesto 64)



Se añadió bromo (23 g, 144 mmol) gota a gota a una suspensión de ácido 3-metoxi-4-metilbenzoico (20 g, 120 mmol) en ácido acético (153 ml) y agua (153 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y se enjuagó con agua fría (400 ml) para proporcionar el producto 17A (28 g, 95% de rendimiento) como un sólido blanco: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,26 (br, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,16 (s, 3H); ESI m/z 268,9, 266,9 $[\text{M}+\text{Na}]$.

Una mezcla de 17A (30 g, 122,4 mmol) en metanol (600 ml) y H_2SO_4 (3 ml) se calentó a 75°C durante la noche. La mezcla de reacción se recogió en acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio saturado. La fracción orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida para dar 17B (20 g, 59% de rendimiento) como un sólido blanco: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,52 (d, 0,8 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,17 (s, 3H); ESI m/z 282,9, 280,9 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Una mezcla de 17B (9,6 g, 37,1 mmol) y CuCN (5 g, 55,8 mmol) en DMF (120 ml) se calentó a 155°C durante 2 horas bajo nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó con acetato de sodio. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc 1/100 a 1/1 en éter petróleo) para dar 17C (6 g, rendimiento del 67%).

como un sólido blanquecino: ESI m/z 206,0 [M+H]⁺.

5 Una mezcla de 17C (4,5 g, 21,9 mmol), Ni Raney (1 g) en Et₃N (25 ml), THF (45 ml) y metanol (100 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno de 55 psi a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc 1/10 a 1/1 en éter petróleo) para proporcionar el compuesto 17D (2,9 g, 74% de rendimiento) como un sólido blanquecino: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,39 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,23 (s, 3H); ESI m/z 178,0 [M+H]⁺

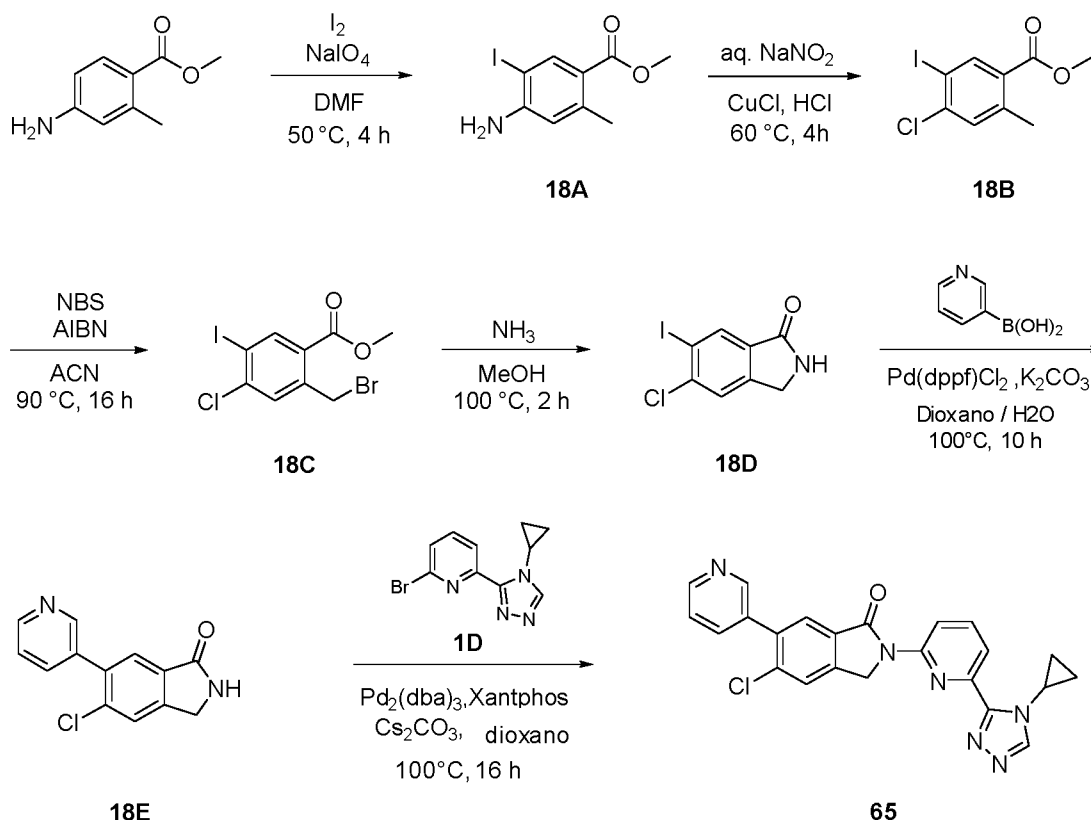
10 Una mezcla de 17D (1,85 g, 10,4 mmol) y AlCl₃ (4,2 g, 31,3 mmol) en DCM (80 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 min bajo nitrógeno. Se añadió etanetiol (1,9 g, 31,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Se formó un precipitado cuando la mezcla se vertió en agua. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío. El producto se purificó adicionalmente por cromatografía en columna (2%-10% de MeOH en DCM) para dar 17E (1,35 g, 80%) como un sólido blanco: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,70 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,19 (s, 2H), 2,19 (s, 3H); ESI m/z 164,0 [M+H].

20 Se añadió cloruro de trifluorometanosulfonilo (1,2 g, 7,4 mmol) gota a gota a una mezcla de 17E (600 mg, 3,7 mmol), trietilamina (2,2 g, 22,1 mmol) y DMAP (449 mg, 3,7 mmol) en DMF (20 ml) a 0°C durante un período de 10 min. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las fracciones orgánicas se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1%-2% de MeOH en DCM) para proporcionar 17F (600 mg, 55%) como un sólido blanco: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,79 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 2,43 (s, 3H); ESI m/z 295,9 [M+H]⁺.

25 Una mezcla de 17F (400 mg, 1,4 mmol), ácido piridin-3-ilborónico (217 mg, 1,8 mmol), Pd(dppf)2Cl₂ (50 mg, 0,06 mmol) y K₂CO₃ (562 mg, 4,1 mmol) en dioxano (35 ml) y agua (5 ml) se calentó a 100°C durante la noche bajo nitrógeno. La mezcla resultante se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1%-3% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto 17G (210 mg, 70%) como un sólido blanco: ESI m/z 225,0 [M+H]⁺.

35 Una mezcla de 17G (210 mg, 0,9 mmol), 1D (248 mg, 0,9 mmol), Pd₂(dba)₃ (43 mg, 0,05 mmol), Xantphos (38 mg, 0,07 mmol) y Cs₂CO₃ (915 mg, 2,8 mmol) en dioxano (25 ml) se calentó a 100°C durante una noche en nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1%-3% de MeOH en DCM) para dar el compuesto 64 (95 mg, 25% de rendimiento) como un sólido blanco: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,71 (s, 1H), 8,64-8,62 (m, 3H), 8,07 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,89-7,86 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,52 (dd, 7,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,14-4,08 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,15-1,10 (m, 2H), 1,01-0,97 (m, 2H); ESI m/z 409,0 [M+H]⁺.

40 **Ejemplo de referencia 18: Preparación de 5-cloro-2-(6-(4-ciclopropil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-6-(piridin-3-il)isoindolin-1-ona (compuesto 65)**



A una mezcla de 4-amino-2-metilbenzoato de metilo (15,0 g, 85,86 mmol) en DMF (80 mL) se le añadió peryodato de sodio (7,36 g, 34,42 mmol) y yodo (17,6 g, 68,84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a $50^\circ C$ durante 3 horas. La mezcla se vertió en una solución de $NaHSO_3$ (2,6 g) en agua (200 ml). Después de agitar durante 3 h, la mezcla se extrajo con DCM (300 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 2%-30% en éter petróleo) para dar **18A** (16,15 g, rendimiento del 65%) como un sólido amarillento: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 (s, 1 H), 6,47 (s, 1 H), 3,75 (s, 3H), 2,42 (s, 3H); ESI m/z 292,0 $[M+H]^+$.

Se añadió gota a gota una solución de $NaNO_2$ (5,33 g, 77,25 mmol) en agua (150 ml) a una solución de **18A** (15,0 g, 51,53 mmol) en concentración de HCl (150 ml) a $-5^\circ C$ durante un período de 20 min. La mezcla de reacción se agitó a $-5^\circ C$ durante 1 hora, luego una solución de $CuCl$ (7,72 g, 0,078 mmol) en concentración de HCl (150 ml). La mezcla de reacción se agitó a $60^\circ C$ durante 4 horas. Después de enfriar, la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (400 ml x 3). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 4% en éter petróleo) para proporcionar **18B** (9,69 g, rendimiento del 60%) como un aceite amarillento: ESI m/z 311, 313,0 $[M+H]^+$.

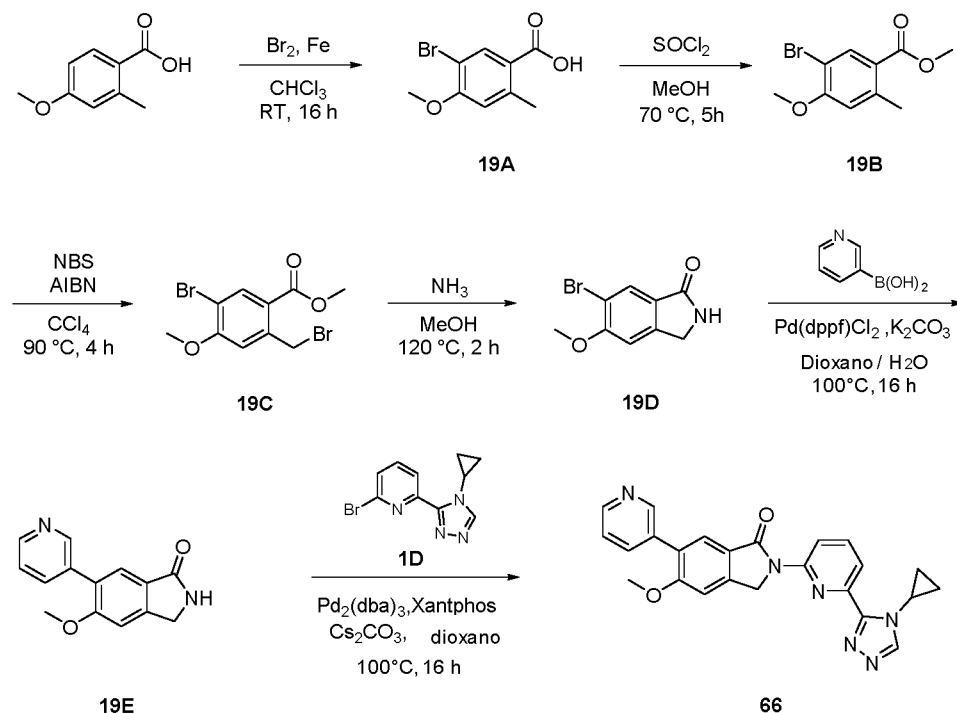
Una mezcla de **18B** (5,0 g, 16,10 mmol) de AIBN (530 mg, 3,23 mmol) y NBS (5,73 g, 32,19 mmol) en ACN (80 ml) se agitó a $90^\circ C$ durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 1% en éter petróleo) para dar **18C** (4,43 g, 71% de rendimiento) como un aceite amarillento: ESI m/z 391,2 $[M+H]^+$.

Una solución de **18C** (5 g, 12,84 mmol) en $NH_3/MeOH$ (7,0 M, 100 ml) se agitó en un tubo sellado a $100^\circ C$ durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 2%-50% en éter petróleo) para proporcionar **18D** (3 g, rendimiento 80%) como un sólido blanquecino: ESI m/z 293,8, 295,8 $[M+H]^+$.

Una mezcla de **18D** (3,0 g, 10,22 mmol), ácido piridin-3-ilborónico (1,5 g, 12,27 mmol), K_2CO_3 (4,24 g, 30,66 mmol) y $Pd(dppf)2Cl_2$ (0,37 g, 0,51 mmol) en dioxano (160 ml) y H_2O (40 ml) se agitó a $90^\circ C$ durante 10 horas bajo nitrógeno. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 1%-2% en DCM) para proporcionar el compuesto **18E** (1,0 g, rendimiento del 41%) como un sólido amarillento: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,71 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,67 (dd, $J = 7,6$ Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,79 (tt, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,42-7,39 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,52 (s, 2H); ESI m/z 245,0, 247,0 $[M+H]^+$.

Una mezcla de 18E (200 mg, 0,82 mmol), 1D (217 mg, 0,82 mmol), Cs₂CO₃ (533 mg, 1,64 mmol), Xantphos (24 mg, 0,041 mmol) y Pd(dba)₃ (22 mg, 0,025 mmol) en dioxano (40 ml) se agitó a 90°C durante una noche en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (1%-2% de MeOH en DCM) para dar el compuesto 65 (70 mg, 20% de rendimiento) como un sólido blanco: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,72-8,62 (m, 4H), 8,10 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,97-7,90 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,57-7,54 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,12-4,07 (m, 1H), 1,16-1,11 (m, 2H), 1,02-0,98 (m, 2H); ESI *m/z* 429,0, 431,0 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 19: Preparación de 2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5-metoxi-6-(piridin-3-il)isoindolin-1-ona (compuesto 66)



Se añadió bromo (14,3 g, 90,3 mmol) gota a gota a 5°C a una mezcla de ácido 4-metoxi-2-metilbenzoico (15 g, 90,3 mmol), Fe (3,51 g, 62,8 mmol) en cloroformo (90 mL). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (600 ml) y se lavó con hidrógeno sulfato de sodio al 10% (200 ml x 2) y salmuera. La fracción orgánica se secó con sulfato de sodio y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 1%-10% en éter petróleo) para proporcionar 19A (4 g, rendimiento 18%) como un sólido amarillento: ESI *m/z* 266,9, 268,9 [M+Na]⁺.

Se añadió lentamente cloruro de tionilo (11,4 ml) a una solución de 19A (4 g, 16,3 mmol) en metanol (30 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 3 h, luego se enfrió a temperatura ambiente. Después de que se evaporó la mayor parte del disolvente, el residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 1%-5% en éter petróleo) para proporcionar 19B (3,0 g, rendimiento del 71%) como un sólido blanco: ESI *m/z* 258,9, 260,9 [M+H]⁺.

Una mezcla de 19B (2,8 g, 10,8 mmol), NBS (2,02 g, 11,3 mmol) y AIBN (177 mg, 1,08 mmol) en CCl₄ (50 ml) se calentó a 90°C durante 4 h. Después de ese tiempo, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 1%-5% en éter petróleo) para dar el 19C (3,1 g, rendimiento del 86%) como un sólido blanco: ESI *m/z* 338,8, 340,8 [M+H]⁺.

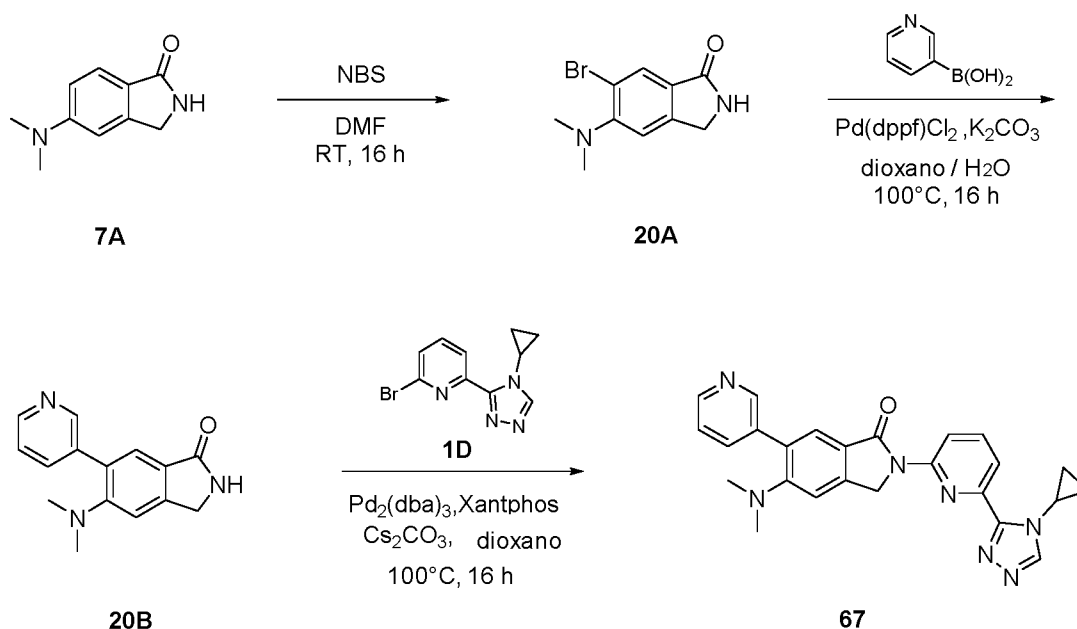
Una mezcla de 19C (2,8 g, 8,28 mmol) en NH₃/MeOH (7,0 M, 30 ml) se calentó a 120°C durante 2 h en un tubo sellado. Después de ese tiempo, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 1%-50% en éter petróleo) para proporcionar 19D (1,4 g, rendimiento del 65%) como un sólido amarillento: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,47 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,92 (s, 3H); ESI *m/z* 241,9, 243,9 [M+H]⁺.

Una mezcla de 19D (700 mg, 2,9 mmol), Pd (dppf) Cl₂ (110 mg, 0,15 mmol), K₂CO₃ (1,2 g, 8,7 mmol) y ácido 3-piridilborónico (355 mg, 2,9 mmol) en dioxano (40 mL) y el agua (5 ml) se calentó a 100°C durante la noche. La

mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1%-2% de MeOH en DCM) para dar 19E (270 mg, 38% de rendimiento) como un sólido marrón: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,69 (s, 1H), 8,55 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,47-7,44 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,86 (s, 3H); ESI m/z 241,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Una mezcla de 19E (258 mg, 1,08 mmol), 1D (285 mg, 1,08 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (31 mg, 0,03 mmol), Xantphos (32 mg, 0,05 mmol) y Cs_2CO_3 (420 mg, 1,29 mmol) en dioxano (45 ml) se calentó a 100°C durante la noche en una atmósfera de nitrógeno. Después de ese tiempo, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1%-5% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto 66 (260 mg, 57% de rendimiento) como un sólido blanco: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,72 (br, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,63 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,57 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 8,06 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,95 (tt, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,50-7,46 (m, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,14-4,09 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 1,17-1,12 (m, 2H), 1,03-0,99 (m, 2H); ESI m/z 425,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo de referencia 20: Preparación de 2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5-(dimetilamino)-6-(piridin-3-il)isoindolin-1-ona (compuesto 67)

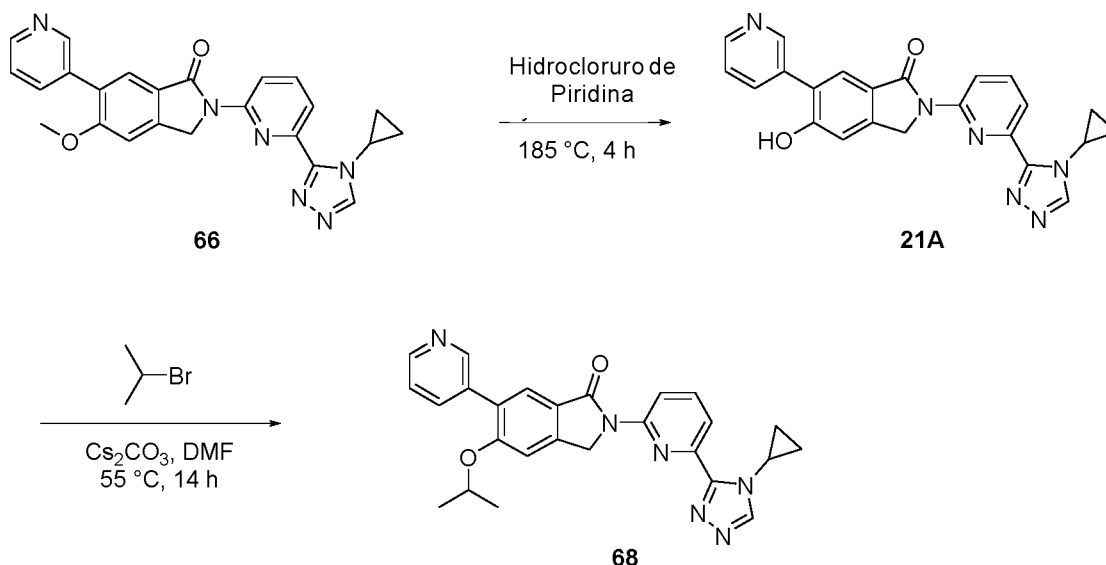


Una mezcla de 7A (425 mg, 2,41 mmol) y NBS (429 mg, 2,41 mmol) en DMF (15 ml) se agitó a TA durante la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1%-2% de MeOH en DCM) para dar 20A (200 mg, 33% de rendimiento) como un sólido amarillento: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,54 (s, 1H), 7,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 2,81 (s, 6H); ESI m/z 254,9, 256,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Una mezcla de ácido 20A (250 mg, 1,0 Mmol) de piridin-3-ilborónico (181 mg, 1,5 Mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}$ (36 mg, 0,05 mmol) y K_2CO_3 (406 mg, 3,0 Mmol) en dioxano (20 ml), metanol (1 ml) y agua (1 ml) se calentó a 100°C durante la noche en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (1%-2% de MeOH en DCM) para proporcionar 20B (160 mg, 64% de rendimiento) como un sólido marrón: ESI m/z 254,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

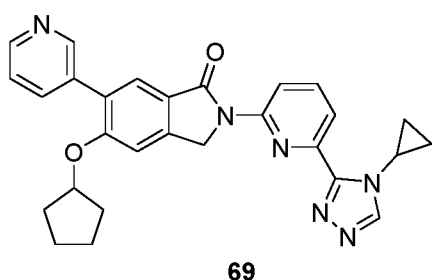
Una mezcla de 20B (160 mg, 0,6 mmol), 1D (167 mg, 0,6 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (29 mg, 0,03 mmol), Xantphos (26 mg, 0,04 mmol) y Cs_2CO_3 (617 mg, 1,9 mmol) en dioxano (20 ml) se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna (1%-2% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto 67 (110 mg, 40% de rendimiento) como un sólido amarillento: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,67 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,63-8,60 (m, 2H), 8,56 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,01 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,95-7,92 (m, 1H), 7,87 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 7,6$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,22 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,88-3,82 (m, 1H), 2,62 (s, 6H), 0,96-0,95 (m, 2H), 0,77 (q, $J = 6$ Hz, 2H); ESI m/z 438,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo de referencia 21: Preparación de 2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5-isopropoxi-6-(piridin-3-il)isoindolin-1-ona (compuesto 68)

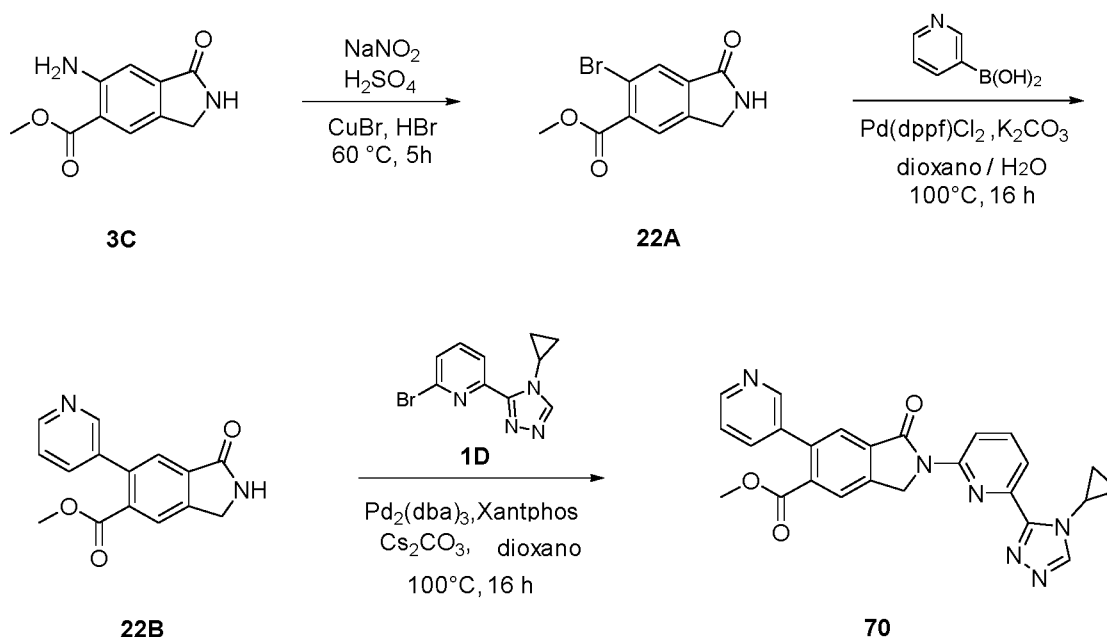


- Una mezcla del compuesto 66 (250 mg, 0,59 mmol) y clorhidrato de piridina se calentó a 185°C durante 4 h.
- 5 Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se disolvió en agua y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron con sulfato de sodio. El disolvente se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (1%-5% de MeOH en DCM) para proporcionar 21A (130 mg, 54% de rendimiento) como un sólido amarillento: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,73 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,94 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,89 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,21-4,14 (m, 1H), 1,18-1,34 (m, 2H), 1,05-1,01 (m, 2H); ESI m/z 411,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 10

- Una mezcla de 21A (100 mg, 0,24 mmol), 2-bromopropano (90 mg, 0,73 mmol) y Cs_2CO_3 (238 mg, 0,73 mmol) en DMF (8 mL) se calentó a 55°C durante 14 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron con sulfato de sodio. El disolvente se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (1%-5 % De MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto 68 (25 mg, 23% de rendimiento) como un sólido amarillento: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,82 (s, 1H), 8,75 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,96-7,87 (m, 4H), 7,40-7,37 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,74-4,68 (m, 1H), 3,96-3,94 (m, 1H), 1,36 (d, J = 5,6 Hz, 6H), 1,17-1,12 (m, 2H), 1,0-0,95 (m, 2H); ESI m/z 453,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 15
- 20



- 25 **5-(Ciclopentiloxi)-2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-6-(piridin-3-il)isoindolin-1-ona (compuesto 69)** se preparó de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 68 sustituyendo bromociclopentano en lugar de 2-bromopropano. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,79 (s, 1H), 8,75 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,59 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,95-7,15 (m, 4H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,91 (br, 1H), 3,97-3,94 (m, 1H), 1,95-1,89 (m, 4H), 1,73-1,64 (m, 4H), 1,17-1,14 (m, 2H), 0,97-0,95 (m, 2H); ESI m/z 479,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 30 **Ejemplo de referencia 22: Preparación de 2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-5-isopropoxi-6-(piridin-3-il)isoindolin-1-ona (compuesto 70)**

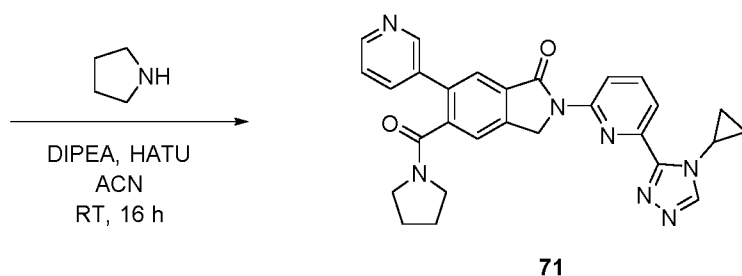
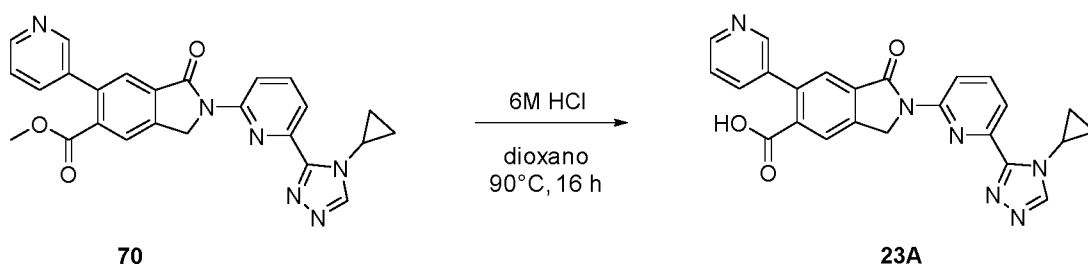


Se añadió gota a gota una solución de NaNO₂ (953 mg, 11 mmol) en agua (15 ml) a una mezcla de 3C (1,5 g, 7,3 mmol) en agua (55 ml) y H₂SO₄ (20 ml) a 0°C durante periodo de 10 min. Después de agitar a 0°C durante 1 hora, se añadió CuBr (3,1 g, 22 mmol) en HBr (150 ml) gota a gota a la mezcla de reacción durante 10 minutos, luego la reacción se calentó a 60°C durante 5 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en agua, se neutralizó con NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron con sulfato de sodio. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 1% en DCM) para dar el bromuro 22A (400 mg, rendimiento del 18%) como un polvo amarillento: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,98 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,98 (s, 3H); ESI *m/z* 271,9, 269,9 [M+H]⁺.

Una mezcla de 22A (300 mg, 1,1 mmol), ácido piridin-3-ilborónico (273 mg, 2,2 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (41 mg, 0,06 mmol) y K₂CO₃ (461 mg, 3,3 mmol) en dioxano (20 ml), metanol (1 ml) y agua (1 ml) se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla resultante se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1%-2% de MeOH en DCM) para proporcionar 22B (200 mg, 67% de rendimiento) como un sólido rosa: ESI *m/z* 269,0 [M+H]⁺.

Una mezcla de 22B (200 mg, 0,75 mmol), 1D (198 mg, 0,75 mmol), Pd₂(dba)₃ (34 mg, 0,04 mmol), Xantphos (30 mg, 0,05 mmol) y Cs₂CO₃ (729 mg, 2,2 mmol) en dioxano (20 ml) se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1%-2% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto 70 (90 mg, 27% de rendimiento) como un sólido amarillento: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,73 (s, 1H), 8,65-8,58 (m, 3H), 8,24 (s, 1H), 8,10 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,86-7,83 (m, 2H), 7,51 (dd, *J* = 7,6 Hz, 2,4 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,15-4,09 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 1,15 (q, *J* = 6 Hz, 2H), 1,01-0,97 (m, 2H); ESI *m/z* 453,0 [M+H]⁺.

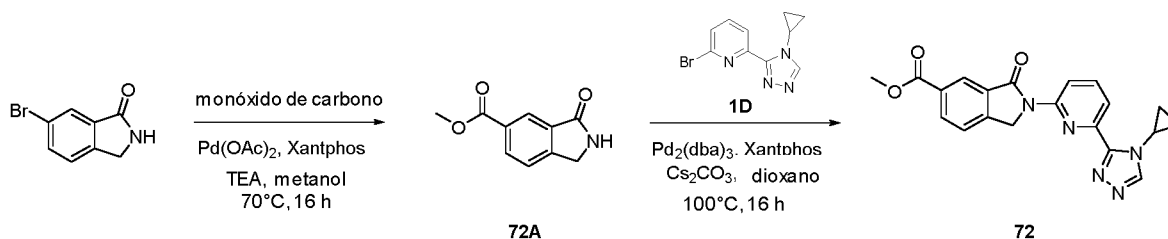
Ejemplo de referencia 23: Preparación de 2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-6-(piridin-3-il)-5-(pirrolidina-1-carbonil)isoindolin-1-ona (compuesto 71)



Una mezcla del compuesto 70 (100 mg, 0,2 mmol) en HCl 6 M (8 ml) y dioxano (7 ml) se calentó a 95°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar 23A (90 mg, 93% de rendimiento) como un sólido amarillento: ESI m/z 439,0 $[M+H]^+$.

Una mezcla de 23A (90 mg, 0,2 mmol), pirrolidina (44 mg, 0,6 mmol), HATU (156 mg, 0,4 mmol) y DIEA (159 mg, 1,2 mmol) en ACN (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (1%-2% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto 71 (88 mg, 87% de rendimiento) como un sólido blanco: 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,72 (s, 1H), 8,68-8,62 (m, 3H), 8,10 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,93-7,89 (m, 3H), 7,81 (s, 1H), 7,50 (dd, J = 7,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,13-4,08 (m, 1H), 3,30-3,27 (m, 2H), 2,87 (s, 2H), 1,68-1,62 (m, 2H), 1,55-1,52 (m, 2H), 1,16-1,11 (m, 2H), 1,02-0,98 (m, 2H); ESI m/z 492,1 $[M+H]^+$.

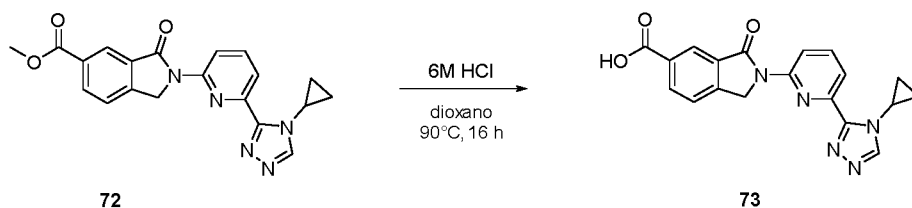
Ejemplo de referencia 24: Preparación de metil 2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3-oxoisindolina-5-carboxilato (compuesto 72)



Una mezcla de 6-bromoisoindolin-1-ona (5,0 g, 23,58 mmol), Pd(OAc) $_2$ (528 mg, 2,30 mmol), Xantphos (1,36 g, 2,36 mmol) y TEA (1,19 g, 117,9 mmol) en metanol (100 ml) se calentó a 70°C bajo 1 atm de CO (gas) durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (1%-2% de MeOH en DCM) para dar 72A (500 mg, 11% de rendimiento) como un sólido blanco: ESI m/z 192,1 $[M+H]^+$.

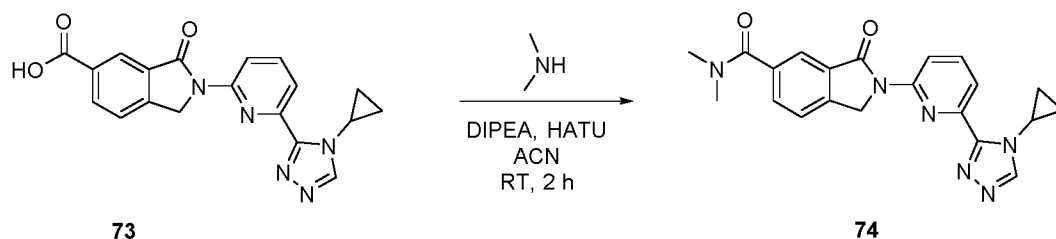
Una mezcla agitada de 72A (66 mg, 0,35 mmol), 1D (80 mg, 0,30 mmol), Pd $_2$ (dba) $_3$ (28 mg, 0,03 mmol), Cs $_2$ CO $_3$ (196 mg, 0,60 mmol) y Xantphos (20 mg, 0,03 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se calentó a 100°C durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (1%-2% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto 72 (50 mg, 44% de rendimiento) como un sólido blanco: 1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 8,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,34 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,26 (br, 1H), 8,01-7,92 (m, 2H), 7,64 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,96-3,90 (m, 3H), 1,15-1,13 (m, 2H), 1,0-0,95 (m, 2H); ESI m/z 376,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 25: Preparación de 2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-3-oxoisindolina-5-ácido carboxílico (compuesto 73)



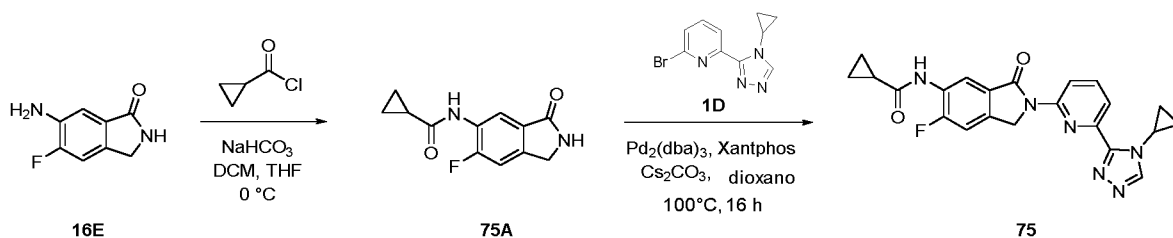
Una suspensión del compuesto 72 (100 mg, 0,26 mmol) en dioxano (5 ml) y HCl (6 M, 5 ml) se calentó a 90°C durante la noche. El disolvente se concentró y la adición de agua (5 ml) provocó la formación de un precipitado. El sólido se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto 73 (70 mg, 73% de rendimiento) como un sólido blanco: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,01 (s, 1H), 8,67 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,28-8,25 (m, 2H), 8,10 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,16-4,10 (m, 1H), 1,17-1,12 (m, 2H), 1,01-1,0 (m, 2H); ESI m/z 362,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 26: Preparación de 2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-N,N-dimetil-3-oxoisindolina-5-carboxamida (compuesto 74)



Una mezcla de compuesto 73 (80 mg, 0,22 mmol), clorhidrato de dimetilamina (36 mg, 0,44 mmol), HATU (167 mg, 0,44 mmol) y trietilamina (111 mg, 1,10 mmol) en MeCN (6 mL) se agitó a temperatura ambiente. temperatura durante 2 h. El sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto 74 (30 mg, 35% de rendimiento) como un sólido blanco: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,71 (s, 1H), 8,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,09 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,77 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 5,22 (s, 2H), 3,0 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 1,14-1,09 (m, 2H), 0,99-0,95 (m, 2H); ESI m/z 389,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

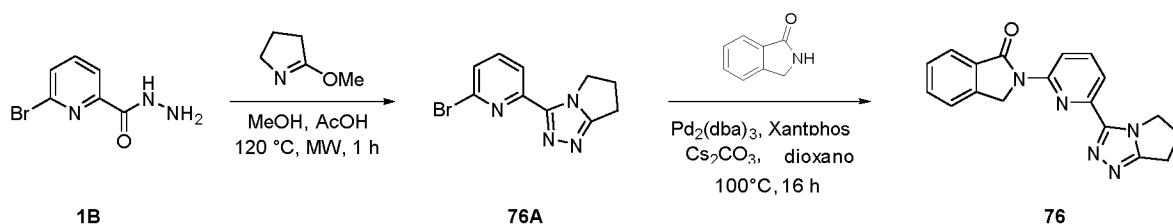
Ejemplo de referencia 27: Preparación de N-(2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-6-fluoro-3-oxoisindolin-5-il) ciclopropanocarboxamida (compuesto 75)



A una mezcla de 16E (200 mg, 1,2 mmol) y NaHCO_3 (1,0 g, 12,0 Mmol) en DCM (15 ml) y THF (15 ml) se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (377 mg, 3,6 mmol) en tres porciones a 0°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 h, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1%-2% de MeOH en DCM) para proporcionar 75A (70 mg, 25% de rendimiento) como un sólido blanquecino: ESI m/z 235,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Una mezcla de 75A (70 mg, 0,3 mmol), 1D (79 mg, 0,3 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (14 mg, 0,015 mmol), Xantphos (12 mg, 0,02 mmol) y Cs_2CO_3 (195 mg, 0,6 mmol) en dioxano (15 ml) se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (1%-2% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto 75 (20 mg, 20% de rendimiento) como un polvo amarillento: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8,76 (dd, $J = 0,8$ Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,01-7,92 (m, 3H), 7,60 (s, 1H), 7,52-7,50 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,96-3,91 (m, 1H), 3,75 (br, 2H), 3,36 (br, 2H), 1,71 (s, 4H), 1,31 (s, 2H), 1,16-1,10 (m, 2H), 0,98-0,94 (m, 2H); ESI m/z 429,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo de referencia 28: Preparación de 2-(6-(6,7-dihidro-5H-pirrol[2,1-c][1,2,4]triazol-3-il)piridin-2-il)isindolin-1-ona (compuesto 76)

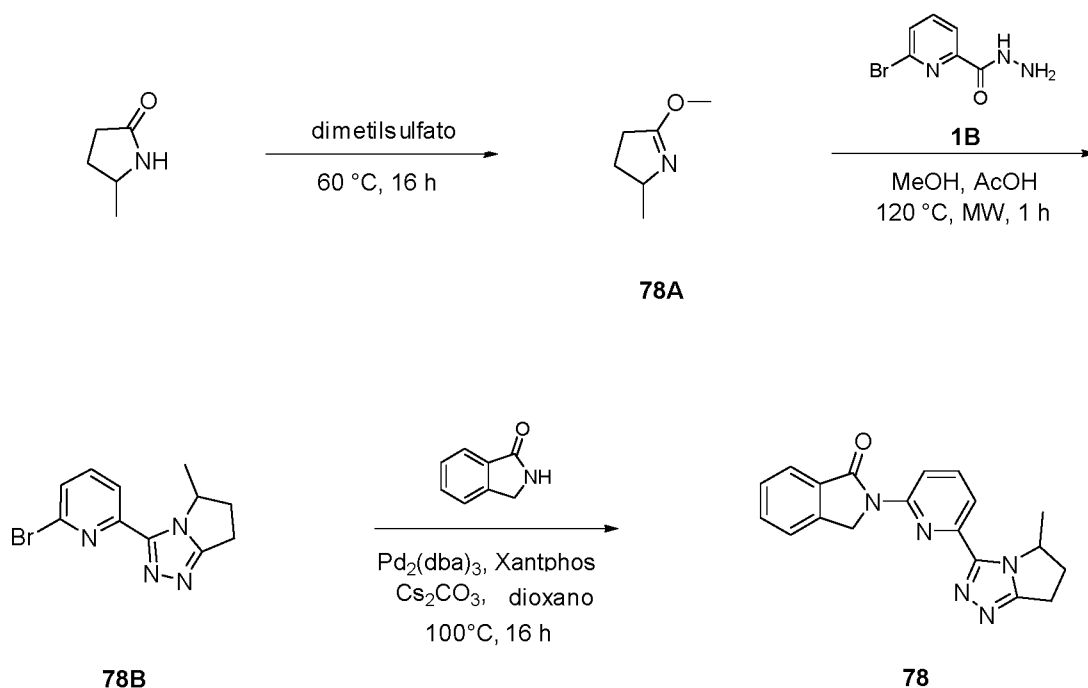


Se calentó una mezcla de 1B (2,1 g, 10 mmol), 5-metoxi-3,4-dihidro-2H-pirrol (1,49 g, 15 mmol) y ácido acético (5 gotas) en metanol (12 ml) por microondas a 100°C durante 2 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/Éter petróleo, 1/4 a 4/1, v/v) para dar 76A (2 g, 76% de rendimiento) como un sólido blanco: ESI m/z 266,9, 264,9 $[M+H]^+$.

Una mezcla de 76A (500 mg, 1,89 mmol), isoindolin-1-ona (504 mg, 3,79 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (52 mg, 0,06 mmol), Xantphos (55 mg, 0,10 mmol) y Cs_2CO_3 (2,47 g, 7,57 mmol) en dioxano (20 ml) se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 1%-5% en DCM) para proporcionar el compuesto 76 (50 mg, 8% de rendimiento) como un sólido blanco: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,05 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,85 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,66-7,51 (m, 3H), 5,08 (s, 2H), 4,51 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,05 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 2,92-2,85 (m, 2H); ESI m/z 318,0 $[M+H]^+$.

2-(6-(5,6,7,8-Tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)piridin-2-il)isoindolin-1-ona (compuesto de referencia 77) se preparó de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 76 sustituyendo 6-metoxi-2,3,4,5-tetrahidropiridina en lugar de 5-metoxi-3,4-dihidro-2H-pirrol. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,55 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8,00 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,73-7,70 (m, 2H), 7,58-7,54 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,53 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2,96-2,93 (m, 2H), 2,02-1,99 (m, 2H), 1,92-1,89 (m, 2H); ESI m/z 332,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 29: Preparación de 2-(6-(5-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-3-il)piridin-2-il)isoindolin-1-ona (compuesto 78)

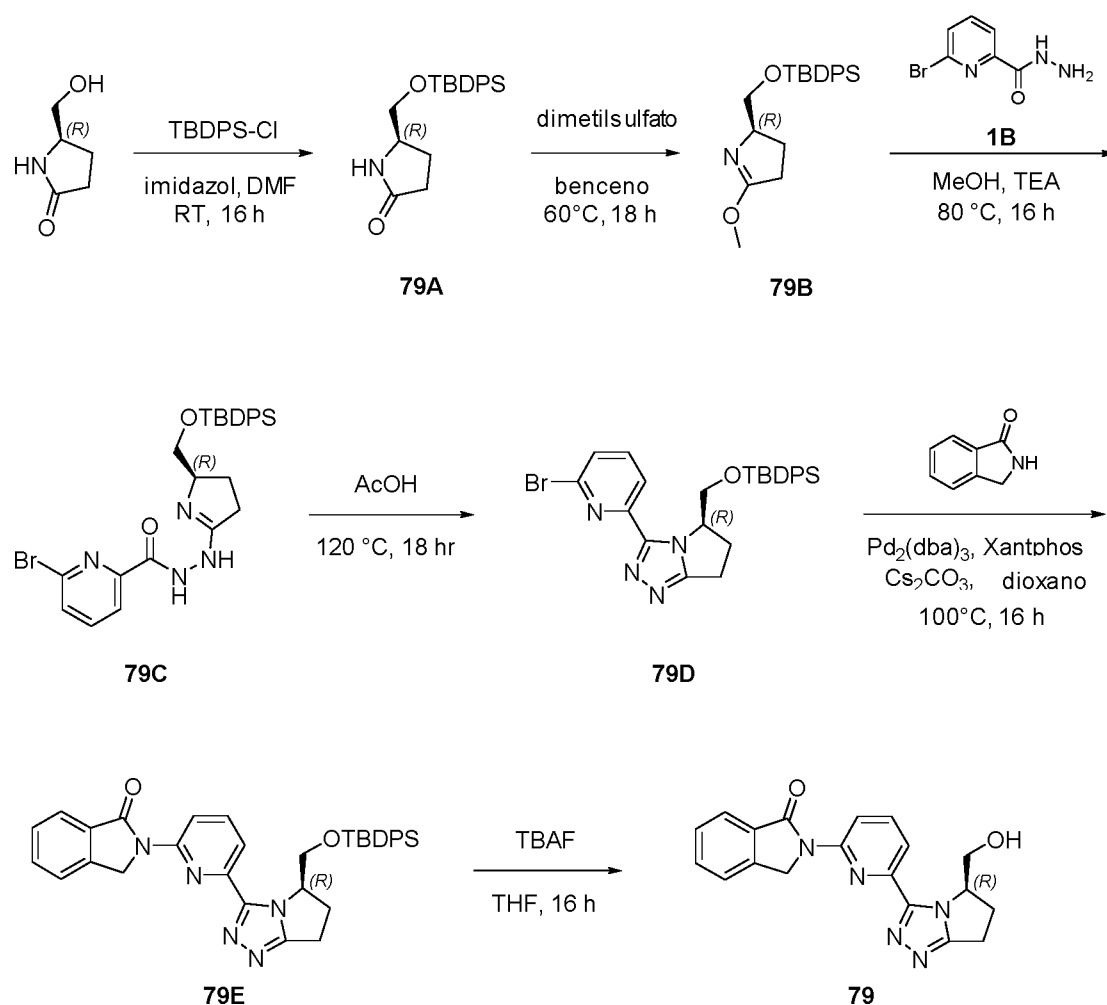


Una mezcla de 5-metilpirrolidin-2-ona (3,0 g, 30,3 mmol) y sulfato de dimetilo (5,2 g, 31,8 mmol) se calentó a 60°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió a una solución acuosa saturada de carbonato de potasio (30 ml). La mezcla se extrajo con éter y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó para proporcionar el 78A (860 mg, 25% de rendimiento) como un aceite marrón.

Una mezcla de 78A (100 mg, 0,57 mmol) y 1B (1,09 mg, 5,1 mmol) en metanol (10 ml) y ácido acético (8 gotas) se calentó a 120°C por microondas durante 2 h. La mezcla se enfrió y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 1%-50% en éter petróleo) para dar 78B (125 mg, rendimiento del 9%) como un aceite amarillento: ESI m/z 279,0, 280,9 $[M+H]^+$.

Una mezcla de 78B (125 mg, 0,45 mmol), isoindolin-1-ona (60 mg, 0,45 mmol), Pd₂(dba)₃ (13 mg, 0,014 mmol), Xantphos (14 mg, 0,023 mmol) y Cs₂CO₃ (176 mg, 0,54 mmol) en dioxano (45 ml) se calentó a 100°C durante la noche. Después de ese tiempo, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 1%-50% en éter petróleo) para proporcionar el compuesto 78 (50 mg, rendimiento del 34%) como un sólido amarillo claro: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,59 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 7,58 (s, 1H), 5,29-5,08 (m, 3H), 3,04 (br, 2H), 2,91 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 2,40 (s, 1H), 1,49 (s, 3H); ESI *m/z* 332,1 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 30: Preparación de (*R*)-2-(6-(5-(hidroximetil)-6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[2,1-*c*][1,2,4]triazol-3-il)piridin-2-il) isoindolin-1-ona (compuesto 79)



Se añadió terc-butilclorodifenilsilano (25,8 g, 93,83 mmol) a una solución de (*R*)-5-(hidroximetil) pirrolidin-2-ona (9 g, 78,19 mmol) y 1*H*-imidazol (6,4 g, 93,83 mmol) en DMF (180 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La fracción orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (1%-2% de MeOH en DCM) para proporcionar silil éter 79A (22 g, 80% de rendimiento) como un aceite incoloro: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,65-7,62 (m, 4H), 7,46-7,37 (m, 6H), 5,86 (br, 1H), 3,84-3,77 (m, 1H), 3,64-3,61 (m, 1H), 3,53-3,49 (m, 1H), 2,35-2,31 (m, 2H), 2,18-2,11 (m, 1H), 1,76-1,61 (m, 2H), 1,05 (s, 9H); ESI *m/z* 354,1 [M+H]⁺.

Una mezcla de 79A (22,0 g, 62,27 mmol) y sulfato de dimetilo (7,85 g, 7,93 mmol) en benceno (73 ml) se calentó a 60°C durante 18 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó con hexano (73 ml). La capa superior se retiró y luego la mezcla de reacción se agitó con éter (140 ml). Después de eliminar la capa de éter, el aceite residual se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con NaOH acuoso (1 M, 2 x 50 ml) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar 79B (15 g, 62% de rendimiento) como un aceite amarillento: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,64-7,60 (m, 5H), 7,50-7,44 (m, 5H), 4,18 (s, 2H), 3,76

(t, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,59 (s, 1H), 3,04 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 1,03 (s, 3H), 1,00 (s, 9H); ESI m/z 368,1 $[M+H]^+$.

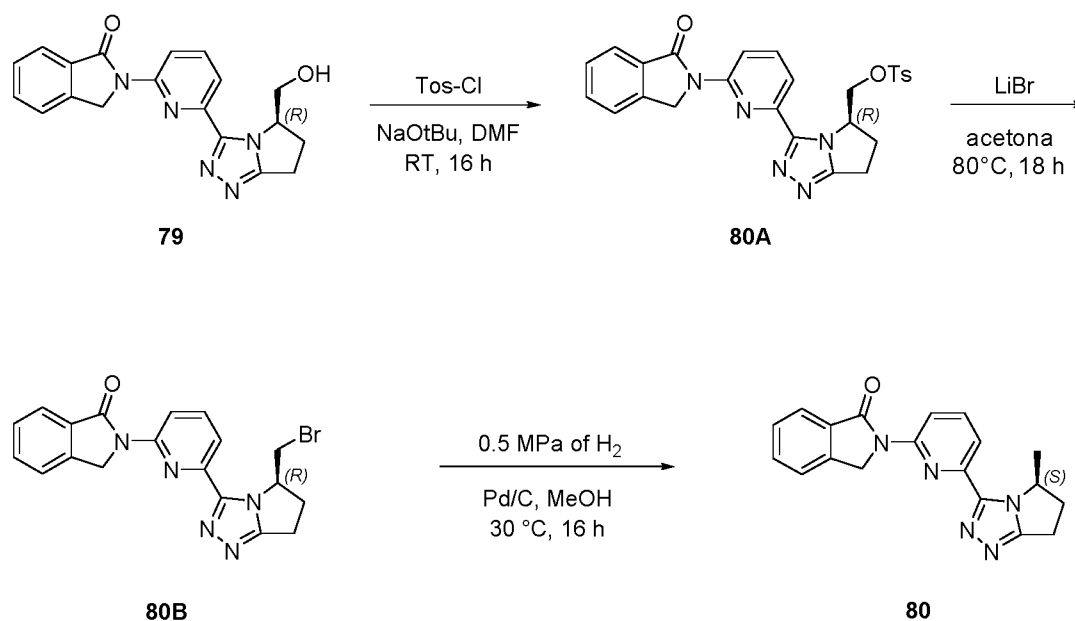
Una mezcla de 79B (12,3 g, 33,3 mmol), 1B (6,0 g, 27,8 mmol) y trietilamina (10 ml) en metanol (300 ml) se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (1%-3% de MeOH en DCM) para proporcionar 79C como un sólido amarillo (12 g, 81% de rendimiento): ESI m/z 551,0, 553,0 $[M+H]^+$.

Una solución de 79C (9,0 g, 16,3 mmol) en AcOH (300 ml) se agitó a 120°C durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (1%-2% de MeOH en DCM) para proporcionar triazol 79D (6,8 g, 60% de rendimiento) como un aceite amarillento: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,14 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,56-7,52 (m, 2H), 7,46 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 7,33-7,25 (m, 3H), 7,20 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,14 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,03 (t, $J = 8$ Hz, 2H), 4,15 (dd, $J = 2,8$ Hz, 1H), 3,84 (dd, $J = 2,6$ Hz, 1H), 2,96-2,86 (m, 2H); ESI m/z 533,0, 535,0 $[M+H]^+$.

Una mezcla agitada de 79D (4,6 g, 8,64 mmol), isoindolin-1-ona (1,15 g, 8,64 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (791 mg, 0,864 mmol), Cs_2CO_3 (8,44 g, 25,92 mmol) y Xantphos (Se calentaron 700 mg, 1,21 mmol) en 1,4-dioxano (150 ml) a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (1%-5% de MeOH en DCM) para dar 79E (2,6 g, 56% de rendimiento) como un sólido blanco: 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,54 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8,05 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,66 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,57-7,48 (m, 3H), 7,22 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,13-7,04 (m, 4H), 5,19 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,03 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H), 4,56 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H), 4,11 (dd, $J = 10,4$ Hz, 3Hz, 1H), 3,95 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,12-2,93 (m, 3H), 2,81-2,75 (m, 1H), 0,80 (s, 9H); ESI m/z 586,1 $[M+H]^+$.

Se añadió TBAF (1,0 M en THF, 3 ml, 3,0 Mmol) gota a gota a una solución de 79E (600 mg, 1,02 mmol) en THF (15 ml) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (1%-5% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto 79 (260 mg, 73% de rendimiento) como un sólido blanco: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,58 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,03 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 4$ Hz, 2H), 7,59-7,55 (m, 1H), 5,21 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H), 5,07-5,02 (m, 3H), 3,82-3,80 (m, 2H), 3,82-2,80 (m, 3 H), 2,74-2,67 (m, 1H); ESI m/z 348,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 31: Preparación de (S)-2-(6-(5-metil-6,7-dihidro-5H-pirrol[2,1-c][1,2,4]triazol-3-il)piridin-2-il)isoindolin-1-ona (compuesto 80)

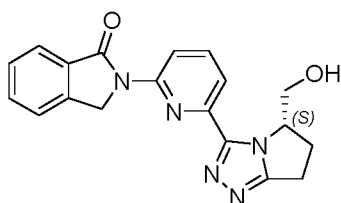


Se añadió t-butoxido de sodio (415 mg, 4,32 mmol) en porciones a una solución del compuesto 79 (600 mg, 1,73 mmol) en DMF (20 ml) a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se añadió cloruro de 4-toluenosulfonilo (660 mg, 3,46 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 3% en DCM) para dar 80A (260 mg, rendimiento del 30%) como un sólido blanco: 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,55 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,01 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,80-7,71 (m, 3H), 7,59 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,13 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 5,27 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5,11 (d, $J = 17,6$ Hz,

1H), 4,79 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H), 4,61-4,52 (m, 2H), 3,10-2,99 (m, 1H), 2,92-2,89 (m, 2H), 2,62-2,68 (m, 1H), 2,27 (s, 3H); ESI m/z 502,0 $[M+H]^+$.

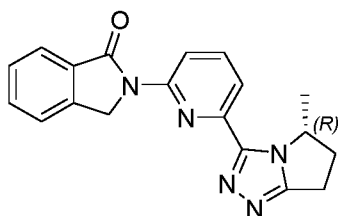
Una mezcla de 80A (200 mg, 0,40 mmol) y LiBr (695 mg, 0,80 mmol) en acetona (50 ml) se calentó a 80°C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 1% en DCM) para proporcionar bromuro 80B (140 mg, rendimiento del 85%) como un sólido blanco: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,62 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,06 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,58 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,41 (s, 1H), 5,29-5,13 (m, 2H), 4,14-4,04 (m, 2H), 3,16-3,04 (m, 2H), 2,95-2,87 (m, 1H), 2,71-2,64 (m, 1H); ESI m/z 409,9, 411,9 $[M+H]^+$.

Una mezcla de 80B (100 mg, 0,24 mmol) y Pd/C (húmedo, 10%, 100 mg) en trietilamina (10 ml) y metanol (30 ml) se agitó a 30°C bajo 0,5 Mpa de H_2 durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 3% en DCM) para proporcionar el compuesto 80 (40 mg, 50% de rendimiento) como un sólido blanco: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,89 (t, 8 Hz, 1H), 7,66 (t, 7,2 Hz, 1H), 7,59-7,52 (m, 2H), 5,15-5,04 (m, 3H), 3,11-3,03 (m, 3H), 2,51-2,44 (m, 1H), 1,55 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); ESI m/z 332,0 $[M+H]^+$.



81

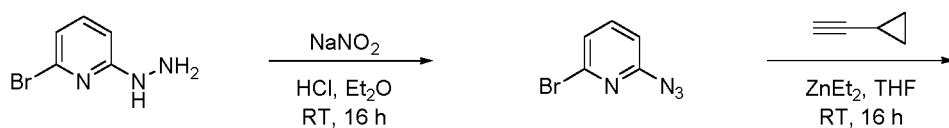
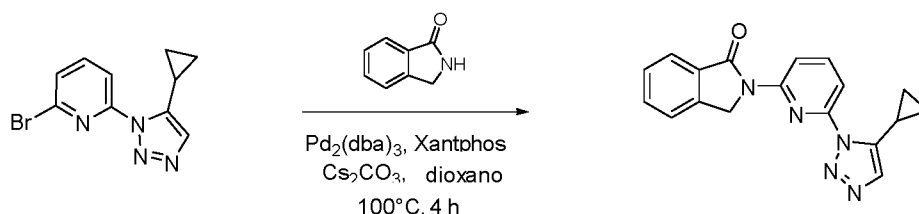
(S)-2-(6-(5-(Hidroximetil)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-3-il)piridin-2-il)isoindolin-1-ona (compuesto de referencia 81) se preparó de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 79 sustituyendo (S)-5-(hidroximetil) pirrolidin-2-ona en lugar de (R)-5-(hidroximetil) pirrolidin-2-ona. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,59 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8,03 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 4$ Hz, 2H), 7,59-7,55 (m, 1H), 5,21 (d, $J = 18$ Hz, 1H), 5,07-5,03 (m, 3H), 3,83-3,82 (m, 2H), 2,98-2,82 (m, 3H), 2,73-2,67 (m, 1H); ESI m/z 348,0 $[M+H]^+$.



82

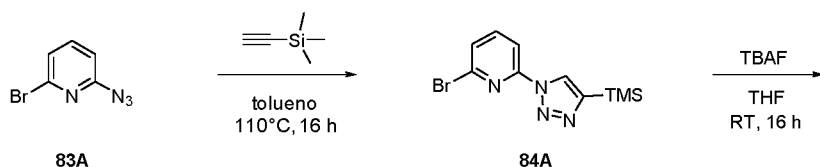
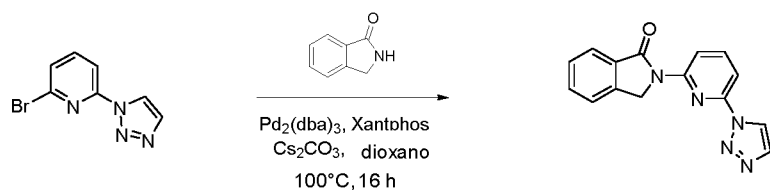
(R)-2-(6-(5-metil-6,7-dihidro-5H-pirrolo[2,1-c][1,2,4]triazol-3-il)piridin-2-il)isoindolin-1-ona (compuesto de referencia 82) se preparó de acuerdo con el procedimiento para el compuesto 80 sustituyendo el compuesto 81 en lugar del compuesto 79. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,04 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,79-7,72 (m, 2H), 7,58 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,28 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H), 5,12 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 5,11 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H), 3,09-2,87 (m, 3H), 2,42-2,37 (m, 1H), 1,48 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H); ESI m/z 332,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 32: Preparación de 2-(6-(5-ciclopropil-1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)isoindolin-1-ona (compuesto 83)

**83A****83B****83**

- Una mezcla de 2-bromo-6-hidrazinilpiridina (10 g, 53,2 mmol), NaNO₂ (4,1 g, 58,5 Mmol) en concentración de HCl (20 ml), H₂O (70 ml) y éter (32 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con éter y las fracciones orgánicas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 1%-5% en éter petróleo) para proporcionar 83A (4,2 g, 40% de rendimiento) como un sólido amarillento: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,76 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 8 Hz, 1H); ESI *m/z* 199,9, 201,9 [M+H]⁺.
- Una mezcla de 83A (500 mg, 2,51 mmol), ZnEt₂ en THF (1,0 M, 3,8 mL), etinilciclopropano (200 mg, 3,02 mmol) y 1-metil-1H-imidazol (21 mg, 0,25 mmol) se agitó a temperatura ambiente. temperatura durante la noche bajo nitrógeno. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 1%-10% en éter petróleo) para dar el 83B (200 mg, rendimiento del 30%) como un sólido amarillento: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,09 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 2,40-2,33 (m, 1H), 1,07-1,02 (m, 2H), 0,81-0,77 (m, 2H); ESI *m/z* 265,0, 267,0 [M+H]⁺.
- Una mezcla de 83B (200 mg, 0,8 mmol), isoindolin-1-ona (107 mg, 0,8 mmol), Pd₂(dba)₃ (22 mg, 0,024 mmol), Xantphos (23 mg, 0,04 mmol) y Cs₂CO₃ (313 mg, 0,96 mmol) en dioxano (50 ml) se calentó a 100°C durante 4 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 1%-5% en éter petróleo) para proporcionar el compuesto 83 (180 mg, rendimiento del 31%) como un sólido blanquecino: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,19 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,73-7,69 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,59-7,55 (m, 1H), 5,14 (s, 2H), 2,62-2,56 (m, 1H), 1,13-1,09 (m, 2H), 0,83-0,79 (m, 2H); ESI *m/z* 318,0 [M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 33: Preparación de 2-(6-(1H-1,2,3-triazol-1-il)piridin-2-il)isoindolin-1-ona (compuesto 84)

**83A****84A****84B****84**

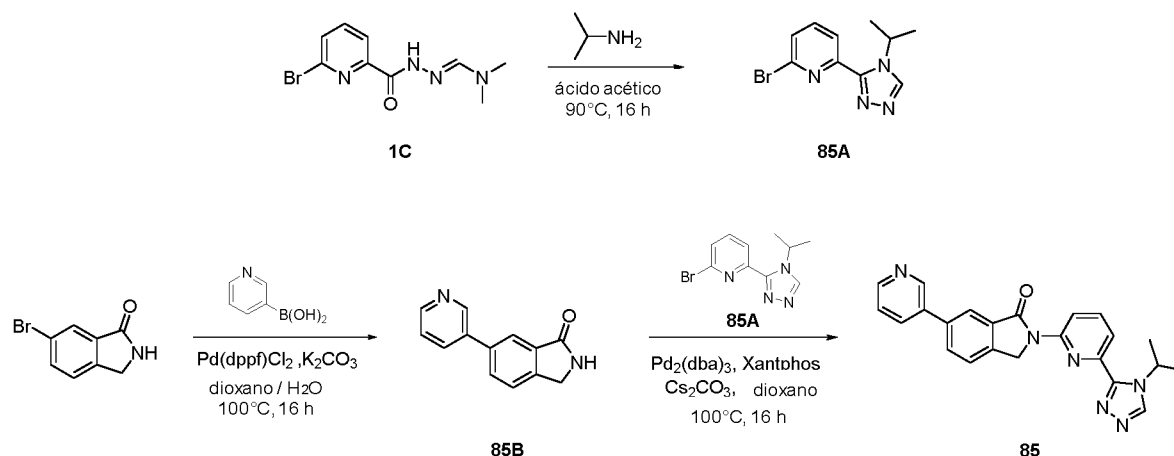
Una mezcla de 83A (600 mg, 3,02 mmol) y etiniltrimetilsilano (890 mg, 9,06 mmol) en tolueno (20 ml) se calentó a

110°C durante la noche en un tubo sellado. Después de enfriar, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 1%-5% en éter petróleo) para dar 84A (600 mg, 58% de rendimiento) como un sólido blanco: ESI m/z 298,9, 296,9 $[M+H]^+$.

- 5 Se añadió TBAF (1,0 M en THF, 3,1 ml, 3,03 mmol) a una solución de 84A (300 mg, 1,01 mmol) en THF (2 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea (EtOAc al 10%-30% en éter petróleo) para proporcionar 84B como un sólido blanco: 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,83 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,08-8,04 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8 Hz, 1H); ESI m/z 224,9, 226,9 $[M+H]^+$.

- Una mezcla de 84B (225 mg, 1,0 mmol), isoindolin-1-ona (133,1 mg, 1,0 mmol), Pd2(dba)3 (28 mg, 0,03 mmol), Xantphos (29 mg, 0,05 mmol) y Cs2CO3 (391 mg, 1,2 mmol) en dioxano (45 ml) se calentó a 100°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 10%-30% en éter petróleo) para proporcionar el compuesto 84 (170 mg, rendimiento del 61%) como un sólido blanco: 1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 8,72 (dd, J = 7,6 Hz, 6,4 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,01-7,94 (m, 3H), 7,86 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,69-7,65 (m, 1H), 7,59-7,52 (m, 2H), 5,14 (s, 2H); ESI m/z 278,0 $[M+H]^+$.

20 **Ejemplo de referencia 34: Preparación de 2-(6-(4-isopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-6-(piridin-3-il)isoindolin-1-ona (compuesto 85)**

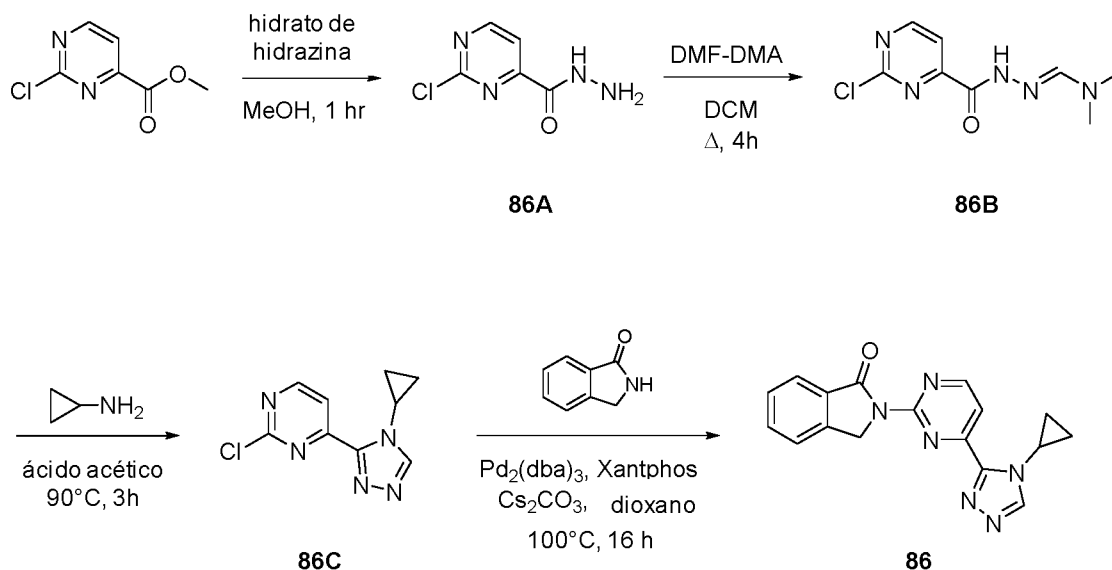


- 25 Una mezcla de 1C (2,1 g, 7,75 mmol), clorhidrato de propan-2-amina (3,71 g, 38,8 mmol) y DIPEA (5,0 g, 38,8 mmol) en acetonitrilo (32 mL) y ácido acético (8 mL) se calentó a 90°C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 1%-50% en éter petróleo) para dar triazol 85A (1,7 g, rendimiento del 82%) como un sólido blanco: 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,92 (s, 1), 8,15 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,96-7,92 (m, 1H), 7,77 (d, J = 8 Hz, 1H), 5,34-5,24 (m, 1H), 1,48 (d, J = 6,8 Hz, 6H); ESI m/z 266,9, 268,9 $[M+H]^+$.

- Una mezcla de 6-bromoisoindolin-1-ona (1,0 g, 4,72 mmol), Pd (dppf) Cl2 (104 mg, 0,14 mmol), K2CO3 (1,96 g, 14,2 mmol) y ácido 3-piridilborónico (580 mg, 4,72 mmol) en dioxano (45 ml) y agua (5 ml) se calentó a 100°C durante la noche. Después de enfriar, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 1%-50% en éter petróleo) para proporcionar 85B (500 mg, 50% de rendimiento) como un sólido blanquecino: 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,94 (d, J = 2 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,60 (dd, J = 4,8 Hz, 1,2 Hz, 1H), 8,16-8,13 (m, 1H), 7,96-7,94 (m, 2H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 4,44 (s, 2H); ESI m/z 211,0 $[M+H]^+$.

- Una mezcla de 85B (210 mg, 1,0 mmol), 85A (267 mg, 1,0 mmol), Pd2(dba)3 (28 mg, 0,03 mmol), Xantphos (29 mg, 0,05 mmol) y Cs2CO3 (391 mg, 1,2 mmol) en dioxano (45 ml) se calentó a 100°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1%-5% de MeOH en EtOAc) para proporcionar el compuesto 85 (220 mg, 55% de rendimiento) como un sólido blanco: 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,0 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,66-8,61 (m, 2H), 8,19 (d, J = 8 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,10-8,06 (m, 2H), 7,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,54-7,51 (m, 1H), 5,57-5,51 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 1,59 (d, J = 6,8 Hz, 6H); ESI m/z 397,0 $[M+H]^+$.

50 **Ejemplo de referencia 35: Preparación de 2-(4-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)pirimidin-2-il)isoindolin-1-ona (compuesto 86)**



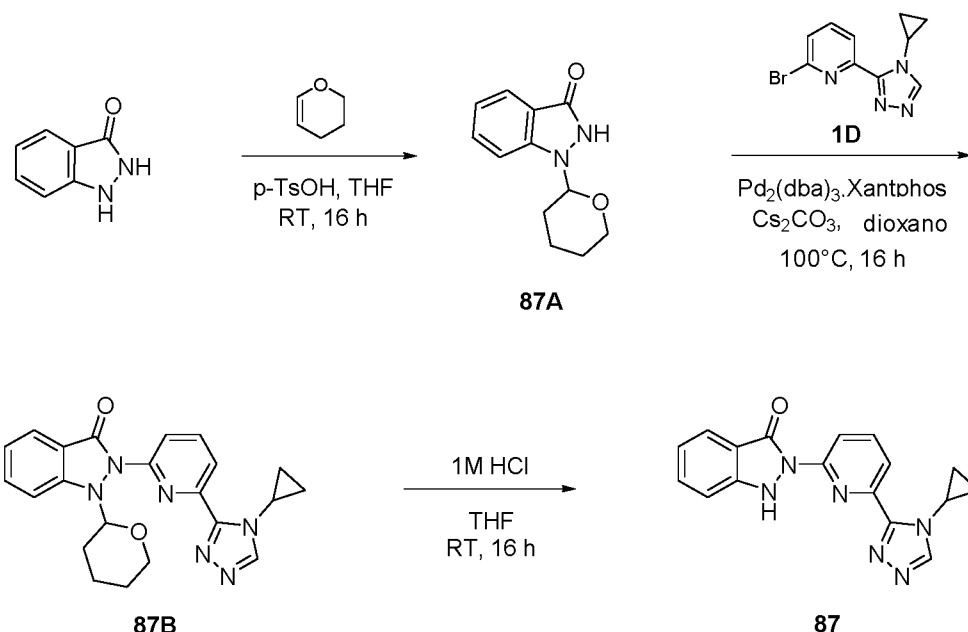
Una mezcla de 2-cloropirimidina-4-carboxilato de metilo (2,8 g, 16,2 mmol) e hidrato de hidrazina (0,80 g, 16,2 mmol) en metanol (50 ml) se agitó a 0°C durante 1 hora. El sólido se recogió por filtración y se lavó con hexano para dar 86A (1,71 g, 61% de rendimiento) como un sólido amarillento: ESI m/z 173,0 $[M+H]^+$.

Una mezcla de 86A (1,5 g, 8,70 mmol) y DMF-DMA (5,1 g, 43,4 mmol) en DCM (100 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas. La mezcla se concentró al vacío y se trituró con mascota. éter para proporcionar 86B (1,9 g, 96% de rendimiento) como un sólido amarillento: ESI m/z 228,1 $[M+H]^+$.

Se añadió ciclopropilamina (1,44 g, 25,2 mmol) a una solución de 86B (1,9 g, 8,40 mmol) en ácido acético (60 ml). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 3 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 1%-3% en DCM) para dar 86C (1,2 g, rendimiento del 65%) como un sólido amarillento: ESI m/z 222,1 $[M+H]^+$.

Una mezcla de 86C (150 mg, 0,68 mmol), isoindolin-1-ona (90 mg, 0,68 mmol), Cs_2CO_3 (265 mg, 0,82 mmol), Xantphos (19 mg, 0,034 mmol) y $\text{Pd}(\text{dba})_3$ (18 mg, 0,02 mmol) en dioxano (8 mL) se agitó a 100°C durante la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron a presión reducida y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (1%-3% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto 86 (15 mg, 7% de rendimiento) como un sólido blanco: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,94 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,74-7,72 (m, 2H), 7,58-7,54 (m, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,65-4,62 (m, 1H), 1,14-1,11 (m, 2H), 1,08-1,06 (m, 2H); ESI m/z 319,1 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 36: Preparación de 2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-1,2-dihidro-3H-indazol-3-ona (compuesto 87)

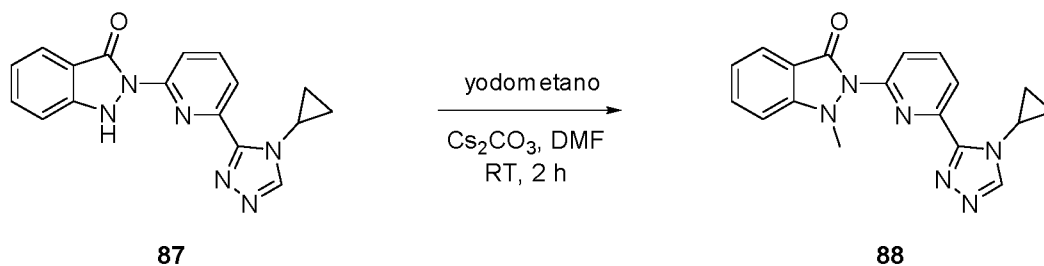


Una mezcla de 3,4-dihidro-2H-pirano (2,1 g, 24,6 mmol), 1H-indazol-3(2H)-ona (3 g, 22,4 mmol), ácido tolueno-4-sulfónico (775 mg, 4,5 Mmol) en THF (25 ml) se agitó a TA durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 1%-5% en éter petróleo) para proporcionar 87A (2 g, rendimiento del 41%) como un sólido blanco: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,79 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 5,58 (dd, J = 10 Hz, 1 Hz, 1H), 3,87-3,84 (m, 1H), 3,69-3,62 (m, 1H), 2,34-2,24 (m, 1H), 2,01-1,98 (m, 1H), 1,91-1,87 (m, 1H), 1,76-1,65 (m, 1H), 1,55-1,48 (m, 2H); ESI m/z 219,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Una mezcla de 87A (550 mg, 2,52 mmol), 1D (668 mg, 2,52 mmol) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (74 mg, 0,08 mmol), Xantphos (75 mg, 0,13 mmol) y Cs_2CO_3 (985 mg, 3,0 Mmol) en dioxano (50 ml) se calentó a 100°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc al 1%-50% en éter petróleo) para dar 87B (600 mg, rendimiento 60%) como un sólido amarillento: ESI m/z 403,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Una mezcla de 87B (600 mg, 1,49 mmol) y HCl (1,0 M, 20 ml) en THF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1%-5% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto 87 (230 mg, 48% de rendimiento) como un sólido blanco: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,13-8,09 (m, 1H), 7,91 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,44-7,36 (m, 3H), 7,06 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 2,85-2,79 (m, 1H), 0,65-0,60 (m, 2H), 0,15-0,10 (m, 2H); ESI m/z 319,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

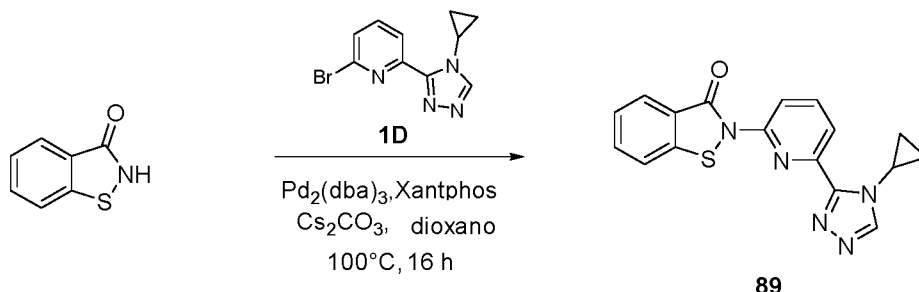
Ejemplo de referencia 37: Preparación de 2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)-1-metil-1,2-dihidro-3H-indazol-3-ona (compuesto 88)



A una mezcla de compuesto 87 (100 mg, 0,31 mmol) y Cs_2CO_3 (206 mg, 0,63 mmol) en DMF (10 ml) se añadió yodometano (67 mg, 0,47 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3), la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. (MeOH/DCM = 1/100 a 1/30, v/v) y Prep-TLC (MeOH/DCM = 1/15, v/v) para proporcionar el producto (13 mg, 13% de rendimiento) como un sólido blanco: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,43 (s, 1H), 8,11 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,8

Hz, 1H), 7,45-7,38 (m, 3H), 7,11-7,07 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,87-2,81 (m, 1H), 0,66-0,62 (m, 2H), 0,17-0,12 (m, 2H); ESI m/z 333,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 38: Preparación de 2-(6-(4-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-il)piridin-2-il)benzo[d]isotiazol-3(2H)-ona (compuesto 89)



Una mezcla agitada de benzo [d] isotiazol-3(2H)-ona (113 mg, 0,75 mmol), 1D (200 mg, 0,75 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (34 mg, 0,0375 mmol), Cs_2CO_3 (733 mg, 2,25 mmol) y Xantphos (30 mg, 0,0525 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílice (1%-5% de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto 89 (20 mg, 8% de rendimiento) como un sólido amarillento: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,86 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,10 (dd, $J = 7,6$ Hz, 3,2 Hz, 1H), 7,97 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,68 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,44 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,16-4,11 (m, 1H), 1,28-1,23 (m, 2H), 0,96-0,92 (m, 2H); ESI m/z 336,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo 39: Ensayo De Quinasa ASK1

El ensayo enzimático ASK1 se realizó siguiendo el sistema de enzima quinasa ASK1 de Promega (Cat# V3881). El kit proporciona el protocolo, las enzimas y todos los reactivos necesarios para realizar un ensayo.

En primer lugar, los compuestos, enzima, sustrato y ATP se diluyeron en el tampón de ensayo proporcionado. La concentración final de la enzima fue 50 nM, sustrato (proteína básica de mielina) 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ y ATP 10 μM . El compuesto y la enzima se incubaron previamente en una placa de fondo sólido blanco de 384 pocillos (Greiner, Cat# 784075) durante 10 minutos. Después de la incubación, se añadieron el sustrato y ATP y se incubaron durante 60 minutos más. Después de 60 minutos, se añadió ADP-gloTM y la placa se incubó durante otros 40 minutos. Después de 40 minutos, se añadió reactivo de detección de quinasa y la placa se incubó durante 45 minutos. Después de 45 minutos, se leyó la placa en Perkin Elmer EnVision usando lectura de luminiscencia (0,5 segundos/pocillo). Los datos de IC_{50} para los compuestos se muestran en la Tabla 6.

Ejemplo 40: Inhibición De TNF Alfa Inducida Por LPS En PBMC Humanas

Las PBMC humanas criopreservadas se obtuvieron de AllCells (Cat# PB003F). Después de los protocolos de descongelación/dilución usando medio RPMI suplementado con FBS al 5% (inactivado por calor), se sembraron 100 μl /pocillo de 1×10^6 células/ml en placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos (Corning). Luego, las células se preincubaron durante 1 hora a 37°C en 5% de CO_2 humidificado y 95% de aire con compuestos de prueba diluidos en DMSO (concentración final de DMSO 0,3%). Cada compuesto se probó a 10 concentraciones en pocillos duplicados. Después de la incubación previa, se añadieron 100 ng/ml de LPS (E. Coli; Sigma) en medio RPMI con 5% de FBS para una incubación de 6 horas a 37°C en 5% de CO_2 humidificado y 95% de aire. Los controles en cada placa incluían células y solo LPS, solo células y medios (sin LPS), y solo medios. Después de la incubación de 6 horas, las placas se centrifugaron y los sobrenadantes se transfirieron a una nueva placa y se congelaron para el posterior análisis de TNF alfa. El TNF alfa humano se analizó mediante ELISA de acuerdo con las instrucciones del fabricante (BD Sciences, BD OptEIA™ Cat# 550610) y se analizó en un lector de microplacas SpectraMax M series (Molecular Devices) a OD 450 nm. Las CI_{50} se calcularon utilizando el software de ajuste de curvas XLFit4 (IDBS) y un ajuste de respuesta de dosis sigmoidea de 4 parámetros en un sitio. Los datos de IC_{50} para los compuestos se muestran en la Tabla 6.

Ejemplo 41: Ensayo MYLK/MLCK

Las constantes de disociación MYLK (K_d) para compuestos se determinaron usando la plataforma DiscoverX KdELECT. La quinasa MYLK (número de acceso NP_444254.3) se marcó con una etiqueta de ADN para la posterior lectura de qPCR, mientras que un ligando de unión al sitio activo conocido (estaurosporina) se inmovilizó en un soporte sólido (perlas). Los compuestos de prueba se prepararon como existencias de 111X en DMSO al 100% y se determinaron las K_d s usando una serie de dilución de compuesto de 11 puntos y 3 veces con tres puntos de control de DMSO. Los compuestos se diluyeron luego directamente en los ensayos de modo que la concentración final de

DMSO fue del 0,9%. Las placas de ensayo se incubaron a temperatura ambiente con agitación durante 1 hora para equilibrar. Las perlas de afinidad se lavaron (1x PBS, Tween 20 al 0,05%) para eliminar la quinasa no unida y cuantificar MYLK capturado en soporte sólido por qPCR. El K_d se determinó midiendo la cantidad de MYLK capturada en el soporte sólido en función de la concentración del compuesto de prueba. Los valores de K_d se calcularon ajustando las curvas de dosis-respuesta a la ecuación de unión de Hill utilizando el algoritmo Levenberg-Marquardt. Los datos de K_d para los compuestos se muestran en la Tabla 6.

Para las determinaciones de IC₅₀ de la quinasa de cadena ligera de miosina (MLCK), se utilizó la plataforma de quinasa radioactiva de Reaction Biology Corporation (CAT#: MLCK). El sustrato peptídico MLCK (KKLNRTLSFAEPG, 20 µM) se preparó recientemente en tampón de reacción base (Hepes 20 mM (pH 7.5), MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM, Brij35 al 0,02%, BSA 0,2 mg/ml, Na₃VO₄ 0,1 mM, 2 mM DTT, 1% de DMSO) con 1 µM de calmodulina y 30 µM de ATP (Km). Los compuestos de prueba se probaron en modo IC₅₀ de 10 dosis con una dilución en serie de 3 veces a partir de 60 µM. El compuesto de control, estaurosporina, se probó en modo IC₅₀ de 10 dosis con dilución en serie de 4 veces a partir de 20 µM. Los compuestos se incubaron durante 20 minutos con el sustrato peptídico y la enzima quinasa MLCK (UniProtKB Q15746 (MYLK_HUMAN)) antes de la adición de ³³P-ATP (actividad específica 10 µCi/µl), para iniciar la reacción, dando como resultado ³³P-Sustrato + ADP. Después de 2 horas de incubación a temperatura ambiente, las reacciones se detectan en papel de intercambio iónico P81 y la actividad quinasa se detecta mediante un método de unión por filtro. Los valores de IC₅₀ y los ajustes de curva se obtuvieron utilizando el software Prism GraphPad. Los datos de IC₅₀ para los compuestos se muestran en la Tabla 6.

Ejemplo 42: Ensayo hERG QPatchHTX

El ensayo hERG QPatchHTX se realizó a temperatura ambiente. Los protocolos de células completas, protocolos de voltaje y protocolos de aplicación se establecieron con QPatch Assay Software 5.2 (Sophion Bioscience). Las células de ovario de hámster chino (CHO) que expresan de manera estable los canales de potasio hERG (Aviva Bioscience) se cultivaron a más del 75% de confluencia. Las células se cosecharon usando TrypLE y se resuspendieron en la solución extracelular a temperatura ambiente.

Los compuestos de prueba descritos en el presente documento, el compuesto comercial GS-4997 y el control positivo Amitriptilina se disolvieron en DMSO al 100% para obtener soluciones de reserva y se diluyeron adicionalmente en solución extracelular para lograr concentraciones finales para la prueba. La verificación visual de la precipitación se realizó antes de la prueba. La concentración final de DMSO en solución extracelular no fue superior al 0,30% para los compuestos de prueba y el control de Amitriptilina (positivo). Se aplicaron tres adiciones de 5 µl del vehículo, seguidas de 30 corridas de protocolo de voltaje durante un período de referencia. Luego, las dosis ascendentes de cada compuesto se agregaron con tres repeticiones (5 µl * 3). La exposición del compuesto de prueba a cada concentración fue no menos de 5 minutos. La grabación de todo el proceso tuvo que pasar el control de calidad o se abandonó el pozo y se volvió a analizar el compuesto, todo configurado automáticamente por QPatch Assay Software. Se probaron dos concentraciones (10 µM y 30 µM) para cada compuesto. Se obtuvieron un mínimo de 2 réplicas por concentración.

Protocolo de comando de voltaje: a partir de este potencial de retención de -80 mV, el voltaje se escaló primero a -50 mV durante 80 ms para la sustracción de fugas, y luego se escaló a +20 mV durante 4800 ms para abrir canales hERG. Después de eso, el voltaje se redujo a -50 mV durante 5000 ms, causando un "rebote" o corriente de cola, que se midió y se recopiló para el análisis de datos. Finalmente, el voltaje retrocedió al potencial de retención (-80 mV, 3100 ms). Este protocolo de comando de voltaje se repitió cada 15000 ms. Este protocolo de comando se realizó continuamente durante la prueba (control del vehículo y compuestos de prueba descritos aquí).

El Compuesto 2 y el Compuesto 27 no tuvieron un efecto significativo sobre la corriente de hERG de hasta 30 µM (Figura 1). En contraste, el inhibidor de ASK1 GS-4997 y el compuesto de control positivo tuvieron un efecto significativo sobre la corriente de hERG. Los datos de actividad para los compuestos se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6

Los compuestos de referencia están marcados con un asterisco (*)

Compuesto	Quinasa ASK1 Prom IC ₅₀	Inhibición TNFα IC ₅₀	Quinasa MYLK/MLCK IC ₅₀ o K _d	Inhibición hERG a 10 mM
1 (*)	+++		+++	
2	+++	++	+	+
3	+++			
4	+++			
5	+++			

(continuación)

Compuesto	Quinasa ASK1 Prom IC50	Inhibición TNFa IC50	Quinasa MYLK/MLCK IC50 o Kd	Inhibición hERG a 10 mM
6	+++			
7	+++	+	+	++
8	+++			++
9	+++			++
10	+++	++		+
11	+++	++		+
12	+++	+		
13	+++	+		
14	+++	++		+
15	+++	++		+
16	+++	+		+
17	+++	+		
18	+++			
19	+++			
20 (*)	+++			
21	+++			
22	+++			
23	+++			
24	+++			
25	+++			
26 (*)	+++			
27 (*)	+++			++
28 (*)	+++		++	
29 (*)	+++			
30 (*)	+++		++	++
31 (*)	+++			
32 (*)	++		++	
33 (*)	++			
34 (*)	+++			
35 (*)	+++			
36 (*)	+++			
37 (*)	+++			
38 (*)	+++			
39 (*)	+++			
40 (*)	+++	+++	+++	+++
41 (*)	+++	+++	+++	+++
42 (*)	+++			
43 (*)	+++	++		++

(continuación)

Compuesto	Quinasa ASK1 Prom IC50	Inhibición TNFa IC50	Quinasa MYLK/MLCK IC50 o Kd	Inhibición hERG a 10 mM
44 (*)	+++	++		+
45 (*)	+++			
46 (*)	+++	+++	+++	+++
47 (*)	+++			
48 (*)	+++			
49 (*)	+++			
50 (*)	+++			
51 (*)	+++			+
52 (*)	+++			
53 (*)	+++			
54 (*)	+++			
55 (*)	++			
56 (*)	+++			
57 (*)	+++			
58 (*)	+++			
59 (*)	+++			
60 (*)	+++	+	+++	
61 (*)	+++			
62 (*)	+++			
63 (*)	+++		+	
64 (*)	+++		+++	++
65 (*)	+++		+	
66 (*)	+++	+++	+++	
67 (*)	+++			
68 (*)	+++	+++	++	
69 (*)	+++	+++	++	
70 (*)	+++			
71 (*)	+++	++	++	
72 (*)	+++			
73 (*)	+++			
74	++			
75 (*)	++			
76 (*)	++			
77 (*)	+			
78 (*)	+++		+++	
79 (*)	+++			
80 (*)	++			
81 (*)	+			

(continuación)

Compuesto	Quinasa ASK1 Prom IC50	Inhibición TNFa IC50	Quinasa MYLK/MLCK IC50 o Kd	Inhibición hERG a 10 mM
82 (*)	+++			
83 (*)	+++			
84 (*)	++			
85 (*)	+++			
86 (*)	+			
87 (*)	+			
88 (*)	+			
89 (*)	+			

Para el Ensayo de Quinasa ASK1: +++ = IC₅₀ <200 nM; ++ = IC₅₀ 200 nM – <1 mM; + = IC₅₀ 1 – 10 mM.

5 Para el Ensayo de Inhibición de TNFa: +++ = IC₅₀ <2 mM; ++ = IC₅₀ 2 – 10 mM; + = IC₅₀ >10 mM.

Para el Ensayo de Quinasa MYLK/MLCK: +++ = Kd o IC₅₀ <1 mM; ++ = Kd o IC₅₀ 1 – 10 mM; + = Kd o IC₅₀ >10 mM.

Para el Ensayo de Inhibición de hERG: +++ >20% inhibición; ++ = 10 – 20% inhibición; + = <10% inhibición.

10

Ejemplo 43: Ensayo Clínico De Inhibidores De ASK1 En NASH Humana

Selección/Manejo De Pacientes

15 Los criterios de inclusión del paciente son: edad 18-75, más de 60 U/L de alanina transaminasa sérica (ALT), hígado graso documentado por ultrasonido, NASH sin cirrosis compatible con biopsia, recuento de plaquetas ≥75,000/mm³, recuento absoluto de neutrófilos ≥1500/mm³, hemoglobina ≥11,0 g/dL y aclaramiento de creatinina ≥70 ml/min, calculado con la ecuación de Cockcroft-Gault.

20 Los criterios histológicos utilizados para NASH en el análisis de biopsia son: esteatosis (>5% de hepatocitos que contienen grasa hepática), globo de hepatocitos e inflamación lobular, independientemente de la cantidad de fibrosis.

25 Se requiere que los pacientes tengan un peso estable (dentro del 4%) antes de la detección, y que mantengan sus dietas y niveles de actividad física existentes durante el transcurso del estudio.

30 Los criterios de exclusión del paciente son: cualquier otra causa de enfermedad hepática (por ejemplo, Hepatitis viral, hepatitis autoinmune, hemocromatosis y otras), carcinoma hepatocelular (CHC), consumo diario de alcohol superior a 30 g en hombres y 20 g en mujeres, o NASH inducida por fármacos/secundaria.

Diseño De Cohorte/Administración De Medicamentos

35 El estudio es aleatorio, doble ciego, de grupo paralelo y controlado con placebo. Los pacientes que cumplen con éxito los criterios de selección se estratifican por condiciones comórbidas que pueden exacerbar la lesión hepática (por ejemplo, diabetes tipo 2). Después de la estratificación, los sujetos se asignan aleatoriamente a uno de los cinco grupos de tratamiento paralelos: placebo o 4 dosis crecientes de cualquiera de los inhibidores ASK-1 de Fórmula III descritos aquí. El inhibidor se administra por vía oral una vez al día durante 4 semanas. Al finalizar el tratamiento, los sujetos son seguidos durante 4 semanas.

40 idor se administra por vía oral una vez al día durante 4 semanas. Al finalizar el tratamiento, los sujetos son seguidos durante 4 semanas.

Medidas De Eficacia De Fármacos

45 Las ALT y AST (marcadores de función hepática) en suero se miden a partir de muestras de sangre semanales recogidas durante el tratamiento y los períodos de seguimiento. Los niveles normales se definen como 43 U/L ALT y 36 U/L AST para hombres, y 34 U/L ALT y 34 U/L AST para mujeres.

50 Los fragmentos de citoqueratina-18 (resultantes de la escisión de caspasa-3 y la actividad apoptótica, marcadores de daño hepático) se miden usando ELISA de muestras de sangre recogidas en la semana 2 y la semana 4 del período de tratamiento.

5 Las concentraciones de inhibidores de ASK-1 se determinan en plasma usando un ensayo bioanalítico validado para evaluar la concentración del fármaco. El análisis del estado estacionario de los parámetros farmacocinéticos (por ejemplo, C_{max}), tiempo de C_{max} (T_{max}), vida media ($T_{1/2}$) y área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo durante el intervalo de dosificación (AUC_{tau}) se produce entre las semanas 2 y 4.

Análisis De Seguridad

10 La monitorización de seguridad incluye pruebas de laboratorio clínico, exámenes físicos, mediciones de signos vitales, electrocardiogramas de 12 derivaciones y documentación de eventos adversos (EA).

Puntos Finales De Eficacia

15 El cambio absoluto y porcentual desde el inicio en los niveles de ALT, los niveles de AST y los niveles de fragmentos de CK-18 en la semana 4 se evalúa mediante un modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) con ajuste para los valores de referencia.

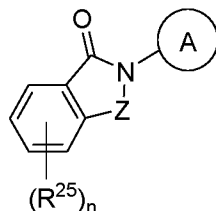
20 Los datos de concentración plasmática-tiempo para cada sujeto se analizan usando métodos estándar no compartimentales para calcular los parámetros farmacocinéticos. Las relaciones de exposición/respuesta para los inhibidores de ASK-1 se determinan ajustando C_{max} o AUC_{tau} a los cambios absolutos ponderados en el tiempo en los niveles de fragmentos de CK-18, AST o ALT.

Los ejemplos y realizaciones descritos en este documento son solo para fines ilustrativos.

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura de Fórmula III, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:

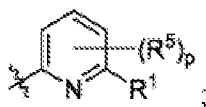


Fórmula III;

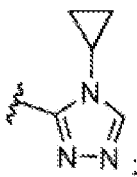
en donde:



es



R^1 es



Z es $C(R^9)_2$;

cada R^5 se selecciona independientemente de un grupo que consiste en halógeno y C_1 - C_6 alquilo;

bien: R^{25} es $-C(=O)N(R^6)_2$ y cada R^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C_1 - C_6 alquilo, $-C_1$ - C_6 alquil-O- C_1 - C_6 alquilo, $-C_1$ - C_6 alquil- C_{2-9} heterociclo, $-C_1$ - C_6 alquil- C_{2-9} heteroarilo, C_3 - C_8 cicloalquilo, y C_{2-9} heterociclo;

o: R^{25} es $-C(=O)N(R^6)_2$ y dos R^6 en el mismo heteroátomo se toman junto con ese heteroátomo al que están unidos para formar un C_{2-9} heterociclo o un C_{2-9} heteroarilo, en donde C_{2-9} heterociclo o C_{2-9} heteroarilo son opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, $-OR^8$, $-SR^8$, $-N(R^8)_2$, $-C_1$ - C_6 alquilo, $-O$ - C_1 - C_6 alquilo, $-C(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{13}$, y $-N(R^{13})C(=O)R^{14}$;

cada R^8 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y C_1 - C_6 alquilo;

cada R^9 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y C_1 - C_6 alquilo;

cada R^{13} se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C_1 - C_6 alquilo, y C_3 - C_8 cicloalquilo; o dos R^{13} en el mismo heteroátomo se toman junto con ese heteroátomo al que están unidos para formar un C_{2-9} heterociclo;

cada R^{14} se selecciona independientemente del grupo que consiste en C_1 - C_6 alquilo y C_3 - C_8 cicloalquilo;

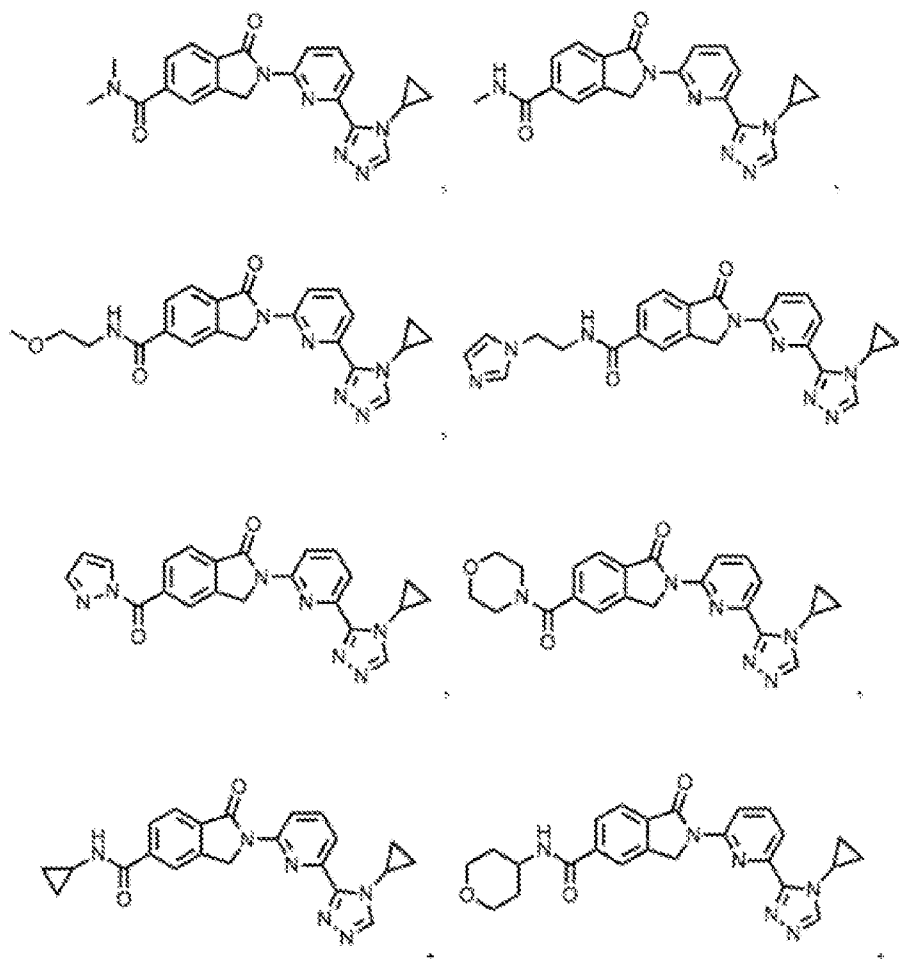
n es 1; y

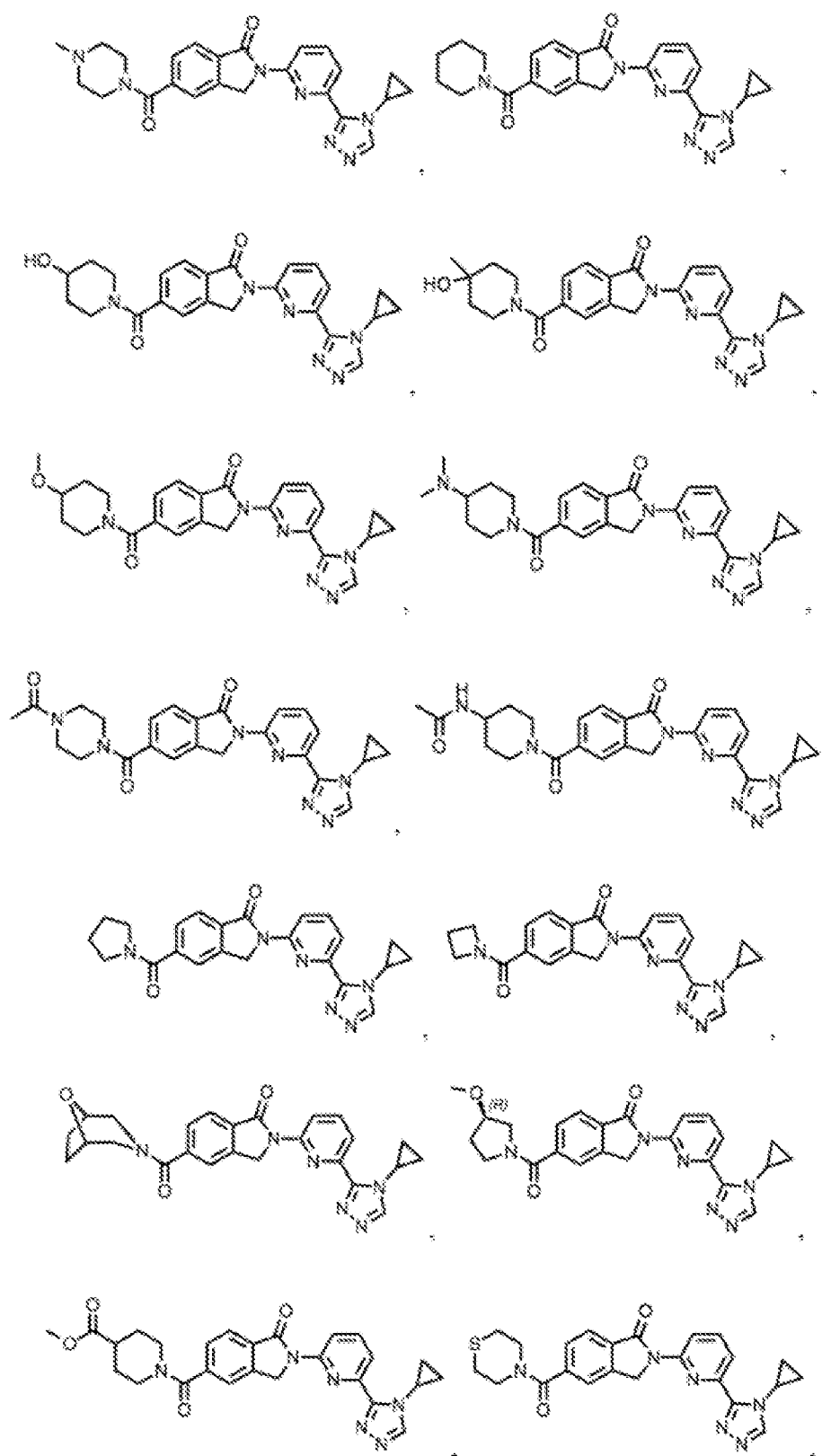
p es 0, 1, 2, o 3.

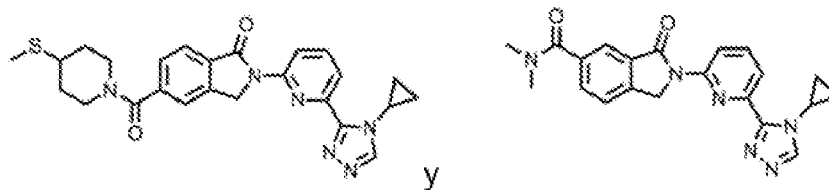
2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde: R^{25} es $-C(=O)N(R^6)_2$ y cada R^6 se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, C_1 -

C₆alquilo, -C₁-C₆alquil-O-C₁-C₆alquilo, -C₁-C₆alquil-C₂₋₉heterociclo, -C₁-C₆alquil-C₂₋₉heteroarilo, C₃-C₈cicloalquilo, y C₂₋₉heterociclo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:
- 5 R²⁵ es -C(=O)N(R⁶)₂ y dos R⁶ en el mismo heteroátomo se toman junto con ese heteroátomo al que están unidos para formar un C₂₋₉heterociclo o un C₂₋₉heteroarilo, en donde C₂₋₉heterociclo o C₂₋₉heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en halo -OR⁸, -SR⁸, -N(R⁸)₂, -C₁₋₆alquilo, -O-C₁₋₆alquilo, C(=O)R¹⁴, -C(=O)OR¹³ y -N(R¹³)C(=O)R¹⁴.
- 10 4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:
- p es 0.
5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:
- 15 cada R⁹ es H.
6. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto tiene una de las siguientes estructuras:







7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5

8. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica en un sujeto que lo necesita.

Fig. 1

