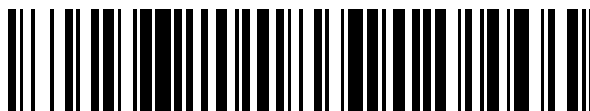


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 371**

51 Int. Cl.:

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 487/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.08.2011 E 11746518 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.11.2014 EP 2603500**

54 Título: **Inhibidores de la tirosina-quinasa de Bruton**

30 Prioridad:

15.06.2011 US 201161497093 P
12.08.2010 US 372887 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.02.2015

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse, 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

BERTHEL, STEVEN JOSEPH;
BILLEDEAU, ROLAND J.;
BROTHERTON-PLEISS, CHRISTINE E.;
FIROOZNIA, FARIBORZ;
GABRIEL, STEPHEN DEEMS;
HAN, XIAOCHUN;
HILGENKAMP, RAMONA;
JAIME-FIGUEROA, SAUL;
KOCER, BUELENT;
LOPEZ-TAPIA, FRANCISCO JAVIER;
LOU, YAN;
ORZECZOWSKI, LUCJA;
OWENS, TIMOTHY D.;
TAN, JENNY y
WOVKULICH, PETER MICHAEL

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 528 371 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

Inhibidores de la tirosina-quinasa de Bruton

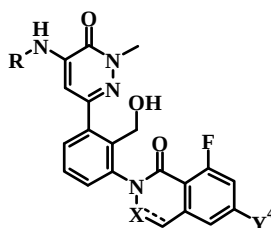
- 5 La presente invención se refiere nuevos derivados que inhiben la tirosina-quinasa de Bruton (Btk) y son útiles para el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias, causadas por una activación aberrante de las células B. Los nuevos derivados de la 6-(2-hidroximetil-fenil)-2-metil-2H-piridazin-3-ona aquí descritos son útiles para el tratamiento de la artritis.
- 10 Las proteína-quinasa constituyen uno de los grupos más grandes de enzimas humanas y regulan muchos procesos de señalización distintos mediante la adición de grupos fosfato a las proteínas (T. Hunter, Cell 50, 823-829, 1987). De modo específico, las tirosina-quinasa fosforilan el resto fenólico de los restos tirosina de las proteínas. El grupo de las tirosina-quinasa incluye miembros que controlan el crecimiento, la migración y diferenciación de las células. Una actividad anormal de las quinasa puede intervenir en un gran número de enfermedades humanas, incluidos los
- 15 cánceres y las enfermedades autoinmunes e inflamatorias. Debido a que las proteína-quinasa se hallan entre los reguladores clave de la señalización celular, constituyen una diana cuando se pretende modular la función celular con inhibidores de quinasa de moléculas pequeñas y, de este modo, constituyen también una diana para el diseño de buenos fármacos. Además del tratamiento de procesos patológicos mediados por las quinasa, los inhibidores selectivos y eficaces de la actividad de las quinasa son también útiles para la investigación de procesos de señalización celular y para la identificación de otras dianas de interés terapéutico.
- 20 Existen indicios suficientes de que las células B desempeñan un papel clave en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias. Las terapias basadas en proteínas que reducen los niveles de células B, por ejemplo el Rituxan, son eficaces contra las enfermedades autoinflamatorias originadas por autoanticuerpos, por ejemplo la
- 25 artritis reumatoide [Rastetter y col., Annu. Rev. Med. 55, 477, 2004]. Por consiguiente, los inhibidores de las proteína-quinasa que tienen un papel en la activación de las células B podrían ser una terapia útil para las patologías mediadas por las células B, por ejemplo la producción de autoanticuerpos.
- 30 La señalización con el receptor de células B (BCR) controla un abanico de respuestas de las células B, incluidas la proliferación y diferenciación de las células maduras que producen anticuerpos. El BCR es un punto regulador clave para la actividad de las células B y una señalización aberrante puede provocar la desregulación de la proliferación de células B y la formación de autoanticuerpos patógenos, que conducen a múltiples enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias. La tirosina-quinasa de Bruton (Btk) es una quinasa no asociada a BCR, que se halla próxima a membranas y situada inmediatamente después del BCR. Se ha constatado que la falta de Btk bloquea la señalización del
- 35 BCR y, por ello, la inhibición de la Btk podría ser una estrategia terapéutica útil para bloquear los procesos patológicos mediados por las células B.
- 40 La Btk forma parte del grupo Tec de las tirosina-quinasa y se ha demostrado que es un regulador crítico del desarrollo temprano de las células B y de la activación y supervivencias de las células B maduras (Khan y col., Immunity 3, 283, 1995; Ellmeier y col., J. Exp. Med. 192, 1611, 2000). La mutación de la Btk en seres humanos conduce al estado patológico de la agammaglobulinemia unida a X (XLA) (revisada por Rosen y col., New Eng. J. Med. 333, 431, 1995; y Lindvall y col., Immunol. Rev. 203, 200, 2005). Estos pacientes tienen el sistema inmunológico comprometido y presentan un desequilibrio en la maduración de las células B, niveles menores de inmunoglobulina y de células B periféricas, disminución de las respuestas inmunes independientes de las células T, así como una movilización atenuada del calcio después de una estimulación del BCR.
- 45 Se han obtenido también indicios del rol de la Btk en las enfermedades autoinmunes e inflamatorias en modelos de ratones deficientes en Btk. En los modelos murinos preclínicos de lupus eritematoso sistémico (SLE), los ratones deficientes de Btk presentan una mejora marcada en progreso de la enfermedad. Además, los ratones deficientes de Btk son resistentes a la artritis inducida con colágeno (Jansson y Holmdahl, Clin. Exp. Immunol. 94, 459, 1993). Se ha demostrado que un inhibidor selectivo de la Btk presenta una eficacia dependiente de la dosis en un modelo de artritis en ratones (Z. Pan y col., Chem. Med. Chem. 2, 58-61, 2007).
- 50 La Btk se expresa también en células distintas de las células B que pueden intervenir en procesos patológicos. Por ejemplo, la Btk se expresa en mastocitos y los mastocitos derivados de médula ósea deficientes en Btk ponen de manifiesto el desequilibrio de la desgranulación inducida por antígeno (Iwaki y col., J. Biol. Chem. 280, 40261, 2005). Esto deindica que la Btk podría ser útil para tratar respuestas patológicas a mastocitos, por ejemplo la alergia y el asma. También los monocitos de pacientes XLA, en los que está ausente la actividad de la Btk, presentan una menor producción de TNF-alfa después de la estimulación (Horwood y col., J. Exp. Med. 197, 1603, 2003). Por
- 60 consiguiente, la inflamación mediada por el TNF-alfa podría modularse con inhibidores de la Btk de molécula pequeña. Se ha publicado además que la Btk desempeña un papel en la apoptosis (Islam y Smith, Immunol. Rev. 178, 49, 2000) y según esto los inhibidores de la Btk podrían ser útiles para el tratamiento de ciertos linfomas de células B y leucemias (Feldhahn y col., J. Exp. Med. 201, 1837, 2005).
- 65 La WO2010/100070 describe compuestos que inhiben la Btk. Los compuestos descritos son útiles para modular la actividad de la Btk y tratar enfermedades asociadas con actividad excesiva de la Btk.

Los compuestos son además útiles para tratar enfermedades inflamatorias y autoinmunes asociadas con la proliferación de células B aberrante tal como artritis reumatoide. Se describen también composiciones que contienen compuestos y por lo menos un vehículo, diluent o excipiente.

La US2009/306041 describe derivados de 5-fenil-1H-piridin-2-ona y 6-fenil-2H-piridazin-3-ona que inhiben la Btk. Los compuestos que se describen son útiles para modular la actividad de la Btk y tratar enfermedades asociadas con actividad de la Btk excesiva. Los compuestos son también útiles para tratar enfermedades inflamatorias y autoinmunes asociadas con la proliferación de células B aberrante tal como artritis reumatoide. Asimismo se describen composiciones que contienen estos compuestos y por lo menos un vehículo, diluyente o excipiente.

La presente solicitud proporciona los compuestos de fórmula I inhibidores de la Btk, métodos de empleo, como se describe a continuación.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I:



I

en la que:

--- es un doble enlace;

X es N;

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

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

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

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

R^3 es H o R^4 ;

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

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

Y^{4a} es H o halógeno;

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

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

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

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

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

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

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

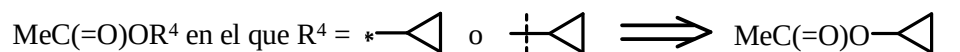
Tal como se emplean en esta descripción, ya sea en una frase transitiva, ya sea en el cuerpo de la reivindicación, los términos "comprende(n)" y "comprender" deberán interpretarse como provistos de un significado abierto. Es decir, los términos deberán interpretarse como sinónimos de las frases "tienen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

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

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

Si cualquier variable aparece más de una vez en cualquier resto o fórmula que represente y describa a los compuestos empleados o reivindicados en la presente invención, su definición en cada aparición es independiente de su definición en las demás apariciones. Además, las combinaciones de sustituyentes y/o variables solamente son permisibles si tales compuestos dan lugar a compuestos estables.

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



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

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

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

El término "aproximadamente" aquí empleado indica en la región de, a grandes rasgos, o bien en torno a. Cuando se emplea el término "aproximadamente" en combinación con un intervalo numérico, entonces modifica este intervalo extendiendo los límites superior e inferior del intervalo numérico determinado. En general, el término "aproximadamente" se emplea para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor establecido con una variación del 20 %.

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

Los términos técnicos y científicos que se emplean aquí tienen los significados que se les atribuyen normalmente entre los expertos en el ámbito al que se refiere la presente invención, a menos que se definan de otro modo. Se hace referencia aquí a las diversas metodologías y materiales, que los expertos en la materia ya conocen. Entre los manuales de referencia que definen los principios generales de la farmacología cabe mencionar el de Goodman y Gilman: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10ª ed., McGraw Hill Companies Inc., Nueva York (2001). Para llevar a la práctica la presente invención se pueden utilizar los materiales y/o métodos idóneos, que los expertos ya conocen. Sin embargo, se describen los materiales y métodos preferidos. Los materiales, reactivos y similares que se mencionan en la descripción que sigue y en los ejemplos pueden adquirirse a proveedores comerciales, a menos que se indique otra cosa.

Las definiciones aquí descritas pueden completarse para formar combinaciones químicamente relevantes, por ejemplo "heteroalquilario", "haloalquilheteroarilo", "arilalquilheterociclilo", "alquilcarbonilo", "alcoxialquilo" y similares. Cuando el término "alquilo" se emplea como sufijo después de otro término, por ejemplo en "fenilalquilo" o "hidroxialquilo", esto se efectúa para indicar un resto alquilo, ya definido antes, que está sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el otro grupo que se nombra específicamente. Así p.ej. "fenilalquilo" indica un resto alquilo que tiene uno o dos sustituyentes fenilo e incluye, por tanto, al bencilo, feniletilo y bifenilo. Un "alquilaminoalquilo" es un resto alquilo que tiene uno o dos sustituyentes alquilamino. "Hidroxialquilo" incluye al 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-(hidroximetil), 3-hidroxipropilo, etcétera. Por consiguiente, tal como se emplea aquí, el término "hidroxialquilo" define un subgrupo de restos heteroalquilo que se definen a continuación. El término -(ar)alquilo indica un alquilo sin sustituir o un resto aralquilo. El término (hetero)arilo o (het)arilo indica un resto arilo o un resto heteroarilo.

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

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

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

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

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

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

Tal como se emplea aquí, el término "alquilenilo" o "alquilenilo" indica un resto hidrocarburo saturado divalente lineal, de 1 a 10 átomos de carbono (p.ej., $(CH_2)_n$) o un resto hidrocarburo saturado divalente ramificado, de 2 a 10 átomos de carbono (p.ej., $-CHMe-$ o $-CH_2CH(i-Pr)CH_2-$), a menos que se indique otra cosa. Excepto en el caso del metileno, las valencias abiertas de un resto alquilenilo no estarán unidas al mismo átomo. Los ejemplos de restos alquilenilo incluyen, pero no se limitan a: metileno, etileno, propileno, 2-metil-propileno, 1,1-dimetil-etileno, butileno, 2-etil-butileno.

Tal como se emplea aquí, el término "alcoxi" indica un resto $-O$ -alquilo, en el que alquilo tiene el significado definido anteriormente, por ejemplo metoxi, etoxi, n-propiloxi, i-propiloxi, n-butiloxi, i-butiloxi, t-butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, incluidos sus isómeros. Tal como se emplea aquí, "alcoxi inferior" indica un resto $-O$ -alquilo, en el que alquilo es

“alquilo inferior” ya definido anteriormente. Tal como se emplea aquí, “alcoxi C₁₋₁₀” indica un resto -O-alquilo, en el que alquilo es alquilo C₁₋₁₀.

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

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

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

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

Los términos “alquilsulfonilamino” y “arilsulfonilamino” se emplean aquí para indicar un resto de la fórmula -NR'S(=O)₂R, en la que R es alquilo y arilo, respectivamente, R' es hidrógeno o alquilo C₁₋₃ y alquilo y arilo tienen los significados aquí definidos.

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

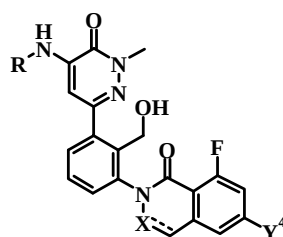
El término “carboxi-alquilo” se emplea aquí para indicar un resto alquilo, en el que un átomo de hidrógeno se ha reemplazado por un carboxilo, dando por supuesto que el punto de unión del resto heteroalquilo se halla en un átomo de carbono. El término “carboxi” o “carboxilo” indica un resto -CO₂H.

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

El término “arilo” indica un sistema de anillo carbocíclico aromático monovalente, mono- o bicíclico, que contiene de 6 a 10 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos de restos arilo incluyen al fenilo y al naftilo.

El término “heterociclilo”, “heterocicloalquilo” o “heterociclo” se emplea aquí para indicar un resto cíclico saturado monovalente, que contiene uno o más anillos, con preferencia uno o dos anillos, incluidos los sistemas de anillo espirocíclicos, que contiene de tres a ocho átomos por anillos, e incorpora uno o más heteroátomos al anillo (elegidos entre N, O y S(O)₀₋₂), y que puede estar opcionalmente sustituido con independencia por uno o más, con preferencia por uno o dos sustituyentes elegidos entre hidroxilo, oxo, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, alquiltio, halógeno, haloalquilo inferior, hidroxialquilo, nitro, alcoxycarbonilo, amino, alquilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, y las formas iónicas de los mismos, a menos que se indique otra cosa. Los ejemplos de restos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a: morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, azetidínilo, pirrolidinilo, hexahidroazepínilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, isoxazolidinilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, quinuclidinilo e imidazolinilo y las formas iónicas de los mismos. Los ejemplos pueden ser también bicíclicos, por ejemplo, 3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano, 2,5-diaza-biciclo[2.2.2]octano u octahidro-pirazino[2,1-c][1,4]oxazina.

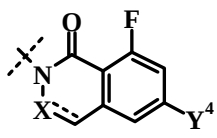
En la presente solicitud se describen derivados de la 6-(2-hidroximetil-fenil)-2-metil-2H-piridazin-3-ona que se ajustan a la fórmula genérica I, cuyas variables tienen los significados definidos antes:



I

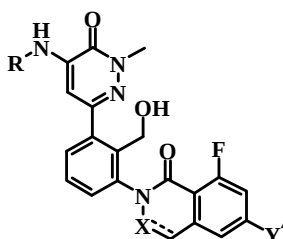
La frase "tiene el significado definido antes" indica la definición más amplia de cada grupo que se indica en el resumen de la invención, en la descripción detallada de la invención o en la reivindicación más amplia. En todos los demás aspectos, variantes y formas de ejecución que se indican a continuación,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

Los compuestos de la fórmula general I inhiben la tirosina-quinasa de Bruton (Btk). La activación de la Btk por quinasas situadas en una posición anterior (upstream) se traduce en la activación de la fosfolipasa Cγ, que, a su vez, estimula la liberación de los mediadores pro-inflamatorios. Los compuestos de la fórmula general I, que incorporan cadenas laterales en forma de sistema cíclicos



desplegan una actividad inhibidora inesperadamente intensa, si se compara con los análogos que carecen de dichas cadenas laterales. Es notable que los sustituyentes fluor en las cadenas laterales produzcan un aumento inesperado, aproximadamente de 50-100 veces, de la potencia en la sangre humana total. Además, la cadena lateral fluorada proporciona un aumento de la potencia, al tiempo que, en combinación con el núcleo de piridazinona de las moléculas, dichas moléculas tengan un perfil de seguridad inesperadamente mejor, si se compara con el que tienen los núcleos de piridinona. De modo específico, las moléculas con núcleo de piridazinona no sufren niveles inaceptables de enlace covalente, debidos a los metabolitos reactivos durante el metabolismo. Los compuestos de la fórmula I son útiles para el tratamiento de la artritis y otras enfermedades inflamatorias o autoinmunes. Los compuestos de la fórmula I son, pues, útiles para el tratamiento de la artritis. Los compuestos de la fórmula I son útiles para inhibir la Btk en las células y para modular el desarrollo de las células B. La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la fórmula I mezclados con vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I,



I

en la que:

es un doble enlace;

X es N;

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

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

R² es -C(=O), -C(=O)O, -C(=O)NR², -NHC(=O)O, -C(R²)₂, -O, -S, -C(=NH)NR² o -S(=O)₂;

cada R² es con independencia H o alquilo inferior;

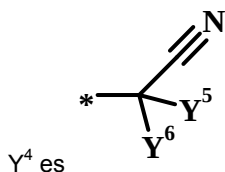
R³ es H o R⁴;

- R^4 es alquilo inferior, haloalquilo inferior, alcoxi inferior, amino, (alquilo inferior)-amino, cicloalquil-amino, di(alquilo inferior)-amino, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterociclo-alquilo, heterocicloalquil-alquilo, cicloalquil-bicíclico, heterocicloalquilo bicíclico, espirocicloalquilo, espiroheterocicloalquilo, o espiroheterocicloalquilo bicíclico, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, halógeno, (alquilo inferior)-amino, di(alquilo inferior)-amino, hidroxil, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior, alcanoilo inferior, halógeno, nitro, amino, amido, acilo, ciano, oxo, sulfonilo, alquilsulfonilo inferior, guanidino, hidroxil-amino, carboksi, carbamoilo, carbamato, haloalcoxi inferior, heterocicloalquilo o haloalquilo inferior; dos grupos alquilo inferior juntos pueden formar un anillo;
- Y^4 es Y^{4a} , Y^{4b} , Y^{4c} o Y^{4d} ,
 Y^{4a} es H o halógeno;
 Y^{4b} es alquilo inferior, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por haloalquilo inferior, halógeno, hidroxil, amino, ciano y alcoxi inferior;
 Y^{4c} es cicloalquilo inferior, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, haloalquilo inferior, halógeno, hidroxil, amino, ciano y alcoxi inferior; y
 Y^{4d} es amino, opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, alcoxi alquilo inferior o hidroxialquilo inferior; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- Se da por supuesto además de cualquier forma de ejecución relativa a un resto específico R, X y Y^4 aquí descrito, puede combinarse con cualquier otra forma de ejecución de otro resto R, X y Y^4 aquí descrito.
- La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que  es un doble enlace; y X es N.
- Se describe también un compuesto de la fórmula I, en la que  es un enlace sencillo; y X es CH₂.
- Se describe también un compuesto de la fórmula I, en la que  es un doble enlace; y X es CH.
- La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que  es un doble enlace; X es N; y R es $-R^1-R^3$.
- La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que  es un doble enlace; X es N; R es $-R^1-R^3$; y R^1 es piridilo.
- La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que  es un doble enlace; X es N; y R es $-R^1-R^2-R^3$.
- La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que  es un doble enlace; X es N; R es $-R^1-R^2-R^3$; y R^1 es piridilo.
- La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que  es un doble enlace; X es N; R es $-R^1-R^3$; R^1 es piridilo y R^3 es R^4 .
- La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que  es un doble enlace; X es N; R es $-R^1-R^2-R^3$; R^1 es piridilo y R^3 es R^4 .
- La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que  es un doble enlace; X es N; R es $-R^1-R^3$; R^1 es piridilo, R^3 es R^4 e Y es Y^{4b} .
- La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que  es un doble enlace; X es N; R es $-R^1-R^2-R^3$; R^1 es piridilo, R^3 es R^4 e Y es Y^{4b} .
- La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que  es un doble enlace; X es N; R es $-R^1-R^2-R^3$; R^1 es piridilo, R^2 es $-C(=O)$, $-C(R^2)_2$, $-O-$, $-S-$, $-S(=O)_2$, R^3 es R^4 e Y es Y^{4b} .
- La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que  es un doble enlace; X es N; R es $-R^1-R^2-R^3$; R^1 es piridilo, R^2 es $-C(=O)$, R^3 es R^4 e Y es Y^{4b} .
- La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que  es un doble enlace; X es N; R es $-R^1-R^3$; R^1 es piridilo, R^3 es R^4 e Y^{4b} es tert-butilo.
- La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que  es un doble enlace; X es N; R es $-R^1-R^2-R^3$; R^1 es piridilo, R^3 es R^4 e Y^{4b} es tert-butilo.
- La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que  es un doble enlace; X es N; R es $-R^1-R^2-R^3$; R^1 es piridilo; R^3 es R^4 ; y R^2 es $-S(=O)_2$, dicho R^4 es alquilo inferior.
- La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que  es un doble enlace; X es N; R es $-R^1-R^2-R^3$; R^1 es piridilo; R^2 es $-C(CH_3)_2$; R^3 es R^4 ; y R^4 es (alquilo inferior)-amino, di(alquilo inferior)-amino, o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que $\text{---}\text{N}\text{---}$ es un doble enlace; X es N; R es $\text{---R}^1\text{---R}^2\text{---R}^3$; R¹ es fenilo o piridilo; R² es ---C(=O)--- ; R³ es R⁴; y R⁴ es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior.

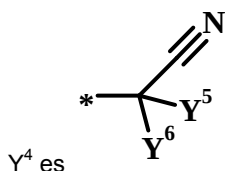
5 La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que $\text{---}\text{N}\text{---}$ es un doble enlace; X es N; e Y⁴ es tert-butilo.

Se describe también un compuesto de la fórmula I, en la que $\text{---}\text{N}\text{---}$ es un enlace sencillo; X es CH₂; e



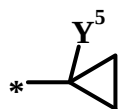
en el que Y⁵ e Y⁶ son con independencia H, alquilo inferior, o haloalquilo inferior.

10 Se describe también un compuesto de la fórmula I, en la que $\text{---}\text{N}\text{---}$ es un doble enlace; X es CH; e



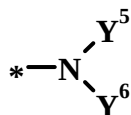
en el que Y⁵ y Y⁶ son con independencia H, alquilo inferior, o haloalquilo inferior.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que $\text{---}\text{N}\text{---}$ es un doble enlace; X es N; e Y⁴ es



15 en el que Y⁵ es H, halógeno, alquilo inferior o haloalquilo inferior.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que $\text{---}\text{N}\text{---}$ es un doble enlace; X es N; e Y⁴ es



en el que Y⁵ y Y⁶ son con independencia H o alquilo inferior.

20 La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que $\text{---}\text{N}\text{---}$ es un doble enlace; X es N; Y⁴ es tert-butilo; R es $\text{---R}^1\text{---R}^3$; R¹ es piridilo o pirazolopirazina; R³ es R⁴; y R⁴ es alquilo inferior, heterocicloalquilo o alquil-heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos.

25 La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que $\text{---}\text{N}\text{---}$ es un doble enlace; X es N; Y⁴ es tert-butilo; R es $\text{---R}^1\text{---R}^2\text{---R}^3$; R¹ es piridilo; R² es $\text{---C(CH}_3)_2\text{---}$; R³ es R⁴; y R⁴ es (alquilo inferior)-amino, di(alquilo inferior)-amino, o heterocicloalquilo opcionalmente sustituidos por uno o más alquilo inferior.

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que $\text{---}\text{N}\text{---}$ es un doble enlace; X es N; Y⁴ es tert-butilo; R es $\text{---R}^1\text{---R}^2\text{---R}^3$; R¹ es piridilo; R² es ---C(=O)--- ; R³ es R⁴; y R⁴ es heterocicloalquilo o espiroheterocicloalquilo bicíclico opcionalmente sustituidos.

30 La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que $\text{---}\text{N}\text{---}$ es un doble enlace; X es N; Y⁴ es tert-butilo; R es $\text{---R}^1\text{---R}^2\text{---R}^3$; R¹ es piridilo; R² es ---C(=O)--- ; R³ es R⁴; y R⁴ es morfolina o piperazina opcionalmente sustituidas.

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

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

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

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

6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(8-metil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-piridin-2-il-amino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;

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

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

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

6-tert-butil-2-(3-{5-[5-(1R,5S)-5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona;

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

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

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

2-(3-[5-[5-(2-azetidín-1-il-1,1-dimetil-etoxi)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-2-hidroxi-metil-fenil)-6-tert-butil-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona;

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

2-[8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il]-2-metil-propio-nitrilo (compuesto de referencia);

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

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

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

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

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

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

6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(6-metil-2,6-diaza-espiro[3.3]hept-2-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6-tert-butil-2-{3-[5-(5-ciclobutilaminometil-pirazín-2-il-amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-2-hidroxi-metil-fenil}-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona;

6-tert-butil-2-(3-{5-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-pirazin-2-il-amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-2-hidroxi-metil-fenil)-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona;

6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroxi-metil-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-pirazin-2-il-amino]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;

6-tert-butil-2-(3-{5-[5-(2-dimetilamino-1,1-dimetil-etoxi)-pirazin-2-il-amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-2-hidroxi-metil-fenil)-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona;

6-tert-butil-2-(3-{5-[6-(2-dimetilamino-1,1-dimetil-etoxi)-piridazin-3-il-amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-2-hidroxi-metil-fenil)-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona;

6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroxi-metil-3-{1-metil-5-[6-(1-metil-piperidin-4-il)-piridazin-3-il-amino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;

6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroxi-metil-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-il-metil)-piridin-2-il-amino]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;

6-tert-butil-8-fluor-2-[2-hidroxi-metil-3-(5-{5-[(2-metoxi-etil-amino)-metil]-piridin-2-il-amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-fenil]-2H-ftalazin-1-ona;

6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroxi-metil-3-{1-metil-5-[5-((1S,4S)-5-metil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il-metil)-piridin-2-il-amino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;

6-tert-butil-8-fluor-2-{2-hidroxi-metil-3-[5-(5-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil)-piridin-2-il-amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;

6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroxi-metil-3-{1-metil-5-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridazin-3-il-amino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;

6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroxi-metil-3-{1-metil-5-[6-((1S,4S)-5-metil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-piridazin-3-il-amino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;

2-(3-{5-[5-(azetidina-1-carbonil)-piridin-2-il-amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-2-hidroxi-metil-fenil)-6-tert-butil-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona;

6-tert-butil-2-(3-{5-[5-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolina-4-carbonil)-piridin-2-il-amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-2-hidroxi-metil-fenil)-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona;

6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroxi-metil-3-{1-metil-5-[5-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano-6-carbonil)-piridin-2-il-amino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;

6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroxi-metil-3-{1-metil-5-[5-(6-metil-2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carbonil)-piridin-2-il-amino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;

6-{6-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-il-amino]-N-(2-dimetilamino-etil)-nicotinamida;

6-{6-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-il-amino]-N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-nicotinamida;

1-(6-[6-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-il-amino]-piridina-3-carbonil)-azetidina-3-carbonitrilo;

6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroxi-metil-3-{5-[5-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-piridin-2-il-amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;

6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroxi-metil-3-{5-[5-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-piridin-2-il-amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;

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

6-tert-butil-2-(3-{5-[5-((S)-1,2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-il-amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-2-hidroxi-metil-fenil)-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona;

2-{3-[5-(5-azetidin-1-il-metil-1-metil-1H-pirazol-3-il-amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-2-hidroxi-metil-fenil}-6-tert-butil-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona;

6-tert-butil-8-fluor-2-{2-hidroxi-metil-3-[1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il-amino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;

6-tert-butil-8-fluor-2-{2-hidroxi-metil-3-[1-metil-5-(5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il-amino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;

6-tert-butil-8-fluor-2-{3-[5-(1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-il-amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-2-hidroxi-metil-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;

6-tert-butil-8-fluor-2-{2-hidroxi-metil-3-[5-(1'-metanosulfonil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-il-amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;

2-{3-[5-(1'-acetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bi-piridinil-6-il-amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-2-hidroxi-metil-fenil}-6-tert-butil-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona;

6-tert-butil-8-fluor-2-{2-hidroxi-metil-3-[5-(4-hidroxi-4-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-il-amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;

6-tert-butil-8-fluor-2-{2-hidroxi-metil-3-[5-(4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-il-amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;

6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroxi-metil-3-{1-metil-5-[5-((1R,5S)-3-metil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-piridin-2-il-amino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;

6-tert-butil-8-fluor-2-{2-hidroxi-metil-3-[1-metil-5-(1'-metil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-il-amino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;

6-tert-butil-2-(3-{5-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-2-hidroxi-metil-fenil)-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona;
 6-tert-butil-2-(3-{5-[5-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-2-il-amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-2-hidroxi-metil-fenil)-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona;
 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{5-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;
 2-(8-fluor-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(1'-metil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-iso-quinolin-6-il)-2-metil-propionitrilo (compuesto de referencia);
 2-(2-{3-[5-(5-azetidin-1-ilmetil-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-2-hidroximetil-fenil)-8-fluor-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-metil-propionitrilo (compuesto de referencia);
 2-[2-(3-{5-[5-(2-azetidin-1-il-1,1-dimetil-etoxi)-piridin-2-il-amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-2-hidroxi-metil-fenil)-8-fluor-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-metil-propionitrilo (compuesto de referencia);
 2-(8-fluor-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-metil-propionitrilo;
 6-(6-{3-[6-(ciano-dimetil-metil)-8-fluor-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il]-2-hidroximetil-fenil)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino)-N,N-dimetil-nicotinamida(compuesto de referencia);
 2-[8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-[1-metil-5-[5-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-metil-propionitrilo;
 2-[8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-[1-metil-5-[5-((S)-1-metil-pirrolidin-3-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-metil-propionitrilo (compuesto de referencia);
 2-[2-(3-{5-[5-(2-azetidin-1-il-1,1-dimetil-etoxi)-piridin-2-il-amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-2-hidroxi-metil-fenil)-8-fluor-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-2-metil-propionitrilo (compuesto de referencia);
 2-(8-fluor-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-metil-propionitrilo (compuesto de referencia);
 6-tert-butil-8-fluor-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(1'-oxetan-3-il-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil)-2H-ftalazin-1-ona (compuesto de referencia);
 2-(8-fluor-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(1'-oxetan-3-il-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-iso-quinolin-6-il)-2-metil-propionitrilo (compuesto de referencia);
 6-tert-butil-2-{3-[5-(5-etil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-2-hidroximetil-fenil)-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona;
 2-(2-{3-[5-(5-etil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-2-hidroxi-metil-fenil)-8-fluor-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-metil-propionitrilo (compuesto de referencia);
 6-tert-butil-2-[3-(5-{5-[(1S,4S)-1-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]-hept-2-il)metil]-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-2-hidroximetil-fenil)-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona;
 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{5-[5-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;
 4-(6-{6-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino)-piridin-3-il)-piperazina-1-carboxilato de etilo;
 8-fluor-6-(2-fluor-1,1-dimetil-etil)-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto de referencia);
 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-((1S,4S)-5-metil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-pirazin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;
 2-[8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-[1-metil-5-[5-((R)-1-metil-pirrolidin-3-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-metil-propionitrilo; compuesto de referencia y
 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-6-oxo-5-[1'-(2,2,2-trifluor-etil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-ilamino]-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona.

La solicitud proporciona un compuesto descrito previamente, para el uso como sustancia terapéuticamente activa.

- 5 La solicitud proporciona un método para tratar un estado patológico inflamatorio y/o autoinmune que consiste en administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto inhibidor de la Btk de la fórmula I.

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

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

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

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

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

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

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

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

La solicitud proporciona un uso del compuesto descrito previamente para el tratamiento de un estado patológico inflamatorio y/o autoinmune.

15 La solicitud proporciona un uso del compuesto descrito previamente para el tratamiento de la artritis reumatoide.

La solicitud proporciona un uso del compuesto descrito previamente para el tratamiento del asma.

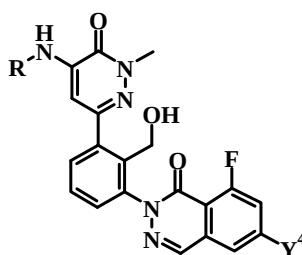
20 La solicitud proporciona un compuesto descrito previamente para el tratamiento de un estado patológico inflamatorio y/o autoinmune.

La solicitud proporciona un compuesto descrito previamente para el uso en el tratamiento de la artritis reumatoide.

25 La solicitud proporciona un compuesto descrito previamente para el uso en el tratamiento del asma.

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

La solicitud proporciona un compuesto de la fórmula I'



30 en la que:
R es H, -R¹, -R¹-R²-R³, -R¹-R³, o -R²-R³;
R¹ es arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o heterocicloalquilo, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno o
más alquilo inferior, hidroxilo, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro, amino, amido, ciano, oxo o
haloalquilo inferior;
35 R² es -C(=O), -C(=O)O, -C(=O)NR², -NHC(=O)O, -C(R²)₂, -O, -C(=NH)NR² o -S(=O)₂;
cada R² es con independencia H o alquilo inferior;
R³ es H o R⁴;
R⁴ es alquilo inferior, haloalquilo inferior, alcoxi inferior, amino, (alquilo inferior)-amino, di(alquilo inferior)-amino, arilo,
40 arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloal-
quil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquilo, cicloalquilo bicíclico, hetero-
cicloalquilo bicíclico, espirocicloalquilo, o espiroheterocicloalquilo, cada uno de ellos está opcionalmente sus-
tituido por uno o más alquilo inferior, halógeno, (alquilo inferior)-amino, di(alquilo inferior)-amino, hidroxilo, hi-
droxialquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro, amino, amido, acilo, ciano, oxo, guanidino, hidroxil-amino,
45 carboxi, carbamoilo, carbamato, haloalcoxi inferior, o haloalquilo inferior; dos grupos alquilo inferior juntos
pueden formar un anillo;
Y⁴ es Y^{4a}, Y^{4b}, Y^{4c}, o Y^{4d};
Y^{4a} es H o halógeno;
Y^{4b} es alquilo inferior, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por
haloalquilo inferior, halógeno, hidroxilo, amino, ciano y alcoxi inferior;
50 Y^{4c} es cicloalquilo inferior, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por
alquilo inferior, haloalquilo inferior, halógeno, hidroxilo, amino, ciano y alcoxi inferior; y
Y^{4d} es amino, opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, alcoxi alquilo inferior o hidroxialquilo inferior;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una variante de la fórmula I', Y^4 es tert-butilo, dimetil-amino, ciclopropilo o isopropilo.

5 En una variante de la fórmula I', Y^4 es tert-butilo.

En una variante de la fórmula I', Y^4 es dimetil-amino.

En una variante de la fórmula I', Y^4 es ciclopropilo.

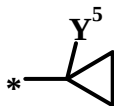
10 En una variante de la fórmula I', Y^4 es isopropilo.

En una variante de la fórmula I', R es $-R^1-R^3$; R^1 es piridilo; R^3 es R^4 ; y R^4 es heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido por alquilo inferior.

15 En una variante de la fórmula I', R es $-R^1-R^2-R^3$; R^1 es piridilo; R^2 es $-C(CH_3)_2$; R^3 es R^4 ; y R^4 es (alquilo inferior)-amino, di(alquilo inferior)-amino o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior.

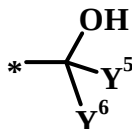
20 En una variante de la fórmula I', R es $-R^1-R^2-R^3$; R^1 es fenilo o piridilo; R^2 es $-C(=O)$; R^3 es R^4 ; y R^4 es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituidas por uno o más alquilo inferior.

En una variante de la fórmula I', R^1 es piridilo; R^3 es R^4 ; y R^4 es $-S(=O)_2R^4$, en el que R^4 es alquilo inferior.



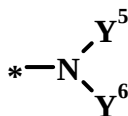
25 En una variante de la fórmula I', Y^4 es en el que, Y^5 es H, halógeno, alquilo inferior o haloalquilo inferior.

En una variante de la fórmula I', Y^4 es



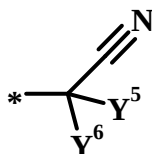
30 en el que Y^5 y Y^6 son con independencia H, alquilo inferior o haloalquilo inferior.

En una variante de la fórmula I', Y^4 es



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

35 En una variante de la fórmula I', Y^4 es



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

En una variante de la fórmula I', Y^4 es tert-butilo; R es $-R^1-R^3$; R^1 es piridilo; R^3 es R^4 ; y R^4 es $-S(=O)_2R^4$, dicho R^4 es alquilo inferior.

40 En una variante de la fórmula I', Y^4 es tert-butilo; R es $-R^1-R^2-R^3$; R^1 es piridilo; R^2 es $-C(CH_3)_2$; R^3 es R^4 ; y R^4 es (alquilo inferior)-amino, di(alquilo inferior)-amino o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior.

45 En una variante de la fórmula I', Y^4 es tert-butilo; R es $-R^1-R^2-R^3$; R^1 es piridilo; R^2 es $-C(=O)$; R^3 es R^4 ; y R^4 es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior.

En una variante de la fórmula I', Y⁴ es tert-butilo; R es -R¹-R³; R¹ es piridilo; R³ es R⁴; y R⁴ es heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido por alquilo inferior.

5 La solicitud proporciona los compuestos de la fórmula I' elegidos entre el grupo formado por:

6-tert-butil-2-(3-{5-[5-(1-etilamino-1-metil-etil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona;
 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;
 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-[5-(5-metano-sulfonil-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;
 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{5-[5-(3-metoxi-azetidin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;
 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(8-metil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;
 6-tert-butil-2-(3-{5-[5-(2-dimetilamino-1,1-dimetil-etoxi)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona;
 2-{3-[5-(5-azetidin-1-ilmetil-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-2-hidroximetil-fenil}-6-tert-butil-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona;
 6-tert-butil-2-{3-[5-(5-dimetilaminometil-piridin-2-il-amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-2-hidroximetil-fenil}-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona;
 6-tert-butil-2-(3-{5-[(1R,5S)-5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]-oct-8-il)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona;
 6-{6-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino}-N,N-dimetil-nicotinamida; y
 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-[1-metil-6-oxo-5-(5-trifluormetil-pirazin-2-ilamino)-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil)-2H-ftalazin-1-ona.

10 La solicitud proporciona un método para tratar un estado patológico inflamatorio y/o autoinmune que consiste en administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto inhibidor de la Btk de la fórmula I'.

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

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

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

20 La solicitud proporciona un método para inhibir la actividad de la Btk que consiste en administrar el compuesto inhibidor de la Btk de la fórmula I', dicho compuesto inhibidor de la Btk posee un valor IC₅₀ de 50 micromolar o inferior en el ensayo bioquímico "in vitro" de la actividad de la Btk.

25 En una variante del método anterior, el compuesto inhibidor de la Btk posee un valor IC₅₀ de 100 nanomolar o inferior en el ensayo bioquímico "in vitro" de la actividad de la Btk.

En una variante del método anterior, el compuesto inhibidor de la Btk posee un valor IC₅₀ de 10 nanomolar o inferior en el ensayo bioquímico "in vitro" de la actividad de la Btk.

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

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

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

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

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

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

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

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

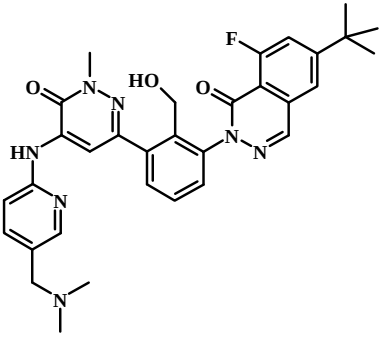
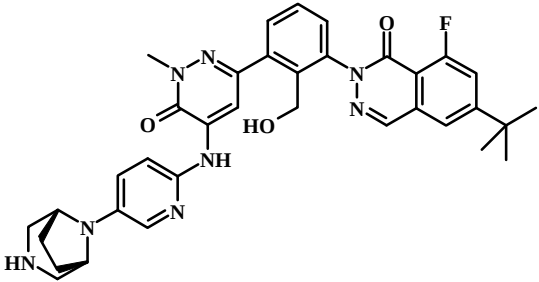
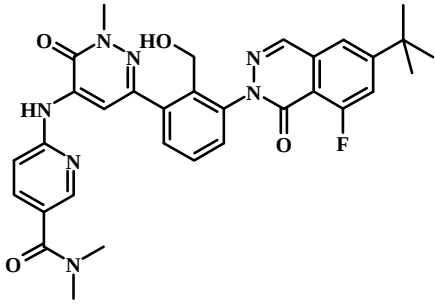
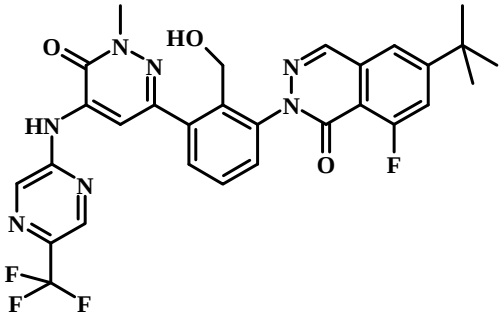
15 En general, en esta aplicación se emplea la nomenclatura basada en el programa AUTONOM™ v. 4.0, un sistema computerizado del Instituto Beilstein para la generación de la nomenclatura sistemática de la IUPAC. Si surgiera una discrepancia entre la estructura representada y el nombre atribuido a la misma,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

20 En la tabla I se recogen ejemplos de compuestos de piridazinona que se ajustan a la fórmula general I:

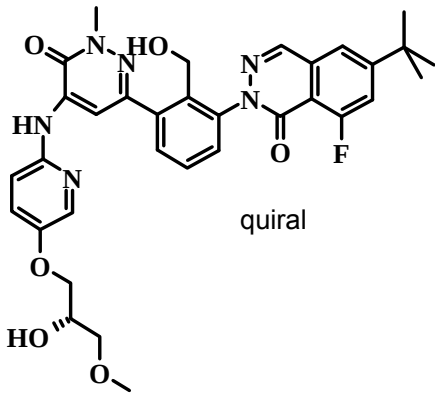
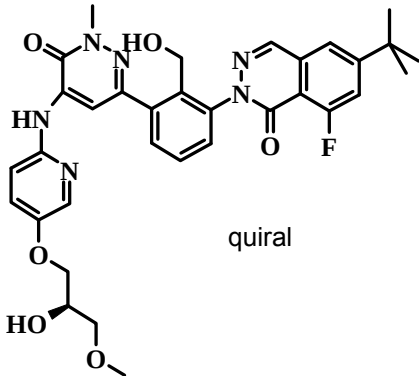
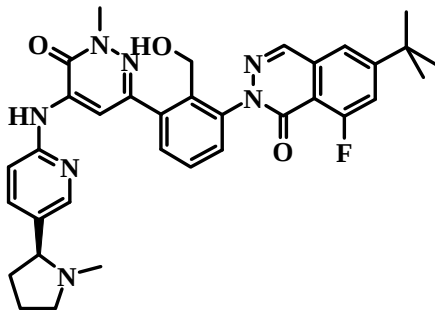
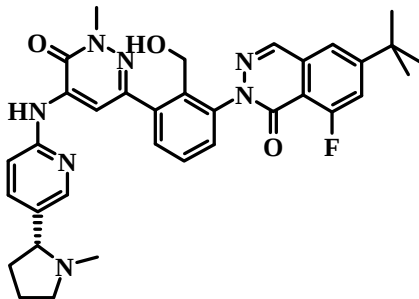
Tabla I

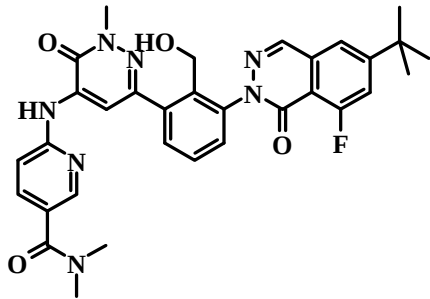
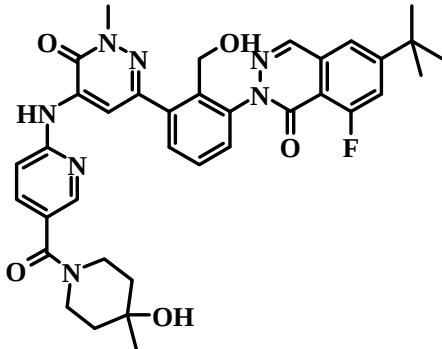
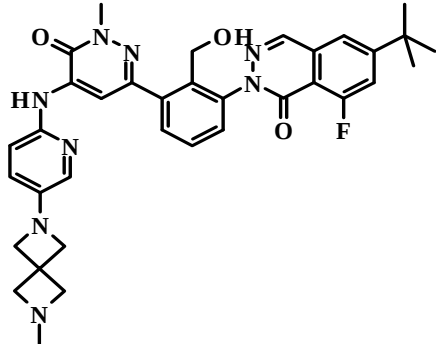
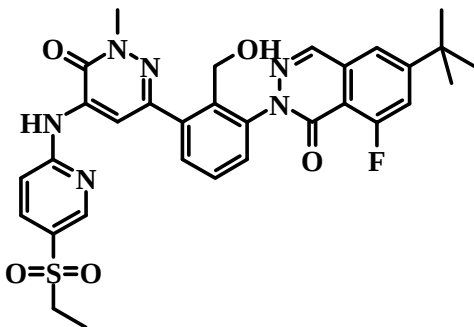
compuesto	nomenclatura	estructura
I-1	6-tert-butil-2-(3-{5-[5-(1-etilamino-1-metil-etil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona	
I-2	6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona	
I-3	6-tert-butil-8-fluor-2-{2-hidroximetil-3-[5-(5-metanosulfonil-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]-fenil}-2H-ftalazin-1-ona	

I-4	6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroxi-metil-3-{5-[5-(3-metoksi-azetidin-1-ilmetil)-piridin-2-il-amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona	
I-5	6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroxi-metil-3-{1-metil-5-[5-(8-metil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-piridin-2-il-amino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona	
I-6	6-tert-butil-2-(3-{5-[5-(2-dimetilamino-1,1-dimetil-etoxi)-piridin-2-il-amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-2-hidroxi-metil-fenil)-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona	
I-7	2-{3-[5-(5-azetidin-1-ilmetil-piridin-2-il-amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-2-hidroxi-metil-fenil}-6-tert-butil-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona	

I-8	6-tert-butil-2-{3-[5-(5-dimetilaminometil-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]-2-hidroksimetil-fenil}-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona	
I-9	6-tert-butil-2-(3-{5-[(1R,5S)-5-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]oct-8-il)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il}-2-hidroksimetil-fenil)-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona	
I-10	6-{6-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroksimetil-fenil]-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino}-N,N-dimetil-nicotinamida	
I-11	6-tert-butil-8-fluor-2-{2-hidroksimetil-3-[1-metil-6-oxo-5-(5-tri-fluormetil-pirazin-2-il-amino)-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil}-2H-ftalazin-1-ona	

I-12	6-tert-butil-8-fluor-2-(3-{5-[5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etoxi)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-2H-ftalazin-1-ona	
I-13	2-(3-{5-[5-(2-azetidin-1-il-1,1-dimetil-etoxi)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-6-tert-butil-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona	
I-14	6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{5-[5-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-piridin-2-il-amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona	
I-15	2-[8-fluor-2-(2-hidroxi-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il]-2-metil-propionitrilo	

I-16	6-tert-butil-8-fluor-2-(3-{5-[5-((S)-2-hidroxi-3-metoksi-propoxi)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridazin-3-il}-2-hidroxi-metil-fenil)-2H-ftalazin-1-ona	 quiral
I-17	6-tert-butil-8-fluor-2-(3-{5-[5-((R)-2-hidroxi-3-metoksi-propoxi)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridazin-3-il}-2-hidroxi-metil-fenil)-2H-ftalazin-1-ona	 quiral
I-18	6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroxi-metil-3-{1-metil-5-[5-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona	
I-19	6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroxi-metil-3-{1-metil-5-[5-((R)-1-metil-pirrolidin-2-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona	

I-20	6-{6-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino}-N,N-dimetil-nicotinamida	
I-21	6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{5-[5-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona	
I-22	6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(6-metil-2,6-diaza-espiro[3.3]hept-2-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona	
I-23	6-tert-butil-2-{3-[5-(5-etanosulfonil-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-2-hidroximetil-fenil}-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona	

I-24	6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-6-oxo-5-[5-(propano-2-sulfonil)-piridin-2-ilamino]-1,6-dihidropiridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona	
I-25	6-tert-butil-8-fluor-2-(3-{5-[5-(2-hidroxi-etilsulfanil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-2H-ftalazin-1-ona	
I-26	6-tert-butil-8-fluor-2-(3-{5-[5-(2-hidroxi-etanosulfonil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-2H-ftalazin-1-ona	
I-27	6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{5-[5-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona	ClH

I-28	6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(1-metil-pirrolidin-3-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona	
I-29	6-tert-butil-8-fluor-2-{2-hidroximetil-3-[5-(1'-isopropil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']-bipiridinil-6-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil}-2H-ftalazin-1-ona	
I-30	6-tert-butil-2-{3-[5-(1'-etil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']-bipiridinil-6-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-2-hidroximetil-fenil}-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona	
I-31	6-tert-butil-2-{3-[5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-2-hidroximetil-fenil}-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona	

I-32	6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-((S)-1-metil-pirrolidin-3-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona	
I-33	6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-((R)-1-metil-pirrolidin-3-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona	
I-34	6-tert-butil-8-fluor-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(4-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil}-2H-ftalazin-1-ona	
I-35	6-tert-butil-2-{3-[5-(5-ciclobutilaminometil-pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridazin-3-il]-2-hidroximetil-fenil}-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona	

I-36	6-tert-butil-2-(3-{5-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-pirazin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-2-hidroksimetil-fenil)-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona	
I-37	6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroksimetil-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-pirazin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona	
I-38	6-tert-butil-2-(3-{5-[5-(2-dimetilamino-1,1-dimetil-etoxi)-pirazin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-2-hidroksimetil-fenil)-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona	
I-39	6-tert-butil-2-(3-{5-[6-(2-dimetilamino-1,1-dimetil-etoxi)-piridazin-3-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-2-hidroksimetil-fenil)-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona	

I-40	6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroksimetil-3-{1-metil-5-[6-(1-metil-piperidin-4-il)-piridazin-3-ilamino]-6-oks-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona	
I-41	6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroksimetil-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-6-oks-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona	
I-42	6-tert-butil-8-fluor-2-[2-hidroksimetil-3-(5-{5-[(2-metoksi-etilamino)-metil]-piridin-2-il-amino}-1-metil-6-oks-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-fenil]-2H-ftalazin-1-ona	
I-43	6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroksimetil-3-{1-metil-5-[5-((1S,4S)-5-metil-2,5-diaza-bi-ciclo[2.2.1]hept-2-il-metil)-piridin-2-il-amino]-6-oks-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona	

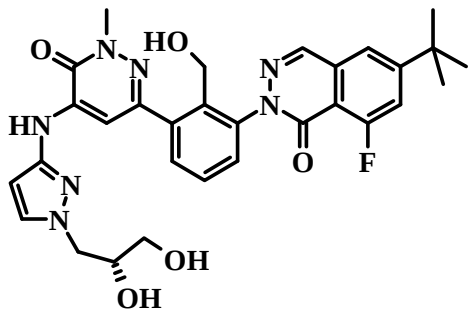
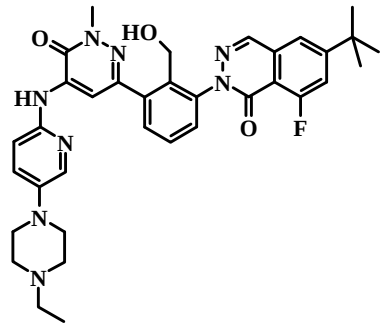
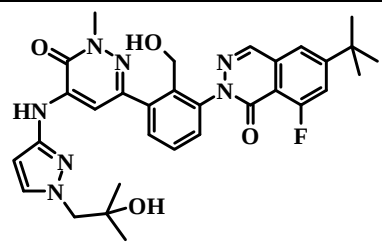
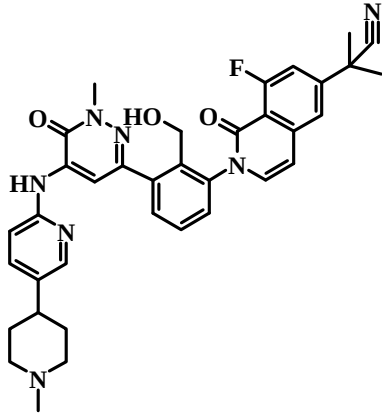
I-44	6-tert-butil-8-fluor-2-{2-hidroxi-metil-3-[5-(5-[(2-metoksi-etil)-metil-amino]-metil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil}-2H-ftalazin-1-ona	
I-45	6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroxi-metil-3-{1-metil-5-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridazin-3-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona	
I-46	6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroxi-metil-3-{1-metil-5-[6-((1S,4S)-5-metil-2,5-diaza-bi-ciclo[2.2.1]hept-2-il)-piridazin-3-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona	
I-47	2-(3-{5-[5-(azetidina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-2-hidroxi-metil-fenil)-6-tert-butil-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona	

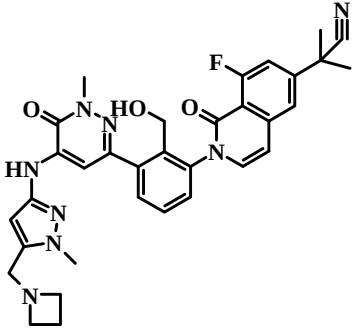
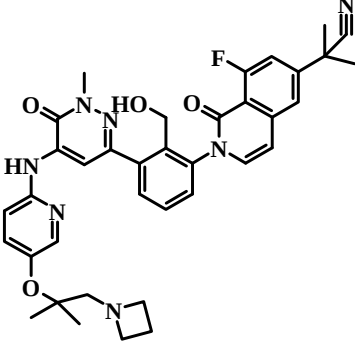
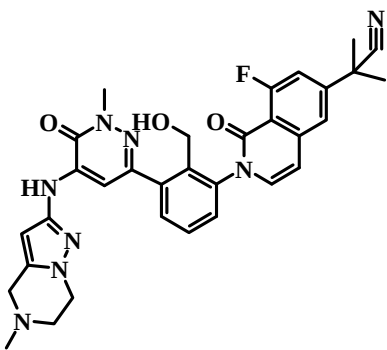
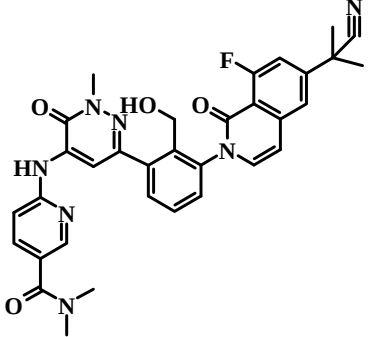
I-48	6-tert-butil-2-(3-{5-[5-(1,1-dioxo-1λ6-tio-morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridazin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona	
I-49	6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano-6-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona	
I-50	6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(6-metil-2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona	
I-51	6-{6-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino}-N-(2-dimetilamino-etil)-nicotinamida	
I-52	6-{6-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino}-N-(2-hidroxietil)-N-metil-nicotinamida	

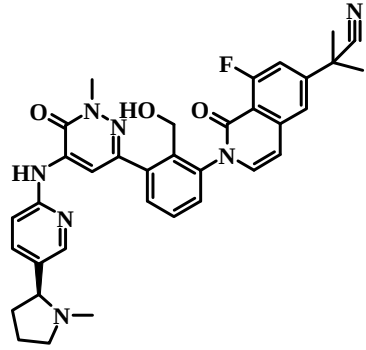
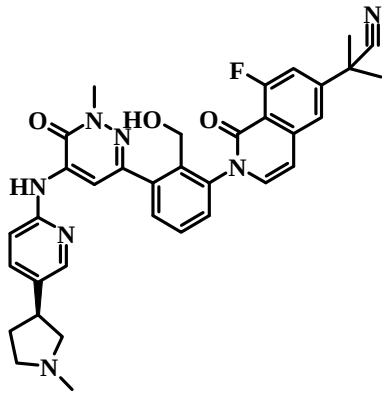
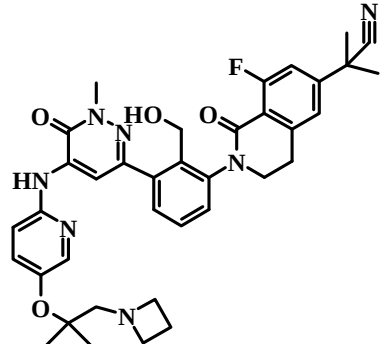
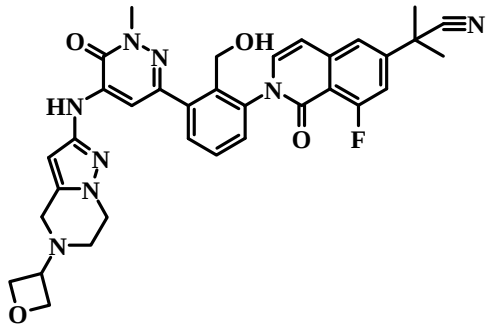
I-53	1-(6-{6-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino}-piridina-3-carbonil)-azetidina-3-carbonitrilo	
I-54	6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroxi-metil-3-{5-[5-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona	
I-55	6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroxi-metil-3-{5-[5-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona	
I-56	6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroxi-metil-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona	
I-57	6-tert-butil-2-(3-{5-[5-((S)-1,2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridazin-3-il}-2-hidroxi-metil-fenil)-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona	

I-58	2-{3-[5-(5-azetidin-1-ilmetil-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridazin-3-il]-2-hidroxi-metil-fenil}-6-tert-butil-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona	
I-59	6-tert-butil-8-fluor-2-{2-hidroxi-metil-3-[1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil}-2H-ftalazin-1-ona	
I-60	6-tert-butil-8-fluor-2-{2-hidroxi-metil-3-[1-metil-5-(5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil}-2H-ftalazin-1-ona	
I-61	6-tert-butil-8-fluor-2-{3-[5-(1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bi-piridinil-6-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-2-hidroxi-metil-fenil}-2H-ftalazin-1-ona	
I-62	6-tert-butil-8-fluor-2-{2-hidroxi-metil-3-[5-(1'-metanosulfonil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bi-piridinil-6-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil}-2H-ftalazin-1-ona	

I-63	2-{3-[5-(1'-acetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-2-hidroximetil-fenil}-6-tert-butil-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona	
I-64	6-tert-butil-8-fluor-2-{2-hidroximetil-3-[5-(4-hidroxi-4-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridazin-3-il]-fenil}-2H-ftalazin-1-ona	
I-65	6-tert-butil-8-fluor-2-{2-hidroximetil-3-[5-(4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil}-2H-ftalazin-1-ona	
I-66	6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-[1-metil-5-[5-((1R,5S)-3-metil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil)-2H-ftalazin-1-ona	
I-67	6-tert-butil-8-fluor-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(1'-metil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil}-2H-ftalazin-1-ona	

I-68	6-tert-butil-2-(3-{5-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona	
I-69	6-tert-butil-2-(3-{5-[5-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridazin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona	
I-70	6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{5-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona	
I-71	2-(8-fluor-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(1'-metil-1',2',3',4',5',6'-hexa-hidro-[3,4']bipiridinil-6-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-metil-propionitrilo (compuesto de referencia)	

I-72	2-(2-{3-[5-(5-azetidin-1-ilmetil-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]-2-hidroximetil-fenil}-8-fluor-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-6-il)-2-metilpropionitrilo (compuesto de referencia)	
I-73	2-[2-(3-{5-[5-(2-azetidin-1-il-1,1-dimetiletoxi)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-8-fluor-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-6-il]-2-metilpropionitrilo (compuesto de referencia)	
I-74	2-(8-fluor-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]-fenil}-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-6-il)-2-metilpropionitrilo (compuesto de referencia)	
I-75	6-(6-{3-[6-(ciano-dimetil-metil)-8-fluor-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il]-2-hidroximetil-fenil}-2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-ilamino)-N,N-dimetilnicotinamida (compuesto de referencia)	

I-76	2-[8-fluor-2-(2-hidroxi-metil-3-{1-metil-5-[5-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-iso-quinolin-6-il]-2-metil-propionitrilo (compuesto de referen- cia)	
I-77	2-[8-fluor-2-(2-hidroxi-metil-3-{1-metil-5-[5-((S)-1-metil-pirrolidin-3-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-iso-quinolin-6-il]-2-metil-propionitrilo (compuesto de referen- cia)	
I-78	2-[2-(3-{5-[5-(2-azetidin-1-il-1,1-di-metil-etoxi)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-8-fluor-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-2-metil-propionitrilo (compuesto de referen- cia)	
I-79	2-(8-fluor-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il]-2-metil-propionitrilo (compuesto de referen- cia)	

I-80	6-tert-butil-8-fluor-2-{2-hidroxi-3-[1-metil-5-(1'-oxetan-3-il-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil}-2H-ftalazin-1-ona	
I-81	2-(8-fluor-2-{2-hidroxi-3-[1-metil-5-(1'-oxetan-3-il-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil}-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-metil-propionitrilo (compuesto de referencia)	
I-82	6-tert-butil-2-{3-[5-(5-etil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-2-hidroxi-3-metil-fenil}-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona	
I-83	2-(2-{3-[5-(5-etil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-2-hidroxi-3-metil-fenil}-8-fluor-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-metil-propionitrilo (compuesto de referencia)	

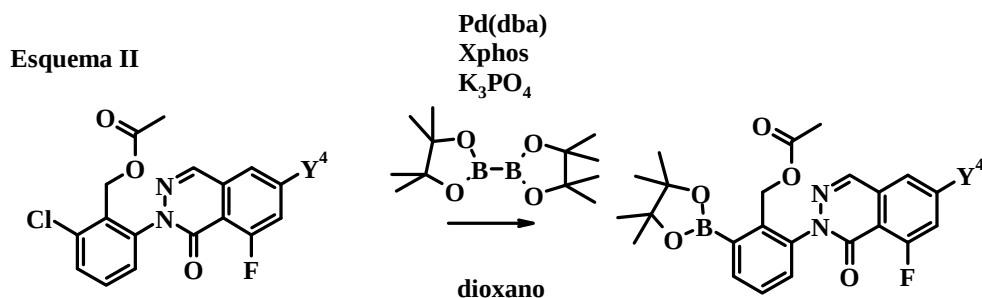
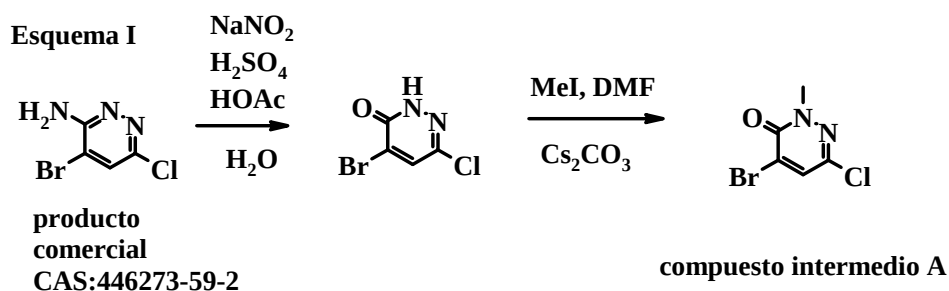
I-84	6-tert-butil-2-[3-(5-{5-[(1S,4S)-1-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)metil]-piridin-2-il-amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-2-hidroximetil-fenil]-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona	
I-85	6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{5-[5-(4-hidrox-4-metil-piperidin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona	
I-86	4-(6-{6-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino}-piridin-3-il)-piperazina-1-carboxilato de etilo	
I-87	8-fluor-6-(2-fluor-1,1-dimetil-etil)-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona (compuesto de referencia)	
I-88	6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-((1S,4S)-5-metil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-pirazin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona	

I-89	2-[8-fluor-2-(2-hidroxi-metil-3-{1-metil-5-[5-((R)-1-metil-pirrolidin-3-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il}-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il]-2-metil-propionitrilo (compuesto de referencia)	
I-90	6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-6-oxo-5-[1'-(2,2,2-trifluor-etil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-ilamino]-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona	

Síntesis**Esquemas generales de síntesis**

Esta solicitud guarda relación con la solicitud de patente U.S. que lleva el número de serie 12/711,312, depositada con fecha 24 de febrero de 2010, cuya descripción se incorpora a la presente en su totalidad como referencia.

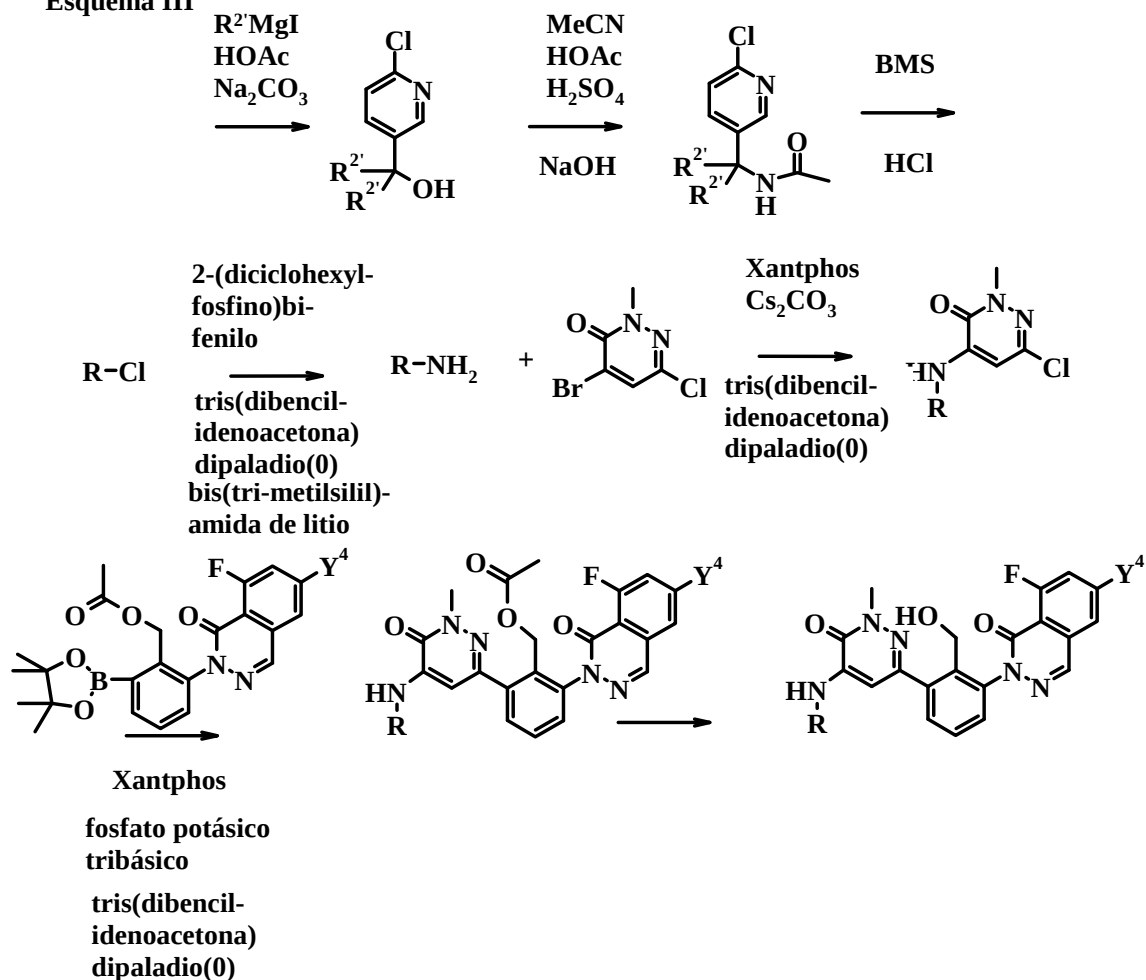
5



- En los que Y^4 puede ser Y^{4a} , Y^{4b} , Y^{4c} o Y^{4d} , Y^{4a} puede ser H o halógeno; Y^{4b} puede ser alquilo inferior, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por haloalquilo inferior, halógeno, hidroxilo, amino, ciano y alcoxi inferior; Y^{4c} puede ser cicloalquilo inferior, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, haloalquilo inferior, halógeno, hidroxilo, amino, ciano y alcoxi inferior; y Y^{4d} puede ser amino, opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, alcoxi alquilo inferior o hidroalquilo inferior.

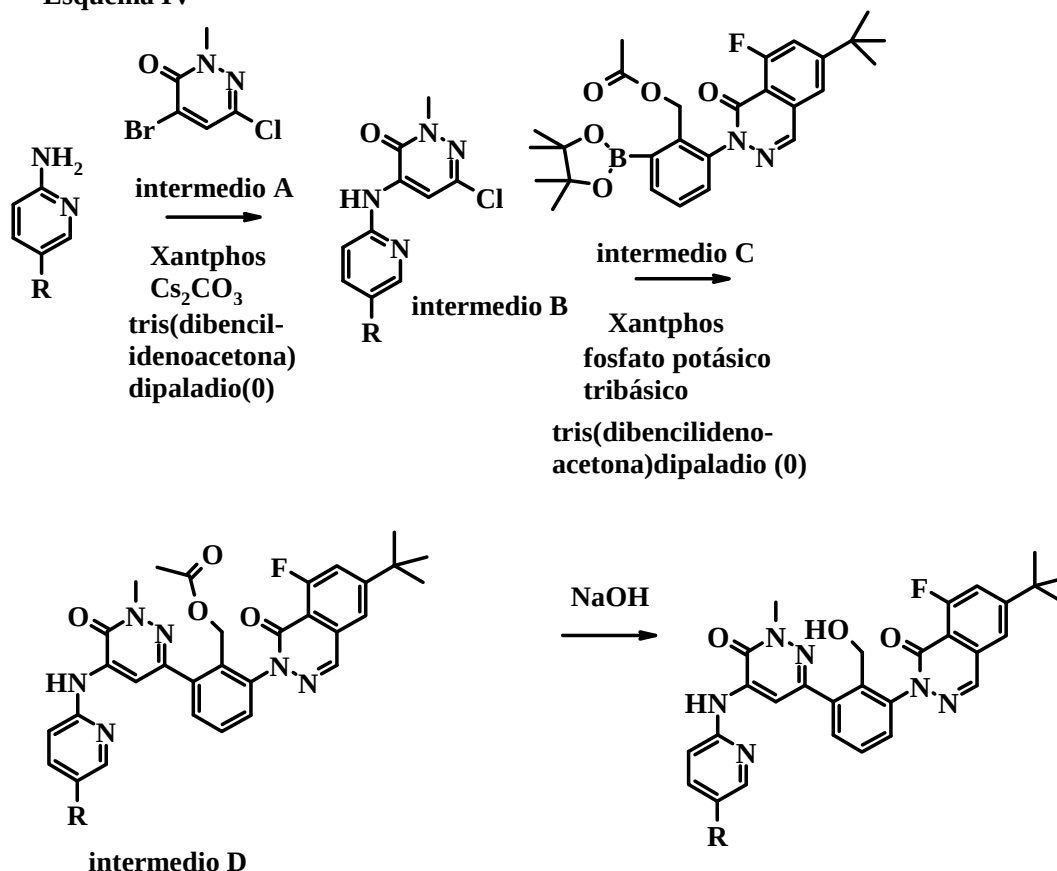
15

Esquema III



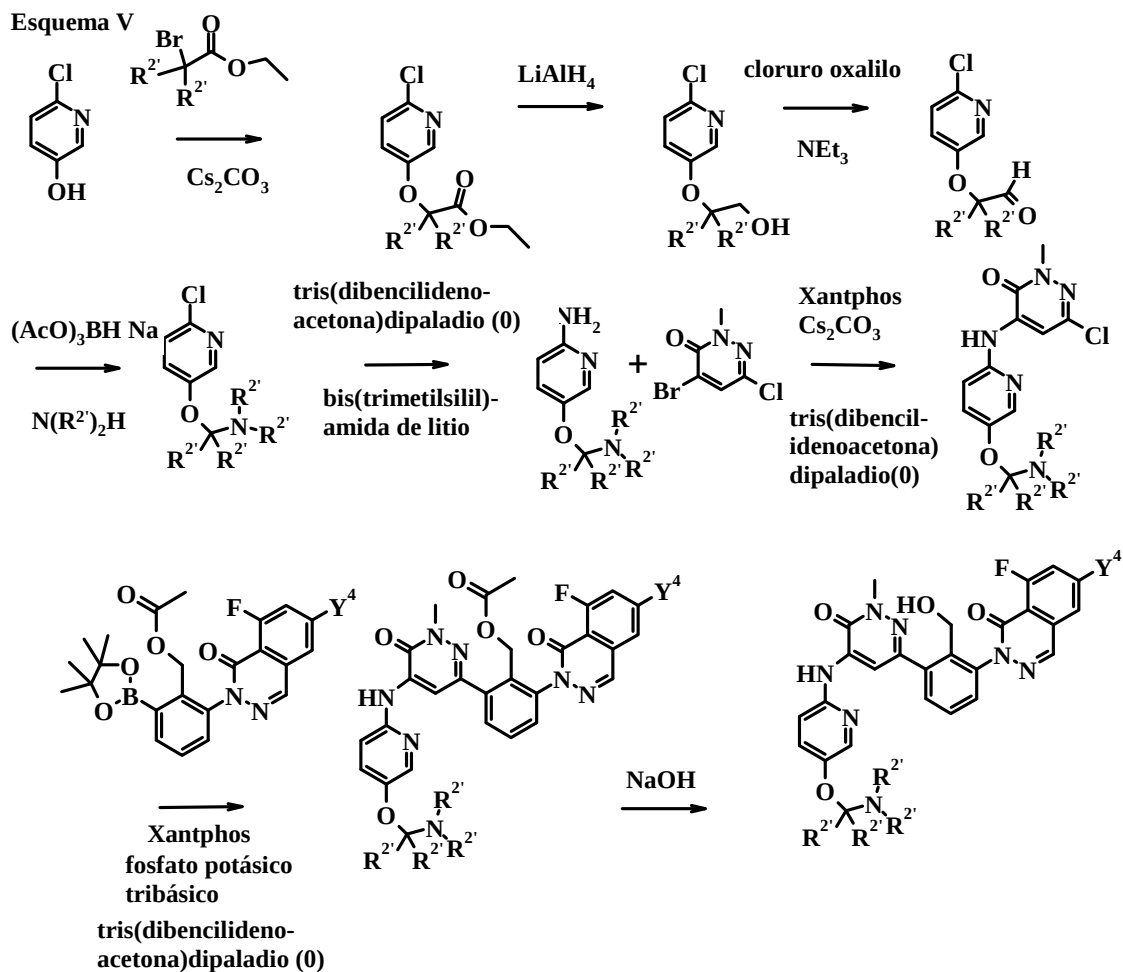
En el que R puede ser H, $-R^1$, $-R^1-R^2-R^3$, $-R^1-R^3$ o $-R^2-R^3$; R^1 puede ser arilo, heteroarilo, heteroarilo bicíclico, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno de ellos puede estar opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, hidroxil, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro, amino, amido, ciano, oxo o haloalquilo inferior; R^2 puede ser $-C(=O)$, $-C(=O)O$, $-C(=O)NR^2$, $-NHC(=O)O$, $-C(R^2)_2$, $-O$, $-S$, $-C(=NH)NR^2$ o $-S(=O)_2$; cada R^2 puede ser con independencia H o alquilo inferior; R^3 puede ser H o R^4 ; R^4 puede ser alquilo inferior, haloalquilo inferior, alcoxi inferior, amino, (alquilo inferior)-amino, cicloalquil-amino, di(alquilo inferior)-amino, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo, heterocicloalquil-alquilo, cicloalquilo bicíclico, heterocicloalquilo bicíclico, espirocicloalquilo, espiroheterocicloalquilo o espiroheterocicloalquilo bicíclico, cada uno de ellos puede estar opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, halógeno, (alquilo inferior)-amino, di(alquilo inferior)-amino, hidroxil, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior, alcanoilo inferior, halógeno, nitro, amino, amido, acilo, ciano, oxo, sulfonilo, alquilsulfonilo inferior, guanidino, hidroxil-amino, carboxi, carbamoilo, carbamato, haloalcoxi inferior, heterocicloalquilo o haloalquilo inferior, dos grupos alquilo inferior juntos pueden formar un anillo.

Esquema IV

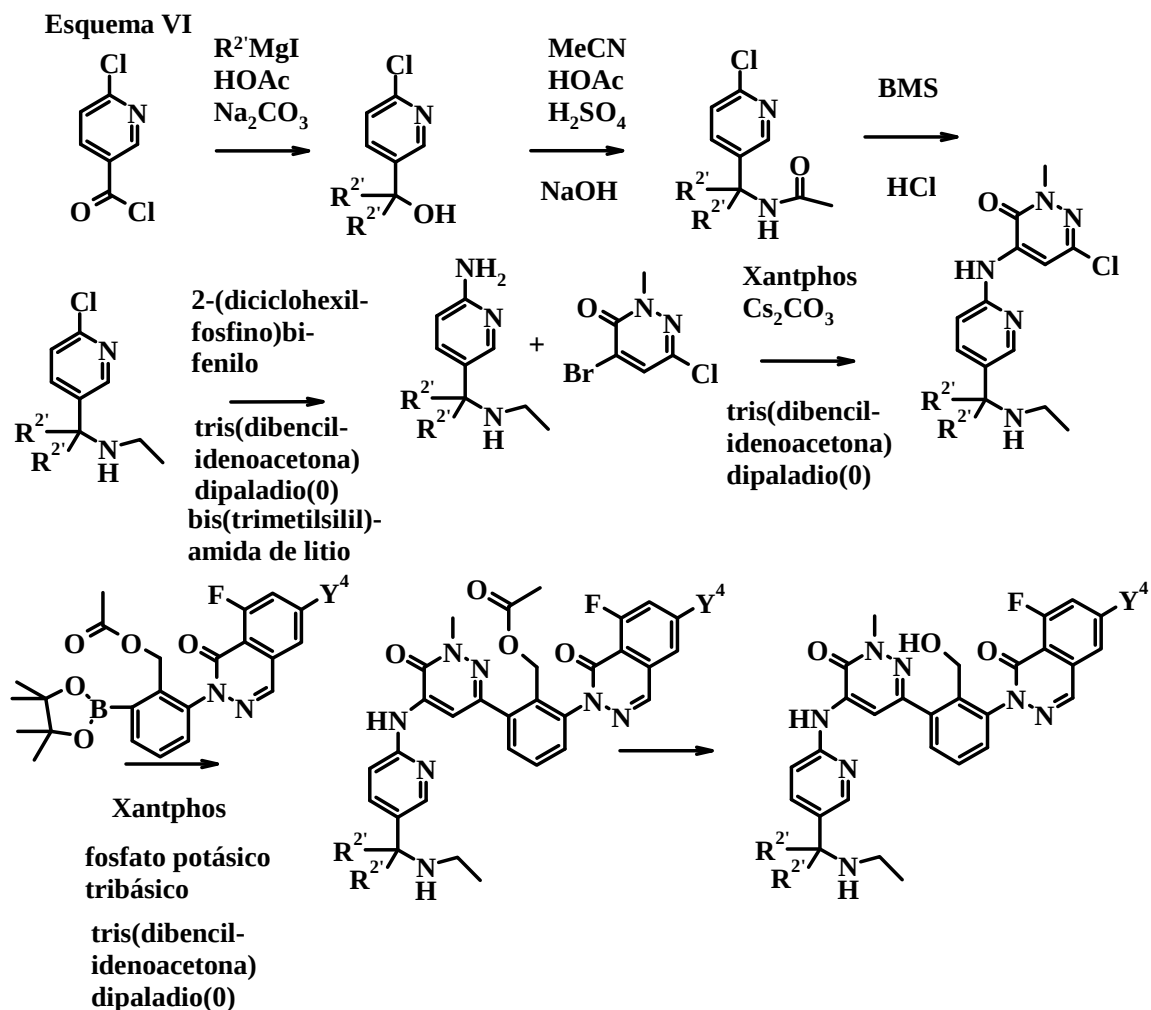


En el que R puede ser $-R^2-R^3$ o $-R^3$; R^2 puede ser $-C(=O)$, $-C(=O)O$, $-C(=O)NR^{2'}$, $-NHC(=O)O$, $-C(R^{2'})_2$, $-O$, $-S$, $-C(=NH)NR^{2'}$ o $-S(=O)_2$; cada $R^{2'}$ puede ser con independencia H o alquilo inferior; R^3 puede ser H o R^4 ; R^4 puede ser alquilo inferior, haloalquilo inferior, alcoxi inferior, amino, (alquilo inferior)-amino, cicloalquil-amino, di(alquilo inferior)-amino, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-hetero-arilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterociclo-alquilo, heterocicloalquil-alquilo, cicloalquilo bicíclico, heterocicloalquilo bicíclico, espirocicloalquilo, espiroheterocicloalquilo o espiroheterocicloalquilo bicíclico, cada uno de ellos puede ser opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, halógeno, (alquilo inferior)-amino, di-(alquilo inferior)-amino, hidroxil, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior, alciano inferior, halógeno, nitro, amino, amido, acilo, ciano, oxo, sulfonilo, alquilsulfonilo inferior, guanidino, hidroxil-amino, carboxi, carbamoilo, carbamato, haloalcoxi inferior, heterocicloalquilo o haloalquilo inferior, dos grupos alquilo inferior juntos pueden formar un anillo.

Esquema V



En el que cada $\text{R}^{2'}$ puede ser con independencia H o alquilo inferior; Y^4 puede ser Y^{4a} , Y^{4b} , Y^{4c} o Y^{4d} ; Y^{4a} puede ser H o halógeno; Y^{4b} puede ser alquilo inferior, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por haloalquilo inferior, halógeno, hidroxilo, amino, ciano y alcoxi inferior; Y^{4c} puede ser cicloalquilo inferior, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, haloalquilo inferior, halógeno, hidroxilo, amino, ciano y alcoxi inferior; y Y^{4d} puede ser amino, opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, alcoxi alquilo inferior o hidroxialquilo inferior.



En el que cada $R^{2'}$ puede ser con independencia H o alquilo inferior; Y^4 puede ser Y^{4a} , Y^{4b} , Y^{4c} o Y^{4d} ; Y^{4a} puede ser H o halógeno; Y^{4b} puede ser alquilo inferior, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por haloalquilo inferior, halógeno, hidroxilo, amino, ciano y alcoxi inferior; Y^{4c} puede ser cicloalquilo inferior, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, haloalquilo inferior, halógeno, hidroxilo, amino, ciano y alcoxi inferior; y Y^{4d} puede ser amino, opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, alcoxi alquilo inferior o hidroxialquilo inferior.

Los derivados de piridazinona aquí descritos son inhibidores de quinasas, en particular inhibidores de la Btk. Estos inhibidores pueden ser útiles para tratar una o más enfermedades a través de la inhibición de la quinasa en cuestión, incluidas las enfermedades que pueden tratarse por inhibición de la Btk y/o inhibición de la proliferación de las células B, en mamíferos. Sin abonarse a ninguna teoría particular, se cree que la interacción de los compuestos de la invención con la Btk se traduce en la inhibición de la actividad de la Btk y de ahí deriva la utilidad farmacéutica de estos compuestos. La invención incluye, por tanto, un método para tratar a un mamífero, por ejemplo un ser humano, que tenga una enfermedad que pueda responder a la inhibición de la actividad de la Btk, y/o para inhibir la proliferación de células B, que consiste en administrar al mamífero que sufre tal enfermedad una cantidad eficaz de por lo menos un compuesto químico aquí descrito. La concentración eficaz puede determinarse experimentalmente, por ejemplo ensayando la concentración del compuesto en la sangre o, teóricamente, calculando la biodisponibilidad. Además de la Btk, otras quinasas que pueden afectarse incluyen, pero no se limitan a: otras tirosina-quinasas y serina/treonina-quinasas.

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

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

5 Las enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias que pueden afectarse con el uso de los compuestos y composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a: psoriasis, alergia, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Sjogren, rechazo de tejido injertado y rechazo hiperagudo de órganos trasplantados, asma, lupus eritematoso sistémico (y la glomerulonefritis asociada), dermatomiositis, esclerosis múltiple, escleroderma, vasculitis (asociada al ANCA y otras vasculitis), estados hemolíticos y trombocitopénicos autoinmunes, síndrome de Goodpasture (y la glomerulonefritis y hemorragia pulmonar asociadas), aterosclerosis, artritis reumatoide, púrpura trombocitopénica idiopática crónica (ITP), enfermedad de Addison, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, diabetes, choque séptico y miastenia grave.

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

20 Los ejemplos de NSAID incluyen, pero no se limitan a: ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno y naproxeno sodio, diclofenac, combinaciones de diclofenac sodio y misoprostol, sulindac, oxaprozina, diflunisal, piroxicam, indometacina, etodolac, fenoprofen calcio, ketoprofen, nabumetona sódica, sulfasalazina, tolmetina sódica y hidroxicloriguina. Los ejemplos de NSAID incluyen además a los inhibidores específicos de COX-2 como son el celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib y/o etoricoxib.

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

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

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

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

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

45 Otras formas de ejecución de la invención son combinaciones, en las que por lo menos un agente activo es un compuesto inmunosupresor, por ejemplo un compuesto inmunosupresor elegido entre el metotrexato, leflunomida, ciclosporina, tacrolimus, azatioprina y micofenolato de mofetilo.

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

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

60 Se ha descubierto además que los inhibidores de la BTK son útiles como agentes quimiosensibilizadores y, de este modo, son útiles en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos, en particular, fármacos que inducen la apoptosis. Los ejemplos de otros fármacos quimioterapéuticos, que pueden utilizarse en combinación con inhibidores de BTK quimiosensibilizadores incluyen a los inhibidores de la topoisomerasa I (camptotecina o topotecan), los inhibidores de la topoisomerasa II (p.ej. daunomicina y etoposido), los agentes alquilantes (p.ej. ciclofosfamida, melfalan y BCNU), los agentes dirigidos a la tubulina (p.ej. taxol y vinblastina), y los agentes biológicos (p.ej. anticuerpos tales como el anticuerpo anti-CD20, el IDEC 8, las inmunotoxinas y las citoquinas).

65

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

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

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

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

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

Una forma de "sal farmacéuticamente aceptable" de un ingrediente activo puede conferir también inicialmente una propiedad farmacocinética deseable del ingrediente activo, que esté ausente en la forma no salina y puede afectar incluso positivamente en la farmacodinámica del ingrediente activo con respecto a su actividad terapéutica en el organismo. La frase "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Tales sales incluyen: (1) las sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o las formadas con ácidos orgánicos, por ejemplo el ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-metilbencilo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido tert-butilacético, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) las sales formadas cuando un protón ácido, presente en el compuesto original, se reemplaza por un ion metálico, p.ej., un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica como la etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares.

Las preparaciones sólidas incluyen los polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios y gránulos dispersables. Un excipiente sólido puede contener además una o más sustancias que actúen además como diluyentes, aromas, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de tabletas o un material de encapsulado. En los polvos, el excipiente es en general un sólido finamente dividido, mezclado con el principio activo finamente dividido. En las tabletas, el principio activo se mezcla por lo general con el excipiente que tiene una capacidad aglutinante suficiente en proporciones idóneas y se compacta para adquirir la forma y tamaño deseados. Los excipientes idóneos incluyen pero no se limitan a: carbonato magnésico, estearato

magnésico, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. Además del principio activo, las preparaciones sólidas pueden contener colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, solubilizantes y similares.

Las formulaciones líquidas son también idóneas para la administración oral e incluyen preparaciones en forma líquida, entre las que se cuentan las emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas y suspensiones acuosas. Se incluyen también las preparaciones en forma sólida que están destinadas a convertirse en preparaciones de forma líquida inmediatamente antes del uso. Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, por ejemplo, en soluciones de propilenglicol acuoso o pueden contener agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbita o acacia. Las soluciones acuosas pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo los colorantes, aromas, estabilizantes y espesantes idóneos. Las suspensiones acuosas pueden prepararse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con un material viscoso, por ejemplo gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión ya conocidos.

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

Los compuestos de la presente invención pueden formularse también para la administración tópica sobre la epidermis en forma de ungüentos, cremas o lociones o en forma de emplastro (parche) transdérmico. Los ungüentos y las cremas pueden formularse por ejemplo con una base acuosa o aceitosa añadiendo agentes espesantes y/o gelificantes idóneos. Las lociones pueden formularse sobre una base acuosa o aceitosa y llevarán en general uno o más agentes emulsionantes, estabilizantes, dispersantes, agentes de suspensión, espesantes o colorantes. Las formulaciones idóneas para la administración tópica en la boca incluyen las pastillas en forma de rombos que contienen un principio activo en una base aromatizada, normalmente sucrosa y acacia o tragacanto; las pastillas que contienen el ingrediente activo en una base inerte, por ejemplo gelatina y glicerina o sucrosa y acacia; y las lociones bucales que contienen el principio activo en un excipiente líquido idóneo.

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

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

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

Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración de tipo aerosol, en especial para el tracto respiratorio, incluida la administración intranasal. En general, el compuesto deberá tener un tamaño de partícula pequeño, p.ej. del orden de cinco (5) micras o menos. Semejante tamaño de partícula puede obtenerse por medios ya conocidos de la técnica, por ejemplo por micronización. Se suministra el principio activo en un envase presurizado que contiene un propelente idóneo, por ejemplo un hidrocarburo clorofluorado (CFC), por ejemplo, el diclorodifluorometano, el triclorofluorometano o el diclorotetrafluorometano o dióxido de carbono u otro gas apropiado. De modo conveniente, el aerosol puede contener además un tensioactivo, por ejemplo la lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse mediante una válvula calibrada. Como alternativa, los principios activos pueden suministrarse en forma de polvo seco, p.ej. una mezcla pulverulenta que contiene el compuesto en una base polvo idónea, por ejemplo lactosa, almidón, derivados de almidón, por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP). El excipiente pulverulento formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosis unitaria, p.ej. en cápsulas o cartuchos p.ej. de gelatina o en envases tipo blíster, a partir de los que se administrará el polvo mediante un inhalador.

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

Las formulaciones idóneas junto con los vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticos se describen en el manual Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 1995, coordinado por E.W. Martin, Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pennsylvania. Un científico experto en formulaciones podrá modificar las formulaciones dentro de las enseñanzas de la especificación para obtener numerosas formulaciones destinadas a una vía concreta de administración sin por ello inestabilizar las composiciones de la presente invención ni comprometer su actividad terapéutica.

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

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" aquí empleado significa la cantidad requerida para reducir los síntomas de la enfermedad en un individuo. La dosis deberá ajustarse a los factores individuales de cada caso particular. Tal dosis puede variar dentro de amplios límites, en función de numerosos factores, como son la severidad de la enfermedad a tratar, la edad y el estado general de salud del paciente, otros medicamentos que el paciente esté tomando, la vía y la forma de administración y las preferencias y la experiencia del facultativo que atiende al paciente. Para la administración oral puede ser apropiada una dosis diaria de 0,01 a 1000 mg/kg de peso corporal al día en régimen de monoterapia y/o de terapia de combinación. Una dosis diaria preferida se sitúa entre 0,1 y 500 mg/kg de peso corporal, especialmente entre 0,1 y 100 mg/kg de peso corporal y muy especialmente preferida entre 1,0 y 10 mg/kg de peso corporal al día. Por lo tanto, para la administración a una persona de 70 kg, la dosis podría situarse entre 7 mg y 0,7 g al día. La dosificación diaria puede administrarse en una sola dosis o toma o dividirse en varias subdosis, por ejemplo entre 1 y 5 subdosis al día. En general, el tratamiento se inicia con dosis pequeñas, inferiores a la dosis óptima del compuesto. A continuación se incrementa la dosis hasta alcanzar el efecto óptimo para el paciente individual. Los expertos en tratar enfermedades del tipo descrito aquí serán capaces, sin realizar experimentaciones innecesarias y en base a sus conocimientos y experiencia personal y considerando las enseñanzas de esta aplicación, de evaluar la cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad y paciente concretos.

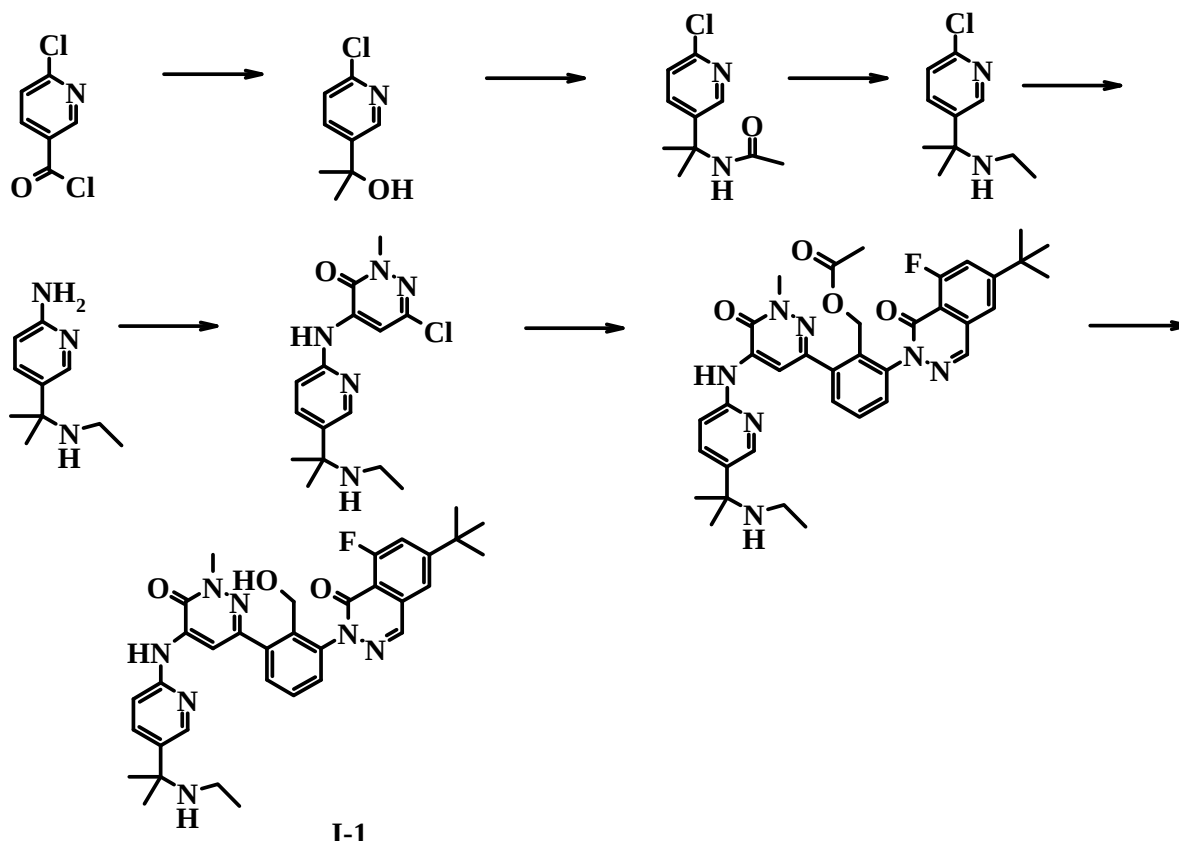
Las preparaciones farmacéuticas se presentan con preferencia en forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen las cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, el envase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

Ejemplos

Las abreviaturas empleadas habitualmente incluyen: acetilo (Ac), azo-bisisobutirilonitrilo (AIBN), atmósferas (atm), 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN o BBN), tert-butoxicarbonilo (Boc), pirocarbonato de di-tert-butilo o anhídrido boc (BOC₂O), bencilo (Bn), butilo (Bu), número de registro del Chemical Abstracts (CASRN), benciloxicarbonilo (CBZ o Z), carbonil-diimidazol (CDI), 1,4-diazabicyclo-[2.2.2]octano (DABCO), trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST), dibencilidenoacetona (dba), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]-non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), N,N'-diciohexilcarbodiimida (DCC), 1,2-dicloroetano (DCE), diclorometano (DCM), azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), hidruro de di-iso-butil-aluminio (DIBAL o DIBAL-H), diisopropiletilamina (DIPEA), N,N-dimetil-acetamida (DMA), 4-N,N-dimetilamino-piridina (DMAP), N,N-dimetilformamida (DMF), sulfóxido de dimetilo (DMSO), 1,1'-bis-(difenilfosfino)etano (dppe), 1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno (dppf), clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), etilo (Et), acetato de etilo (ea, EtOAc), etanol (EtOH), 2-etoxi-2H-quinolina-1-carboxilato de etilo (EEDQ), éter de dietilo (Et₂O), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), ácido acético (HOAc), 1-N-hidroxibenzotriazol (HOBt), cromatografía de líquidos de alta eficacia (HPLC), iso-propanol (IPA), hexametil-disilazano de litio (LiHMDS), metanol (MeOH), punto de fusión (p.f.), MeSO₂- (mesilo o Ms), metilo (Me), acetonitrilo (MeCN), ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA), espectro de masas (EM), éter de metilo y t-butilo (MTBE), N-bromosuccinimida (NBS), N-carboxianhídrido (NCA), N-cloro-succinimida (NCS), N-metilmorfolina (NMM), N-metilpirrolidona (NMP), clorocromato de piridinio (PCC), dicromato de

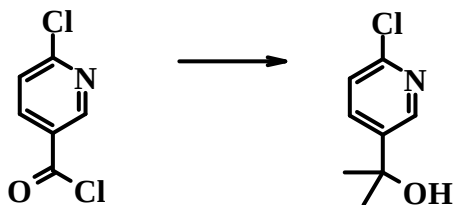
piridinio (PDC), fenilo (Ph), propilo (Pr), isopropilo (i-Pr), libras por pulgada cuadrada (psi), piridina (pir), temperatura ambiente (RT o t.amb.), tert-butildimetilsililo o t-BuMe₂Si (TBDMS), trietilamina (TEA o Et₃N), 2,2,6,6-tetrametilpi-peridina-1-oxilo (TEMPO), triflato o CF₃SO₂- (Tf), ácido trifluoracético (TFA), 1,1'-bis-2,2,6,6-tetrametilheptano-2,6-diona (TMHD), tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), cromatografía de capa fina (CCF), tetrahidrofurano (THF), trimetilsililo o Me₃Si (TMS), ácido p-toluenosulfónico monohidratado (TsOH o pTsOH), 4-Me-C₆H₄SO₂- o tosilo (Ts), N-uretano-N-carboxianhídrido (UNCA). La nomenclatura convencional, que incluye los prefijos normal (n), iso (i-), secundario (sec-), terciario (tert-) y neo tiene sus significados habituales cuando se aplica a un resto alquilo (J. Rigaudy y D.P. Klesney, Nomenclature in Organic Chemistry, IUPAC, 1979, Pergamon Press, Oxford).

Obtención del compuesto I-1



Paso 1.

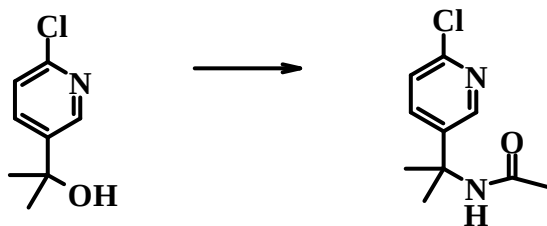
Obtención del 2-(6-cloropiridin-3-il)propan-2-ol.



Se añade por goteo a temperatura ambiente una solución del cloruro de 6-cloronicotinoílo (38,037 g, 216 mmoles, 1,00 equiv.) en éter de dietilo anhidro (200 ml) a una solución agitada 3 M de yoduro de metilmagnesio (158 ml, 475 mmoles, 2,2 equiv.). Después de la adición se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 3 horas. Se trata la mezcla reaccionante vertiéndola sobre una mezcla agitada de hielo en 200 ml de ácido acético; se le añade bicarbonato sódico hasta pH 8; se extrae con éter de dietilo; se lava con salmuera; se seca con sulfato sódico; se filtra y se concentra, obteniéndose un sólido amarillo (30,15 g, 0,175 moles), EM (H⁺) = 172,1.

Paso 2.

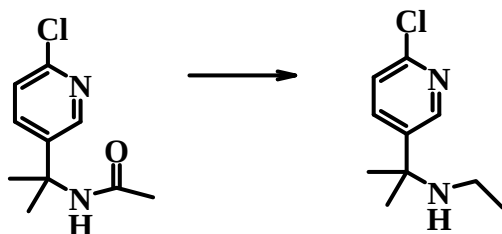
Obtención de la N-(2-(6-cloropiridin-3-il)propan-2-il)-acetamida.



Se disuelve el 2-(6-cloropiridin-3-il)propan-2-ol (637 mg, 3,71 mmoles, 1,00 equiv.) en acetonitrilo (5 ml). Se le añade a temperatura ambiente el ácido acético (2,9 g, 2,76 ml, 48,3 mmoles, 13 equiv.) y después de la adición se enfría a 0°C. A la solución se le añade por goteo ácido sulfúrico concentrado (5,1 g, 2,77 ml, 52,0 mmoles, 14 equiv.), se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante una noche. Se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo, se le añade una solución de NaOH concentrado hasta pH básico; se extrae con acetato de etilo; se lava la fase orgánica con salmuera; se seca con sulfato sódico y se filtra, obteniéndose un sólido amarillo. Se tritura este residuo con acetato de etilo y un poco de hexano. Se filtra el precipitado resultante, obteniéndose un sólido blanco (338 mg, 1,59 mmoles). EM (H⁺) = 213,1.

Paso 3.

Obtención de la 2-(6-cloropiridin-3-il)-N-etilpropano-2-amina.

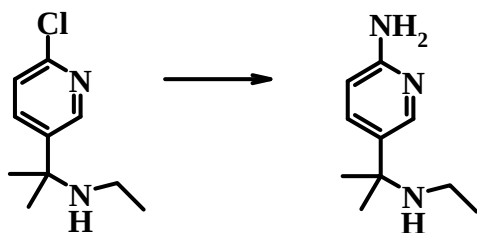


Se disuelve la N-(2-(6-cloropiridin-3-il)propan-2-il)acetamida (11,3 g, 53,1 mmoles, 1,00 equiv.) en THF anhidro (350 ml) y se calienta a refluxo. A la solución se le añade por goteo el BMS (2 M en THF) (53,1 ml, 106 mmoles, 2 equiv.) y se calienta a refluxo durante una noche. A la mezcla reaccionante a refluxo se le añade suavemente una solución de HCl concentrado (15 ml) y se agita durante 1 h. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío.

Se disuelve el material en bruto en una mezcla de diclorometano y una solución 1 M de HCl. Se recoge la fase acuosa y se trata con una solución saturada de carbonato sódico; se extrae con diclorometano; se seca la fase orgánica con sulfato sódico; se filtra y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice, obteniéndose una goma amarilla (8,03 g, 40,4 mmoles). Se emplea tal cual en el paso siguiente.

Paso 4.

Obtención de la 5-(1-etilamino-1-metil-etil)-piridin-2-ilamina.



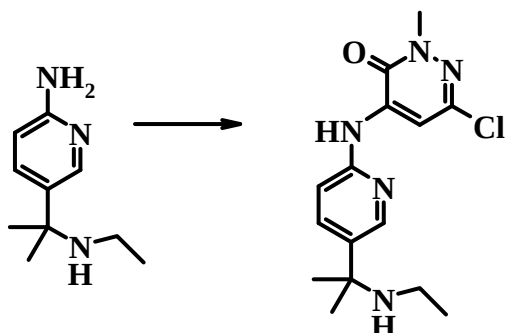
Se disuelve la 2-(6-cloropiridin-3-il)-N-etilpropano-2-amina (5 g, 25,2 mmoles, 1,00 equiv.) en tetrahidrofurano (130 ml). En atmósfera de argón se le añaden el 2-(diciclo-hexilfosfino)bifenilo (1,76 g, 5,03 mmoles, 0,2 equiv.) y el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (2,3 g, 2,52 mmoles, 0,1 equiv.). Finalmente se le añade por goteo la bis(trimetilsilil)amida de litio 1 M en THF (75,5 ml, 75,5 mmoles, 3 equiv.). En un matraz sellado se agita la mezcla reaccionante a 90°C durante una noche.

Se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución saturada de NH₄Cl (200 ml) y se extrae con DCM (4 x 50 ml). Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (40 g de gel de sílice, MeOH (que contiene un 0,5 % de NH₄OH) del 0 al 15% en DCM, obteniéndose un sólido blanco (2,6 g, 14,5 mmoles).

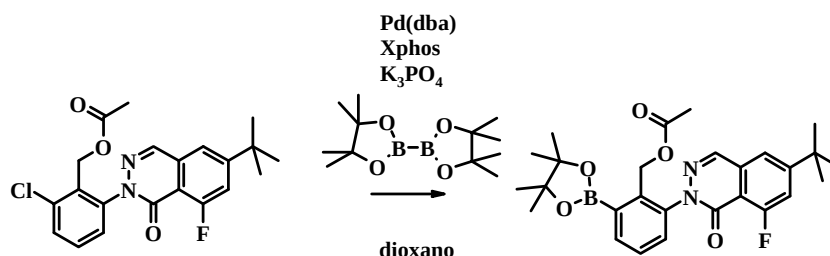
RMN-H¹ (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,06 (t, J = 1,00 Hz, 3 H) 1,44 (s, 6 H) 1,86 (s, 1 H) 2,37 (q, J = 1,00 Hz, 2 H) 4,39 (s, 2 H) 6,49 (d, J = 1,00 Hz, 1 H) 7,55 (d, J = 1,00 Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H).

Paso 5.

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



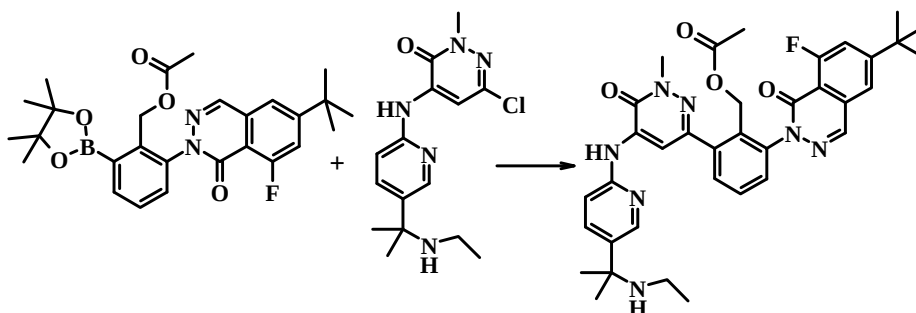
- 5 Se lleva a cabo esta reacción en condiciones similares a las descritas en el paso 6 de la obtención del I-6. Después de la separación se purifica el producto por HPLC preparativa a través de gel de sílice, empleando un gradiente de metanol del 2 al 8% en cloruro de metileno. Se obtiene el producto deseado en forma de polvo amarillo (328 mg). $(M+H)^+ = 322$ m/e.



- 10 En un vial de reacción de microondas se introducen el acetato de 2-(6-tert-butyl-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-6-cloro-bencilo (329 mg, 0,818 mmoles), el bis-pinaco-diboro (416 mg, 1,637 mmoles), el KOAc (241 mg, 2,454 mmoles), el Xphos (39 mg, 0,0818 mmoles) y el dioxano (4 ml). Se hace burbujear argón a través del contenido durante 15 min y se le añade Pd(dba)₃ (24 mg, 0,0409 mmoles). Se sella el tubo y se calienta a 60°C durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con EtOAc (5 ml) y se lava con NaHCO₃ (solución concentrada) (1 X 10 ml) y agua (10 ml).
 15 Se concentra la fase orgánica y se purifica a través de una columna de gel de sílice con EtOAc al 25% en hexano, obteniéndose acetato de 2-(6-tert-butyl-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-6-{5-[5-(1-etilamino-1-metil-etil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-bencilo en forma de aceite amarillo (330 mg, 81%).

Paso 6.

- 20 Obtención del acetato de 2-(6-tert-butyl-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-6-{5-[5-(1-etilamino-1-metil-etil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-bencilo.

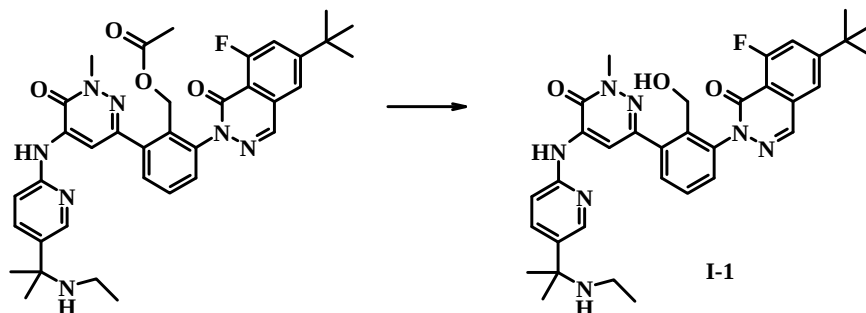


- 25 Se lleva a cabo esta reacción en condiciones similares a las del paso 7 de la obtención del I-6. Después de la separación se purifica el producto por CCF preparativa (3 placas), eluyendo con metanol al 10% en cloruro de metileno. Se obtiene el producto deseado (junto con algo de producto des-acetilado) en forma de espuma amarilla-anaranjada (303 mg). $(M+H)^+ = 654$ (612) m/e.

30 Ejemplo 1

Paso 7.

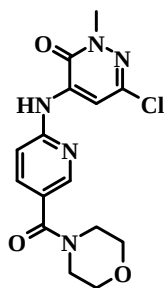
Obtención de la 6-tert-butyl-2-(3-{5-[5-(1-etilamino-1-metil-etil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona.



I-1

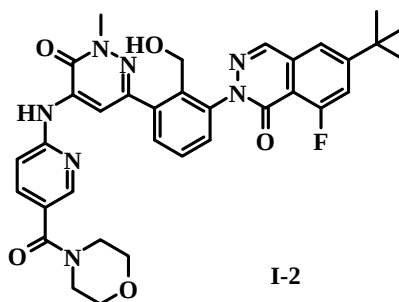
- Se lleva a cabo esta reacción en condiciones similares a las del paso 8 de la obtención del I-6. Después de la separación se purifica el producto por HPLC preparativa a través de gel de sílice, empleando un gradiente de metanol* del 2 al 10% en cloruro de metileno (* el metanol contiene un 2% de hidróxido amónico). Se recoge el producto y se purifica de nuevo por cristalización en acetato de isopropilo caliente en hexanos. Se recoge un producto cristalino por filtración, obteniéndose el producto deseado en forma de polvo ligeramente amarillo-blanco (341 mg); p.f. = 229 – 233°C. $(M+H)^+ = 612$ m/e. RMN- H^1 (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,05 (t, J = 7,18 Hz, 3 H) 1,32 - 1,59 (m, 15 H) 2,38 (q, J = 7,20 Hz, 2 H) 3,81 - 4,05 (m, 4 H) 4,43 (s, 2 H) 6,93 (d, J = 8,31 Hz, 1 H) 7,39 - 7,82 (m, 6 H) 8,28 (d, J = 2,64 Hz, 2 H) 8,40 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 8,64 (s, 1 H).

Obtención del compuesto I-2



- 6-cloro-2-metil-4-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-2H-piridazin-3-ona
Se suspenden la 6-aminopiridin-3-il-morfolino-metanona (800 mg, 3,86 mmoles, 1,00 equiv.), la 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (1 g, 4,48 mmoles, 1,16 equiv.), el carbonato de cesio (4,4 g, 13,5 mmoles, 3,5 equiv.) y el xantphos (335 mg, 579 μ moles, 0,15 equiv.) en dioxano (40 ml). Se desgasifica la suspensión con argón. Finalmente se le añade $Pd_2(dba)_3$ (265 mg, 290 μ moles, 0,075 equiv.) y se agita la mezcla reaccionante en atmósfera de argón a 90°C durante una noche. Se deja enfriar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se filtra a través de Celite. Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose un sólido ligeramente marrón. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (110 g de gel de sílice, MeOH del 0 al 10% en una mezcla 1:1 de EtOAc y hexano), obteniéndose un sólido ligeramente amarillo (408 mg, 1,17 mmoles). EM (H^+) = 350,0 RMN- H^1 (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 3,60 - 3,80 (m, 8 H) 3,83 (s, 3 H) 6,96 (d, J = 8,69 Hz, 1 H) 7,77 (dd, J = 8,50, 2,45 Hz, 1 H) 8,35-8,44 (m, 2 H) 8,47 (d, J = 2,27 Hz, 1 H).

Ejemplo 2



I-2

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

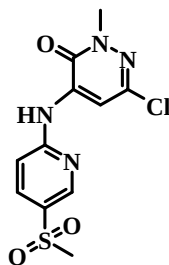
Se disuelven la 6-cloro-2-metil-4-(5-(morfolina-4-carbonil)piridin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona (200 mg, 572 μ moles, 1,00 equiv.), el acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-borolan-2-il)bencilo (525 mg, 743 μ moles, 1,3 equiv.) y el carbonato de cesio (652 mg, 2,00 mmoles, 3,5 equiv.) en una solución acuosa de dioxano al 10% (3,3 ml). En el sintetizador de microondas se calienta la mezcla reaccionante a 125°C durante 35 min. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite. Se extrae el líquido filtrado con acetato de etilo, se lava con agua y con salmuera. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico; se filtra y se concentra, obteniéndose 640 mg de un sólido ligeramente marrón. Se disuelve el material en bruto en acetato de etilo y se trata con hexano hasta que se forma un precipitado. Se recoge el precipitado por filtración, obteniéndose 354 mg de un sólido blanco mate. Se disuelve el sólido en dioxano (3 ml), se le añade una solución 1 M de hidróxido sódico (858 μ l, 858 μ moles, 1,5 equiv.) y se agita a temperatura ambiente durante una noche.

Se introduce la mezcla reaccionante en una columna de 24 g y se purifica por cromatografía de columna flash (24 g de gel de sílice, MeOH del 0 al 13% en (una mezcla 1:1 de EtOAc y hexano)), obteniéndose 194 mg de un sólido blanco mate. Por secado con alto vacío se obtiene un producto cristalino blanco mate (178 mg, 278 μ moles).

p.f. = 215-220°C EM (H^+)=640,1.

RMN- H^1 (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,44 (s, 9 H) 3,63 - 3,79 (m, 8 H) 3,93 (s, 3 H) 4,44 (s, 2 H) 7,05 (d, 1 H) 7,45 - 7,69 (m, 5 H) 7,75 - 7,82 (d, 1 H) 8,29 (d, J = 2,64 Hz, 1 H) 8,43 (s, 1 H) 8,54 (s, 1 H) 8,68 (s, 1 H).

Obtención del compuesto I-3



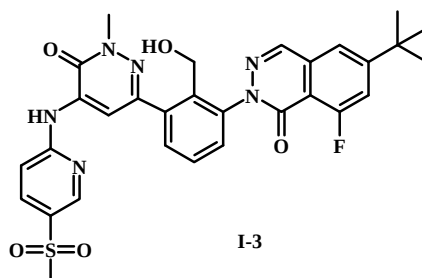
6-cloro-4-(5-metanosulfonyl-piridin-2-ilamino)-2-metil-2H-piridazin-3-ona

Se suspenden la 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (1 g, 4,48 mmoles, 1,00 equiv.), la 5-(metilsulfonyl)-piridina-2-amina (771 mg, 4,48 mmoles, 1 equiv.), el 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (388 mg, 671 μ moles, 0,15 equiv.) y el carbonato de cesio (5,1 g, 15,7 mmoles, 3,5 equiv.) en dioxano (80,0 ml). Finalmente se le añade el tris-(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (307 mg, 336 μ moles, 0,075 equiv.). Se calienta la mezcla reaccionante a 90°C durante una noche.

Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite; se lava con dioxano y se concentra. Se tritura el material en bruto con diclorometano y se recoge el precipitado por filtración, obteniéndose un sólido blanco mate (70 mg, 222 μ moles).

RMN- H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 3,25 (s, 3 H) 3,69 (s, 3 H) 7,73 (d, J = 8,69 Hz, 1 H) 8,16 (dd, J = 1,00 Hz, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 8,83 (d, J = 2,27 Hz, 1 H).

Ejemplo 3



6-tert-butil-8-fluor-2-{2-hidroxitometil-3-[5-(5-metano-sulfonyl-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil}-2H-ftalazin-1-ona

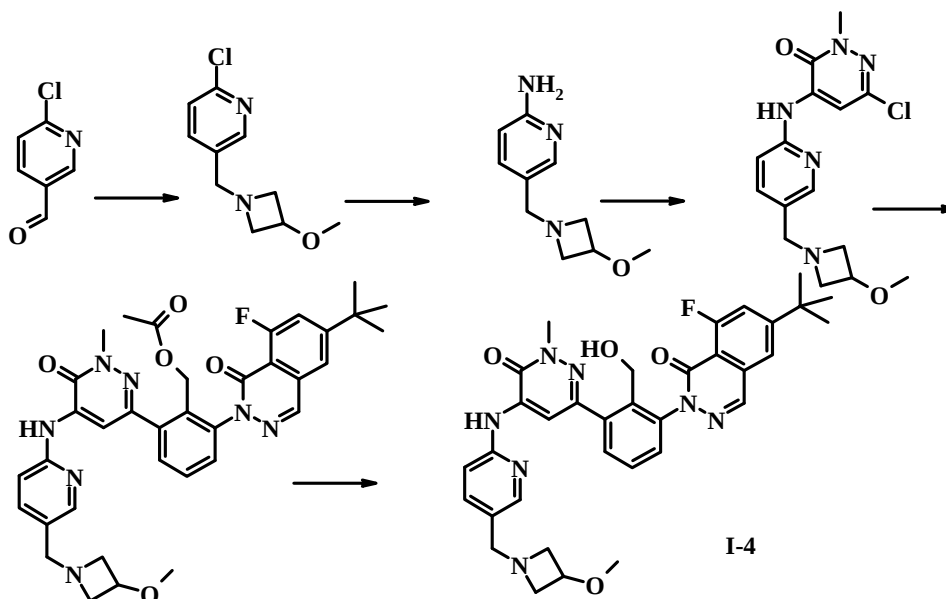
Se disuelven la 6-cloro-4-(5-metanosulfonyl-piridin-2-ilamino)-2-metil-2H-piridazin-3-ona (40 mg, 127 μ moles, 1,00 equiv.), el acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo (136 mg, 165 μ moles, 1,3 equiv.) y el carbonato de cesio (145 mg, 445 μ moles, 3,5 equiv.) en una solución acuosa de dioxano al 10% (3,3 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 130°C durante 30 min en el sintetizador de microondas. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite. Se extrae el líquido filtrado con acetato de etilo, se lava con agua y con salmuera. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico; se filtra y se concentra, obteniéndose un sólido ligeramente marrón. Se disuelve el material en bruto en acetato de etilo y se trata con hexano hasta que se forma un precipitado. Se recoge el precipitado por filtración, obteniéndose un sólido blanco mate. Se disuelve el

sólido en dioxano (2 ml), se le añade una solución 1 M de hidróxido sódico (191 µl, 191 µmoles, 1,5 equiv.) y se agita a temperatura ambiente durante una noche.

Se introduce la mezcla reaccionante en una columna de 12 g y se purifica por cromatografía de columna flash (12 g de gel de sílice, MeOH del 0 al 13% en una mezcla 1:1 de EtOAc y hexano), obteniéndose un sólido blanco mate (39 mg, 64,5 µmoles); p.f. = 225-230°C; EM (H^+)=605,3.

RMN- H^1 (400 MHz, cloroformo- d) δ ppm = 1,36 (s, 9 H) 3,03 (s, 3 H) 3,87 (s, 3 H) 4,38 (s, 2 H) 7,00 (d, J = 1,00 Hz, 1 H) 7,40 - 7,61 (m, 5 H) 8,02 (d, J = 1,00 Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 8,56 (ancha s, 1 H) 8,73 (s, 1 H) 8,83 (ancha s, 1 H).

Obtención del compuesto I-4



2-cloro-5-(3-metoxi-azetidín-1-ilmetil)-piridina

A una suspensión de la sal HCl de la metoxi-azetidina (24,2 g, 198 mmoles, 1,00 equiv.) en 400 ml de cloruro de metileno se le añade la trietilamina (24,0 g, 33,1 ml, 237 mmoles, 1,2 equiv.). Se devuelve el precipitado formado a la solución. Se le añaden el 6-cloronicotinaldehído (28 g, 198 mmoles, 1,00 equiv.) y ácido acético (22,6 ml, 396 mmoles, 2,0 equiv.). Finalmente se le añade en porciones el triacetoxiborhidruro sódico (41,9 g, 198 mmoles, 1,00 equiv.). Se le añaden los primeros 11 g y se espera para dispersar los pedazos. Se le añaden los segundos 11 g y se analiza una parte alícuota por CCF. Se le añade el resto en porciones y se continúa la agitación de la suspensión. Una vez finalizada la adición, por CCF parece que queda algún resto de aldehído así que se continúa la agitación. Pasados otros 30 minutos parece que la reacción esencialmente ha finalizado. Se le añaden 400 ml de agua y 200 ml más de cloruro de metileno y se separan las fases. Se basifica la fase acuosa con ~400 ml de NaOH 1,0 M y se extrae 3 veces con 400 ml de cloruro de metileno. Se concentra, obteniéndose un aceite viscoso incoloro. Se somete al vacío generado por una bomba hasta peso constante: 28,3 g (67,3%).

5-(3-metoxi-azetidín-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina: en un matraz de fondo redondo se le introducen la 2-cloro-5-((3-metoxiazetidín-1-il)metil)piridina (11,5 g, 54,1 mmoles, 1,00 equiv.), el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (1,24 g, 1,35 mmoles, 0,025 equiv.) y la bifenil-2-ildiciclohexil-fosfina (948 mg, 2,7 mmoles, 0,05 equiv.), se les añade tolueno (150 ml) e inmediatamente después la bis(trimetil-silil)amida de litio (81,1 ml, 81,1 mmoles, 1,5 equiv.) en forma de solución 1,0 M en THF. Se calienta rápidamente a reflujo y se agita durante una noche en atmósfera de argón. Al día siguiente, se analiza la mezcla reaccionante por CCF (mezcla 9:1 de MC:MeOH) y el mp (material de partida) ha desaparecido, reemplazado principalmente por una sola mancha de Rf menor. Se enfría con agitación y se le añaden 5 ml de HCl 1,0 M. Se agita 20 min y se filtra a través de Celite. Se diluye el líquido filtrado con éter y se lava con 200 ml de NaOH 1,0 M, agua y salmuera. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se filtra y se elimina el disolvente. Se obtiene un aceite rojo oscuro, que pesa 14,4 g. Se introduce el aceite en CH_2Cl_2 y se somete a cromatografía flash (de MC solo a una mezcla 90:10 de MC:MeOH:+0,1 de Et3N). Se recogen 4,4 g (42,1%) de fracciones limpias en forma de aceite rojizo para el paso siguiente.

6-cloro-4-[5-(3-metoxi-azetidín-1-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-2-metil-2H-piridazin-3-ona: en un vial de microondas se le introducen la 5-(3-metoxi-azetidín-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina (130 mg, 0,67 mmoles, 1,0 equiv.), la 4-bromo-6-cloro-2-metil-2H-piridazin-3-ona (165 mg, 223 mmoles, 1,1 equiv.), el xantphos (58 mg, 0,1 mmoles, 0,15 equiv.), el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (46 mg, 0,05 mmoles, 0,075 equiv.) y el carbonato de cesio (767 mg, 2,35 mmoles, 3,5 equiv.). Se sella el vial y se purga con argón. Al vial se le añade dioxano desgasificado (4,5 ml) a través

del septo, se vuelve a purgar el vial y se llena de nuevo con argón. Se calienta la mezcla reaccionante en un baño de arena a 90°C durante una noche. Se filtra la mezcla reaccionante en bruto a través de Celite y se purifica por cromatografía empleando un gradiente de metanol del 5 al 25% en DCM que contiene un poco de hidróxido amónico, obteniéndose 150 mg de producto (63,7%).

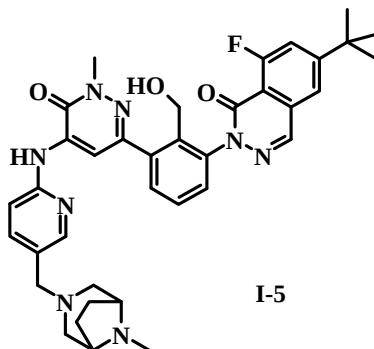
acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-6-{5-[5-(3-metoxi-azetidin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-bencilo: en un vial para microondas se introducen la 6-cloro-4-[5-(3-metoxi-azetidin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-2-metil-2H-piridazin-3-ona (100 mg, 0,29 mmoles, 1,0 equiv.), el acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetra-metil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencilo (247 mg, 0,5 mmoles, 1,75 equiv.), el bis(dibencilidenoacetona)paladio (8,2 mg, 0,014 mmoles, 0,05 equiv.), el x-phos (13,6 mg, 0,028 mmoles, 0,10 equiv.) y el fosfato tripotásico (121 mg, 0,57 mmoles, 2,0 equiv.). Se sella el vial y se purga con nitrógeno. Se le añaden butanol (2,3 ml) y agua (0,5 ml), se vuelve a purgar el vial y se llena de nuevo con nitrógeno. Se calienta la mezcla reaccionante en un baño de arena a 110°C durante 2,5 h. Se filtra la mezcla reaccionante en bruto a través de Celite y se purifica por cromatografía empleando un gradiente de metanol del 0 al 25% en DCM. Se reúnen las fracciones que contienen el producto deseado con aquellas en las que el grupo protector acetato ha sido eliminado durante el curso de la reacción, obteniéndose 175 mg del material (aproximadamente un 92%).

Ejemplo 4

6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{5-[5-(3-metoxi-azetidin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona: se disuelve el acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-6-{5-[5-(3-metoxi-azetidin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-bencilo (175 mg, 0,26 mmoles, 1,0 equiv.) en 2,6 ml de THF. Se le añade por goteo hidróxido sódico (1,3 ml de una solución 1,0 M en agua, 1,3 mmoles, 5,0 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. A la mañana siguiente todavía queda material de partida. Se calienta la mezcla reaccionante a 50°C durante dos horas, después de lo cual ya no queda material de partida. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo y agua y se separan las fases. Se seca la fase orgánica y se concentra. Se tritura el residuo con acetato de isopropilo, se filtra, se lava con éter y se seca en una estufa conectada al vacío, obteniéndose 75 mg (45,7%) del producto deseado en forma de polvo blanco. RMN- ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 1,37 (s, 9 H) 2,79 (t, J = 6,80 Hz, 2 H) 3,11 (s, 3 H) 3,37 - 3,44 (m, 2 H) 3,46 (s, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 3,92 (t, J = 5,85 Hz, 1 H) 4,40 (ancha s, 2 H) 4,52 - 4,63 (m, 1 H) 7,40 - 7,62 (m, 5 H) 7,74 (d, J = 13,22 Hz, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,48 - 8,55 (m, 2 H) 9,36 - 9,44 (m, 1 H). EM: $(\text{M}+\text{H})^+ = 626$; p.f. = 140-142°C.

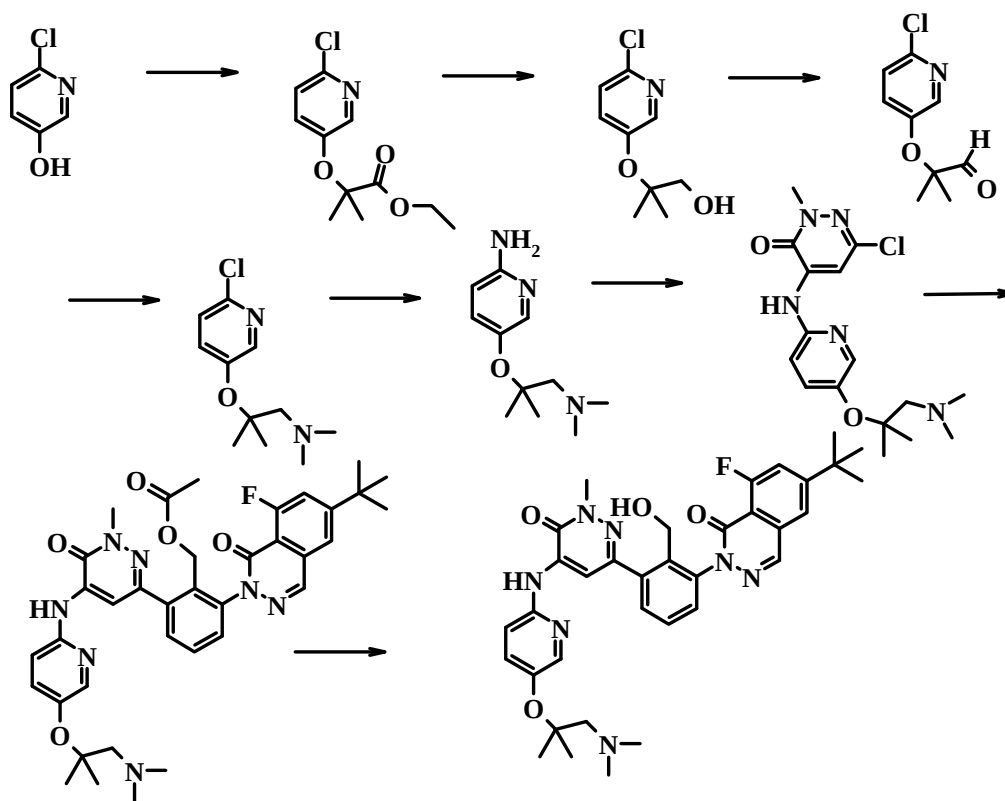
Obtención del compuesto I-5

Ejemplo 5



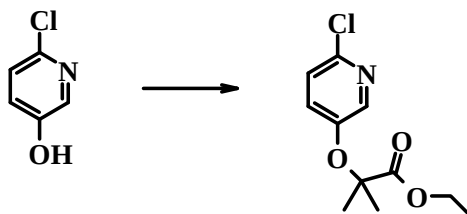
Se obtiene la 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(8-metil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona aplicando el procedimiento general descrito para la obtención del compuesto I-4, empleando el diclorhidrato del 8-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano en lugar de la sal HCl de la metoxi-azetidina en el primer paso de la síntesis y empleando 2,5 equivalentes de trietil-amina para obtener la sal diclorhidrato de la base libre. El compuesto intermedio bencil-amina resultante se somete a los pasos restantes de la síntesis, obteniéndose 65 mg del producto final en forma de polvo blanco. RMN- ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 9,38 (s, 1H), 8,48 - 8,54 (m, 2H), 8,10 - 8,17 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,74 (d, J = 13,22 Hz, 1H), 7,55 - 7,62 (m, 1H), 7,42 - 7,55 (m, 4H), 4,53 - 4,60 (m, 1H), 4,39 (ancha s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,93 (ancha s, 2H), 2,41 (d, J = 7,93 Hz, 2H), 2,15 (d, J = 10,20 Hz, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,78 (d, J = 4,91 Hz, 2H), 1,62 (d, J = 6,80 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H). EM: $(\text{M}+\text{H})^+ = 665$; p.f. = 162-165°C.

Obtención del compuesto I-6



Paso 1.

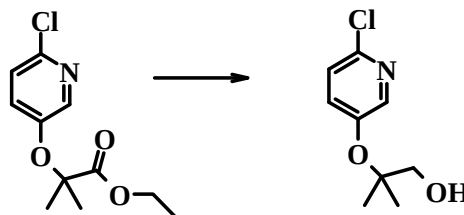
Obtención del 2-(6-cloropiridin-3-iloxi)-2-metil-propanoato de etilo.



- 5 A una solución del 6-cloropiridin-3-ol (5 g, 38,6 mmoles) y el 2-bromo-2-metilpropanoato de etilo (6,01 ml, 40,5 mmoles) en acetonitrilo (50 ml) se le añade el carbonato de cesio (27 g, 83 mmoles). Se agita vigorosamente el material durante 48 horas. Se recoge la mezcla en agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml), se introduce en un embudo de separación y se agita. Se recoge la fase orgánica y se extrae de nuevo la fase acuosa con acetato de etilo (2 X 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan (sulfato magnésico), se filtran y se concentran. Se purifica el material en bruto por HPLC preparativa (columna de 50 g de gel de sílice), eluyendo con acetato de etilo del 5 al 30% en hexanos, obteniéndose el producto deseado en forma de aceite móvil ligeramente blanco-amarillo (6,78 g). $(M+H)^+ = 244$ m/e.

15 Paso 2.

Obtención del 2-(6-cloropiridin-3-iloxi)-2-metilpropan-1-ol.

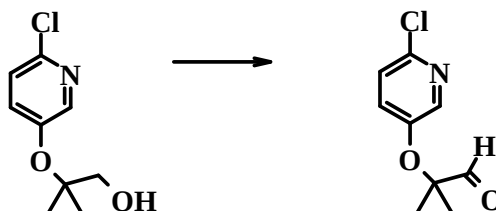


- 20 En atmósfera de nitrógeno se enfría a -20°C (acetonitrilo en un baño de hielo seco) una solución de 2-(6-cloropiridin-3-iloxi)-2-metilpropanoato de etilo (6,093 g, 25,0 mmoles) en tetrahidrofurano seco (80 ml). Se le añade por goteo durante 10 minutos una solución de hidruro de litio y aluminio (1,0 M en THF, 35 ml). Se agita la mezcla a -20°C durante 1 hora. Se trata cuidadosamente la mezcla reaccionante con la adición de agua (0,73 ml). Se agita la mezcla

durante 10 minutos y se le añade una solución acuosa de hidróxido sódico al 5% (1,34 ml) con agitación durante 10 minutos. Finalmente se le añade agua (1,34 ml) y se agita la mezcla durante 10 minutos más. Se le añade sulfato magnésico y se filtra el material a través de un cartucho de Celite, enjuagando bien con tetrahidrofurano. (Téngase en cuenta que con la agitación posterior de las sales de aluminio en diclorometano (50 ml) y el filtrado a través de Celite se obtiene más producto). Se concentran los líquidos filtrados en el rotavapor, obteniéndose el producto deseado en forma de aceite semi-viscoso de color marrón (4,843 g). $(M+H)^+ = 202$ m/e.

Paso 3.

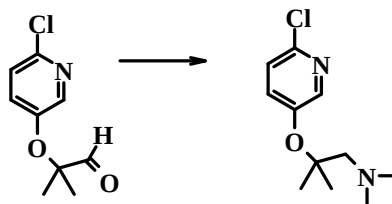
Obtención del 2-(6-cloropiridin-3-iloxi)-2-metil-propanal.



En atmósfera de argón se enfría a -78°C (baño de hielo seco en acetona) un matraz secado al horno (50 ml, de fondo redondo) que contiene diclorometano seco (13 ml). Se le añade el cloruro de oxalilo (0,23 ml, 2,67 mmoles) y después se le añade por goteo el sulfóxido de dimetilo seco (0,31 ml, 4,31 mmoles). Se agita la mezcla durante 10 minutos y se le añade lentamente por goteo una solución del 2-(6-cloropiridin-3-iloxi)-2-metilpropan-1-ol (451 mg, 2,06 mmoles) [disuelto en diclorometano (4 ml)]. Se agita la solución enfriada durante 30 minutos, se le añade trietilamina (1,15 ml, 8,2 mmoles) y se retira el baño de enfriamiento. Se agita la mezcla y se calienta a temperatura ambiente durante 1 hora. Se le añade una solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y también diclorometano (20 ml). Se transfiere el material a un embudo de separación y se agita. Se recoge la fase del diclorometano y se lava con una solución de salmuera (25 ml). Se extrae de nuevo la fase acuosa con cloruro de metileno (2 x 20 ml), se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se purifica el material por filtración a través de una columna corta de gel de sílice (20 g), eluyendo con acetato de etilo al 30% en hexanos, obteniéndose el producto en forma de aceite ligeramente amarillo (361 mg). $(M+H)^+ = 200$ m/e.

Paso 4.

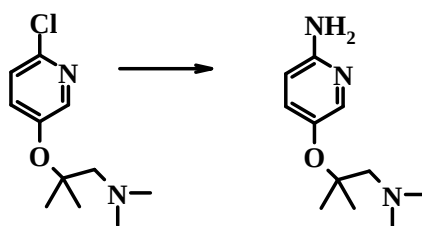
Obtención de la 2-(6-cloropiridin-3-iloxi)-N,N,2-tri-metil-propano-1-amina.



En un tubo de microondas de gran capacidad, que contiene el 2-(6-cloropiridin-3-iloxi)-2-metilpropanal (354 mg, 1,77 mmoles) y el triacetoxiborhidruro sódico (940 mg, 4,43 mmoles) en diclorometano seco (4 ml), se introducen el ácido acético glacial (0,81 ml, 14,2 mmoles) y una solución 2 M de dimetilamina (14,2 ml, 28,4 mmoles, en tetrahidrofurano). Se sella el tubo y se calienta a 50°C (baño de aceite) con agitación vigorosa durante 16 horas. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se vierte el contenido en un embudo de separación, que contiene una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 ml). Se le añade diclorometano (30 ml) y se agita la mezcla. Se filtra su contenido a través de un cartucho de Celite y se lavan bien con diclorometano. Se recoge el líquido filtrado y se lava con una solución de salmuera (40 ml). Se recoge la fase del diclorometano y se extrae de nuevo la fase acuosa con cloruro de metileno (2 X 40 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se purifica el material por cromatografía de capa fina preparativa (2 placas), eluyendo con metanol al 1,8% en diclorometano. Se eluyen de nuevo las placas con metanol al 2,6% en diclorometano y se recoge la banda del producto, obteniéndose el producto deseado en forma de aceite móvil ligeramente amarillo, que solidifica lentamente en reposo (255 mg). $(M+H)^+ = 229$ m/e.

Paso 5.

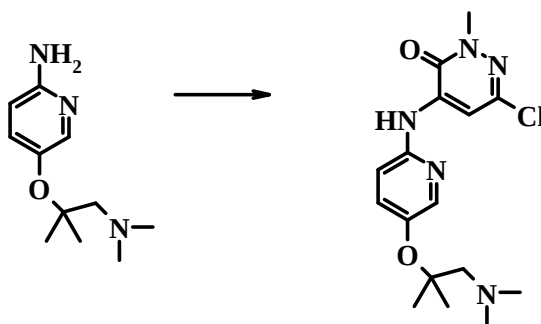
Obtención de la 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona.



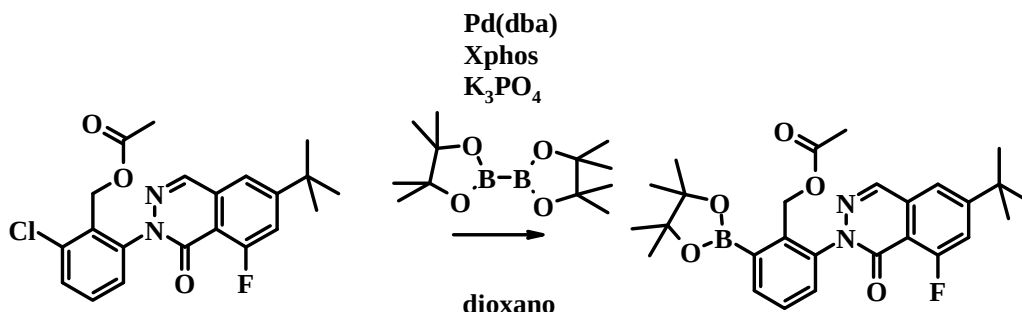
A una solución de la 2-(6-cloropiridin-3-iloxy)-N,N,2-trimetilpropano-1-amina (255 mg, 1,11 mmoles) en tetrahidrofurano seco (6,6 ml) se le añaden el 2-(diciclohexilfosfino)-bifenilo (78 mg, 0,22 mmoles) y el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (102 mg, 0,11 mmoles). Se desgasifica la mezcla con vacío y se somete a una atmósfera de argón. Se le añade una solución 1 M de la bis(trimetilsilil)amida de litio (3,34 ml, en tetrahidrofurano), se sella el tubo y se calienta a 75°C (baño de aceite) con agitación vigorosa durante una noche. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se vierte el contenido en un embudo de separación, que contiene una solución acuosa saturada de cloruro amónico (25 ml). Se le añade diclorometano (30 ml) y se agita la mezcla. Se recoge la fase orgánica y se extrae de nuevo la fase acuosa con cloruro de metileno (4 X 50 ml). Se reúnen las fases del cloruro de metileno, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se purifica el material por cromatografía de capa fina preparativa (2 placas), eluyendo con metanol al 8% en diclorometano. Se recoge la banda polar, obteniéndose el producto en forma de aceite viscoso rojo-marrón (229 mg). Se emplea el material "tal cual" en el paso siguiente.

Paso 6.

Obtención de la 6-cloro-4-(5-(1-(dimetilamino)-2-metilpropan-2-iloxy)piridin-2-ilamino)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona.



Se desgasifica con vacío una solución de la 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (282 mg, 1,26 mmoles), la 5-(1-(dimetilamino)-2-metilpropan-2-iloxy)piridina-2-amina (203 mg, 0,97 mmoles), el xantphos (84 mg, 0,15 mmoles) y el carbonato de cesio (1,11 g, 3,39 mmoles) en dioxano seco (6,6 ml) y se somete a una atmósfera de argón. A esta mezcla se le añade el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (67 mg, 0,073 mmoles) y se repite el ciclo de desgasificación con vacío. Se calienta el material a 90°C (baño de aceite) con agitación vigorosa durante una noche. Se enfría el matraz a temperatura ambiente y se filtra su contenido a través de un cartucho de Celite, enjuagando bien con dioxano. Se concentran las fracciones volátiles y se purifica el material en bruto por cromatografía de capa fina preparativa (4 placas), eluyendo en primer lugar con metanol al 6% y eluyendo de nuevo con metanol al 8% en diclorometano. Se recoge la banda del producto, obteniéndose el producto deseado en forma de polvo ligeramente marrón (196 mg). $(M+H)^+ = 352$ m/e.

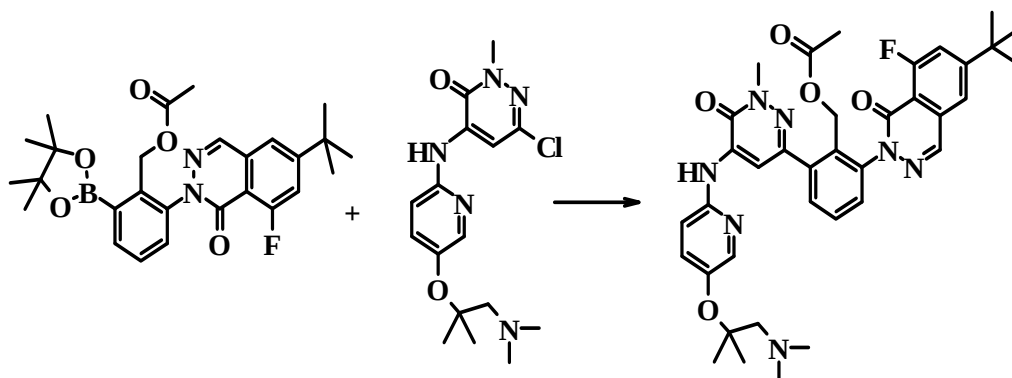


En un vial de reacción de microondas se introducen el acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-6-clorobencilo (329 mg, 0,818 mmoles), el bis-pinaco-diboro (416 mg, 1,637 mmoles), el KOAc (241 mg, 2,454 mmoles), el Xphos (39 mg, 0,0818 mmoles) y dioxano (4 ml). Se hace burbujear argón a través del vial durante 15 min y se le añade Pd(dba)₃ (24 mg, 0,0409 mmoles). Se sella el tubo y se calienta a 60°C durante 18 h. Se diluye la mezcla reaccionante con EtOAc (5 ml) y se lava con NaHCO₃ (solución concentrada) (1 X 10 ml) y agua (10 ml). Se concentra la fase orgánica y se purifica a través de una columna de gel de sílice con EtOAc al 25% en hexano, obteniéndose

se el acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencilo en forma de aceite amarillo (330 mg, 81%).

Paso 7.

- 5 Obtención del acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-6-{5-[5-(2-dimetilamino-1,1-dimetil-etoxi)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-bencilo.

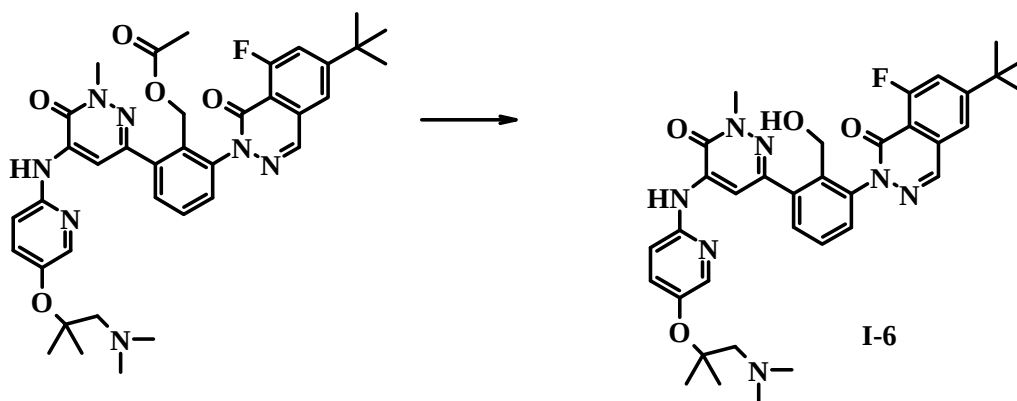


- 10 Se introducen en un matraz el acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo (391 mg, 0,55 mmoles), la 6-cloro-4-(5-(1-(dimetilamino)-2-metilpropan-2-iloxi)piridin-2-ilamino)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (150 mg, 0,43 mmoles), el x-phos (31 mg, 0,06 mmoles) y fosfato potásico tribásico (199 mg, 0,94 mmoles). Se recoge la mezcla en n-butanol (2,8 ml) y agua (0,67 ml), se desgasifica con vacío y se somete a una atmósfera de argón. A esta mezcla se le añade el bis(di-bencilidenoacetona)paladio (17 mg, 0,03 mmoles) y se repite el ciclo de desgasificación con vacío. En atmósfera de argón se calienta el material a 110°C (baño de aceite) con agitación vigorosa durante 2,5 horas. Se enfría el matraz a temperatura ambiente y se recoge el contenido en agua (35 ml) y acetato de etilo (35 ml). Se introduce el contenido en un embudo de separación y se agita. Se recoge la fase orgánica y se lava con agua (35 ml). Se extraen de nuevo las fases acuosas con acetato de etilo (2 x 30 ml), se reúnen las fases orgánicas, se secan (sulfato magnésico), se filtran y se concentran. Se purifica el resto por cromatografía de capa fina preparativa (3 placas), eluyendo con metanol al 8% en diclorometano, obteniéndose el producto deseado (junto con un poco de producto desacetilado) en forma de aceite marrón dorado (312 mg). (M+H)⁺ = 684 (642) m/e.

Ejemplo 6

Paso 8.

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

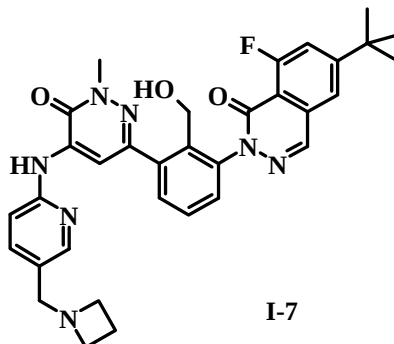


- 30 A una solución del acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-6-(5-(5-(1-(dimetilamino)-2-metil-propan-2-iloxi)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-bencilo (292 mg, 0,43 mmoles) en dioxano (1,5 ml) se le añade una solución 2 N de hidróxido sódico (2,5 ml, 5 mmoles). En atmósfera de argón se calienta el matraz a 50°C (baño de aceite) con agitación vigorosa durante 3 horas. Se enfría el material a temperatura ambiente, se recoge el contenido en agua (25 ml) y cloruro de metileno (50 ml), se introduce en un embudo de separación y se agita. Se recoge la fase orgánica y se lava con una solución de salmuera diluida al 50% (25 ml). Se extraen de nuevo las fases acuosas con cloruro de metileno (2 x 40 ml), se reúnen las fases orgánicas, se secan (sulfato magnésico), se filtran y se concentran. Se purifica el resto por cromatografía de capa fina preparativa (3 placas), eluyendo con metanol al 6% en diclorometano y eluyendo de nuevo las placas en primer lugar con metanol al 8% y después con metanol al 11% en diclorometano. Se recoge la banda del producto, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido ligeramente amarillo-blanco (72 mg); p.f. = 136-144°C; (M+H)⁺ = 642 m/e. RMN-H¹ (300 MHz, cloro-

formo-d) δ ppm = 1,28 (s, 6 H) 1,42 (s, 9 H) 2,40 (s, 6 H) 2,51 (s, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 4,42 (s, 2 H) 6,90 (d, J = 9,06 Hz, 1 H) 7,33 (dd, J = 8,69, 3,02 Hz, 1 H) 7,41-7,72 (m, 5 H) 8,09 (d, J = 3,02 Hz, 1 H) 8,20-8,35 (m, 2 H) 8,53 (s, 1 H).

Obtención del compuesto I-7

Ejemplo 7

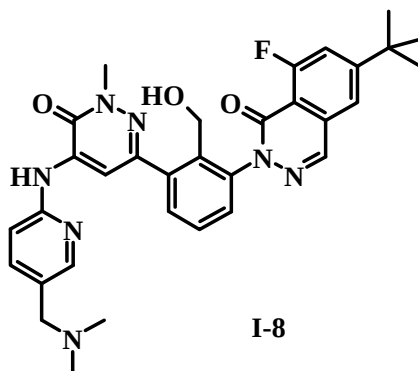


I-7

Se obtiene la 2-{3-[5-(5-azetidino-1-ilmetil-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-2-hidroxi-metil-fenil}-6-tert-butil-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona aplicando el procedimiento general descrito para el compuesto I-4, empleando la azetidina en lugar de la sal HCl de la metoxi-azetidina en el primer paso y omitiendo el uso de la trietilamina. Se somete el compuesto intermedio bencil-amina resultante a los pasos restantes de la síntesis, obteniéndose 35 mg del producto final en forma de polvo blanco mate. RMN- H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 9,37 (s, 1H), 8,47 - 8,56 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,74 (d, J = 13,22 Hz, 1H), 7,40 - 7,63 (m, 5H), 4,51 - 4,62 (m, 1H), 4,40 (ancha s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,40 (s, 2H), 3,06 (t, J = 6,80 Hz, 4H), 1,92 (quin., J = 6,89 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H). EM: (M+H) $^+$ = 596; p.f. = 160-163°C.

Obtención del compuesto I-8

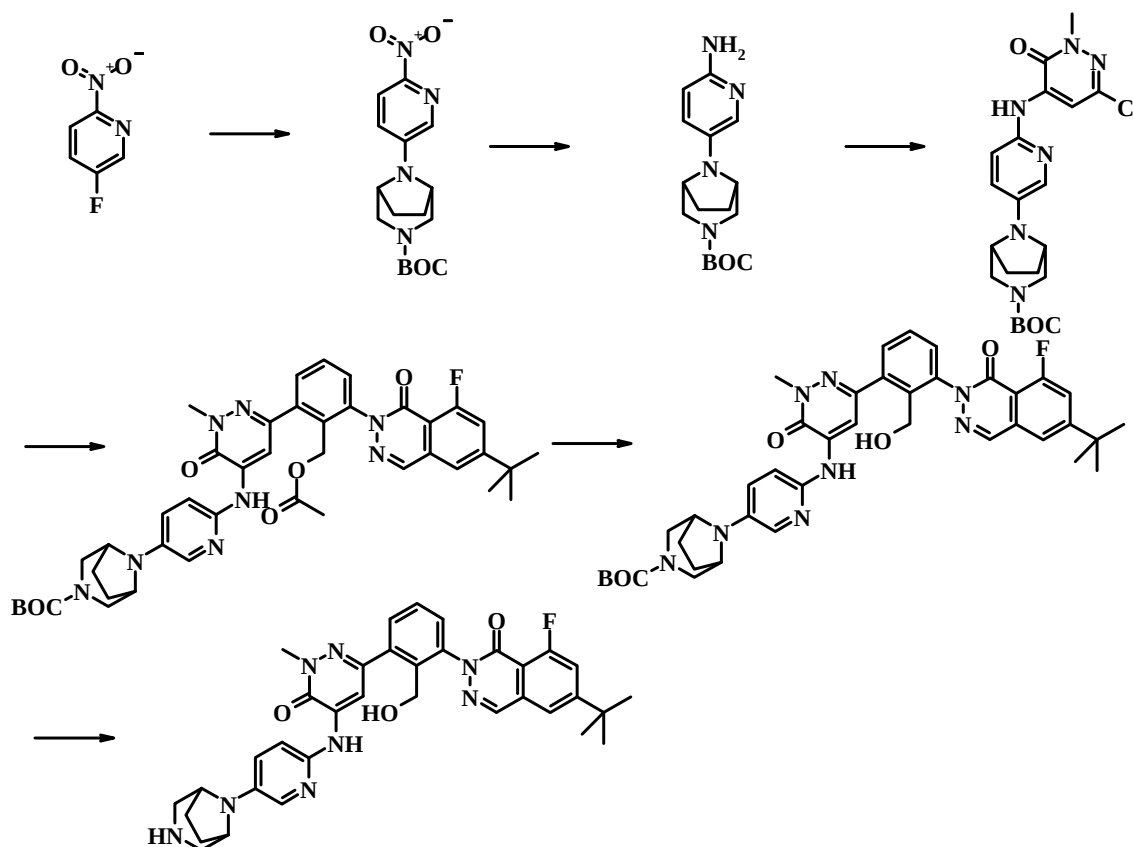
Ejemplo 8



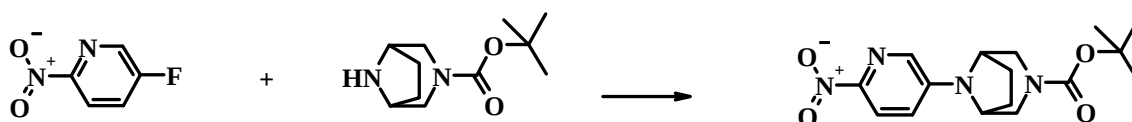
I-8

Se obtiene la 6-tert-butil-2-{3-[5-(5-dimetilamino-metil-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-2-hidroxi-metil-fenil}-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona aplicando el procedimiento general descrito para la obtención del compuesto I-4, excepto que se omite el primer paso ya que la (6-cloro-piridin-3-ilmetil)-dimetil-amina es un producto comercial. Se genera este compuesto a través de los pasos restantes de la síntesis, obteniéndose 120 mg del producto final en forma de polvo blanco mate. RMN- H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 9,40 (s, 1 H) 8,47 - 8,57 (m, 2 H) 8,15 (s, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 7,74 (d, J = 13,2 Hz, 1 H) 7,56 - 7,65 (m, 1 H) 7,42 - 7,56 (m, 4 H) 4,52 - 4,61 (m, 1 H) 4,40 (ancha s, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 3,34 - 3,40 (s, 2 H, pico de agua ocluido por DMSO) 2,10 (s, 6 H) 1,37 (s, 9H). EM: (M+H) $^+$ = 584; p.f. = 170-174°C.

Obtención del compuesto I-9

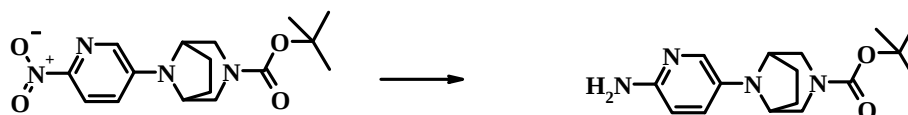


5 8-(6-nitropiridin-3-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de tert-butilo



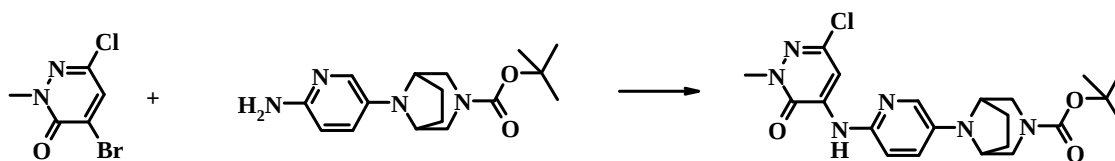
10 A una solución agitada de la 5-fluor-2-nitropiridina (700 mg, 4,93 mmoles) y el (1R,5S)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de tert-butilo (1,05 g, 4,93 mmoles) en 8 ml de DMSO se le añade a temperatura ambiente la trietilamina (6,87 ml, 49,3 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante 2 h. Después de enfriar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo, se lava con una solución saturada de cloruro amónico y agua (3x), se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose 1,21 g (73,5%) del 8-(6-nitropiridin-3-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido amarillo.

15 8-(6-aminopiridin-3-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de tert-butilo



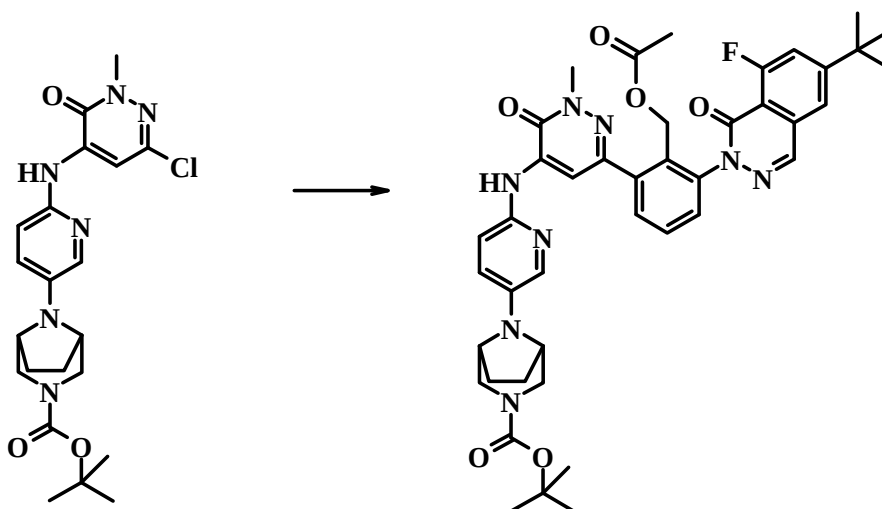
20 A una solución del 8-(6-nitropiridin-3-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de tert-butilo (330 mg, 987 μmoles) en 10 ml de metanol se le añade paladio al 10% sobre carbón (10 mg). Se hidrogena la mezcla reaccionante con una presión de 50 psi de hidrógeno durante 2 h. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de Celite y se concentra, obteniéndose 300 mg (100%) del 8-(6-aminopiridin-3-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de tert-butilo en forma de aceite incoloro. Se emplea este producto en los pasos siguientes sin más purificación.

8-(6-(6-cloro-2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-il-amino)piridin-3-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de (1R,5S)-tert-butilo



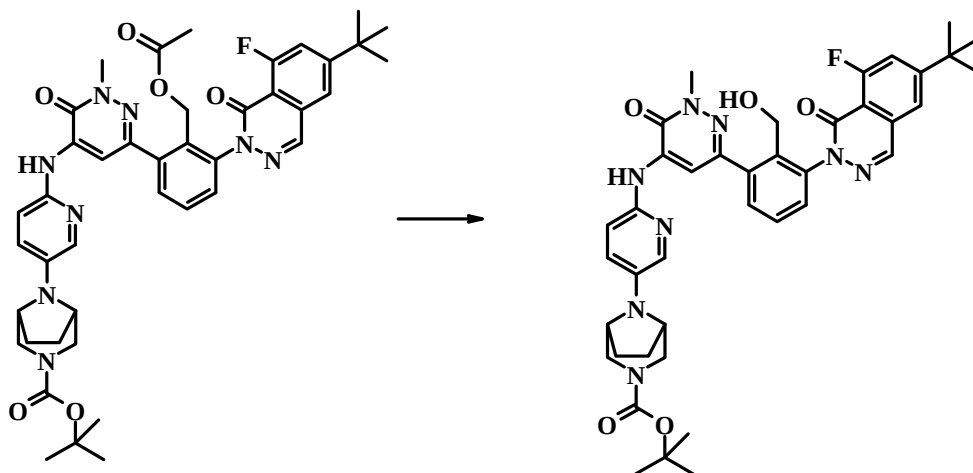
5 Se lleva a cabo esta reacción con condiciones similares a las descritas anteriormente en el paso 6 de la obtención del ejemplo 6. Después de la separación se purifica el producto por HPLC preparativa a través de gel de sílice, empleando un gradiente de metanol del 2 al 8% en cloruro de metileno. Se obtiene el producto deseado en forma de sólido ligeramente amarillo (275 mg; 62,4%). $(M+H)^+ = 447,2$ m/e.

8-(6-(6-(2-(acetoximetil)-3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)fenil)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino)piridin-3-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]-octano-3-carboxilato de tert-butilo



10 Se lleva a cabo esta reacción con condiciones similares a las descritas anteriormente en el paso 7 de la obtención del ejemplo 6. Se desgasifica con nitrógeno durante 10 minutos una solución del (1R,5S)-8-(6-(6-cloro-2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-ilamino)piridin-3-il)-3,8-diazabicyclo-[3.2.1]-octano-3-carboxilato de tert-butilo (100 mg, 224 μ moles), el acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-bencilo (114 mg, 224 μ moles), el xPhos (10,7 mg, 22,4 μ moles) y el fosfato potásico (119 mg, 559 μ moles) en 7 ml de una mezcla 9:1 de dioxano y agua y se le añade el bis(di-bencilidenoacetona)paladio (0) (6,42, 11,2 μ moles). Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante 2 h. Después de la separación, se purifica el producto por HPLC preparativa a través de gel de sílice, empleando un gradiente de acetato de etilo del 5 al 70% en hexano. Se obtiene el producto deseado en forma de sólido ligeramente amarillo (105 mg 60,3%). $(M+H)^+ = 779$ m/e.

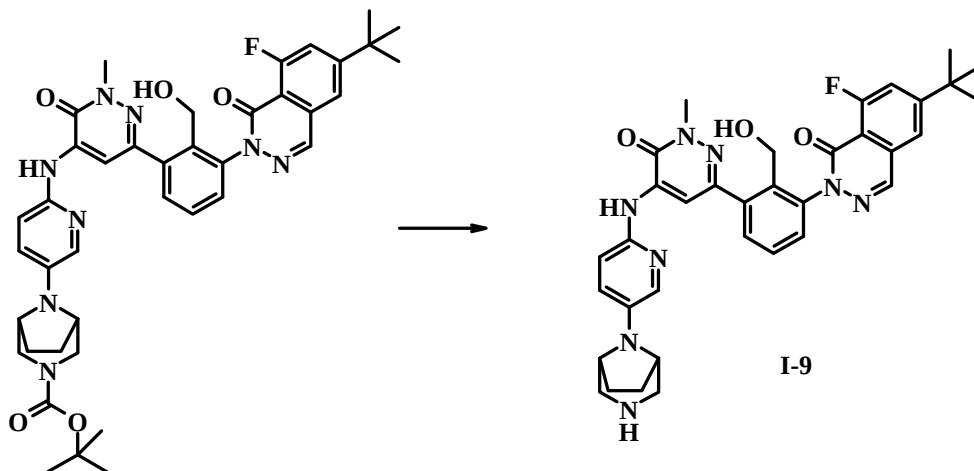
20 8-(6-(6-(3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino)piridin-3-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]-octano-3-carboxilato de tert-butilo



Se lleva a cabo esta reacción con condiciones similares a las descritas anteriormente en el paso 8 de la obtención del compuesto I-6. Después de la separación, se cristaliza el producto en forma de polvo ligeramente amarillo (90 mg, 90,6%). $(M+H)^+ = 737$ m/e.

5 Ejemplo 9

2-(3-(5-(5-(3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-2-(hidroximetil)fenil)-6-tert-butil-8-fluorftalazin-1(2H)-ona



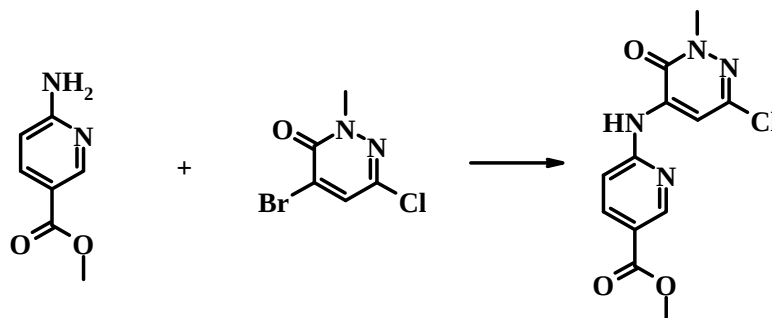
I-9

Se elimina el grupo BOC del 8-(6-(6-(3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-ilamino)piridin-3-il)-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octano-3-carboxilato de tert-butilo (90 mg, 122 μ moles) con ácido trifluoroacético al 50% en diclorometano (10 ml) durante 2 h. Se concentra la mezcla reaccionante a sequedad y se reparte entre acetato de etilo y una solución saturada de bicarbonato sódico. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se filtra y se concentra.

Se recoge el producto y se purifica de nuevo por cristalización en una mezcla caliente de acetato de isopropilo/hexanos. Se recoge un producto cristalino por filtración, obteniéndose el producto deseado en forma de polvo ligeramente marrón (53 mg, 68,1%). $(M+H)^+ = 638$ m/e. RMN- ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 9,13 (s, 1H), 8,49 (d, $J = 2,44$ Hz, 1H), 8,31 - 8,35 (m, 1H), 7,90 (d, $J = 2,44$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 1,95$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 11,71$ Hz, 1H), 7,49 - 7,55 (m, 1H), 7,43 - 7,48 (m, 2H), 7,37 (d, $J = 8,79$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 2,93, 9,27$ Hz, 1H), 4,48 - 4,56 (m, 1H), 4,38 (d, $J = 11,23$ Hz, 3H), 4,04 - 4,15 (m, 2H), 3,69 - 3,79 (m, 3H), 2,93 (d, $J = 12,20$ Hz, 2H), 2,42 - 2,46 (m, 2H), 1,82 - 1,93 (m, 4H), 1,36 (s, 9H)

Obtención del compuesto I-10

Paso 1.

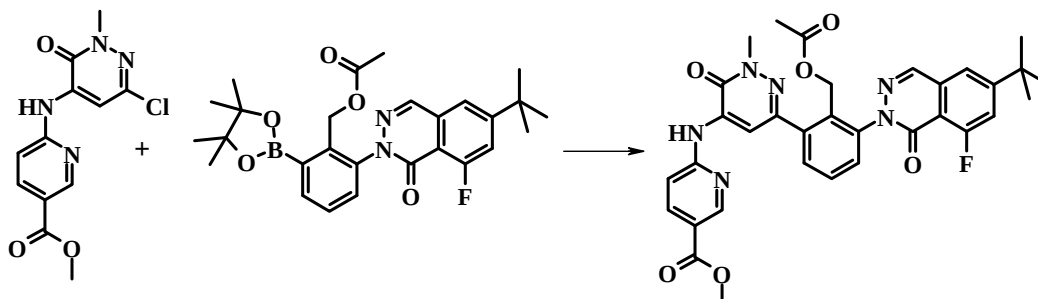


En un vial de microondas de 15 ml de capacidad se introducen el 6-aminonicotinato de metilo (170 mg, 1,12 mmoles, 1,00 equiv.), la 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (250 mg, 1,12 mmoles, 1,00 equiv.), el CS_2CO_3 (1,28 g, 3,92 mmoles, 3,5 equiv.), el xantphos (97,1 mg, 168 μ moles, 0,15 equiv.) y el dioxano (8 ml). Se purga la mezcla reaccionante con argón y se le añade $Pd_2(dba)_3$ (76,8 mg, 83,9 μ moles, 0,075 equiv.). Se sella el vial y se calienta en el sintetizador de microondas a 90°C durante 30 min. El análisis LC-EM a $t = 30$ min indica que la reacción es incompleta, con restos de material de partida. Se calienta de nuevo la mezcla reaccionante a 120°C durante 30 min. La muestra ha solidificado. Se recoge la mezcla en bruto en DCM y se concentra, formándose un sólido aceitoso marrón oscuro. Se recoge el residuo en DCM y se lava con agua. Se extrae de nuevo la fase acuosa con DCM (2 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución saturada de NaCl (1 x 25 ml), se secan con Na_2SO_4 y se concentran con vacío. El análisis LC-EM de la fase orgánica en bruto indica la presencia principalmente del producto.

Se tritura el material en bruto con DCM y se enfría. Se filtra el sólido marrón y se lava con una cantidad mínima de DCM frío. Se seca el sólido con vacío, obteniéndose 158 mg de un sólido ligeramente marrón, en un rendimiento del 48%. El análisis RMN- ^1H en DMSO- d_6 es consistente con el producto deseado. EM ($m+1$) = 295,0.

5

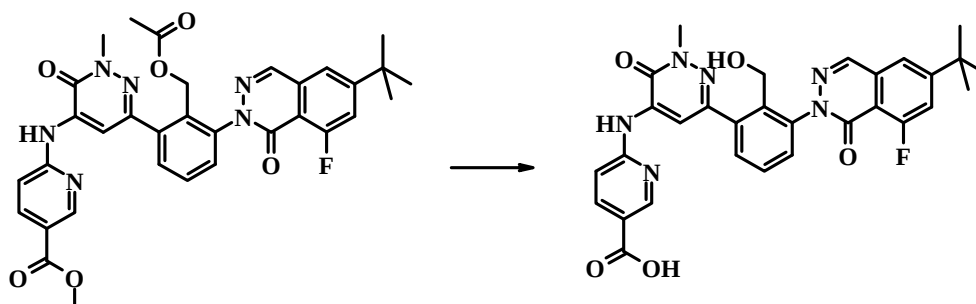
Paso 2.



En un vial de microondas de 15 ml de capacidad se introducen el 6-(6-cloro-2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-ilamino)nicotinato de metilo (153 mg, 519 μmoles , 1,00 equiv.), el acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-2,3-dihidro-piridin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-bencilo (334 mg, 675 μmoles , 1,3 equiv.), el Cs_2CO_3 (592 mg, 1,82 mmoles, 3,5 equiv.), el dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml). Se le añade el PdDCI2(DPPF) (42,4 mg, 51,9 μmoles , 0,1 equiv.) y se purga la suspensión con argón. Se sella el vial y se calienta en el sintetizador de microondas a 120°C durante 30 min. El análisis LC-EM a $t = 30$ min indica que la reacción es completa. Se diluye con DCM y se filtra a través de Celite. Se concentra el líquido filtrado amarillo con vacío, formándose un sólido marrón. El material no es muy soluble en DCM. Se emplea el material en bruto tal cual en la hidrólisis siguiente.

15

Paso 3.



20

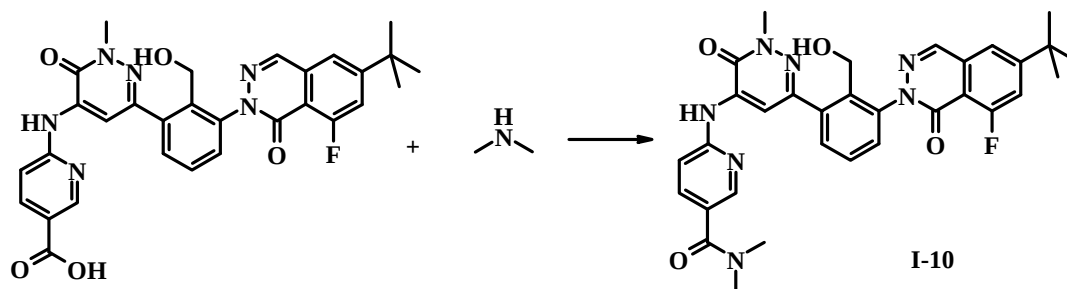
En un matraz de fondo redondo de 250 ml de capacidad se introducen el 6-(6-(2-(acetoximetil)-3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino)-nicotinato de metilo)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-bencilo (325 mg, 519 μmoles , 1,00 equiv.), dioxano (10 ml) y LiOH 1 M (3 ml), formándose una solución amarilla, que contiene una pequeña cantidad de finos gránulos insolubles. Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 17 h. El análisis LC-EM a $t = 17$ h indica que la reacción es completa. Se trata con una pequeña cantidad de HCl 1 M (se acidifica a pH ~ 1) y se diluye con EtOAc. Se separan las fases y se extrae de nuevo la fase acuosa con EtOAc (2 x 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 y se concentran con vacío, formándose un sólido ligeramente marrón. Se seca el sólido con vacío, obteniéndose 34 mg de un polvo ligeramente marrón, en un rendimiento = 12%. El análisis RMN- ^1H en CDCl_3 es consistente con el producto deseado. EM ($m-1$) = 569.

25

30

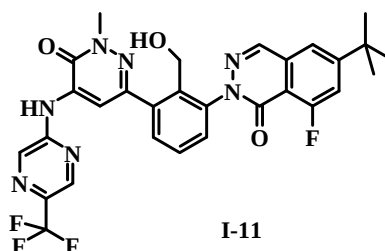
Ejemplo 10

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



Paso 4.

En un matraz de fondo redondo de 50 ml de capacidad se introducen el ácido 6-(6-(3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-ftalazin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-ilamino)nicotínico (34 mg, 59,6 μ moles, 1,00 equiv.), la dimetilamina 2 M en THF (38,7 μ l, 77,5 μ moles, 1,3 equiv.), la base de Hunig (23,1 mg, 31,2 μ l, 179 μ moles, 3 equiv.) y DMF (1 ml), formándose una solución amarilla. Se le añade el HATU (27,2 mg, 71,5 μ moles, 1,2 equiv.) y se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 21 h. El análisis LC-EM a t = 21 h indica que la reacción es completa. Se diluye la mezcla reaccionante con H₂O y DCM. Se filtra la mezcla bifásica y se extrae de nuevo la fase acuosa con DCM (3 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío, formándose un sólido color melocotón. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (25 g de gel de sílice, MeOH del 0 al 5% en DCM). Se seca el producto con vacío, obteniéndose 11 mg de un sólido cristalino blanco en un rendimiento = 31%. El análisis RMN-H¹ en CDCl₃ es consistente con el producto deseado. EM (m+1) = 598.

Obtención del compuesto I-11Ejemplo 11

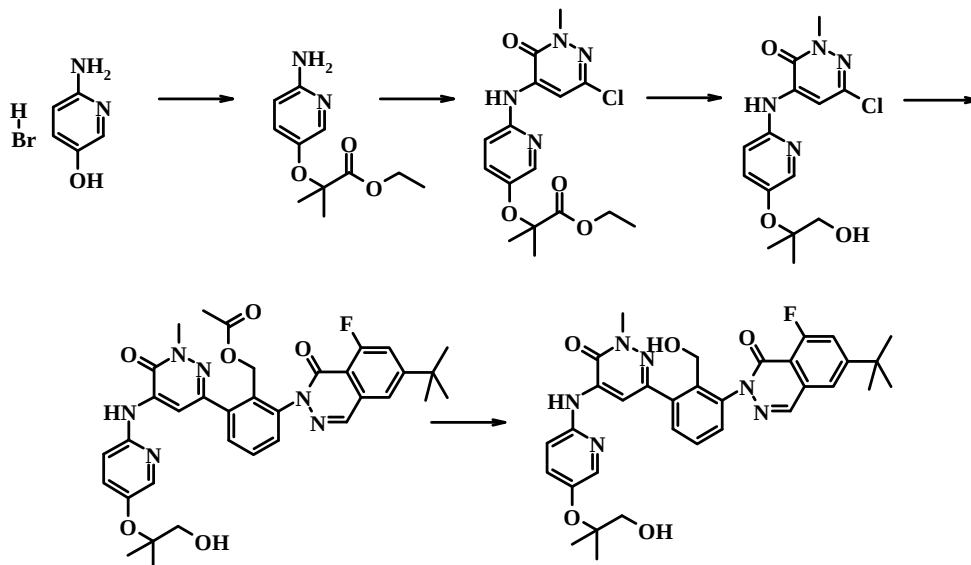
A una solución de la 5-(trifluorometil)pirazin-2-amina (146 mg, 0,90 mmoles), la 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (200 mg, 0,90 mmoles), el carbonato de cesio (1,02 g, 3,13 mmoles) y la 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-xantina (77,7 mg, 0,13 mmoles) en dioxano (10,0 ml) se le añade el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (61,5 mg, 0,07 mmoles), se purga la mezcla reaccionante con argón (3X) y se calienta a 90°C durante 18 h. Se enfría la mezcla, se diluye con diclorometano y agua (50 ml) y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa con cloruro de metileno (2 x 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se secan con MgSO₄. Se filtra la mezcla, se concentra y se purifica el residuo por cromatografía flash automatizada (Analogix, columna SF15 de 24 g, gradiente de metanol del 1 al 10% en diclorometano), obteniéndose la 6-cloro-2-metil-4-(5-trifluorometil-pirazin-2-ilamino)-2H-piridazin-3-ona (197 mg, 72%) en forma de sólido amarillo: LC-EM m/e calculado para C₁₀H₇ClF₃N₅O [M]⁺ = 305,03, hallado = 305,9.

Se hace burbujear argón gas durante 10 min a través de una solución de la 6-cloro-2-metil-4-(5-(trifluorometil)-pirazin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona (109 mg, 0,36 mmoles), el acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo (264 mg, 0,54 mmoles), el fosfato potásico (189 mg, 0,89 mmoles) y el 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (17,0 mg, 0,04 mmoles) en n-butanol (4 ml) y agua (1 ml). A esta solución se le añade el bis(dibencilidenoacetona)-dipaladio(0) (10,3 mg, 0,02 mmoles) y se calienta la mezcla resultante a 100°C durante 2 h. Se enfría la mezcla y se vierte sobre una solución saturada de cloruro amónico. Se extrae la mezcla resultante con cloruro de metileno (2 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se secan con MgSO₄. Se filtra la mezcla, se concentra y se disuelve el residuo en dioxano (10 ml). A esta solución se le añade lentamente una solución 2 M de hidróxido de litio (0,5 ml) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se vierte la mezcla resultante sobre una solución saturada de cloruro amónico. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno (2 x 150 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se secan con MgSO₄. Se filtra la mezcla, se concentra y se purifica el residuo por cromatografía flash automatizada (Analogix, columna SF15 de 24 g, gradiente de metanol del 1 al 10% en diclorometano), obteniéndose un sólido ligeramente amarillo que se recrystaliza en metanol/diclorometano, obteniéndose la 6-tert-butil-8-fluor-2-[2-hidroximetil-3-[1-metil-6-oxo-5-(5-trifluorometil-pirazin-2-ilamino)-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil]-2H-ftalazin-1-ona (65 mg, 31%) en forma de sólido blanco: p.f. = 250-254°C; LC-EM m/e calculado para C₂₉H₂₅F₄N₇O₃ [M+H]⁺ = 596,20, hallado = 596,3; RMN-H¹ (DMSO-d₆) δ ppm = 10,38 (s,

1H), 8,71 - 9,08 (m, 2H), 8,43 - 8,66 (m, 2H), 7,68 - 8,02 (m, 2H), 7,38 - 7,65 (m, 3H), 4,54 - 4,76 (m, 1H), 4,40 (ancha s, 2H), 3,82 (s, 3H), 1,38 (s, 9H).

Esquema A

5 Obtención del compuesto I-12

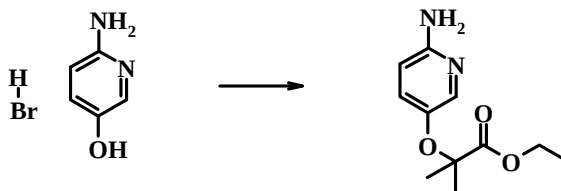


Este ejemplo ilustra la síntesis de la "6-tert-butil-8-fluor-2-(3-[5-[5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etoxi)-piridin-2-il-amino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-2-hidroxi-metil-fenil)-2H-ftalazin-1-ona".

10

Paso 1.

Obtención del 2-(6-amino-piridin-3-iloxi)-2-metil-propionato de etilo.



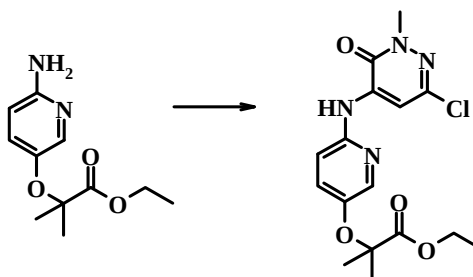
En un matraz, que contiene bromhidrato del 6-amino-piridin-3-ol (2 g, 10,5 mmoles) y el 2-bromo-2-metilpropanato de etilo (2,04 g, 10,5 mmoles) en acetonitrilo anhidro (25 ml) se introduce el carbonato de cesio (10,7 g, 33 mmoles) y se agita el material en atmósfera de argón durante 16 horas. Se le añaden agua (60 ml) y acetato de etilo (60 ml) y se agita el material en un embudo de separación. Se recoge la fase orgánica y se extrae de nuevo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose un sólido marrón dorado (1,626 g); $(M+H)^+ = 225$ m/e.

15

20

Paso 2.

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



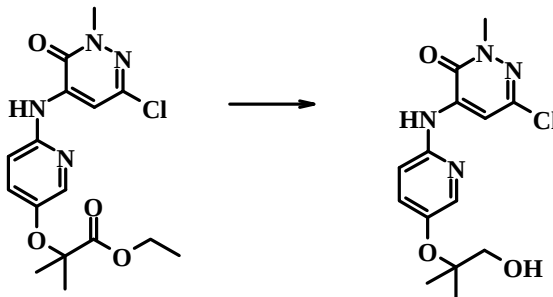
Se somete a vacío un matraz que contiene el 2-(6-amino-piridin-3-iloxi)-2-metil-propionato de etilo (1,365 g, 6,09 mmoles), la 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (1,77 g, 7,91 mmoles), el 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-xanteno (528 mg, 0,913 mmoles) y el carbonato de cesio (6,94 g, 21,3 mmoles) en dioxano seco (60 ml) y se rellena con argón (se repite 3 veces). Se añade el tris(dibencilideno-acetona)dipaladio (0) (418 mg, 0,457 mmoles), se somete el matraz a vacío y se rellena con argón (se repite 3 veces). Se coloca el matraz en un baño de aceite, se

25

calienta a 90°C y se agita en atmósfera de argón durante 16 horas. Se enfría el matraz a temperatura ambiente y se filtra el material a través de un cartucho de Celite, enjuagando bien con dioxano. Se concentran las fracciones volátiles con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo del 5 al 25% en hexano, obteniéndose el producto deseado en forma de polvo ligeramente amarillo-marrón (2,035 g). $(M+H)^+ = 367$ m/e.

Paso 3.

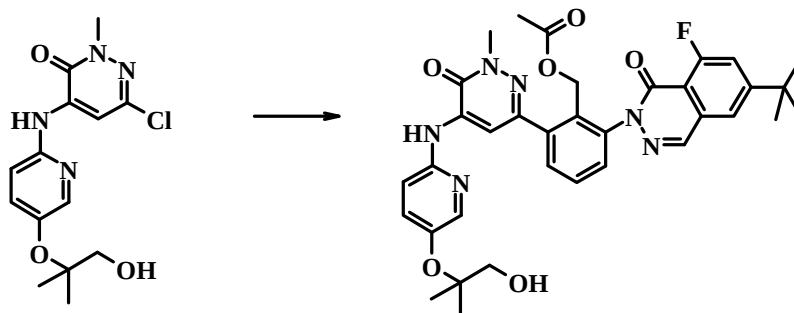
Obtención de la 6-cloro-4-[5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etoxi)-piridin-2-ilamino]-2-metil-2H-piridazin-3-ona.



Se disuelve el 2-[6-(6-cloro-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino)-piridin-3-iloxi]-2-metil-propionato de etilo (1,23 g, 3,35 mmoles, 1,00 equiv.) en THF anhidro (25 ml) y se enfría en atmósfera de nitrógeno a -30°C (baño de enfriamiento de hielo seco en acetonitrilo). Se le añade lentamente, por goteo, una solución de hidruro de litio y aluminio (4,7 ml, 4,69 mmoles, 1,0 M en THF) durante 10 minutos. Se agita la mezcla durante 1 hora manteniendo la temperatura del baño a unos -20°C. Se trata cuidadosamente la mezcla reaccionante con agua (0,1 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se le añade una solución acuosa de hidróxido sódico al 5% (0,19 ml) y se agita la mezcla durante 10 minutos. Se le añade agua (0,19 ml) y se continúa la agitación durante 10 minutos. Finalmente se le añade sulfato magnésico y se filtra el material a través de un cartucho de Celite, enjuagando bien con tetrahydrofurano. Se concentra el material en un rotavapor hasta la mitad de su volumen. Se le añaden acetato de etilo (50 ml) y agua (70 ml) y se agita el material en un embudo de separación. Se recoge la fase orgánica y se extrae de nuevo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 40 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío. Se tritura el residuo con una mezcla caliente de diclorometano y hexanos, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido ligeramente amarillo-marrón (1,041 g). $(M+H)^+ = 325$ m/e.

Paso 4.

Obtención del acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-6-{5-[5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etoxi)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-bencilo.

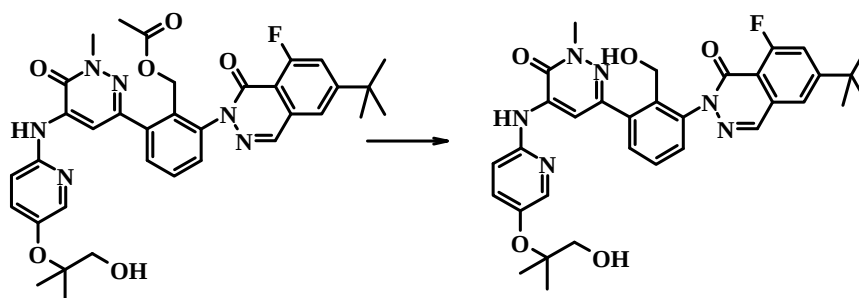


Se lleva a cabo esta reacción en condiciones similares a las descritas en el paso 7, ejemplo I-6, pero empleando la 6-cloro-4-[5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etoxi)-piridin-2-il-amino]-2-metil-2H-piridazin-3-ona en lugar de la 6-cloro-4-[5-(2-dimetilamino-1,1-dimetil-etoxi)-piridin-2-ilamino]-2-metil-2H-piridazin-3-ona. Después de la separación por extracción se purifica el producto por cromatografía de capa fina preparativa (3 placas), eluyendo con metanol al 5% en cloruro de metileno. Se obtiene el producto deseado (junto con un poco de producto desacetilado) en forma de aceite viscoso ligeramente marrón (400 mg). $(M+H)^+ = 657$ m/e.

Ejemplo 12

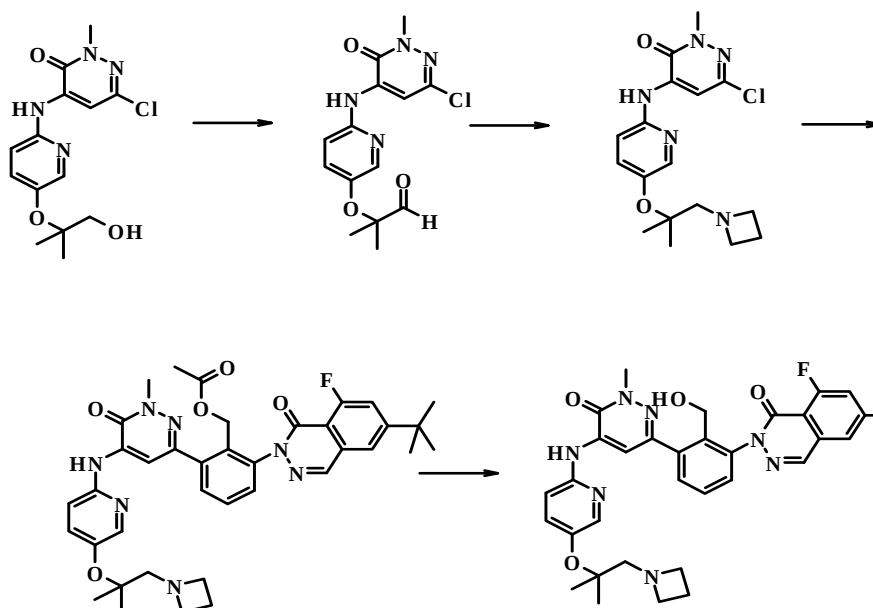
Paso 5.

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



Se lleva a cabo esta reacción en condiciones similares a las descritas en el paso 8, ejemplo I-6. Después de la separación por extracción se purifica el producto por cromatografía de capa fina preparativa (3 placas), eluyendo con metanol al 2% en cloruro de metileno. Se eluyen de nuevo las placas con metanol al 3% y al 5% en cloruro de metileno. Se obtiene el producto deseado en forma de sólido ligeramente amarillo (226 mg). $(M+H)^+ = 615$ m/e. RMN- ^1H (300 MHz, cloroformo- d) δ ppm = 1,27 (s, 6 H) 1,43 (s, 9 H) 2,14 (t, J = 6,42 Hz, 1 H) 3,61 (d, J = 6,04 Hz, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 3,91 - 3,95 (m, 1 H) 4,42 (d, J = 6,80 Hz, 2 H) 6,92 (d, J = 8,69 Hz, 1 H) 7,32 (dd, J = 8,88, 2,83 Hz, 1 H) 7,43 - 7,54 (m, 3 H) 7,57 (t, J = 7,90 Hz, 1 H) 7,63 - 7,70 (m, 1 H) 8,09 (d, J = 3,02 Hz, 1 H) 8,24 - 8,32 (m, 2 H) 8,55 (s, 1 H)

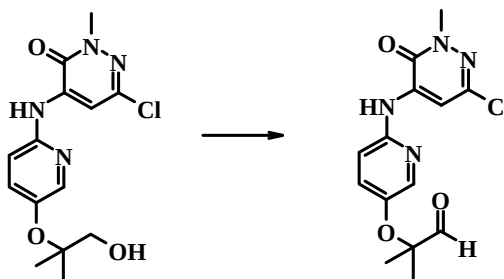
Esquema B Obtención del compuesto I-13



Este ejemplo ilustra la síntesis de la "2-(3-[5-[5-(2-azetidin-1-il-1,1-dimetil-etoxi)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-2-hidroximetil-fenil)-6-tert-butil-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona".

Paso 1.

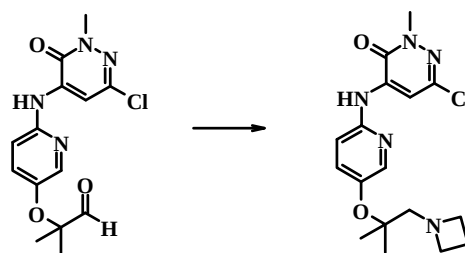
Obtención del 2-[6-(6-cloro-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino)-piridin-3-iloxi]-2-metil-propionaldehído.



Se recoge la 6-cloro-4-(5-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-ilo)piridina-2-ilamino)-2-metilpiridazin-3-(2H)-ona (965 mg, 2,97 mmoles) en una mezcla de tetrahidrofurano (25 ml) y diclorometano (15 ml). A la suspensión se le añade el peryodiano de Dess-Martin (1,64 g, 3,86 mmoles), se sella el matraz y se agita durante 40 minutos. Se le añaden una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y una solución acuosa de tiosulfato sódico al 10% (50 ml) y se agita vigorosamente el material durante 15 minutos. Se le añade acetato de etilo (50 ml) y se agitan los contenidos en un embudo de separación. Se recoge la fase orgánica y se lava con una solución de salmuera (50 ml). Se recoge la fase de acetato de etilo y se extraen de nuevo las fases acuosas con diclorometano (2 x 40 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto por trituración en una mezcla caliente de diclorometano y hexanos, obteniéndose un sólido marrón (688 mg). $(M+H)^+ = 323$ m/e.

Paso 2.

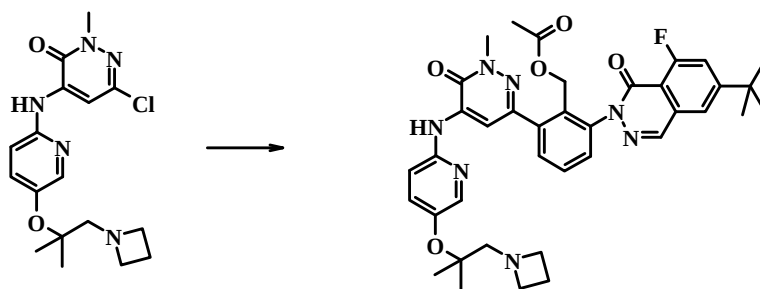
Obtención de la 4-[5-(2-azetidin-1-il-1,1-dimetil-etoxi)-piridin-2-ilamino]-6-cloro-2-metil-2H-piridazin-3-ona.



Un matraz de presión se recoge el 2-[6-(6-cloro-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino)-piridin-3-il-oxi]-2-metilpropionaldehído (188 mg, 0,582 mmoles) en diclorometano (2,5 ml). Se le añaden el triacetoxiborhidruro sódico (309 mg, 1,46 mmoles) y ácido acético (0,1 ml, 1,75 mmoles) y en atmósfera de nitrógeno se enfría el matraz en un baño de hielo. Se le añade la azetidina (0,24 ml, 3,49 mmoles) y se sella el matraz. Se introduce el matraz en un baño de aceite, se calienta a 50°C y se agita durante 16 horas. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se recoge en diclorometano (50 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml). Se transfiere el material a un embudo de separación y se agita. Se recoge la fase orgánica y se lava con una solución de salmuera diluida al 50% (50 ml). Se recoge la fase del diclorometano y se extraen de nuevo las fases acuosas con cloruro de metileno (2 x 40 ml). Se reúne la fase orgánica, se seca (sulfato magnésico), se filtra y se concentra con vacío. Se introduce el residuo en bruto en dos placas de CCF preparativa y se eluye con metanol al 8% en diclorometano. Se recoge la banda del producto, obteniéndose el producto deseado en forma de polvo ligeramente blanco-marrón (139 mg). $(M+H)^+ = 364$ m/e.

Paso 3.

Obtención del acetato de 2-[5-[5-(2-azetidin-1-il-1,1-dimetil-etoxi)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]-6-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-bencilo.

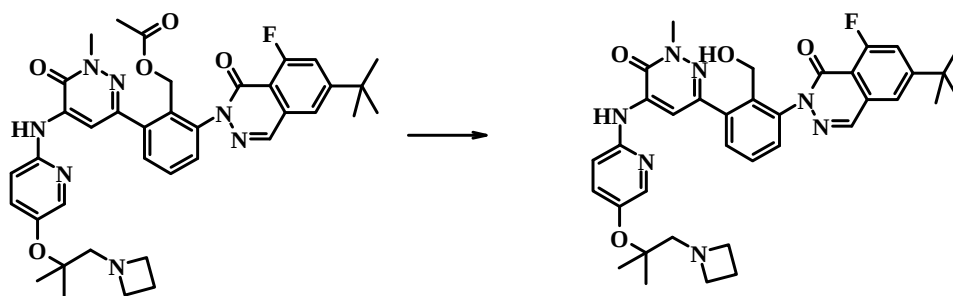


Se obtiene el acetato de 2-[5-[5-(2-azetidin-1-il-1,1-dimetil-etoxi)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]-6-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-bencilo aplicando el procedimiento general descrito en el paso 7 para la obtención del compuesto I-6. Después de la separación se purifica el material por CCF preparativa (3 placas, eluyendo con metanol al 8% en diclorometano), obteniéndose el producto deseado en forma de aceite viscoso ligeramente marrón (238 mg). $(M+H)^+ = 696$ m/e.

Ejemplo 13

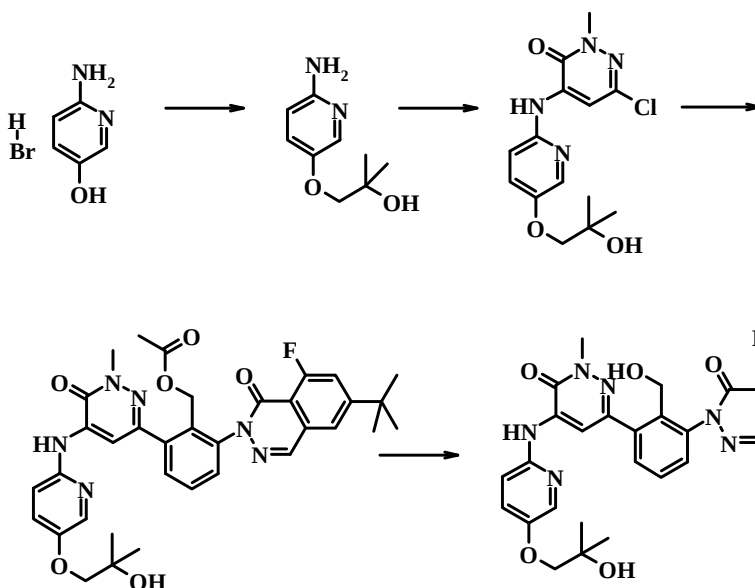
Paso 4.

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



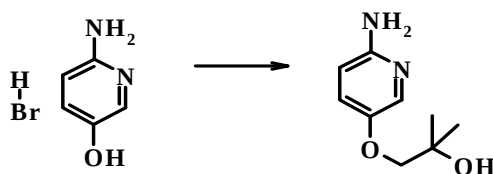
Se obtiene la 2-(3-{5-[5-(2-azetidin-1-il-1,1-dimetil-etoxi)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-2-hidroxi-metil-fenil)-6-tert-butil-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona aplicando el procedimiento general descrito en el paso 8 de la obtención del I-6. Después de la separación se purifica el producto por CCF preparativa a través de gel de sílice, eluyendo con metanol al 3% en cloruro de metileno y eluyendo de nuevo con metanol al 5%, al 8% y finalmente al 11% en cloruro de metileno. Se obtiene el producto deseado en forma de polvo ligeramente marrón (96 mg). (M+H)⁺ = 654 m/e. RMN-H¹ (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,21 (s, 6 H), 1,40 (s, 9 H), 2,11 (quin, J = 7,20 Hz, 2 H), 2,58 (s, 2 H), 3,35 (t, J = 6,99 Hz, 4 H), 3,87 (s, 3 H), 4,40 (s, 2 H), 6,90 (d, J = 9,06 Hz, 1 H), 7,29 (dd, J = 8,88, 2,83 Hz, 1 H), 7,39 - 7,69 (m, 5 H), 8,04 (d, J = 2,64 Hz, 1 H), 8,27 (d, J = 2,64 Hz, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H).

Esquema C
Obtención del compuesto I-14



Este ejemplo ilustra la síntesis de la “6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{5-[5-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona”.

Paso 1.
Obtención del 1-(6-amino-piridin-3-iloxi)-2-metil-propan-2-ol

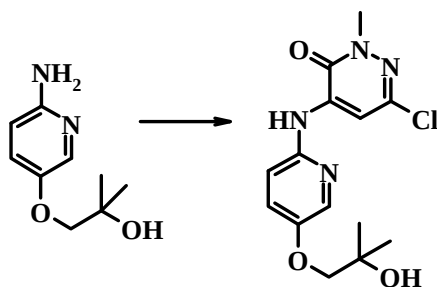


En un matraz de microondas, que contiene el bromhidrato del 6-aminopiridin-3-ol (700 mg, 3,66 mmoles) y 1-cloro-2-metil-2-propanol (597 mg, 5,5 mmoles) en dimetilformamida anhidra (17 ml), se introduce el carbonato de cesio (3,7

g, 11,4 mmoles) y se calienta el material en un horno de microondas a 140°C durante 3 horas. Se enfría el vial a temperatura ambiente y se concentra el disolvente con vacío (rotavapor / bomba mecánica). Se recoge el residuo en cloruro de metileno y se filtra para eliminar las fracciones insolubles, enjuagando bien con cloruro de metileno. Se purifica el material en bruto por HPLC a través de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol del 2 al 10% en cloruro de metileno, obteniéndose el producto deseado en forma de aceite viscoso marrón-anaranjado que solidifica en reposo (449 mg). EM (H⁺) = 183 m/e.

Paso 2.

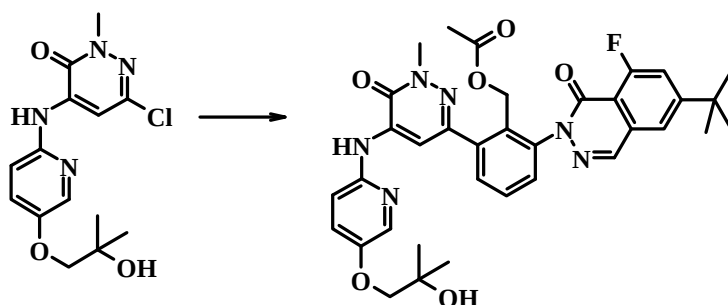
Obtención de la 6-cloro-4-[5-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-piridin-2-ilamino]-2-metil-2H-piridazin-3-ona.



Se obtiene la 6-cloro-4-[5-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-piridin-2-ilamino]-2-metil-2H-piridazin-3-ona aplicando el procedimiento general descrito en el paso 6 de la obtención del I-6. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de capa fina preparativa (3 placas), eluyendo con metanol al 4,5% en cloruro de metileno, obteniéndose el producto deseado en forma de polvo ligeramente amarillo (392 mg). (M+H)⁺ = 325 m/e.

Paso 3.

Obtención del acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-6-[5-[5-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-bencilo.

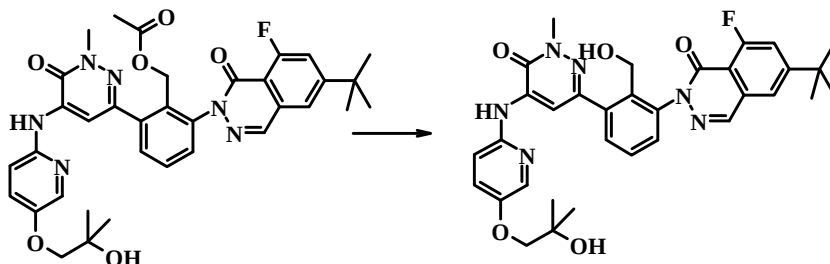


Se lleva a cabo esta reacción en condiciones similares a las descritas en el paso 7, ejemplo I-6, pero empleando la 6-cloro-4-[5-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-piridin-2-ilamino]-2-metil-2H-piridazin-3-ona en lugar de la 6-cloro-4-[5-(2-dimetilamino-1,1-dimetil-etoxi)-piridin-2-ilamino]-2-metil-2H-piridazin-3-ona. Después de la separación por extracción se purifica el producto por cromatografía de capa fina preparativa (2 placas), eluyendo con metanol al 5% en cloruro de metileno. Se obtiene el producto deseado (junto con un poco de producto desacetilado) en forma de polvo ligeramente amarillo (284 mg). (M+H)⁺ = 657 m/e.

Ejemplo 14

Paso 4.

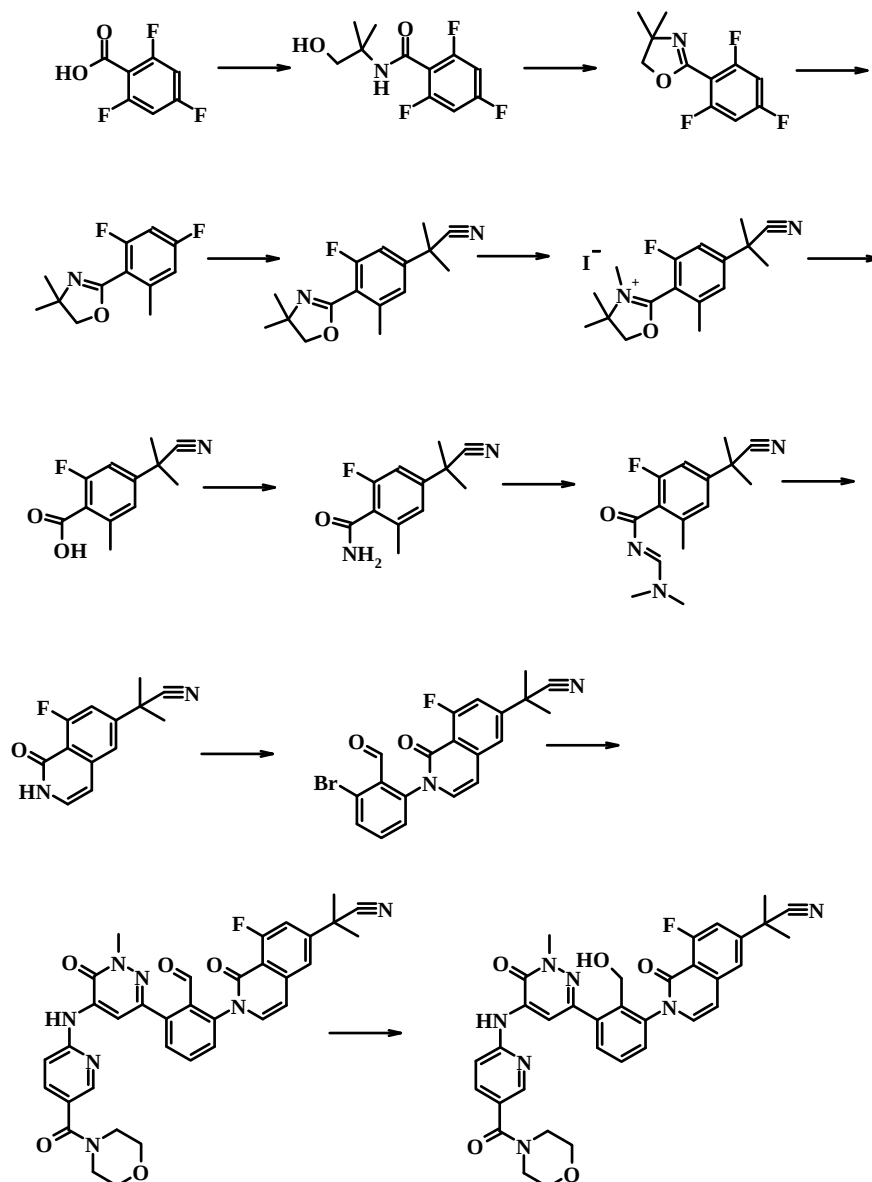
Obtención de la 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-[5-[5-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil)-2H-ftalazin-1-ona.



Se lleva a cabo esta reacción en condiciones similares a las descritas en el paso 8, ejemplo I-6. Después de la separación por extracción se purifica el producto por cromatografía de capa fina preparativa (2 placas), eluyendo con metanol al 3,5% en cloruro de metileno. Se eluyen de nuevo las placas con metanol al 5% en cloruro de metileno. Se obtiene el producto deseado en forma de sólido ligeramente amarillo (195 mg). $(M+H)^+ = 615$ m/e. RMN- ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 1,16 (s, 6H) 1,37 (s, 9 H) 3,72 (s, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 4,32 - 4,46 (m, 2 H) 4,51 - 4,59 (m, 1 H) 4,61 (s, 1 H) 7,39 (dd, $J = 8,69, 3,02$ Hz, 1 H) 7,43 - 7,57 (m, 4 H) 7,69 - 7,78 (m, 1 H) 7,86 (ancha s, 1 H) 8,02 (d, $J = 2,64$ Hz, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 8,50 (d, $J = 2,64$ Hz, 1 H) 9,31 (s, 1 H).

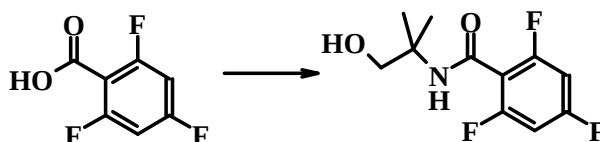
Esquema D

Obtención del compuesto I-15



Este ejemplo ilustra la síntesis del "2-[8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il]-2-metil-propionitrilo".

- 15 Paso 1.
Obtención de la 2,4,6-trifluor-N-(2-hidroxi-1,1-di-metil-etil)-benzamida.

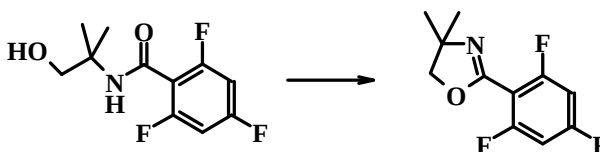


Se introduce en un matraz, equipado con un tubo de secado de cloruro cálcico, el ácido 2,4,6-trifluorbenzoico (25 g, 142 mmoles) y se recoge en diclorometano seco (220 ml). Se enfría el material a 0°C (baño de hielo) y se le añade mediante una jeringuilla el cloruro de oxalilo (13,2 ml; 156 mmoles). Después se le añade la dimetilformamida seca (104 mg; 1,42 mmoles) y se observa un burbujeo moderado. Pasados 15 minutos se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla vigorosamente durante 5 horas. Se concentran las fracciones volátiles con vacío (rotavapor), se recoge el residuo en diclorometano seco (150 ml) y se enfría a 0°C (baño de hielo). A esta solución se le añade lentamente por goteo el 2-amino-2-metil-1-propanol (27,2 ml, 284 mmoles). Una vez finalizada la adición se retira el baño de enfriamiento y se calienta la mezcla a temperatura ambiente durante una noche.

Se repite la reacción en la misma escala tal como se ha descrito anteriormente, se reúnen los productos reaccionantes y se separan por extracción del modo siguiente: se filtra con succión la mezcla no-homogénea, enjuagando con diclorometano (aproximadamente 300 ml). Se deja de lado este primer líquido filtrado y se enjuaga el sólido una segunda vez con diclorometano (500 ml) realizando una filtración lenta por gravedad. Se concentra el diclorometano de la segunda filtración con vacío, obteniéndose un producto muy puro en forma de sólido cristalino blanco (22,9 g). Se concentra la solución de diclorometano de la primera filtración con vacío, obteniéndose un residuo impuro de color marrón. Se recoge este material en diclorometano (200 ml) y agua (250 ml) y se agita en un embudo de separación. Se recoge la fase orgánica y se extrae de nuevo la fase acuosa con diclorometano (2 x 120 ml). Se reúnen las fases del diclorometano, se secan (sulfato magnésico), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo en bruto por trituración con una mezcla caliente de diclorometano y hexanos, obteniéndose más producto deseado en forma de sólido amarillo (43,8 g). $(M+H)^+ = 246$ m/e.

Paso 2.

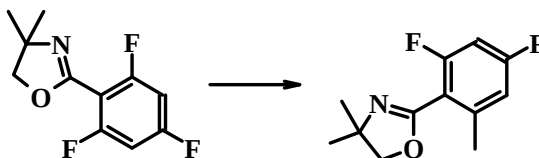
Obtención del 4,4-dimetil-2-(2,4,6-trifluor-fenil)-4,5-dihidro-oxazol.



A una solución de la 2,4,6-trifluor-N-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-benzamida (43,8 g, 177,1 mmoles) en diclorometano seco (400 ml) se le añade lentamente el cloruro de tionilo (58,9 ml, 415 mmoles) por goteo durante 25 minutos (se sumerge el matraz de reacción en un baño de hielo durante la adición para controlar la temperatura). Una vez finalizada la adición se agita el material a temperatura ambiente durante una noche. Se reduce el volumen a un 30% por concentración con vacío. A la mezcla se le añade éter (200 ml) y precipita un sólido (39,94 g de sólido blanco mate), que se recoge por filtración. Se deja a un lado el líquido filtrado con éter, se recoge el material sólido en agua (120 ml) y se trata con una solución acuosa de hidróxido sódico (2 N, 55 ml). Se le añade acetato de etilo (120 ml), se transfiere la mezcla a un embudo de separación y se agita. Se recoge la fase orgánica y se lava con un volumen igual de agua. Se recoge la fase de acetato de etilo y se extraen de nuevo las fases acuosas con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan (sulfato magnésico), se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco mate puro (33,98 g). $(M+H)^+ = 230$ m/e.

Paso 3.

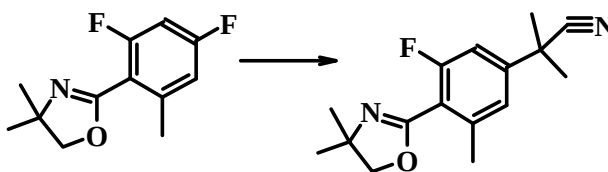
Obtención del 2-(2,4-difluor-6-metil-fenil)-4,4-di-metil-4,5-dihidro-oxazol.



A una solución enfriada (baño de hielo) del 4,4-dimetil-2-(2,4,6-trifluorfenil)-4,5-dihidrooxazol (16,8 g, 73,3 mmoles) en tetrahidrofurano seco (150 ml) se le añade lentamente por goteo una solución de bromuro de metil-magnesio (73,3 ml, 3 M en éter). Se agita la mezcla a 0°C durante 2 horas y se calienta a temperatura ambiente durante 6 horas. Se trata cuidadosamente la mezcla reaccionante con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (30 ml), se recoge el material en agua (200 ml) y acetato de etilo (150 ml), se transfiere a un embudo de separación y se recoge la fase orgánica. Se lava la fase orgánica con agua (200 ml) y se recoge la fase de acetato de etilo. Se extraen de nuevo las fases acuosas con acetato de etilo (2 x 120 ml), se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose el producto deseado en forma de aceite ligeramente amarillo (16,31 g). $(M+H)^+ = 226$ m/e.

Paso 4.

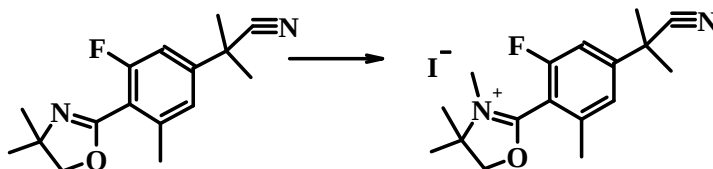
Obtención del 2-[4-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-3-fluor-5-metil-fenil]-2-metil-propionitrilo.



En atmósfera de argón se enfría entre -15 y -20°C (baño de acetonitrilo/hielo seco) un matraz que contiene una solución de 2-(2,4-difluor-6-metilfenil)-4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol (14,84 g, 65,9 mmoles) e isobutironitrilo (9,11 g, 132 mmoles) en tetrahidrofurano seco (130 ml). Se le añade lentamente por goteo una solución de bis(trimetilsilil)amida de potasio (171 ml, 0,5 M en tolueno). Se agita la mezcla a -15°C durante 30 minutos y se calienta gradualmente a 15°C durante unas 1,5 horas. Se trata el material con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (100 ml). Se le añaden agua (80 ml) y éter de dietilo (50 ml), se transfiere el material a un embudo de separación y se recoge la fase orgánica. Se lava esta con un volumen igual de agua y se recoge la fase orgánica. Se extraen de nuevo las fases acuosas con éter (2 x 100 ml), se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el material por cromatografía a través de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 60% en hexano, obteniéndose un producto semi-puro en forma de aceite amarillo dorado (18 g, pureza = 75%). Se emplea este material "tal cual" en los pasos siguientes. (M+H)⁺ = 275 m/e.

Paso 5.

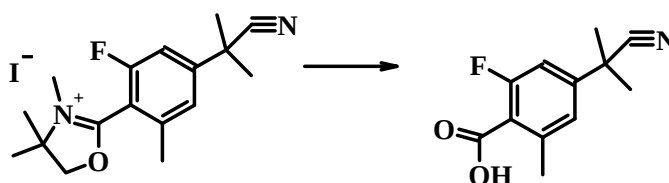
Obtención del yoduro de 2-(4-(2-cianopropil-2-il)-2-fluor-6-metilfenil)-3,4,4-trimetil-4,5-dihidrooxazol-3-io.



A una solución del 2-[4-(4,4-dimetil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-3-fluor-5-metil-fenil]-2-metil-propionitrilo (23,86 g, pureza = 60%, 52,2 mmoles) en acetonitrilo seco (237 ml) se le añade por goteo el yoduro de metilo (37 g, 261 mmoles) durante 10 minutos. Se transfiere la mezcla a un baño de aceite, se calienta a 63°C y se agita durante una noche. Se enfría el matraz a temperatura ambiente y después en un baño de hielo, precipita un producto sólido que se recoge por decantación, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco mate que se vuelve ligeramente amarillo en reposo (21,9 g). Se emplea el material "tal cual" en el paso siguiente.

Paso 6.

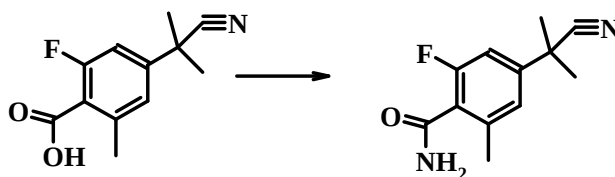
Obtención del ácido 4-(ciano-dimetil-metil)-2-fluor-6-metil-benzoico.



Se introducen en un matraz el yoduro de 2-(4-(2-cianopropil-2-il)-2-fluor-6-metilfenil)-3,4,4-trimetil-4,5-dihidrooxazol-3-io (21,9 g, 52,7 mmoles) y metanol (89 ml). A esta suspensión se le añade una solución de hidróxido sódico (10,5 g, 263 mmoles) en agua (178 ml) y se calienta el material en un baño de aceite a 80°C. Se agita vigorosamente la mezcla durante 60 minutos y se le añade tolueno (120 ml). Se agita la mezcla con agitador y manualmente durante 5 minutos en el baño de aceite. Se transfiere el material todavía caliente a un embudo de separación y se recoge la fase acuosa. Se acidifica esta con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1,5 N (a pH 1). Se le añaden acetato de etilo (25 ml) y agua (5 ml) y se agita la mezcla en un embudo de separación. Se recoge la fase orgánica y se extrae de nuevo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 40 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose un producto semi-puro en forma de sólido ligeramente amarillo (5,4 g). (M-H)⁻ = 220 m/e.

Paso 7.

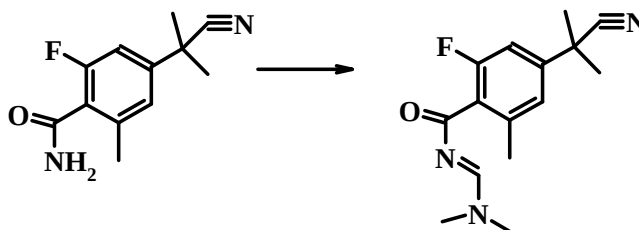
Obtención de la 4-(ciano-dimetil-metil)-2-fluor-6-metil-benzamida.



Se recoge el ácido 4-(2-ciano-2-propil)-2-fluor-6-metilbenzoico (14 g, 35 mmoles, pureza = 75%) en tetrahidrofurano seco (100 ml). A este se le añade el 1,1'-carbonil-diimidazol (11,2 g, 69,1 mmoles) en cuatro porciones iguales durante 15 minutos. Se agita la mezcla durante 2,5 horas y se le añade por goteo una solución acuosa de hidróxido amónico al 28% (20,4 ml). Se agita el material durante 4 horas y se concentra a presión reducida para eliminar el 90% de las fracciones volátiles. Se recoge el residuo en agua (80 ml) y diclorometano (80 ml) y se agita en un embudo de separación. Se recoge la fase orgánica y se extrae de nuevo la fase acuosa con diclorometano (3 x 60 ml). Se reúne la fase orgánica, se seca (sulfato magnésico), se filtra, se concentra con vacío y se purifica el semisólido resultante por trituración con una mezcla caliente de diclorometano y hexanos, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco mate ligeramente impuro (10,71 g, pureza = 80%). $(M+H)^+ = 221$ m/e.

Paso 8.

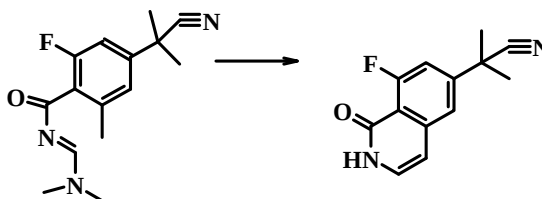
Obtención de la 4-(ciano-dimetil-metil)-N-[1-dimetil-amino-met-(E)-ilideno]-2-fluor-6-metil-benzamida.



En un matraz de fondo redondo y 250 ml de capacidad se introducen la 4-(2-ciano-2-propil)-2-fluor-6-metilbenzamida (8,71 g, 31,6 mmoles, pureza = 80%) y el dimetilacetaldel de la dimetilformamida (7,26 ml, 51,4 mmoles) en tetrahidrofurano (61 ml), formándose una suspensión amarilla no homogénea. Se calienta la mezcla reaccionante a 63°C (baño de aceite) y se agita durante 3 horas. Se concentra la mezcla en el rotavapor y se recoge en hexano (80 ml). Se agita vigorosamente esta mezcla durante unos minutos hasta que se forma un precipitado blanco. Se recoge el producto por filtración, enjuagando bien con hexano, obteniéndose un producto en forma de sólido blanco (7,02 g). $(M+H)^+ = 276$ m/e.

Paso 9.

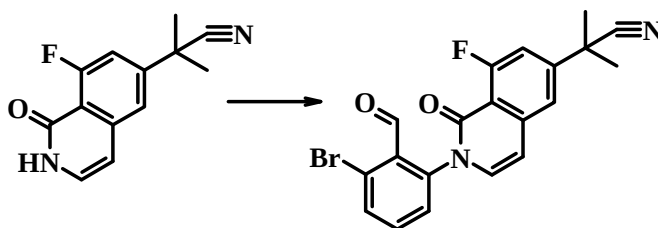
Obtención del 2-(8-fluor-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-metil-propionitrilo.



Se recoge la 4-(ciano-dimetil-metil)-N-[1-dimetil-amino-met-(E)-ilideno]-2-fluor-6-metil-benzamida (10,66 g, 38,7 mmoles) en tetrahidrofurano seco (100 ml), se introduce en un baño de aceite y se calienta a 55°C. Se le añade por goteo una solución de tert-butoxido potásico (58,1 ml, 1 M en tetrahidrofurano) de un embudo de adición durante 15 minutos. Se calienta la mezcla reaccionante a 62°C y se agita durante 2 horas. Se enfría la suspensión espesa resultante a temperatura ambiente y se trata por goteo con una solución de ácido clorhídrico concentrado (5,3 ml). Se le añade agua (30 ml) y se transfiere el material a un embudo de separación. Se recoge la fase orgánica y se lava con una solución de salmuera (25 ml). Se extrae de nuevo la fase acuosa con acetato de etilo (25 ml), se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío. Se cristaliza el residuo en una mezcla caliente de diclorometano y hexanos, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco mate (5,91 g). $(M+H)^+ = 231$ m/e.

Paso 10.

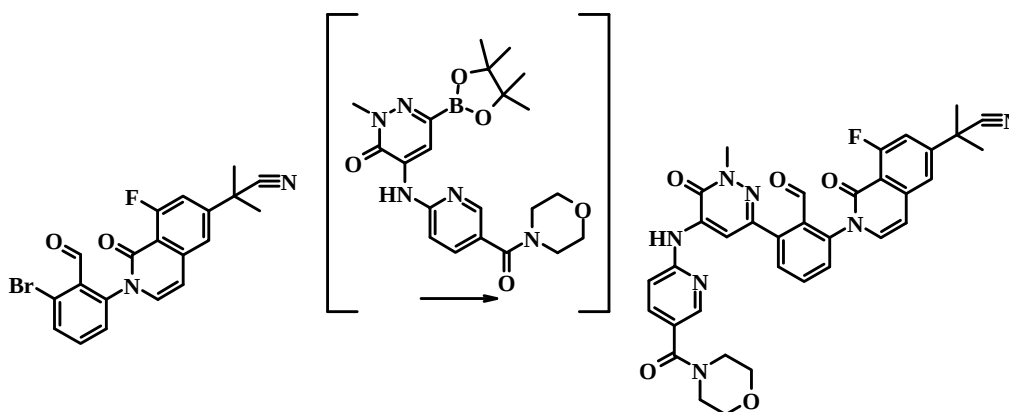
Obtención del 2-[2-(3-bromo-2-formil-fenil)-8-fluor-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il]-2-metil-propionitrilo.



Se somete a vacío una solución del 2-(8-fluor-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-metil-propionitrilo (250 mg, 1,09 mmoles), el 2,6-dibromobenzaldehído (459 mg, 1,74 mmoles) y el bicarbonato sódico (182 mg, 2,17 mmoles) en sulfóxido de dimetilo seco (8 ml) y se rellena con argón (se repite dos veces más). A esta mezcla se le añade el yoduro de cobre (207 mg, 1,09 mmoles), se somete el matraz a vacío y se rellena con argón (se repite dos veces más). Se calienta la mezcla en un baño de aceite a 110°C y se agita durante 3,5 horas. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se recoge en acetato de etilo (40 ml) y agua (40 ml). Se filtra el material bifásico a través de un cartucho de Celite, enjuagando bien con acetato de etilo. Se transfieren el líquido filtrado y los lavados a un embudo de separación y se recoge la fase orgánica. Se lava esta con un volumen igual de una solución diluida de salmuera al 50% y se recoge la fase de acetato de etilo. Se extraen de nuevo las fases acuosas con acetato de etilo (2 x 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por HPLC a través de gel de sílice, eluyendo con metanol al 1% en diclorometano, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido ligeramente amarillo (285 mg). $(M+H)^+ = 413 / 415$ m/e.

Paso 11.

Obtención del 2-[8-fluor-2-(2-formil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-fenil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-metil-propionitrilo.

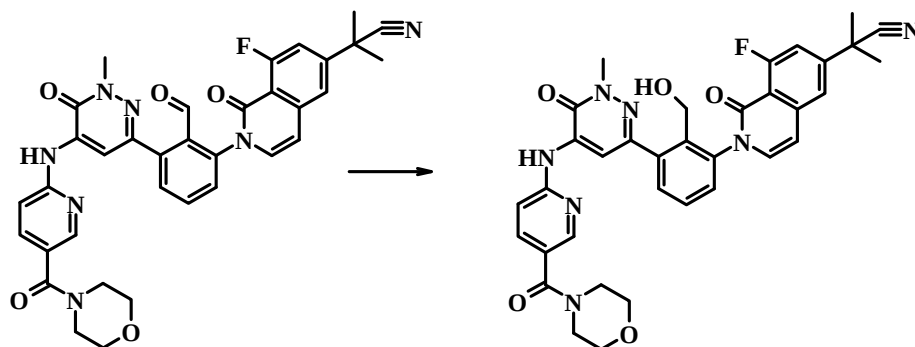


Se recogen la 6-cloro-2-metil-4-(5-morfolina-4-carbonil)piridina-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona (143 mg, 0,41 mmoles), el bis(pinacolato)diboro (135 mg, 0,53 mmoles), el 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (x-phos, 29 mg, 0,061 mmoles) y el acetato potásico (120 mg, 1,23 mmoles) en dioxano seco (6,4 ml), se someten a vacío y se rellenan con argón (se repite cinco veces). A esta mezcla se le añade el acetato de paladio (10 mg, 0,045 mmoles), se somete el matraz a vacío y se rellena con argón (se repite cinco veces). Se calienta la mezcla en un baño de aceite a 100°C y se agita durante 16 minutos. Se enfría el matraz a temperatura ambiente y se filtra el contenido en bruto de este matraz (a través de Celite, enjuagando con 3 ml de dioxano) que se recoge en un segundo matraz (inmerso en un baño de aceite a 110°C en atmósfera de argón) que contiene una solución desgasificada con vacío de los siguientes reactivos: el 2-(2-(3-bromo-2-formilfenil)-8-fluor-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-6-il)-2-metilpropanonitrilo (169 mg, 0,41 mmoles), carbonato potásico (283 mg, 2,04 mmoles), triciclohexilfosfina (35,1 mg, 0,125 mmoles) y el bis(dibencilidenoacetona)paladio (35 mg, 0,061 mmoles) en una mezcla de n-butanol (0,5 ml), dioxano (2,1 ml) y agua (2 ml). Se agita el matraz, se calienta durante 1 hora y se enfría a temperatura ambiente. Se filtra la mezcla reaccionante en bruto a través de un cartucho corto de Celite, enjuagando bien con acetato de etilo. Se reúnen el líquido filtrado y los lavados, se les añade agua (30 ml) y se agita el material en un embudo de separación. Se recoge la fase orgánica y se extrae de nuevo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por HPLC a través de gel de sílice, eluyendo con metanol del 1 al 9% en diclorometano, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido ligeramente amarillo (224 mg). $(M-H)^- = 646$ m/e.

Ejemplo 15

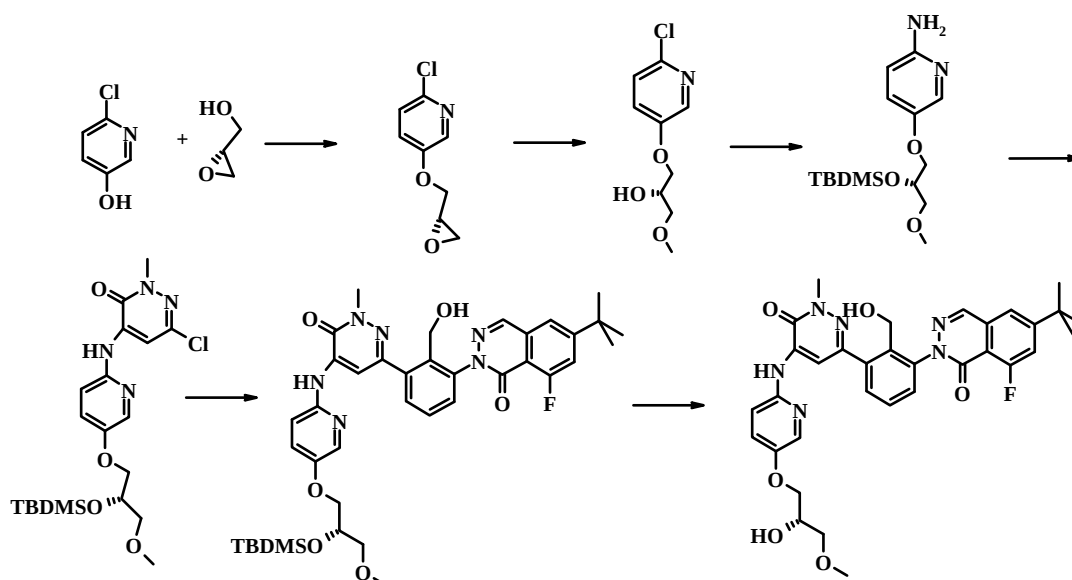
Paso 12.

Obtención del 2-[8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-fenil]-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-metil-propionitrilo.



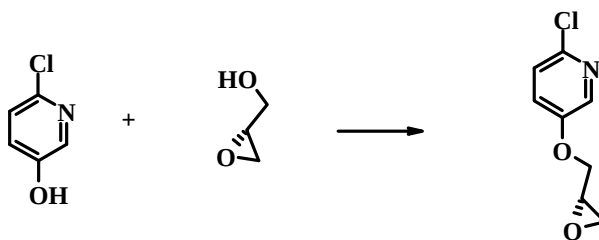
Se enfría en un baño de hielo una solución del 2-[8-fluor-2-(2-formil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il]-2-metil-propionitrilo (224 mg, 0,35 mmoles) en metanol (2,8 ml) y diclorometano (4,3 ml). A esta se le añade lentamente por goteo una solución de borhidruro sódico (65 mg, 1,7 mmoles) en agua (0,75 ml). Se agita la mezcla durante 10 minutos y se le añade borhidruro sódico dos veces más (tal como se describe anteriormente) durante 20 minutos. Se elimina cuidadosamente la fase acuosa anterior de la solución reaccionante bifásica. Se le añade metanol (1 ml) y con una rápida agitación se le añade borhidruro sódico acuoso 3 veces más (del modo descrito anteriormente) durante unos 25 minutos. Se le añaden agua (60 ml) y diclorometano (60 ml), se transfiere el material a un embudo de separación y se recoge la fase orgánica. Se lava esta con un volumen igual de una solución diluida de salmuera al 50% y se recoge la fase del diclorometano. Se extraen de nuevo las fases acuosas con diclorometano (2 x 40 ml). Se reúne las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por HPLC a través de gel de sílice, eluyendo con metanol del 1 al 8% en diclorometano, obteniéndose el producto deseado que se purifica más por cristalización en una mezcla caliente de diclorometano y hexano, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco (120 mg). $(M+H)^+ = 650$ m/e. RMN- H^1 (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,81 (s, 6 H) 3,53 - 3,81 (m, 8 H) 3,83 - 3,91 (m, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 4,26 - 4,45 (m, 2 H) 6,62 (dd, $J = 7,55$, 1,89 Hz, 1 H) 7,00 (d, $J = 8,31$ Hz, 1 H) 7,22 (dd, $J = 12,46$, 1,89 Hz, 1 H) 7,33 (d, $J = 7,18$ Hz, 1 H) 7,42 (dd, $J = 7,93$, 1,51 Hz, 1 H) 7,53 (d, $J = 1,89$ Hz, 1 H) 7,57 (t, $J = 7,93$ Hz, 1 H) 7,65 - 7,70 (m, 1 H) 7,78 (dd, $J = 8,69$, 2,27 Hz, 1 H) 8,41 - 8,47 (m, 2 H) 8,70 (s, 1 H).

Esquema E Obtención del compuesto I-16



Este ejemplo ilustra la síntesis de la "6-tert-butil-8-fluor-2-(3-{5-[5-((S)-2-hidroxi-3-metoxi-propoxi)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-2-hidroxi-metil-fenil)-2H-ftalazin-1-ona".

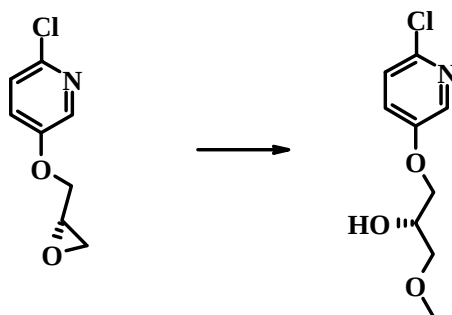
Paso 1.
Obtención de la 2-cloro-5-((S)-1-oxiranilmetoxi)-piridina.



En un matraz de fondo redondo de 250 ml de capacidad se introducen el 6-cloropiridin-3-ol (2,116 g, 16,3 mmoles), la trietilfosfina (5,14 g, 19,6 mmoles), el (R)-oxiran-2-ilmetanol (1,21 g, 1,08 ml, 16,3 mmoles) y THF (75,0 ml), formándose una solución incolora. Se enfría a 0°C. Se le añade el DEAD (3,41 g, 3,1 ml, 19,6 mmoles). Se deja calentar la mezcla reaccionante a 25°C y se agita durante 30 h. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Se purifica el producto en bruto por cromatografía de columna flash (80 g de gel de sílice, EtOAc del 5 al 25% en hexanos) y después por cromatografía de columna flash (40 g de gel de sílice, MeOH del 0,5 al 1% en DCM), obteniéndose el producto deseado (1,8 g, 59%) en forma de sólido blanco. (M+H)⁺ = 186 m/e.

Paso 2.

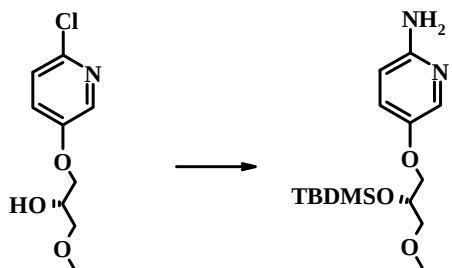
Obtención del (S)-1-(6-cloro-piridin-3-iloxy)-3-metoxi-propan-2-ol.



En un matraz de fondo redondo y 125 ml de capacidad se introducen la (S)-2-cloro-5-(oxiran-2-ilmetoxi)piridina (1,8 g, 9,7 mmoles) y MeOH (5,88 ml), formándose una solución incolora. Se enfría a 0°C. Se le añade eterato de trifluoruro de boro (138 mg, 123 µl, 970 µmoles). Se deja calentar a t.amb. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se concentra la mezcla reaccionante en bruto con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (80 g de gel de sílice, EtOAc del 0 al 60% en hexanos), obteniéndose el producto deseado (1,37 g, 68%) en forma de aceite. (M+H)⁺ = 218 m/e.

Paso 3.

Obtención de la 5-[(S)-2-(tert-butil-dimetil-silanil-oxi)-3-metoxi-propoxi]-piridin-2-ilamina

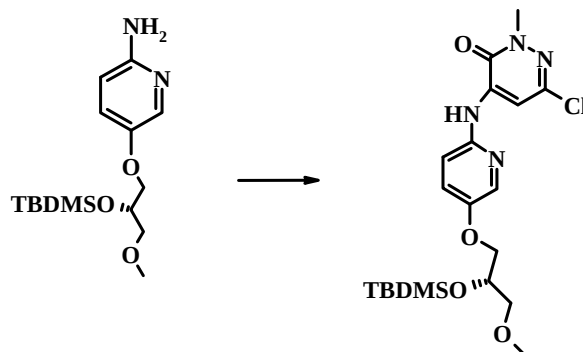


Se mezclan el (S)-1-(6-cloropiridin-3-iloxy)-3-metoxi-propan-2-ol (1,37 g, 6,29 mmoles), el imidazol (857 mg, 12,6 mmoles) y la DMF (20 ml). Se les añaden la DMAP (115 mg, 944 µmoles) y el TBDMS-Cl (1,23 g, 8,18 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante una noche. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 150 ml de H₂O y se extrae con éter de dietilo (4 x 100 ml). Se lavan los extractos orgánicos con salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (40 g de gel de sílice, EtOAc del 0 al 15% en hexanos), obteniéndose 1,81 g de la (S)-5-(2-(tert-butildimetilsilil-oxi)-3-metoxipropoxi)-2-cloropiridina (5,4 mmoles), que se disuelven en 14 ml de THF en un tubo sellado. Se le añade a esta mezcla el 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (380 mg, 1,08 mmoles), formándose una solución ligeramente amarilla. Se desgasifica esta solución con argón. Se le añaden el tris(di-bencilidenoacetona)dipaladio(0) (497 mg, 542 µmoles) y el LiHMDS (16,3 ml de una solución 1 M en THF, 16,3 mmoles). Se coloca la mezcla reaccionante en atmósfera de argón y se sella el tubo que la contiene. Se calienta la mezcla reaccionante a 90°C y se agita durante 15 h. La reacción es completa según el análisis LC-EM. Se enfría la mezcla y se diluye con EtOAc. Se vierte la mezcla reaccionante

sobre 150 ml de una solución saturada de NH_4Cl y se extrae con EtOAc (4 x 75 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO_4 y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash con un gradiente paso a paso (80 g de gel de sílice, EtOAc del 20 al 70% en hexanos), obteniéndose el producto deseado (1,09 g). $(\text{M}+\text{H})^+ = 313 \text{ m/e}$.

Paso 4.

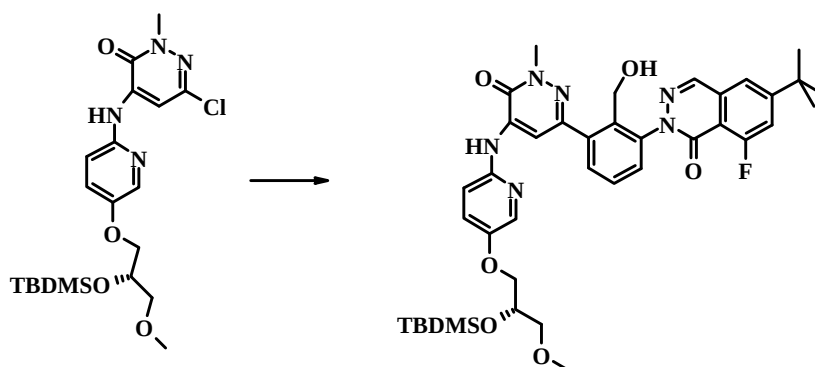
Obtención de la 4-{5-[(S)-2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-3-metoxi-propoxi]-piridin-2-il-amino}-6-cloro-2-metil-2H-piridazin-3-ona.



En un matraz de fondo redondo de 50 ml de capacidad se introducen la (S)-5-(2-(tert-butildimetilsililo)-3-metoxi-propoxi)-piridina-2-amina (340 mg, 1,09 mmoles), la 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (292 mg, 1,31 mmoles), el carbonato de cesio (1,06 g, 3,26 mmoles) y el dioxano (25 ml), formándose una suspensión anaranjada. Se le añaden el 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (94,4 mg, 163 μmoles) y el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (49,8 mg, 54,4 μmoles). Se desgasifica la solución reaccionante con argón durante 10 min y se calienta a 95-105°C durante 48 h. Se diluye la mezcla reaccionante resultante con 200 ml de DCM. Se le añade MgSO_4 . Se filtra la suspensión y se lava varias veces con DCM. Se reúnen los líquidos filtrados y sus lavados y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (40 g gel de sílice, EtOAc del 10 al 25% en hexanos), obteniéndose el producto deseado (451 mg, 91%) en forma de sólido blanco. $(\text{M}+\text{H})^+ = 455 \text{ m/e}$.

Paso 5.

Obtención de la 6-tert-butil-2-[3-(5-{5-[(S)-2-(tert-butil-dimetil-silanilo)-3-metoxi-propoxi]-piridin-2-il-amino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-2-hidroxi-metilfenil]-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona.



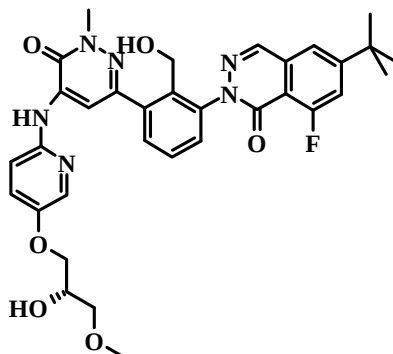
En un tubo de ensayo de 50 ml de capacidad se introducen la (S)-4-(5-(2-(tert-butildimetilsililo)-3-metoxipropoxi)-piridin-2-il-amino)-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (178 mg, 391 μmoles) y el acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo (332 mg, 469 μmoles) en n-butanol (4 ml), formándose una solución anaranjada. Se le añade 1 ml de agua y se purga la mezcla reaccionante con argón. Se le añaden el X-PHOS (18,6 mg, 39,1 μmoles) y fosfato potásico tribásico (166 mg, 782 μmoles). Se hace burbujear argón a través de la mezcla reaccionante durante 5 min. Se le añade el bis(dibencilidenoacetona)-paladio (0) (11,2 mg, 19,6 μmoles). Se calienta la suspensión resultante en un baño de aceite a 110°C durante 1,5 horas. No queda nada de (S)-4-(5-(2-(tert-butildimetilsililo)-3-metoxipropoxi)-piridin-2-il-amino)-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona según el análisis LC-EM. Se observan dos productos principales según el análisis LC-EM, productos acetilados y desacetilados. Se deja enfriar la mezcla reaccionante a 25°C durante una noche. Se concentra la mezcla reaccionante hasta un volumen pequeño, se vierte sobre 75 ml de H_2O y se extrae con EtOAc (3 x 75 ml). Se secan las fases orgánicas con Na_2SO_4 y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (24 g de gel de sílice, EtOAc del 20 al 60% en hexanos), obteniéndose 2 picos de producto. Se reúnen estos y se concentran, obteniéndose 290 mg de una mezcla 1:1 de producto acetilado y desacetilado. Se recoge esta mezcla en 15 ml de THF y se trata con 2 ml de NaOH 1 N. Se calienta la mezcla reaccionante a 60°C y se agita

durante 20 h. La reacción es casi completa según CCF. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 100 ml de H₂O y se extrae con EtOAc (3 x 50 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (40 g de gel de sílice, EtOAc del 20 al 70% en hexanos), obteniéndose 217 mg del producto deseado (rendimiento = 75%). (M+H)⁺ = 745 m/e.

Ejemplo 16

Paso 6.

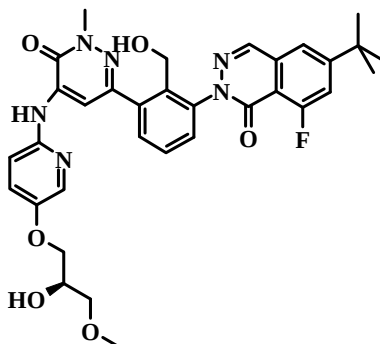
Obtención de la 6-tert-butil-8-fluor-2-(3-{5-[5-((S)-2-hidroxi-3-metoxi-propoxi)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-2H-ftalazin-1-ona.



En un matraz de fondo redondo de 100 ml de capacidad se introducen la (S)-6-tert-butil-2-(3-(5-(5-(2-(tert-butil-dimetilsililo)-3-metoxipropoxi)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-2-(hidroximetil)fenil)-8-fluorftalazin-1(2H)-ona (214 mg, 287 μ moles, 1,00 equiv.) y THF (6,0 ml), formándose una solución amarilla. Se le añade TBAF (500 μ l de una solución 1 M en THF, 500 μ moles) y se agita la solución resultante a 25°C durante 1 h. La reacción es completa según el análisis LC-EM. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 75 ml de H₂O y se extrae con EtOAc (1 x 75 ml). Se forma una emulsión. Se le añade una solución saturada de NaCl y se separa la fase del EtOAc. Se extrae 2 veces con DCM. No queda producto en la fase acuosa según el análisis LC-EM. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (24 g de gel de sílice, MeOH del 0,5 al 4% en DCM), obteniéndose un vidrio. Se recoge el vidrio con EtOAc en hexano y se concentra, obteniéndose un semisólido, que se tritura con éter. Se lava el sólido blanco resultante con éter y hexanos, obteniéndose 112 mg de producto puro en forma de polvo blanco. (M+H)⁺ = 631 m/e. RMN-H¹ (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,44 (s, 9 H) 3,44 (s, 3 H) 3,53 - 3,64 (m, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 4,03 - 4,11 (m, 2 H) 4,13 - 4,22 (m, 1 H) 4,42 (s, 2 H) 6,98 (d, J = 8,69 Hz, 1 H) 7,28 - 7,35 (m, 1 H) 7,43 - 7,62 (m, 4 H) 7,64 - 7,69 (m, 1 H) 8,06 (d, J = 3,02 Hz, 1 H) 8,27 - 8,32 (m, 2 H) 8,48 (s, 1 H)

Ejemplo 17

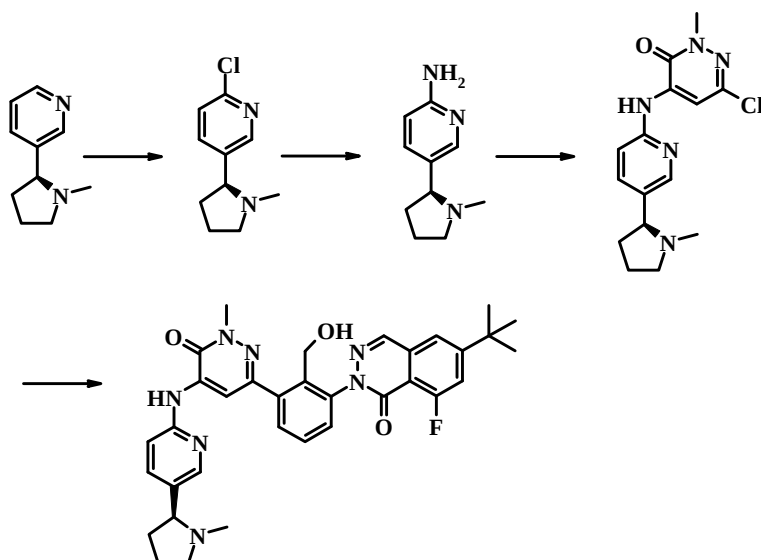
Obtención de la 6-tert-butil-8-fluor-2-(3-{5-[5-((R)-2-hidroxi-3-metoxi-propoxi)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-2H-ftalazin-1-ona.



Por la síntesis con un procedimiento similar al del ejemplo 16, salvo la sustitución del (R)-oxiran-2-ilmetanol por el (S)-oxiran-2-ilmetanol en el paso 1, se obtiene el producto deseado en forma de polvo blanco (107 mg) (M+H)⁺ = 631 m/e. RMN-H¹ (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,44 (s, 9 H) 3,44 (s, 3 H) 3,53 - 3,63 (m, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 4,02 - 4,12 (m, 2 H) 4,14 - 4,22 (m, 1 H) 4,42 (s, 2 H) 6,99 (d, J = 8,78 Hz, 1 H) 7,32 (dd, J = 9,03, 3,01 Hz, 1 H) 7,45 - 7,61 (m, 4 H) 7,64 - 7,69 (m, 1 H) 8,06 (d, J = 2,76 Hz, 1 H) 8,29 (d, J = 2,51 Hz, 1 H) 8,32 (s, 1 H) 8,47 (s, 1 H).

Esquema F

Obtención del compuesto I-18

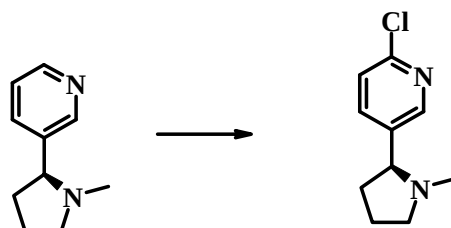


Este ejemplo ilustra la síntesis de la "6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroxiometil-3-{1-metil-5-[5-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona".

5

Paso 1.

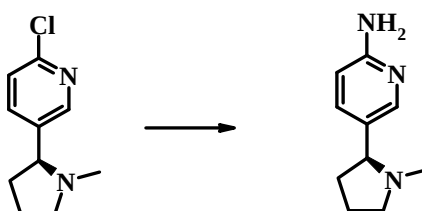
Obtención de la 2-cloro-5-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-piridina.



Un matraz de fondo redondo de 100 ml se somete a una atmósfera de argón y se desgasifica con argón por vacío. Se introducen en el matraz los disolventes (hexanos (4 ml) y tolueno 12 ml)). Se le añade la N,N-dimetiletanolamina (1,07 g, 1,21 ml, 12,0 mmoles). Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C. Se le añade el N-butil-litio (8,66 ml de una solución 2,5 M en hexanos, 21,6 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 30 min. Se enfría la mezcla reaccionante a -20°C. Se le añade la (S)-3-(1-metilpirrolidin-2-il)-piridina (650 mg, 0,64 ml, 4,01 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a -20°C durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante a -78°C y se le añade el hexaclo-roetano (3,8 g, 16,0 mmoles) en tolueno (8 ml). Se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 1 h. Se trata la mezcla reaccionante fría con una solución saturada de NaHCO₃ (4 ml). El análisis por LC-EM indica que la mezcla reaccionante contiene el regioisómero deseado en una relación de 6:1 respecto al producto no deseado 6-cloro-piridina. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 50 ml de H₂O y se extrae con DCM (3 x 125 ml). Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (40 g de gel de sílice, EtOAc del 0 al 55% en hexanos), obteniéndose el producto deseado (467 mg, 59%). RMN-H¹ (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,56 - 2,05 (m, 3 H) 2,16 - 2,40 (m y solapamiento s, 5 H) 3,09 (t, J = 8,31 Hz, 1 H) 3,17 - 3,29 (m, 1 H) 7,23 - 7,32 (m, 1 H) 7,68 (dd, J = 8,12, 2,45 Hz, 1 H) 8,30 (d, J = 2,27 Hz, 1 H).

Paso 2.

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



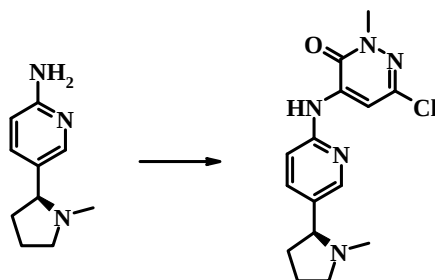
En un tubo sellado de 75 ml de capacidad se introducen la (S)-2-cloro-5-(1-metilpirrolidin-2-il)piridina (622 mg, 3,16 mmoles), el 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (222 mg, 633 μmoles) y el THF (15 ml), formándose una solución ligeramente amarilla. Se desgasifica la solución con argón. Se le añade la tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (290 mg,

30

316 μ moles). Se le añade el LiHMDS (9,49 ml de una solución 1 M en THF, 9,49 mmoles). Se coloca la mezcla reaccionante en atmósfera de argón y se sella el recipiente que la contiene. Se calienta la mezcla reaccionante a 90°C y se agita durante 15 h. Según el análisis por CCF, la reacción es completa. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se diluye con EtOAc. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 150 ml de una solución saturada de NH_4Cl y se extrae con EtOAc (4 x 75 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO_4 y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash con un gradiente gradual (40 g de gel de sílice, gradiente del 10 al 50% de una mezcla 60:10:1 de CH_2Cl_2 :metanol: NH_4OH) en CH_2Cl_2 , obteniéndose el producto deseado (560 mg, 99%). RMN-H^1 (300 MHz, cloroformo- d) δ ppm = 1,57 - 2,03 (m, 3 H) 2,04 - 2,39 (m y solapamiento s, 5 H) 2,92 (t, J = 8,12 Hz, 1 H) 3,14 - 3,29 (m, 1 H) 4,40 (ancha s, 2 H) 6,51 (d, J = 8,69 Hz, 1 H) 7,47 (dd, J = 8,31, 2,27 Hz, 1 H) 7,95 (d, J = 2,27 Hz, 1 H)

Paso 3.

Obtención de la 6-cloro-2-metil-4-[5-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-piridin-2-ilamino]-2H-piridazin-3-ona.

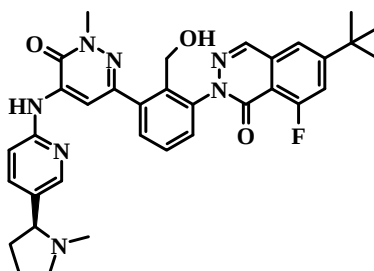


En un matraz de fondo redondo de 50 ml de capacidad se introducen la 5-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-piridin-2-il-amina (560 mg, 3,16 mmoles), la 4-bromo-6-cloro-2-metil-piridazin-3(2H)-ona (847 mg, 3,79 mmoles), el carbonato de cesio (3,09 g, 9,48 mmoles) y el dioxano (25 ml), formándose una suspensión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

Ejemplo 18

Paso 4.

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

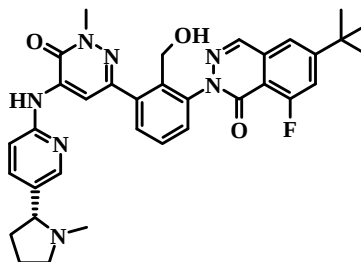


En un matraz de fondo redondo de 50 ml de capacidad se introducen la (S)-6-cloro-2-metil-4-(5-(1-metilpirrolidin-2-il)piridin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona (125 mg, 0,39 mmoles), el acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-bencilo (331 mg, 468 μ moles) y el BuOH (4 ml), formándose una solución anaranjada. Se le añade 1 ml de agua. Se purga con argón. Se le añaden el X-PHOS (18,6 mg, 39,0 μ moles) y fosfato potásico tribásico (166 mg, 780 μ moles). Se hace burbujear argón a través de la solución durante 10 min. Se le añade el bis(dibencilidenoacetona)-paladio (0) (11,2 mg, 19,5 μ moles). Se purga la mezcla reaccionante resultante con argón y se calienta en un baño de aceite a 110°C durante 1,5 horas. Se observan dos productos principales según el análisis LC-EM, productos acetilados y desacetilados. Se deja enfriar la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche y se concentra a un volumen pequeño. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 75 ml de H_2O y se extrae con EtOAc (3 x 75 ml). Se lavan las fases orgánicas con salmuera, se secan con MgSO_4 y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (24 g de gel de sílice, MeOH del 1 al 5% en DCM), obteniéndose 2 picos. Se reúnen los dos picos y se concentran, obteniéndose 238 mg de una mezcla 1:1 de producto acetilado y desacetilado. Se recoge esta mezcla en 15 ml de THF y se trata con 2 ml de NaOH 1 N. Se calienta la mezcla reaccionante a 60°C y se agita durante 25 h. La reacción es casi completa según el análisis por CCF. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 100 ml de H_2O y se extrae con EtOAc (2 x 50 ml)

y DCM (1X). No queda producto en la fase acuosa. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con MgSO_4 y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (24 g de gel de sílice, MeOH del 1 al 5% en DCM) dos veces y después se tritura con acetato de etilo en hexanos, obteniéndose 57 mg de producto puro. $(\text{M}+\text{H})^+ = 610$ m/e.

Ejemplo 19

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

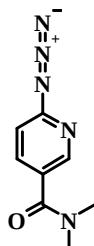


Por la síntesis con un procedimiento similar al del ejemplo 18, salvo la sustitución de la (S)-3-(1-metil-pirrolidin-2-il)piridina por la (R)-3-(1-metilpirrolidin-2-il)piridina en el paso 1, se obtiene el producto deseado en forma de polvo blanco (78 mg). $(\text{M}+\text{H})^+ = 610$ m/e.

Obtención del compuesto I-20

Paso 1.

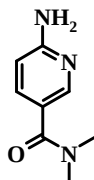
Obtención de la 6-azido-N,N-dimetil-nicotinamida.



En un matraz de fondo redondo de 500 ml de capacidad se introducen la 6-cloro-N,N-dimetilnicotinamida (8,15 g, 44,1 mmoles) y la DMF (50,0 ml), formándose una solución marrón. Se le añade la azida sódica (3,44 g, 53,0 mmoles), se calienta la mezcla reaccionante a 120°C y se agita durante 60 h. Se diluye la mezcla reaccionante con 100 ml de H_2O y se extrae con EtOAc (2 x 200 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con H_2O (1 x 50 ml) y una solución saturada de NaCl (1 x 100 ml), se secan con Na_2SO_4 y se concentran con vacío formándose un aceite amarillo. Se le añade MeOH y se concentra, solidificando la mezcla entera. Se seca el producto en bruto con vacío durante una noche. Se recrystaliza el sólido pastoso en EtOAc/hexano. Se filtra el sólido y se lava con una cantidad mínima de hexano. Se seca el polvo blanco con vacío a 45°C durante 3 h, obteniéndose 2,23 g (26%) del compuesto epigrafiado. RMN-H^1 (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm: 8,95 (s, 1H), 8,09 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 9,1, 1,5$ Hz, 1H), 3,15 (ancha s, 6H).

Paso 2.

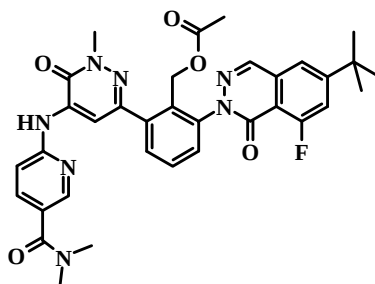
Obtención de la 6-amino-N,N-dimetil-nicotinamida.



En un matraz de fondo redondo de 250 ml de capacidad se introducen la 6-azido-N,N-dimetilnicotinamida (2,26 g, 11,8 mmoles), el acetato de etilo (50 ml) y metanol (30 ml), formándose una solución amarilla. Se le añade Pd al 10% sobre C (200 mg, 1,88 mmoles), se somete la mezcla a vacío reaccionante y se rellena con H_2 dos veces. Se agita la mezcla reaccionante con la presión de H_2 del balón a 25°C durante 17 h. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite y se lava la torta del filtro con MeOH. Se concentra el líquido filtrado con vacío y se seca el sólido color crema con vacío a 45°C durante 3 h, obteniéndose el compuesto epigrafiado en un rendimiento cuantitativo. $(\text{M}+\text{H})^+ = 166$ m/e. RMN-H^1 (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm: 8,21 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 8,3, 2,3$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,69 (ancha s, 2H), 3,08 (s, 6H).

Paso 3.

Obtención del acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-6-[5-(5-dimetilcarbamoyl-piridin-2-il-amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]-bencilo.

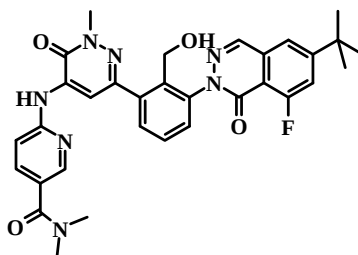


En un matraz de fondo redondo de 250 ml de capacidad se introducen la 6-(6-cloro-2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-ilamino)-N,N-dimetilnicotinamida (1,053 g, 3,42 mmoles), el acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-bencilo (2,2 g, 4,45 mmoles), el Cs_2CO_3 (3,34 g, 10,3 mmoles), dioxano (20 ml) y agua (2,00 ml), formándose una suspensión marrón oscura. Se purga la suspensión con argón y se le añade el $\text{PdCl}_2(\text{DPPF})$ (83,8 mg, 103 μmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 85°C y se agita durante 3 h. Se enfría a 25°C y se diluye con DCM. Se le añade Na_2SO_4 y se filtra la mezcla a través de Celite. Se lava la torta del filtro con DCM hasta que se vuelve transparente y se concentra el líquido filtrado marrón con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (220 g de gel de sílice, MeOH del 0 al 5% en DCM). Se aísla el producto impuro y se purifica de nuevo por cromatografía de columna flash (220 g de gel de sílice, EtOAc al 100%), obteniéndose 1,1412 g (52%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido color crema. $(\text{M}+\text{H})^+ = 640$ m/e.

Ejemplo 20

Paso 4.

Obtención de la 6-{6-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-ilamino}-N,N-dimetilnicotinamida.

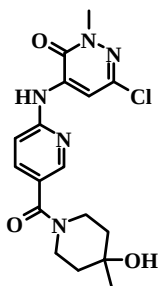


En un matraz de fondo redondo de 500 ml de capacidad se introduce el acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-6-(5-(5-(dimetilcarbamoyl)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)bencilo (1,142 g, 1,79 mmoles), dioxano (25 ml) y LiOH 1 M (10 ml), formándose una suspensión ligeramente amarilla. Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 17 h. Se concentra la mezcla reaccionante en bruto con vacío. Se reparte el residuo entre DCM y agua. Se forma una emulsión y se extrae la fase acuosa exhaustivamente con DCM. Se secan las fases orgánicas con Na_2SO_4 y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (120 g de gel de sílice, MeOH del 0 al 4% en DCM), obteniéndose 0,471 g (44%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. $(\text{M}+\text{H})^+ = 598$ m/e. $\text{RMN-}^1\text{H}$ (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm: 8,68 (s, 1H), 8,46 (d, J = 2,6 Hz, 2H), 8,29 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,64 - 7,69 (m, 1H), 7,53 - 7,63 (m, 3H), 7,50 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,11 (s, 6H), 1,43 (s, 9H).

Obtención del compuesto I-21

Paso 1.

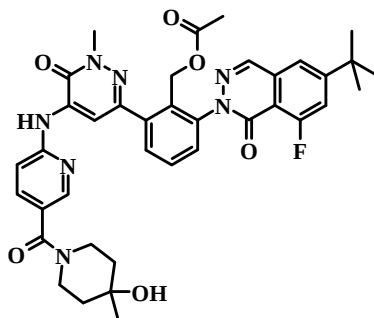
Obtención de la 6-cloro-4-[5-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-2-metil-2H-piridazin-3-ona.



En un matraz de fondo redondo de 250 ml de capacidad se introducen el ácido 6-(6-cloro-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-
 piridazin-4-ilamino)nicotínico (195 mg, 695 μ moles), el 4-metilpiperidin-4-ol (80,0 mg, 695 μ moles), el HOBT (138
 mg, 903 μ moles), la base de Hunig (269 mg, 364 μ l, 2,08 mmoles) y la DMF (13 ml), formándose una suspensión
 ligeramente amarilla. Se le añade el EDC (173 mg, 903 μ moles), se calienta la mezcla reaccionante a 100°C y se
 agita durante 24 h. Se le añaden más 4-metilpiperidin-4-ol (80,0 mg, 695 μ moles), HOBT (106 mg, 695 μ moles) y
 EDC (133 mg, 695 μ moles) con 2 ml de DMF. Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C y se agita durante 24 h.
 Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C y se trata con agua. Se extrae de nuevo la fase acuosa con EtOAc (3 x 75
 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución saturada de NaCl (1 x 50 ml), se secan con Na₂SO₄ y
 se concentran con vacío. Se recoge el residuo en DCM/MeOH = 9:1 y se filtra. Se concentra el líquido filtrado con
 vacío, obteniéndose un sólido ligeramente amarillo. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna
 flash (12 g de gel de sílice, MeOH del 0 al 10% en DCM), obteniéndose 0,033 g (13%) del compuesto epigrafiado en
 forma de sólido amarillo. (M+H)⁺ = 378/380 m/e.

Paso 2.

Obtención del acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-6-{5-[5-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-
 piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-bencilo.

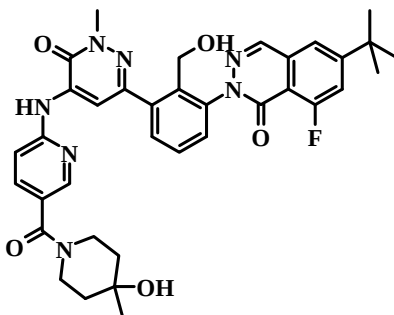


En un vial de microondas de 10 ml de capacidad se introducen la 6-cloro-4-(5-(4-hidroxi-4-metilpiperidina-1-
 carbonil)piridin-2-ilamino)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (33 mg, 87,3 μ moles), el acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-
 oxoftalazin-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo (56,1 mg, 114 μ moles), el Cs₂CO₃ (99,6 mg,
 306 μ moles), dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml). Se purga la suspensión amarilla con argón y se le añade PdCl₂(DPPF)
 (7,13 mg, 8,73 μ moles). Se sella el vial y se calienta en el sintetizador de microondas a 125°C durante 30 min. Se
 enfría la mezcla reaccionante a 25°C y se diluye con DCM. Se le añade Na₂SO₄ y se filtra la mezcla a través de
 Celite. Se lava la torta del filtro con DCM hasta que queda transparente y se concentra el líquido filtrado amarillo con
 vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón en un rendimiento cuantitativo. (M-H)⁺ =
 708 m/e.

Ejemplo 21

Paso 3.

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

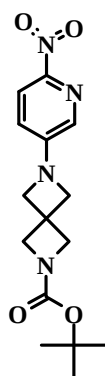


En un matraz de fondo redondo de 250 ml de capacidad se introducen el acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-ftalazin-2(1H)-il)-6-(5-(5-(4-hidroxi-4-metilpiperidina-1-carbonil)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)bencilo (62 mg, 87,4 μ moles), el dioxano (5 ml) y LiOH 1 M (1 ml), formándose una solución marrón. Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 5 h. Se concentra la mezcla reaccionante en bruto con vacío y se reparte entre DCM y agua. Se extrae de nuevo la fase acuosa con DCM (2 x 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución saturada de NaCl (1 x 10 ml), se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (24 g de gel de sílice, MeOH del 0 al 8% en DCM), se aísla en forma de polvo blanco mate y se seca con vacío a 25°C durante 3 h. Se purifica de nuevo el material por cromatografía de columna flash (24 g de gel de sílice, MeOH del 0 al 4% en DCM), obteniéndose 0,008 g (14%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco. (M+H)⁺ = 668 m/e. RMN-H¹ (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm: 8,69 (s, 1H), 8,39 - 8,47 (m, 2H), 8,29 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,43 - 7,70 (m, 5H), 6,99 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,43 (ancha s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,20 - 3,87 (m, 4H), 1,65 (ancha s, 6H), 1,43 (s, 9H).

Obtención del compuesto I-22

Paso 1.

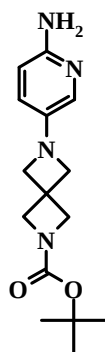
Obtención del 6-(6-nitro-piridin-3-il)-2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carboxilato de tert-butilo



En un matraz con forma de pera de 25 ml de capacidad se introducen el 2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de tert-butilo (2,81 g, 14,2 mmoles), la 5-bromo-2-nitropiridina (2,88 g, 14,2 mmoles), la TEA (1,58 g, 2,17 ml, 15,6 mmoles) y el DMSO (12 ml), formándose una solución ligeramente amarilla. Se calienta la mezcla reaccionante a 90°C y se agita durante 40 h. Se enfría a 25°C, se diluye la mezcla reaccionante con 50 ml de H₂O y se extrae con EtOAc (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución saturada de NaCl (1 x 50 ml), se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se emplea el aceite púrpura en bruto para la siguiente reducción. (M+H)⁺ = 321 m/e.

Paso 2.

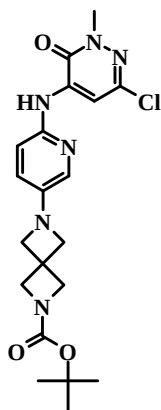
Obtención del 6-(6-amino-piridin-3-il)-2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carboxilato de tert-butilo



En un matraz en forma de pera de 500 ml de capacidad se introducen el 6-(6-nitropiridin-3-il)-2,6-diazaespiro[3.3]heptano-2-carboxilato de tert-butilo (4,54 g, 14,2 mmoles), Pd al 10% sobre C (662 mg, 6,22 mmoles), acetato de etilo (150 ml) y metanol (50 ml), formándose una suspensión negra. Se somete la mezcla a vacío y se rellena con H₂ dos veces y se agita durante una noche a 25°C con la presión de H₂ del balón. Se filtra la mezcla a través de Celite y se lava la torta del filtro con MeOH. Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose un sólido aceitoso de color púrpura. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (12 g de gel de sílice, MeOH del 0 al 4% en DCM), obteniéndose 1,29 g (31%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido rojo oscuro impuro. (M+H)⁺ = 291 m/e.

Paso 3.

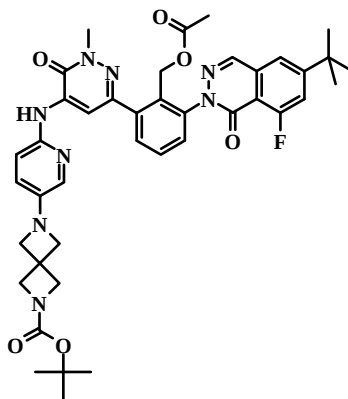
Obtención del 6-[6-(6-cloro-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino)-piridin-3-il]-2,6-diaza-espiro[3.3]-heptano-2-carboxilato de tert-butilo.



En un matraz de fondo redondo de 250 ml de capacidad se introducen el 6-(6-aminopiridin-3-il)-2,6-diazaespiro-
[3.3]heptano-2-carboxilato de tert-butilo (870 mg, 3,00 mmoles), la 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (670
mg, 3,00 mmoles), el xantphos (260 mg, 449 μ moles), el Cs_2CO_3 (2,93 g, 8,99 mmoles), el $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (137 mg, 150
5 μ moles) y el dioxano (25,0 ml), formándose una solución marrón oscura. Se calienta la mezcla reaccionante en
atmósfera de argón a 100°C y se agita durante 20 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se diluye con DCM y
se le añade Na_2SO_4 . Se filtra la mezcla a través de Celite, se lava la torta del filtro con DCM y se concentra el líquido
filtrado con vacío, formándose un semisólido marrón oscuro. Se purifica el material en bruto por cromatografía de
columna flash (220 g de gel de sílice, MeOH del 0 al 5% en DCM). Se purifica de nuevo el material impuro por cro-
matografía de columna flash (220 g de gel de sílice, MeOH del 0 al 4% en DCM), obteniéndose 0,320 g (25%) del
10 compuesto epigrafiado en forma de polvo ligeramente amarillo. $(\text{M}+\text{H})^+ = 433/435$ m/e. RMN- ^1H (300 MHz, cloroformo-
d) δ ppm: 8,12 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,82 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 4,12 (s, 4H), 4,01 (s, 3H), 3,80 (s, 4H),
1,45 (s, 9H).

Paso 4.

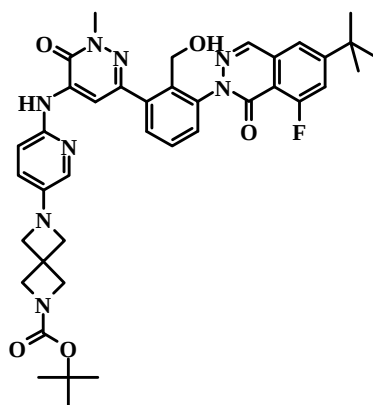
Obtención del 6-(6-{6-[2-acetoximetil-3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-fenil]-2-metil-3-oxo-2,3-di-
hidropiridazin-4-ilamino}-piridin-3-il)-2,6-diaza-espiro-[3.3]heptano-2-carboxilato de tert butilo.



En un matraz de fondo redondo de 250 ml de capacidad se introducen el 6-(6-(6-cloro-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-
piridazin-4-ilamino)piridin-3-il)-2,6-diazaespiro[3.3]-heptano-2-carboxilato de tert-butilo (300 mg, 693 μ moles), el
20 acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo (445 mg,
901 μ moles), el Cs_2CO_3 (677 mg, 2,08 mmoles), dioxano (20 ml) y agua (2,00 ml), formándose una suspensión
amarilla. Se somete el matraz a vacío, se rellena con argón y se le añade $\text{PdCl}_2(\text{DPPF})$ (17,0 mg, 20,8 μ moles). Se
calienta la mezcla reaccionante a 85°C y se agita en atmósfera de argón durante 3 h. Se le añade más $\text{PdCl}_2(\text{DPPF})$
25 (17 mg, 20,8 μ moles), se calienta la mezcla reaccionante a 85°C y se agita durante 60 h. Se enfría a 25°C y se
diluye con DCM. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite y se seca el líquido filtrado con Na_2SO_4 . Se
concentra la mezcla reaccionante en vacío. Se emplea el sólido marrón en bruto para la siguiente reac-
ción. $(\text{M}+\text{H})^+ = 765$ m/e.

Paso 5.

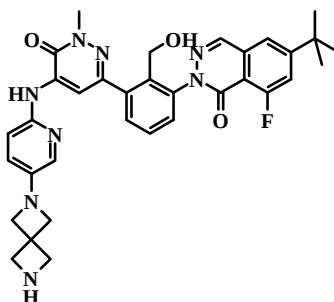
Obtención del 6-(6-{6-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-2-metil-3-oxo-2,3-di-
hidropiridazin-4-ilamino}-piridin-3-il)-2,6-diaza-espiro-[3.3]heptano-2-carboxilato de tert butilo.



En un matraz de fondo redondo de 250 ml de capacidad se introducen el 6-(6-(2-(acetoximetil)-3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)fenil)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-ilamino)piridin-3-il)-2,6-diazaespiro[3.3]-heptano-2-carboxilato de tert-butilo (530 mg, 693 μ moles), el dioxano (15 ml) y LiOH 1 M (3 ml), formándose una solución marrón oscura. Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 4 h. Se concentra la mezcla reaccionante en bruto con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (220 g de gel de sílice, MeOH del 0 al 4% en DCM), obteniéndose 0,169 g (34%) del compuesto epigrafiado en forma de polvo ligeramente amarillo. $(M+H)^+ = 723$ m/e. RMN- H^1 (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm: 8,36 (s, 1H), 8,26 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,37 - 7,69 (m, 6H), 6,84 - 6,94 (m, 1H), 6,80 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,08 (s, 4H), 3,96 (s, 4H), 3,85 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,39 (s, 9H).

Paso 6.

Obtención de la 6-tert-butil-2-(3-{5-[5-(2,6-diaza-espiro[3.3]hept-2-il)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona.

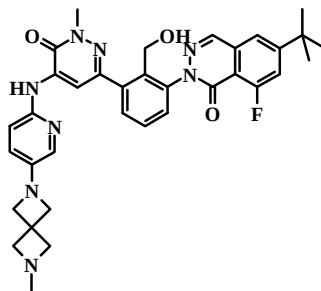


En un matraz de fondo redondo de 250 ml de capacidad se introducen el 6-(6-(3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino)piridin-3-il)-2,6-diazaespiro[3.3]-heptano-2-carboxilato de tert-butilo (169 mg, 234 μ moles), el DCM (10 ml) y el TFA (2 ml), formándose una solución amarilla. Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 21 h. Se concentra con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo en un rendimiento cuantitativo. $(M+H)^+ = 623$ m/e.

Ejemplo 22

Paso 7.

Obtención de la 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(6-metil-2,6-diaza-espiro[3.3]hept-2-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona.



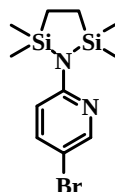
En un matraz de fondo redondo de 25 ml de capacidad se introducen la 2-(3-(5-[5-(2,6-diazaespiro[3.3]heptan-2-il)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-2-(hidroximetil)fenil)-6-tert-butil-8-fluorftalazin-1(2H)-ona (146

mg, 234 μ moles), formaldehído al 30% (42,2 mg, 38,8 μ l, 1,41 mmoles), el cianoborhidruro sódico (177 mg, 2,81 mmoles) y metanol (9 ml), formándose una solución anaranjada. Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 4 h. Se concentra la mezcla reaccionante en bruto con vacío, se diluye con 10 ml de una solución de NaOH 0,1 M y se extrae con DCM (3 x 15 ml). Se secan las fases orgánicas con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (40 g de gel de sílice, MeOH del 0 al 10% en DCM). Se seca el polvo ligeramente amarillo con vacío a 25°C durante 3 h, obteniéndose 0,33 g (22%) del compuesto epigrafiado. (M+H)⁺ = 637 m/e. RMN-H¹ (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm: 8,37 (s, 1H), 8,28 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,38 - 7,71 (m, 6H), 6,75 - 6,93 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,96 (s, 4H), 3,88 (s, 3H), 3,47 (s, 4H), 2,37 (s, 3H), 1,42 (s, 9H).

Obtención del compuesto I-23

Paso 1.

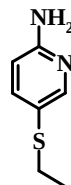
Obtención de la 5-bromo-2-(2,2,5,5-tetrametil-[1,2,5]-azadisilolidin-1-il)-piridina.



En un matraz de tres bocas y 500 ml de capacidad se introducen la 5-bromopiridina-2-amina (5 g, 28,9 mmoles) y el THF (80 ml), formándose una solución ligeramente amarilla. Se enfría a -78°C y mediante una jeringuilla se le añade n-butil-litio en hexano (18,2 ml, 29,2 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 1 h y se le añade por goteo durante 15 min el 1,2-bis(clorodimetilsilil)etano (6,22 g, 28,9 mmoles). Después de agitar a -78°C durante 90 min se le añade n-butil-litio en hexano (18,2 ml, 29,2 mmoles). Se deja calentar la mezcla reaccionante a 25°C y se agita durante 2 h. Se diluye la mezcla reaccionante con 50 ml de una solución saturada de NaCl y se extrae con éter de dietilo (2 x 200 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con H₂O (1 x 25 ml) y una solución saturada de NaCl (1 x 25 ml), se secan con MgSO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el aceite marrón en bruto por destilación con vacío (1 mm de Hg, 170°C). El producto solidifica al enfriarse, obteniéndose 4,89 g (54%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido cristalino blanco. RMN-H¹ (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm: 8,15 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 0,83 (s, 4H), 0,24 - 0,38 (m, 12H).

Paso 2.

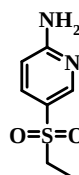
Obtención de la 5-(etiltio)piridina-2-amina.



En un matraz de fondo redondo y 100 ml de capacidad se introducen la 5-bromo-2-(2,2,5,5-tetrametil-1,2,5-azadisilolidin-1-il)piridina (519 mg, 1,65 mmoles), el etanotiol (102 mg, 122 μ l, 1,65 mmoles), el xantphos (47,6 mg, 82,3 μ moles), la base de Hunig (425 mg, 575 μ l, 3,29 mmoles) y el dioxano (10,0 ml), formándose una solución ligeramente amarilla. Se le añade Pd₂(dba)₃ (37,7 mg, 41,1 μ moles), se somete la mezcla a vacío y se rellena con argón. Se calienta la mezcla reaccionante a 110°C y se agita en atmósfera de argón durante 17 h. Se enfría la mezcla a 25°C y se concentra con vacío. Se reparte el residuo entre HCl 1 M y éter. Se separan las fases y se basicifica la fase acuosa con NaOH 3 M. Se extrae la fase acuosa con EtOAc (2 x 125 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con H₂O (1 x 50 ml) y una solución saturada de NaCl (1 x 25 ml), se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío, formándose un aceite anaranjado. Se seca el aceite con vacío a 25°C durante una noche, obteniéndose una goma anaranjada que se emplea en bruto para la siguiente oxidación. (M+H)⁺ = 155 m/e.

Paso 3.

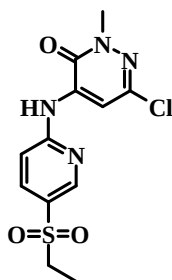
Obtención de la 5-(etanosulfonil)-piridina-2-amina.



En un matraz de fondo redondo y 250 ml de capacidad se introducen la 5-(etiltio)piridina-2-amina (254 mg, 1,65 mmoles), el TFA (376 mg, 254 μ l, 3,29 mmoles), el m-CPBA (625 mg, 3,62 mmoles) y el DCM (6 ml), formándose una solución ligeramente amarilla. Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 2 h. Se trata la suspensión densa con una solución acuosa de Na₂SO₃ y se diluye con DCM. Se separan las fases y se extrae de nuevo la fase acuosa con DCM (2 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución saturada de NaHCO₃ (1 x 15 ml) y una solución saturada de NaCl (1 x 15 ml), se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (24 g de gel de sílice, EtOAc del 0 al 90% en heptano), obteniéndose 0,183 g (60%) del compuesto epigrafiado en forma de polvo blanco. (M+H)⁺ = 187 m/e. RMN-H¹ (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm: 8,53 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,23 (ancha s, 2H), 3,09 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 1,29 (t, 3H).

Paso 4.

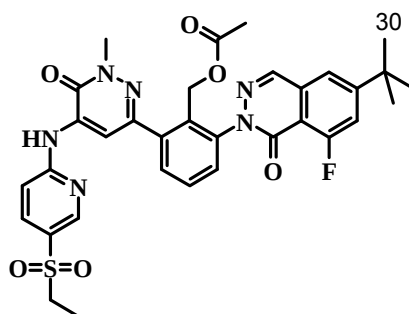
Obtención de la 6-cloro-4-(5-etanosulfonil-piridin-2-ilamino)-2-metil-2H-piridazin-3-ona.



En un matraz de fondo redondo y 250 ml de capacidad se introducen la 5-(etilsulfonil)piridina-2-amina (183 mg, 983 μ moles), la 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (263 mg, 1,18 mmoles), el xantphos (85,3 mg, 147 μ moles), el Cs₂CO₃ (960 mg, 2,95 mmoles) y dioxano (10 ml), formándose una suspensión ligeramente marrón. Se somete el matraz a vacío y se rellena con argón. Se le añade el Pd₂(dba)₃ (45,0 mg, 49,1 μ moles) y en atmósfera de argón se agita la mezcla reaccionante a 100°C durante 20 h. Se enfría a 25°C y se diluye con DCM. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite y se lava la torta del filtro con DCM hasta que se vuelve transparente. Se concentra el líquido filtrado y se purifica por cromatografía de columna flash (40 g de gel de sílice, MeOH del 0 al 2% en DCM), obteniéndose 0,323 g (25%) del compuesto epigrafiado en forma de polvo de color marrón. (M+H)⁺ = 329/331 m/e. RMN-H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10,18 (s, 1H), 8,78 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,32 (q, J = 7,4 Hz, 2H), 1,11 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Paso 5.

Obtención del acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-6-[5-(5-etanosulfonil-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-bencilo.

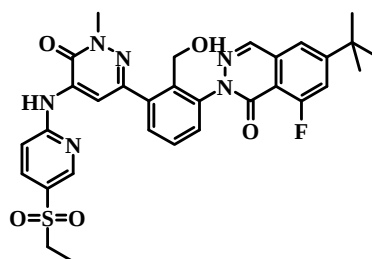


En un matraz de fondo redondo y 250 ml de capacidad se introducen la 6-cloro-4-(5-(etilsulfonil)piridin-2-ilamino)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (79 mg, 240 μ moles), el acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo (154 mg, 312 μ moles), el Cs₂CO₃ (235 mg, 721 μ moles), dioxano (10 ml) y agua (1 ml), formándose una suspensión ligeramente amarilla. Se somete la mezcla a vacío y se rellena con argón. Se le añade el PdCl₂(DPPF) (9,81 mg, 12,0 μ moles), se purga la mezcla reaccionante con argón y se calienta a 85°C durante 60 h. Se diluye la mezcla reaccionante con DCM y se filtra a través de Celite. Se lava la torta del filtro con DCM hasta que se vuelve transparente. Se seca el líquido filtrado con Na₂SO₄ y se concentra con vacío, obteniéndose un aceite marrón oscuro. Se emplea el aceite marrón en bruto para la siguiente reacción. (M-H)⁺ = 659 m/e.

Ejemplo 23

Paso 6.

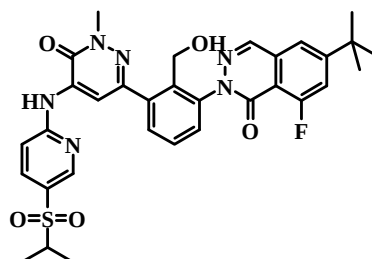
Obtención de la 6-tert-butil-2-{3-[5-(5-etanosulfonil-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-2-hidroximetil-fenil}-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona.



En un matraz de fondo redondo y 250 ml de capacidad se introducen el acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-ftalazin-2(1H)-il)-6-(5-(5-(etilsulfonil)piridin-2-il-amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)bencilo (159 mg, 241 μ moles) y el dioxano (5 ml) y LiOH 1 M (1 ml), formándose una solución marrón. Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 18 h. Se concentra la mezcla reaccionante en bruto con vacío. Se reparte el residuo entre agua y DCM. Se seca la fase orgánica con MgSO₄ y se concentra con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (24 g de gel de sílice, MeOH del 0 al 4% en DCM), obteniéndose 0,039 g (54%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido color marrón. (M-H)⁺ = 617 m/e. RMN-H¹ (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm: 8,85 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,30 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,43 - 7,73 (m, 5H), 7,07 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,15 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,33 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 24

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

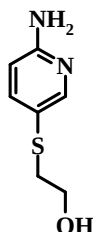


Por la síntesis con un procedimiento similar al del ejemplo 23, salvo la sustitución del etanotiol por el propano-2-tiol en el paso 2, se obtienen 0,033 g (12%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido color canela. (M+H)⁺ = 633 m/e. RMN-H¹ (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm: 8,81 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,73 - 8,79 (m, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,29 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,43 - 7,70 (m, 5H), 7,07 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,45 - 4,59 (d, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,21 (m, J = 6,8 Hz, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,34 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

Obtención del compuesto I-25

Paso 1.

Obtención del 2-(6-aminopiridin-3-iltio)-etanol.

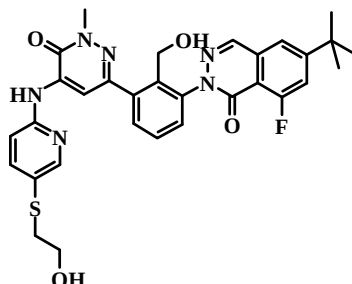


En un matraz de fondo redondo y 100 ml de capacidad se introducen la 5-bromo-2-(2,2,5,5-tetrametil-1,2,5-azadisilolidin-1-il)piridina (502 mg, 1,59 mmoles), el 2-mercaptoetanol (124 mg, 112 μ l, 1,59 mmoles), el xantphos (46,1 mg, 79,6 μ moles), la base de Hunig (411 mg, 556 μ l, 3,18 mmoles) y el dioxano (10,0 ml), formándose una solución ligeramente amarilla. Se le añade el Pd₂(dba)₃ (36,4 mg, 39,8 μ moles), se somete la mezcla a vacío y se rellena con argón. Se calienta la mezcla reaccionante a 110°C y se agita en atmósfera de argón durante 17 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 25°C, se concentra con vacío y se reparte entre HCl 1 M y EtOAc. Se separa y se basicifica la fase acuosa con NaOH 3 M. Se extrae la fase acuosa con EtOAc (3 x 125 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución saturada de NaCl (1 x 25 ml), se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío formándose un sólido ligeramente amarillo. Se seca el sólido con vacío a 25°C durante 21 h, obteniéndose 0,259 g (96%) del compuesto epigrafiado. RMN-H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,94 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,03 - 6,20 (m, 2H), 4,77 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 3,37 - 3,51 (m, 2H), 2,67 - 2,76 (m, 2H).

Ejemplo 25

Paso 2.

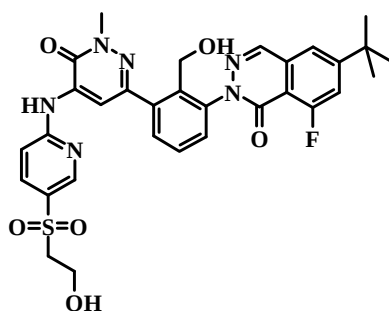
Obtención de la 6-tert-butil-8-fluor-2-(3-{5-[5-(2-hidroxi-etiltio)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-2-hidroxi-metil-fenil)-2H-ftalazin-1-ona.



En un matraz de fondo redondo y 250 ml de capacidad se introducen el 2-(6-aminopiridin-3-iltio)etanol (247 mg, 1,45 mmoles), el acetato de 2-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-6-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)bencilo (806 mg, 1,45 mmoles), el xantphos (126 mg, 218 μ moles), el Cs_2CO_3 (1,42 g, 4,35 mmoles) y el dioxano (20 ml), formándose una suspensión marrón. Se somete la mezcla reaccionante a vacío y se rellena con argón. Se le añade el $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (66,4 mg, 72,5 μ moles), se calienta la mezcla reaccionante a 100°C y se agita en atmósfera de argón durante 17 h. Se enfría a 25°C y se diluye con DCM. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite y se lava la torta del filtro con DCM hasta que se vuelve transparente. Se concentra el líquido filtrado con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (40 g de gel de sílice, MeOH del 0 al 3% en DCM). Se purifica de nuevo el material por cromatografía de columna flash (40 g de gel de sílice, acetona del 0 al 50% en heptano), se concentra con vacío formándose un polvo blanco y se seca con vacío a 25°C durante una noche. Se recoge el producto en dioxano (15 ml) y se le añade LiOH 1 M (3 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 17 h. Se concentra con vacío la mezcla reaccionante en bruto. Se diluye el residuo con 15 ml de DCM y 15 ml de H_2O . Se extrae de nuevo la fase acuosa con DCM (2 x 20 ml). Se secan las fases orgánicas con Na_2SO_4 y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (40 g de gel de sílice, acetona del 0 al 50% en heptano), obteniéndose 0,061 g (7%) del compuesto epigrafiado en forma de polvo blanco. $(\text{M}+\text{H})^+ = 603$ m/e. RMN- ^1H (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm: 8,61 (s, 1H), 8,42 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,29 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,5, 2,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,53 - 7,57 (m, 2H), 7,45 - 7,51 (m, 1H), 6,95 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,74 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,04 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 1,43 (s, 9H).

Ejemplo 26

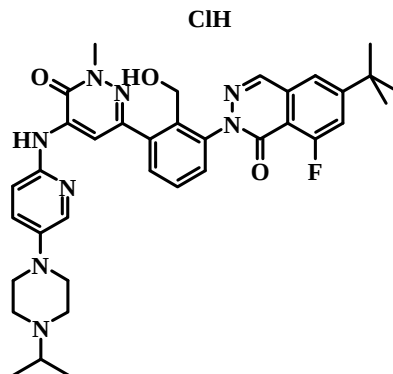
Obtención de la 6-tert-butil-8-fluor-2-(3-{5-[5-(2-hidroxi-etanosulfonil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-2-hidroxi-metil-fenil)-2H-ftalazin-1-ona.



En un matraz de fondo redondo y 100 ml de capacidad se introduce la 6-tert-butil-8-fluor-2-(3-(5-(5-(2-hidroxi-etiltio)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-2-(hidroximetil)fenil)ftalazin-1(2H)-ona (45 mg, 74,7 μ moles) con DCM (4 ml), formándose una solución ligeramente amarilla. Se enfría la mezcla a 0°C y se le añaden el TFA (17,0 mg, 11,5 μ l, 149 μ moles) y el m-CPBA (28,3 mg, 164 μ moles). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 3 h. Se trata la mezcla reaccionante con una solución saturada de Na_2SO_3 y NaOH 1 M. Se diluye con DCM (emulsión) y se separa. Se extrae de nuevo la fase acuosa con DCM (3 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución saturada de NaCl (1 x 15 ml), se secan con MgSO_4 y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (12 g de gel de sílice, acetona del 0 al 50% en heptano), obteniéndose 0,010 g (22%) del compuesto epigrafiado en forma de polvo blanco. $(\text{M}+\text{H})^+ = 634$ m/e. RMN- ^1H (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm: 8,87 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,30 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 7,45 - 7,68 (m, 5H), 7,08 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,01 - 4,09 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,34 - 3,42 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

Obtención del compuesto I-27Ejemplo 27

sal HCl de la 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{5-[5-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona



Paso 1.

A la 5-bromo-2-nitropiridina (1,0 g, 4,93 mmoles, 1,00 equiv.) en DMSO (10,0 ml) se le añade la 1-isopropil-piperazina (632 mg, 4,93 mmoles, 1,00 equiv.) y se calienta la solución resultante a 70°C durante 18 horas. Se enfría la solución a temperatura ambiente. Se diluye la solución con 50 ml de agua. Se filtra el sólido resultante. Se lava el sólido con agua y se seca con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (80 g de gel de sílice, gradiente de MeOH del 0 al 3% en DCM), obteniéndose la 1-isopropil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina (788 mg, 64%). LC-EM-ESI hallado $[M+H]^+ = 251$.

Paso 2.

En un matraz de fondo redondo y 250 ml de capacidad se introducen la 1-isopropil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina (788 mg, 3,15 mmoles, 1,00 equiv.), EtOH (40 ml) y paladio sobre carbón (Degussa) (78,2 mg, 735 μ moles, 0,233 equiv.). Se somete la mezcla a vacío dos veces, se rellena con hidrógeno y se agita con presión de hidrógeno durante 18 h. Se filtra la solución a través de Celite, enjuagando el Celite con etanol fresco. Se evapora el disolvente a presión reducida, obteniéndose la 5-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridina-2-amina (425 mg, 61%). LC-EM-ESI hallado $[M+H]^+ = 221$.

Paso 3.

En un matraz de fondo redondo y 50 ml de capacidad se introducen la 5-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridina-2-amina (200 mg, 908 μ moles, 1,00 equiv.), la 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (243 mg, 1,09 mmoles, 1,2 equiv.), el carbonato de cesio (887 mg, 2,72 mmoles, 3 equiv.) y el dioxano (20 ml), formándose una suspensión anaranjada. Se le añade el 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (78,8 mg, 136 μ moles, 0,15 equiv.). Se le añade el tris(dibencilideno-acetona)dipaladio(0) (41,6 mg, 45,4 μ moles, 0,05 equiv.). Se desgasifica la solución con Ar durante 10 min. Se calienta la solución a 95-105°C durante 48 h. Se diluye la solución con 200 ml de DCM. Se le añade $MgSO_4$ y se agita la suspensión durante 10 min. Se filtra el sólido y se lava varias veces con DCM. Se concentran las fases orgánicas con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (40 g de gel de sílice, gradiente de EtOAc del 50 al 100% en hexanos), obteniéndose la 6-cloro-4-(5-(4-isopropil-piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (273 mg, 83%). LC-EM-ESI hallado $[M+H]^+ = 363$.

Paso 4.

Se disuelven la 6-cloro-4-(5-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (123 mg, 340 μ moles, 1,2 equiv.), el acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo (140 mg, 283 μ moles, 1,00 equiv.), el fosfato potásico tribásico (180 mg, 850 μ moles, 3,00 equiv.) y el X-PHOS (13,5 mg, 28,3 μ moles, 0,10 equiv.) en dioxano (10 ml) y agua (1,0 ml). Se desgasifica la mezcla reaccionante con Ar. Se le añade el $Pd_2(dba)_3$ (13,0 mg, 14,2 μ moles, 0,05 equiv.) y se calienta la mezcla reaccionante en el sintetizador de microondas a 125°C durante 30 min. Se seca la solución con $MgSO_4$ y se filtra. Se concentra con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (12 g de gel de sílice, gradiente de MeOH del 0 al 5% en DCM), obteniéndose el acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-6-(5-(5-(4-isopropilpiperazin-1-il)-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-bencilo (153 mg, 78%). LC-EM-ESI hallado $[M+H]^+ = 695$.

Paso 5.

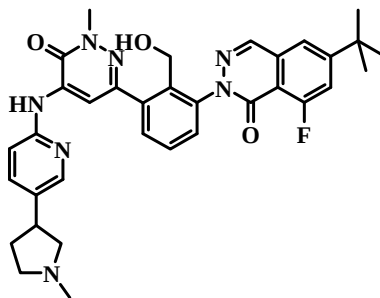
Al acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-6-(5-(5-(4-isopropilpiperazin-1-il)-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)bencilo (153 mg, 220 μ moles, 1,00 equiv.) en THF (2,0 ml) se le añade una solución acuosa de NaOH 1 N (2,0 ml, 2,00 mmoles, 9,08 equiv.). Se calienta la solución resultante a 60°C durante 2 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente. Se diluye la solución con una solución saturada de $NaHCO_3$ y DCM. Se separan las fases. Se extrae la fase acuosa tres veces con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con

MgSO₄. Se filtra la solución. Se concentra con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (12 g de gel de sílice, gradiente de una mezcla 60:10:1 de DCM:MeOH:NH₄OH del 0 al 50% en DCM), obteniéndose un sólido cremoso. Se tritura el sólido con Et₂O. Se filtra el sólido y se disuelve en 2 ml de DCM. Se le añade una solución 1,0 M de HCl en Et₂O (2 ml). Se forma un sólido. Se filtra el sólido y se seca con vacío, obteniéndose la sal HCl de la 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{5-[5-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona (57,5 mg, 38%). LC-EM-ESI hallado [M+H]⁺ = 653. RMN-H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm = 1,28 (d, J = 6,80 Hz, 6 H) 1,37 (s, 9 H) 3,08 (d, J = 11,33 Hz, 2 H) 3,46 (d, J = 10,20 Hz, 2 H) 3,76 (s, 5 H) 4,39 (d, J = 6,04 Hz, 2 H) 7,41 - 7,59 (m, 5 H) 7,73 (d, J = 13,97 Hz, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 8,06 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 8,50 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 9,31 (s, 1 H)

Obtención del compuesto I-28

Ejemplo 28

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



Paso 1.

En un matraz de tres bocas y 100 ml de capacidad se trata a -78°C una solución del 3-oxopirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (1 g, 5,24 mmoles, 1,00 equiv.) en THF (30,0 ml) con la bis(trimetilsilil)amida de litio 1 M en THF (5,6 ml, 5,6 mmoles, 1,07 equiv.). Después de agitar durante 15 min a -78°C, se le añade por goteo una solución de la N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (2,27 g, 6,28 mmoles, 1,20 equiv.) en THF (10 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a temperatura ambiente. Se trata la mezcla reaccionante con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrae con éter de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con MgSO₄, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (120 g de gel de sílice, gradiente de EtOAc del 0 al 30% en hexano), obteniéndose el 3-trifluorometanosulfoniloxi-2,5-dihidro-pirrol-1-carboxilato de tert-butilo (880 mg, 53%).

Paso 2.

En un matraz de fondo redondo de 25 ml de capacidad se introducen el 3-trifluorometanosulfoniloxi-2,5-dihidro-pirrol-1-carboxilato de tert-butilo (780 mg, 2,46 mmoles, 1,00 equiv.) y el THF (20 ml), formándose una solución incolora. Se purga la solución con argón durante 10 min. Se le añaden el carbonato potásico (1,72 g, 12,3 mmoles, 5,0 equiv.), la 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-amina (649 mg, 2,95 mmoles, 1,20 equiv.), el tetrakis(tri-fenilfosfina)paladio(0) (28,4 mg, 24,6 μmoles, 0,01 equiv.) y agua (200 μl). Se calienta la mezcla reaccionante a 70°C y se agita durante 16 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución saturada de NaHCO₃ y se extrae dos veces con Et₂O. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na₂SO₄ y se concentra con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (40 g de gel de sílice, una mezcla 60:10:1 de DCM:MeOH:NH₄OH al 50% en DCM), obteniéndose el 3-(6-amino-piridin-3-il)-2,5-dihidro-pirrol-1-carboxilato de tert-butilo (538 mg, 84%). LC-EM-ESI hallado [M+H]⁺ = 262.

Paso 3.

Se disuelve el 3-(6-amino-piridin-3-il)-2,5-dihidro-pirrol-1-carboxilato de tert-butilo (538 mg, 2,06 mmoles, 1,00 equiv.) en metanol (20 ml). Se coloca la solución en atmósfera de argón y se trata con paladio sobre carbón activado (43,8 mg, 20,6 μmoles, 0,01 equiv.). Se purga la suspensión con hidrógeno y se agita con presión de hidrógeno durante 18 h. Se filtra la mezcla reaccionante a través de gel de sílice. Se concentra el líquido filtrado y se disuelve el residuo en metanol (12 ml). Se purga la solución con argón durante 10 min y se trata con paladio sobre carbón activado (Degussa) (43,8 mg, 20,6 μmoles, 0,01 equiv.). Se purga la suspensión con hidrógeno y se agita con presión de hidrógeno durante 18 h. Se filtra la mezcla reaccionante a través de una fritada de 45 μm. Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el 3-(6-aminopiridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (422 mg, 78%). LC-EM-ESI hallado [M+H]⁺ = 264.

Paso 4.

Se introducen el 3-(6-aminopiridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (422 mg, 1,6 mmoles, 1,00 equiv.), la 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (430 mg, 1,92 mmoles, 1,20 equiv.), el 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-xanteno (139 mg, 240 μmoles, 0,15 equiv.), el carbonato de cesio (1,57 g, 4,81 mmoles, 3 equiv.), el tris(dibencilideno-acetona)dipaladio(0) (73,4 mg, 80,1 μmoles, 0,05 equiv.) y el dioxano (10 ml). Se desgasifica la solución con Ar durante 10 min. Se calienta la mezcla a 100°C durante 18 h. Se enfría la solución a temperatura

ambiente y se diluye con 100 ml de DCM. Se lavan las fases orgánicas con agua y se secan con MgSO_4 . Se filtra la solución. Se concentra con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (40 g de gel de sílice, gradiente de EtOAc del 50 al 100 en hexano), obteniéndose el 3-(6-(6-cloro-2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-ilamino)piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (325 mg, 50%) LC-EM-ESI hallado $[\text{M}+\text{H}]^+ = 406$.

Paso 5.

Se disuelve el 3-(6-(6-cloro-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino)piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (160 mg, 394 μmoles , 1,00 equiv.) en una mezcla disolvente de ácido fórmico (6,0 ml) y formaldehído al 37% (12,0 ml). Se agita la solución a 70°C durante 18 h. Se enfría la solución a temperatura ambiente. Se le añade agua. Se extrae la mezcla reaccionante una vez con DCM. Se añade lentamente K_2CO_3 sólido a la fase acuosa hasta un pH de 14. Se forma un sólido, que después se filtra. Se seca el sólido, obteniéndose la 6-cloro-2-metil-4-(5-(1-metilpirrolidin-3-il)piridin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona (70 mg, 55%). LC-EM-ESI hallado $[\text{M}+\text{H}]^+ = 320$.

Paso 6.

En un tubo de ensayo de 50 ml de capacidad se introducen la 6-cloro-2-metil-4-(5-(1-metilpirrolidin-3-il)piridin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona (69 mg, 216 μmoles , 1,00 equiv.), el acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-bencilo (128 mg, 259 μmoles , 1,20 equiv.) y el BuOH (4 ml), formándose una solución anaranjada. Se le añaden agua (1,0 ml), X-PHOS (10,3 mg, 21,6 μmoles , 0,1 equiv.) y fosfato potásico tribásico (91,6 mg, 432 μmoles , 2 equiv.). Se le añade el bis(dibencilidenoacetona)paladio (6,2 mg, 10,8 μmoles , 0,05 equiv.). Se purga la solución con argón. Se calienta la mezcla reaccionante en un baño de aceite a 110°C durante 1,5 horas. Se deja enfriar la solución a temperatura ambiente. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 75 ml de H_2O y se extrae con EtOAc. Se concentra la fase orgánica con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (12 g de gel de sílice, gradiente de una mezcla 60:10:1 de DCM:MeOH: NH_4OH del 50 al 100% en DCM), obteniéndose una mezcla de los productos acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-6-(1-metil-5-(5-(1-metilpirrolidin-3-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)bencilo y la 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroxi-metil-3-{1-metil-5-[5-(1-metil-pirrolidin-3-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridazin-3-il)-fenil)-2H-ftalazin-1-ona (relación 1:7, 109 mg en total, total del 75%). LC-EM-ESI hallado $[\text{M}+\text{H}]^+ 652, 610$.

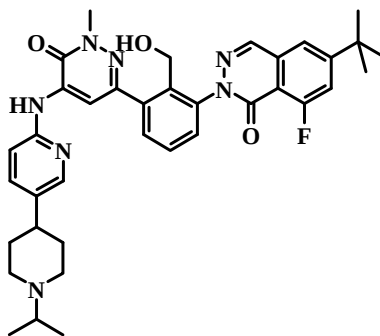
Paso 7.

A una mezcla del acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-6-(1-metil-5-(5-(1-metilpirrolidin-3-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)bencilo y la 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroxi-metil-3-{1-metil-5-[5-(1-metil-pirrolidin-3-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridazin-3-il)-fenil)-2H-ftalazin-1-ona (106 mg, 163 μmoles , 1,00 equiv.) en THF (2,0 ml) se le añade una solución acuosa 1 N de NaOH (1,95 ml, 1,95 mmoles, 12,0 equiv.). Se calienta la solución a 60°C durante 18 h. Se enfría la solución a temperatura ambiente. Se diluye la solución con una solución saturada de NaHCO_3 y DCM. Se separan las fases. Se extrae la fase acuosa tres veces con DCM y se secan con Na_2SO_4 . Se concentra con vacío. Se tritura el sólido resultante con Et_2O . Se filtra el sólido. Se concentran las aguas madres, obteniéndose un sólido blanco. Se seca el sólido a presión reducida a 50°C durante 18 h, obteniéndose la 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroxi-metil-3-{1-metil-5-[5-(1-metil-pirrolidin-3-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-fenil)-2H-ftalazin-1-ona (41 mg, 41%). LC-EM-ESI hallado $[\text{M}+\text{H}]^+ 610$. RMN- ^1H (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,45 (s, 9 H) 1,86 (dd, J = 13,03, 6,99 Hz, 1 H) 2,23 - 2,60 (m, 5 H) 2,76 (ancha s, 2 H) 3,00 (ancha s, 1 H) 3,24 - 3,42 (m, 1 H) 3,91 (s, 4 H) 4,43 (d, J = 6,04 Hz, 2 H) 6,92 (d, J = 8,31 Hz, 1 H) 7,40 - 7,78 (m, 6 H) 8,26 (dd, J = 12,65, 2,83 Hz, 3 H) 8,62 (s, 1 H).

Obtención del compuesto I-29

Ejemplo 29

6-tert-butil-8-fluor-2-{2-hidroxi-metil-3-[5-(1'-iso-propil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-il-amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-fenil)-2H-ftalazin-1-ona



Paso 1.

En un matraz de fondo redondo y 50 ml de capacidad se introducen la 5-bromo-2-nitropiridina (3,28 g, 16,2 mmoles, 1 equiv.), el 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de tert-butilo (5 g, 16,2 mmoles, 1,00 equiv.) y el dioxano (80,0 ml), formándose una solución ligeramente amarilla. Se le añaden el Cs_2CO_3 (10,5 g, 32,3 mmoles, 2 equiv.) y 3 ml de H_2O . Se desgasifica la solución con Ar y se le añade el dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(ii) (1,13 g, 1,62 mmoles, 0,1 equiv.). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C y se agita durante

15 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 300 ml de H₂O y se extrae con EtOAc (3 x 100 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera y se secan con MgSO₄. Se concentra con vacío la mezcla reaccionante en bruto. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (220 g de gel de sílice, gradiente de EtOAc del 10 al 100% en hexano), obteniéndose un sólido impuro de color marrón oscuro. Se tritura el sólido con Et₂O, obteniéndose el 4-(6-nitropiridin-3-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de tert-butilo (685 mg, 69%) en forma de sólido color marrón. LC-EM-ESI hallado [M+H]⁺ = 306.

Paso 2.

En un matraz de fondo redondo de 250 ml de capacidad se introducen el 4-(6-nitropiridin-3-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de tert-butilo (632 mg, 2,07 mmoles, 1,00 equiv.), el EtOH (25,0 ml), acetato de etilo (10 ml) y paladio sobre carbón (66,1 mg, 62,1 µmoles, 0,03 equiv.). Se somete la mezcla a vacío dos veces, que se neutraliza con hidrógeno y se agita con la presión de hidrógeno de un balón durante 22 h. Se sustituye el hidrógeno por nitrógeno. Se filtra la solución a través de Celite. Se lava el Celite varias veces con EtOAc. Se concentra con vacío, obteniéndose el 4-(6-aminopiridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (635 mg, rendimiento cuantitativo). LC-EM-ESI hallado [M+H]⁺ = 278.

Paso 3.

En atmósfera de argón se suspenden la 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (509 mg, 2,28 mmoles, 1,00 equiv.), el 4-(6-aminopiridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (632 mg, 2,28 mmoles, 1,00 equiv.), el 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (198 mg, 342 µmoles, 0,15 equiv.) y el carbonato de cesio (2,6 g, 7,98 mmoles, 3,5 equiv.) en dioxano (20 ml). Finalmente se le añade el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (156 mg, 171 µmoles, 0,075 equiv.). Se calienta la mezcla reaccionante a 90°C durante 18 h. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite; se lava con dioxano y se concentra con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (24 g de gel de sílice, gradiente de EtOAc del 20 al 50% en hexano), obteniéndose el 4-(6-(6-cloro-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino)piridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (782 mg, 82%). LC-EM-ESI hallado [M+H]⁺ = 420.

Paso 4.

Al 4-(6-(6-cloro-2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-ilamino)piridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (782 mg, 1,86 mmoles, 1,00 equiv.) en DCM (20 ml) se le añade el TFA (2,12 g, 1,43 ml, 18,6 mmoles, 10 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante en atmósfera de nitrógeno durante 18 h. Se concentra con vacío, obteniéndose la 6-cloro-2-metil-4-(5-(piperidin-4-il)piridin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona (474 mg, 80%). LC-EM-ESI hallado [M+H]⁺ = 320.

Paso 5.

A una solución de la 6-cloro-2-metil-4-(5-(piperidin-4-il)piridin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona (200 mg, 625 µmoles, 1,00 equiv.) en acetona (799 mg, 1,01 ml, 13,8 mmoles, 22 equiv.) y MeOH (5 ml) se le añaden el cianoborhidruro sódico (39,3 mg, 625 µmoles, 1,00 equiv.) y ácido acético (656 mg, 625 µl, 10,9 mmoles, 17,5 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante en atmósfera de N₂ durante 18 h. Se le añade más acetona (1 ml) y THF (3 ml). Se continúa la agitación de la mezcla reaccionante en atmósfera de N₂ durante 2 h. Se le añade más cianoborhidruro sódico (19,7 mg, 313 µmoles, 0,50 equiv.). Se agita la mezcla durante 4 h. Se concentra con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (12 g de gel de sílice, gradiente de una mezcla 60:10:1 de DCM:MeOH:NH₄OH del 50 al 100% en DCM), obteniéndose la 6-cloro-4-(5-(1-isopropilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (220 mg, 97%). LC-EM-ESI hallado [M+H]⁺ = 362.

Paso 6.

En un tubo de ensayo de 50 ml de capacidad se introducen la 6-cloro-4-(5-(1-isopropilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (220 mg, 608 µmoles, 1,00 equiv.), el compuesto 1703-100 (288 mg, 608 µmoles, 1,00 equiv.) y el BuOH (12,9 ml). Se les añade agua (3,24 ml). Se le añaden el X-PHOS (29,0 mg, 60,8 µmoles, 0,1 equiv.) y fosfato potásico tribásico (258 mg, 1,22 mmoles, 2 equiv.). Se les añade el bis(dibencilidenoacetona)paladio (17,5 mg, 30,4 µmoles, 0,05 equiv.). Se purga la solución con argón. Se calienta la mezcla reaccionante en un baño de aceite a 100°C durante 18 horas. Se enfría la solución a temperatura ambiente. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 75 ml de H₂O y se extrae dos veces con EtOAc. Se lavan las fases orgánicas con salmuera y se secan con MgSO₄. Se concentra con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (12 g de gel de sílice, gradiente de una mezcla 60:10:1 de DCM:MeOH:NH₄OH del 50 al 100% en DCM), obteniéndose el acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-6-(5-(5-(1-isopropilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)bencilo (248 mg, 59%). LC-EM-ESI hallado [M+H]⁺ = 694.

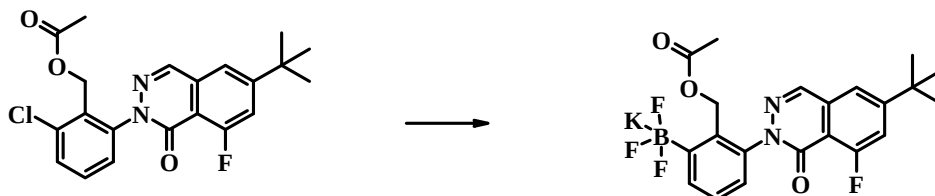
Paso 7.

A una solución del acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-6-(5-(5-(1-isopropilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)bencilo (248 mg, 357 µmoles, 1,00 equiv.) en THF (5,0 ml) se le añade NaOH (4,29 ml, 4,29 mmoles, 12,0 equiv.). Se calienta la mezcla reaccionante a 60°C durante 18 h. Se enfría la solución a temperatura ambiente y se diluye con una solución saturada de NaHCO₃ y DCM. Se separan las fases. Se extrae la fase acuosa tres veces con DCM. Se reúnen las fases orgánicas y se secan con Na₂SO₄. Se concentra con vacío. Se tritura el sólido con Et₂O y se seca con vacío, obteniéndose la 6-tert-butil-8-fluor-2-{2-hidroximetil-3-[5-(1'-isopropil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil}-2H-ftalazin-1-ona (202 mg, 87%). LC-EM-ESI hallado [M+H]⁺ = 652. RMN-H¹ (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,10 (d, J

= 6,42 Hz, 6 H) 1,43 (s, 9 H) 1,84 (ancha m, 5 H) 2,28 (ancha m, 2 H) 2,50 (ancha m, 1 H) 2,79 (ancha s, 1 H) 3,03 (d, J = 10,20 Hz, 2 H) 3,90 (s, 4 H) 4,42 (d, J = 6,80 Hz, 2 H) 6,92 (s, 1 H) 7,40 - 7,73 (m, 6 H) 8,17 - 8,32 (m, 4 H) 8,60 (s, 2 H).

5 Obtención del compuesto I-30

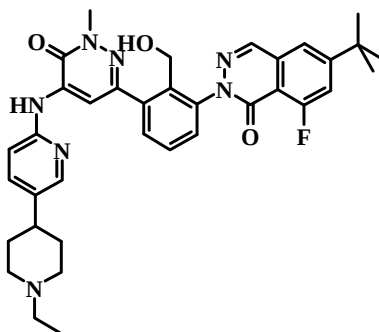
Obtención del (2-(acetoximetil)-3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)fenil)trifluorborato potásico:



En un matraz de fondo redondo equipado con un burbujeador, un termómetro y un agitador magnético se introducen el acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-6-clorobencilo (10 g, 24,8 mmoles, 1,00 equiv.), el 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (9,46 g, 37,2 mmoles, 1,5 equiv.), el Pd(OAc)₂ (69,7 mg, 310 μmoles, 0,0125 equiv.), el x-phos (296 mg, 621 μmoles, 0,025 equiv.) y el acetato potásico (5,29 g, 53,9 mmoles, 2,17 equiv.). Se desgasifica la mezcla reaccionante (3 veces). Se le añade el MeTHF y se vuelve a desgasificar (3 veces). Se calienta la mezcla a 60°C durante una noche. La reacción no ha finalizado. Se incrementa la temperatura de la mezcla reaccionante a 65°C y se agita durante 3 horas. El análisis por HPLC indica que la reacción se ha completado. Se enfría la mezcla reaccionante y se le añade HCl 2 N (31,0 ml, 62,1 mmoles, 2,5 equiv.). Se agita la mezcla durante media hora y se pasa a través de un cartucho de Celite para separar el material negro. Se separan las fases. Se lava la fase orgánica con agua (60,0 g, 60,0 ml) y se concentra, formándose un aceite denso. Se disuelve el aceite en MeOH (79,2 g, 100 ml) y se trata con una solución de hidrogenofluoruro potásico 3 M (20,7 ml, 62,1 mmoles, 2,5 equiv.). El análisis LC indica que la reacción no ha finalizado durante una noche. Se le añade otro 0,5 equivalente de KHF₂. Se calienta la suspensión resultante a 45°C durante 3 horas. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se aísla el producto por filtración. Se lava la torta del filtro con metanol. Después de secar con vacío, se obtiene el (2-(acetoximetil)-3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)fenil)trifluorborato potásico (11,26 g, 23,7 mmoles, rendimiento = 95,6 %).

25 Ejemplo 30

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



Paso 1.

En un matraz de fondo redondo y 100 ml de capacidad se introducen la 6-cloro-2-metil-4-(5-(piperidin-4-il)piridin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona (179 mg, 560 μmoles, 1,00 equiv.), el acetaldehído (247 mg, 316 μl, 5,6 mmoles, 10,0 equiv.) y el THF (5,0 ml), formándose una solución ligeramente amarilla. Se le añade ácido acético (33,6 mg, 32,0 μl, 560 μmoles, 1,00 equiv.). Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C. Se le añade el triacetoxiborhidruro sódico (178 mg, 840 μmoles, 1,5 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y a la solución se le añade una solución saturada de NaHCO₃ hasta que se basicifica. Se extrae la solución dos veces con EtOAc, se lavan las fases orgánicas con salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío, obteniéndose un sólido. Se tritura el sólido con éter, obteniéndose la 6-cloro-4-(5-(1-etilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)-2-metil-piridazin-3(2H)-ona (121 mg, 62%). LC-EM-ESI hallado [M+H]⁺ = 348.

Paso 2.

En un tubo de ensayo de 50 ml de capacidad se introducen la 6-cloro-4-(5-(1-etilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (121 mg, 348 μmoles, 1,00 equiv.), el (2-(acetoximetil)-3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)fenil)trifluorborato potásico (165 mg, 348 μmoles, 1,00 equiv.) y el BuOH (4 ml), formándose una solución anaranjada. Se le añade agua (1,00 ml). Se le añaden el X-PHOS (16,6 mg, 34,8 μmoles, 0,1 equiv.) y fosfato potásico tribásico (148 mg, 696 μmoles, 2 equiv.). Se le añade el bis(di-bencilidenoacetona)paladio (10,0 mg, 17,4 μmoles, 0,05 equiv.). Se purga la mezcla reaccionante con argón. Se calienta la mezcla en un baño de aceite a 100°C durante 1,5 horas, se enfría a temperatura ambiente. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 75 ml de H₂O y se

extrae dos veces con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas y se secan con Na₂SO₄. Se concentra con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (12 g de gel de sílice, gradiente de una mezcla 60:10:1 de DCM:MeOH:NH₄OH del 50 al 100% en DCM), obteniéndose un sólido. Se tritura el sólido con Et₂O, obteniéndose el acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-6-(5-(5-(1-etilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)bencilo (147 mg, 62%). LC-EM-ESI hallado [M+H]⁺ = 680.

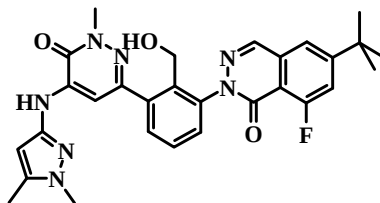
Paso 3.

Al acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-6-(5-(5-(1-etilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)bencilo (147 mg, 216 μmoles, 1,00 equiv.) en MeOH (15 ml) se le añade carbonato potásico (59,8 mg, 432 μmoles, 2,0 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante a 40°C durante 1 h. Se enfría la solución a temperatura ambiente. Se concentra con vacío. Se recoge el residuo en DCM/agua y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa una vez con DCM. Se reúnen las fases orgánicas y se secan con Na₂SO₄. Se concentra con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (12 g de gel de sílice, gradiente de una mezcla 60:10:1 de DCM:MeOH:NH₄OH del 25 al 75% en DCM), obteniéndose la 6-tert-butil-2-{3-[5-(1'-etil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-il-amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-2-hidroxi-metil-fenil}-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona (108 mg, 78%). LC-EM-ESI hallado [M+H]⁺ = 638. RMN-H¹ (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,16 (ancha s, 2 H) 1,43 (s, 9 H) 1,84 (ancha s, 4 H) 2,06 (ancha s, 2 H) 2,51 (ancha s, 3 H) 3,11 (ancha s, 2 H) 3,69 - 4,09 (m y singlete solapado, 4 H) 4,42 (d, J = 6,80 Hz, 2 H) 6,91 (d, J = 8,69 Hz, 1 H) 7,37 - 7,77 (m, 6 H) 8,11 - 8,36 (m, 3 H) 8,60 (s, 1 H).

Obtención del compuesto I-31

Ejemplo 31

6-tert-butil-2-{3-[5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il-amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-2-hidroxi-metil-fenil}-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona



Paso 1.

Se mezclan la 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-amina (400 mg, 3,6 mmoles, 1,00 equiv.) y la 4-bromo-6-cloro-2-metil-piridazin-3(2H)-ona (965 mg, 4,32 mmoles, 1,20 equiv.) con el 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (312 mg, 540 μmoles, 0,15 equiv.), el carbonato de cesio (3,52 g, 10,8 mmoles, 3 equiv.), el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (165 mg, 180 μmoles, 0,05 equiv.) y el dioxano (10,0 ml). Se desgasifica la solución con Ar. Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante 18 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente. Se diluye la solución con 100 ml de DCM. Se lava la fase orgánica con agua. Se seca la fase orgánica con MgSO₄. Se concentra con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (40 g de gel de sílice, gradiente de una mezcla 60:10:1 de DCM:MeOH:NH₄OH del 10 al 50% en DCM), obteniéndose la 6-cloro-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (408 mg, 45%). LC-EM-ESI hallado [M+H]⁺ = 235.

Paso 2.

En un tubo de ensayo de 50 ml de capacidad se introducen la 6-cloro-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-metil-piridazin-3(2H)-ona (100 mg, 394 μmoles, 1,00 equiv.), el (2-(acetoximetil)-3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)fenil)trifluorborato potásico (224 mg, 473 μmoles, 1,2 equiv.) y el BuOH (4,00 ml), formándose una solución anaranjada. Se le añade agua (1,00 ml). Se le añaden el X-PHOS (18,8 mg, 39,4 μmoles, 0,1 equiv.) y fosfato potásico tribásico (167 mg, 788 μmoles, 2 equiv.). Se le añade el bis(di-bencilidenoacetona)paladio (11,3 mg, 19,7 μmoles, 0,05 equiv.). Se purga la mezcla reaccionante con argón. Se calienta la solución en un baño de aceite a 100°C durante 1,5 horas. Se deja enfriar la solución a temperatura ambiente. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 75 ml de H₂O y se extrae con DCM. Se concentra la fase orgánica con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (25 g de gel de sílice, gradiente de una mezcla 60:10:1 de DCM:MeOH:NH₄OH del 0 al 30% en DCM), obteniéndose un sólido. Se tritura el sólido con Et₂O, obteniéndose el acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-6-(5-(1,5-di-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)bencilo (186 mg, 81%). LC-EM-ESI hallado [M+H]⁺ = 586.

Paso 3.

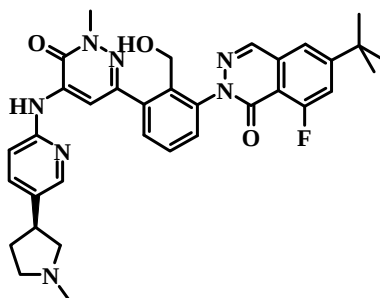
Al acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-6-(5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)bencilo (186 mg, 318 μmoles, 1,00 equiv.) en MeOH (15,0 ml) se le añade carbonato potásico (87,8 mg, 635 μmoles, 2,0 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante a 40°C durante 2 h. Se enfría la solución a temperatura ambiente. Se concentra con vacío. Se recoge el residuo en DCM/agua. Se separan las fases. Se extrae la fase acuosa una vez con DCM. Se reúnen las fases orgánicas y se secan con Na₂SO₄. Se concentra con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (12 g de gel de sílice, gradiente de una mezcla 60:10:1 de DCM:MeOH:NH₄OH del 0 al 35% en DCM), obteniéndose la 6-tert-butil-2-{3-[5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-

ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-2-hidroximetil-fenil]-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona (75 mg, 44%). LC-EM-ESI hallado $[M+H]^+ = 544$. RMN- ^1H (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,43 (s, 9 H) 2,28 (s, 3 H) 3,75 (s, 3 H) 3,88 (s, 3 H) 4,40 (s, 2 H) 5,92 (s, 1 H) 7,41 - 7,60 (m, 4 H) 7,62 - 7,69 (m, 1 H) 7,78 (s, 1 H) 7,96 (s, 1 H) 8,29 (d, J = 2,64 Hz, 1 H)

Obtención del compuesto I-32

Ejemplo 32

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



Paso 1.

En un matraz de tres bocas y 500 ml de capacidad se trata a -78°C una solución del 3-oxopirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (4,5 g, 23,6 mmoles, 1,00 equiv.) en THF (180 ml) con la bis(trimetilsilil)amida de litio 1 M en THF (25,2 ml, 25,2 mmoles, 1,07 equiv.). Después de agitar a -78°C durante 15 min se le añade una solución de la N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (10,2 g, 28,3 mmoles, 1,20 equiv.) en THF (60,0 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a temperatura ambiente. Se trata la mezcla reaccionante con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrae con éter de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con MgSO_4 , se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (300 g de gel de sílice, gradiente de EtOAc del 0 al 30% en hexanos), obteniéndose el 3-trifluorometanosulfonilo-2,5-dihidro-pirrol-1-carboxilato de tert-butilo (2,3 g, 31%).

Paso 2.

En un matraz de fondo redondo y 250 ml de capacidad se introducen el 3-trifluorometanosulfonilo-2,5-dihidro-pirrol-1-carboxilato de tert-butilo (2,3 g, 7,25 mmoles, 1,00 equiv.) y el THF (60 ml), formándose una solución incolora. Se purga la solución con argón durante 10 min. Se le añaden el carbonato potásico (5,06 g, 36,2 mmoles, 5,0 equiv.), la 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina-2-amina (1,91 g, 8,7 mmoles, 1,20 equiv.), el tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (83,8 mg, 72,5 μmoles , 0,01 equiv.) y agua (1,2 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a 70°C y se agita durante 16 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución saturada de NaHCO_3 y se extrae dos veces con Et_2O . Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na_2SO_4 y se concentra con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (60 g de gel de sílice, mezcla 60:10:1 de DCM:MeOH: NH_4OH al 50% en DCM), obteniéndose el 3-(6-aminopiridin-3-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de tert-butilo (1,03 g, 54%). LC-EM-ESI hallado $[M+H]^+ = 262$.

Paso 3.

Se disuelve el 3-(6-aminopiridin-3-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de tert-butilo (1,5 g, 5,74 mmoles, 1,00 equiv.) en MeOH (60 ml). Se purga la solución con argón y se trata con paladio sobre carbón activado (Degussa) (6,11 mg, 57,4 μmoles , 0,01 equiv.). Se purga la suspensión con hidrógeno y se agita con presión de hidrógeno durante 48 h. Se filtra la mezcla reaccionante a través de una fritada de 45 μm . Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el 3-(6-aminopiridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (1,63 g). Se separan los enantiómeros mediante HPLC quiral SFC.

Condiciones de la HPLC preparativa:

columna: DAICEL AD 2x25; temperatura del horno: 40°C

modificador: MeOH; % de modificador: 15

caudal: 70 ml; peso del compuesto: 1610 mg

solubilidad: buena en MeOH; solubilidad: 40 mg/ml

cantidad inyectada: 10 mg; volumen de la inyección: 0,3 ml

longitud de onda: 220 nm; método de recogida: ventana de tiempo forzado

tiempo del ciclo: 6 min; número de ciclos: 161

Se obtienen los enantiómeros (S)-3-(6-amino-piridin-3-il)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (307 mg, 20%) y el (R)-3-(6-amino-piridin-3-il)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (399 mg, 26%). LC-EM-ESI hallado $[M+H]^+ = 264$ para ambos enantiómeros.

Paso 4.

Se mezclan el (S)-3-(6-aminopiridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (307 mg, 1,17 mmoles, 1,00 equiv.), la 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (313 mg, 1,4 mmoles, 1,20 equiv.), el 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (101 mg, 175 μ moles, 0,15 equiv.), el carbonato de cesio (1,14 g, 3,5 mmoles, 3 equiv.), el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (53,4 mg, 58,3 μ moles, 0,05 equiv.) y el dioxano (8,0 ml). Se desgasifica la solución con Ar. Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante 18 h. Se enfría la solución a temperatura ambiente y se diluye con 100 ml de DCM. Se lava la fase orgánica con agua y se seca con $MgSO_4$. Se concentra con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (24 g de gel de sílice, gradiente de EtOAc del 50 al 100% en hexano), obteniéndose el (S)-3-(6-(6-cloro-2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-ilamino)piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (456 mg, 96%). LC-EM-ESI hallado $[M+H]^+ = 405$.

Paso 5.

Se disuelve el (S)-3-(6-(6-cloro-2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-ilamino)piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (456 mg, 1,12 mmoles, 1,00 equiv.) en una mezcla de ácido fórmico (20,0 ml) y formaldehído al 37% (40 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 70°C durante 18 h. Se enfría la solución a temperatura ambiente y se le añade agua. Se extrae la solución acuosa una vez con DCM. Se ajusta la fase acuosa a pH 14 con K_2CO_3 sólido. Se forma un sólido, que se filtra, obteniéndose la (S)-6-cloro-2-metil-4-(5-(1-metilpirrolidin-3-il)piridin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona (408 mg, rendimiento cuantitativo). LC-EM-ESI hallado $[M+H]^+ = 320$.

Paso 6.

En un tubo de ensayo de 50 ml de capacidad se introducen la (S)-6-cloro-2-metil-4-(5-(1-metilpirrolidin-3-il)piridin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona (100 mg, 313 μ moles, 1,00 equiv.), el (2-(acetoximetil)-3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)fenil)trifluorborato potásico (163 mg, 344 μ moles, 1,1 equiv.) y el BuOH (4,0 ml), formándose una solución anaranjada. Se le añade agua (1,0 ml). Se le añaden el X-PHOS (14,9 mg, 31,3 μ moles, 0,10 equiv.) y fosfato potásico tribásico (133 mg, 625 μ moles, 2,0 equiv.). Se le añade el bis(dibencilidenoacetona)paladio (8,99 mg, 15,6 μ moles, 0,05 equiv.). Se purga la mezcla reaccionante con argón y se calienta en un baño de aceite a 100°C durante 18 horas. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se vierte sobre 75 ml de H_2O y se extrae con EtOAc. Se lava la fase orgánica con salmuera y se seca con $MgSO_4$. Se concentra con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (12 g de gel de sílice, gradiente de una mezcla 60:10:1 de DCM:MeOH: NH_4OH del 50 al 100% en DCM), obteniéndose una mezcla del acetato de (S)-2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-6-(1-metil-5-(5-(1-metil-pirrolidin-3-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)bencilo y la 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-(1-metil-5-[5-(S)-1-metil-pirrolidin-3-il)piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-fenil)-2H-ftalazin-1-ona (105 mg en total, 52% del total). LC-EM-ESI hallado $[M+H]^+ = 652$ y 610.

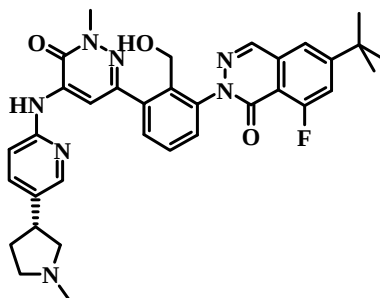
Paso 7.

A una mezcla del acetato de (S)-2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-6-(1-metil-5-(5-(1-metil-pirrolidin-3-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)bencilo y la 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-(1-metil-5-[5-(S)-1-metil-pirrolidin-3-il)piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-fenil)-2H-ftalazin-1-ona (105 mg, 161 μ moles, 1,00 equiv.) en MeOH (10 ml) se le añade carbonato potásico (44,5 mg, 322 μ moles, 2,0 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante a 40°C durante 1,5 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se diluye con DCM/agua. Se separan las fases. Se extrae la fase acuosa una vez con DCM. Se reúnen las fases orgánicas y se secan con Na_2SO_4 . Se concentra con vacío. Se tritura el sólido resultante con Et_2O , obteniéndose la 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-(1-metil-5-[5-(S)-1-metil-pirrolidin-3-il)piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-fenil)-2H-ftalazin-1-ona (80 mg, 81%). LC-EM-ESI hallado $[M+H]^+ = 610$. El RMN- H^1 en $CDCl_3$ es consistente con el producto deseado.

Obtención del compuesto I-33

Ejemplo 33

6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-(1-metil-5-[5-(R)-1-metil-pirrolidin-3-il)piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-fenil)-2H-ftalazin-1-ona



Paso 1.

Se lleva a cabo esta reacción con condiciones similares a las descritas anteriormente en el paso 4 de la obtención del ejemplo 32. (R)-3-(6-(6-cloro-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino)piridin-3-il)pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (555 mg, 90%). LC-EM-ESI hallado $[M+H]^+ = 405$.

Paso 2.

Se lleva a cabo esta reacción con condiciones similares a las descritas anteriormente en el paso 5 de la obtención del ejemplo 32. (R)-6-cloro-2-metil-4-(5-(1-metilpirrolidin-3-il)piridin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona (807 mg, rendimiento cuantitativo). LC-EM-ESI hallado $[M+H]^+ = 320$.

Paso 3.

Se lleva a cabo esta reacción con condiciones similares a las descritas anteriormente en el paso 6 de la obtención del ejemplo 32 resultando en una mezcla del acetato de (R)-2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-6-(1-metil-5-(5-(1-metilpirrolidin-3-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)bencilo y la 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-((R)-1-metil-pirrolidin-3-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona (135 mg en total, 66% del total). LC-EM-ESI hallado $[M+H]^+ = 652$ y 610.

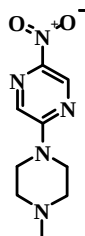
Paso 4.

Se lleva a cabo esta reacción con condiciones similares a las descritas anteriormente en el paso 7 de la obtención del ejemplo 32. 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-((R)-1-metil-pirrolidin-3-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona (124 mg, 98%). LC-EM-ESI hallado $[M+H]^+ = 610$. El RMN- ^1H en $CDCl_3$ es consistente con el producto deseado.

Obtención del compuesto I-34

Paso 1.

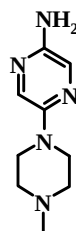
Obtención del 4-metil-5'-nitro-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinilo.



En atmósfera de argón, en un vial de reacción de microondas de 15 ml de capacidad, secado con argón, se introducen la bromonitropirazina (300 mg, 1,47 mmoles, 1,00 equiv.) y el K_2CO_3 (264 mg, 1,91 mmoles, 1,3 equiv.), formándose una suspensión ligeramente amarilla. Se les añade por goteo la N-metilpiperizina (192 mg, 212 μ l, 1,91 mmoles, 1,3 equiv.) y se convierte la mezcla reaccionante en una suspensión densa de color amarillo anaranjado. Se calienta a 70°C en un baño de aceite durante 1,5 h y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se diluye la mezcla reaccionante con dioxano (10 ml), se filtra a través de un embudo de tipo frita y se lava con DCM (10 ml). Se reúnen los líquidos filtrados y sus lavados y se concentran a sequedad, obteniéndose un sólido amarillo (328 mg, rendimiento = 89%) que se emplea directamente en el paso siguiente.

Paso 2.

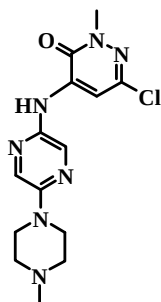
Obtención de la 4-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bi-pirazinil-5'-ilamina.



Se disuelve a temperatura ambiente la 2-(4-metil-piperazin-1-il)-5-nitropirazina (328 mg, 1,47 mmoles) en MeOH (15 ml). Se le añade Pd (al 10%) sobre C (50 mg) agitando la mezcla reaccionante. Se coloca la mezcla reaccionante bajo presión de H_2 del balón y se agita a t.amb. durante 1,5 h. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite y se lava con MeOH (30 ml). Se concentra el líquido filtrado y se seca con vacío después de destilar azeotrópicamente dos veces con tolueno, obteniéndose un material gomoso de color ligeramente marrón (280 mg, rendimiento = 89%).

Paso 3.

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

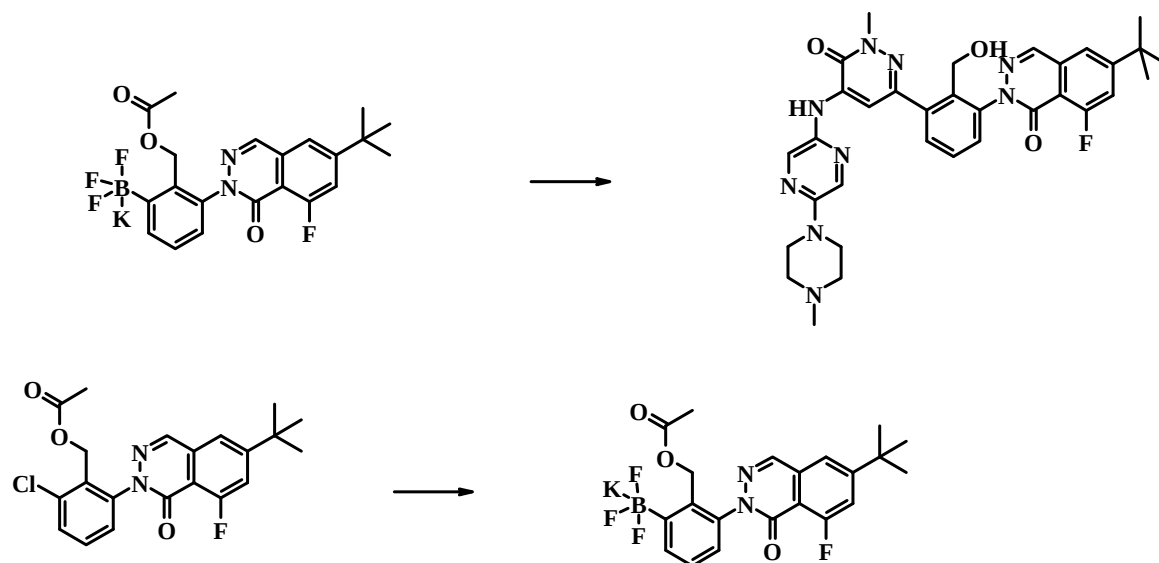


En un vial de reacción de microondas de 15 ml de capacidad (se seca con calor y argón), se introduce una solución de aminopirazina (280 mg, 1,45 mmoles, 1,00 equiv.) en dioxano (7 ml) con burbujeo de argón. A esta solución se le añaden la bromocloropiridazinona (421 mg, 1,88 mmoles, 1,3 equiv.), el Cs₂CO₃ (1,3 g, 3,99 mmoles, 2,75 equiv.), el xantphos (126 mg, 217 µmoles, 0,15 equiv.) y el bis(dibencilidenoacetona)-paladio (62,5 mg, 109 µmoles, 0,075 equiv.). Se sella el vial que contiene la mezcla reaccionante, se calienta en un baño de aceite a 105°C (temperatura del baño) durante 7 h y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un embudo con frit y se lava con dioxano (20 ml). Se reúnen los líquidos filtrados y sus lavados y se concentran a sequedad. Se recoge el residuo en MeOH al 10% en DCM y se purifica por CCF preparativa (9X) en (NH₄OH al 10% en MeOH) al 10% en DCM, obteniéndose 71 mg (15%) de un sólido amarillo.

Ejemplo 34

Paso 4.

Obtención de la 6-tert-butil-8-fluor-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(4-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bi-pirazinil-5'-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil}-2H-ftalazin-1-ona



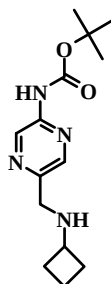
En un vial de reacción de microondas de 15 ml de capacidad se introducen la 6-cloro-2-metil-4-(4-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'-ilamino)-2H-piridazin-3-ona (71 mg, 211 µmoles, 1,00 equiv.), 7 ml de n-butanol y 1,4 ml de agua. Se hace burbujear argón a través de la suspensión. A la suspensión se le añaden con agitación el (2-(acetoximetil)-3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)fenil)trifluorborato potásico (149 mg, 211 µmoles, 1,00 equiv.) y el X-PHOS (15,1 mg, 31,7 µmoles, 0,15 equiv.). A esta mezcla se le añade el bis(dibencilidenoacetona)paladio (9,12 mg, 15,9 µmoles, 0,075 equiv.). Se sella el tubo, se calienta a 110°C (temperatura del baño) durante 3 h y se enfría a temperatura ambiente. Se le añade una solución de NaOH (84 mg, 2,11 mmoles, 10 equiv.) en agua (1,5 ml) y se agita la mezcla reaccionante durante 3 días.

Se separan las fases, se extrae la fase acuosa con EtOAc y se reúne con la fase orgánica previa. Se reúnen los extractos, se concentran hasta 4-5 ml. Se purifica el material en bruto por CCF preparativa (11X) con (NH₄OH al 10% en MeOH) al 11% en una mezcla 1/1 de EtOAc y heptano, obteniéndose 50 mg (36%) de un sólido ligeramente amarillo; p.f. = 235-240°C. RMN-H¹ (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,43 (s, 9 H), 2,36 (s, 3 H), 2,51 (t, J = 5,0 Hz, 4 H), 3,50 (t, J = 5,0 Hz, 4 H), 3,90 (s, 3 H), 3,95 (t, J = 6,2 Hz, 1 H), 4,40 (d, J = 6,2 Hz, 2 H), 7,43 - 7,65 (m, 5 H), 7,88 (d, J = 1,13 Hz, 1 H), 8,03 (d, J = 1,51 Hz, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,30 (d, J = 2,5, 1 H). LC-EM(ES) = 626 (M+H), RT = 1,94 min.

Obtención del compuesto I-35

Paso 1.

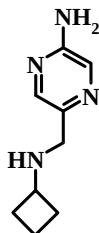
Obtención del (5-ciclobutilaminometil-pirazin-2-il)-carbamato de tert-butilo.



- 5 En atmósfera de argón, en un matraz de fondo redondo seco y 100 ml de capacidad se introducen a t.amb. la ciclo-
butilamina (740 mg, 889 μ l, 10,4 mmoles, 3 equiv.), el K_2CO_3 (480 mg, 3,47 mmoles, 1,00 equiv.) y el THF. A la
mezcla se le añade por goteo una solución del (5-bromometil-pirazin-2-il)-carbamato de tert-butilo (1 g, 3,47 mmoles,
1,00 equiv.) en THF. En atmósfera de argón se agita vigorosamente la mezcla reaccionante resultante a temperatura
ambiente durante una noche. Se concentra la mezcla reaccionante, se diluye con agua/DCM y se extrae con DCM (2
10 X 30 ml). Se reúnen los extractos orgánicos y se concentran, obteniéndose un sólido. Se purifica el producto en
bruto por cromatografía LC (columna de 50 g de gel de sílice esférico) eluyendo con MeOH del 5 al 10% en una
mezcla 1/1 de EtOAc/hexano, obteniéndose 348 mg (36%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco.

Paso 2.

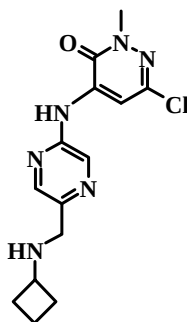
- 15 Obtención de la 5-ciclobutilaminometil-pirazin-2-il-amina.



- En un tubo de microondas de 15 ml de capacidad se disuelve el 5-((ciclobutilamino)metil)pirazin-2-ilcarbamato de
tert-butilo (330 mg, 1,19 mmoles, 1,00 equiv.) en 2,2,2-trifluoretanol (119 mg, 12 ml, 1,19 mmoles, 1,00 equiv.) y se
calienta la mezcla resultante en un tubo sellado a 150°C durante 3 h. Se concentra con vacío la mezcla reaccionante
20 en bruto, se trata con MeOH y se vuelve a concentrar para eliminar el trifluoretanol residual. Se destila azeotrópicamente
el material con tolueno, obteniéndose 200 mg (95%) del compuesto epigrafiado.

Paso 3.

Obtención de la 6-cloro-4-(5-ciclobutilaminometil-pirazin-2-ilamino)-2-metil-2H-piridazin-3-ona.

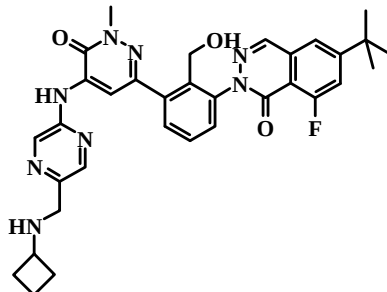


- 25 En un vial de reacción de microondas de 15 ml de capacidad se introduce una solución de la 5-((ciclobutilamino)-
metil)pirazin-2-amina (280 mg, 1,57 mmoles, 1,00 equiv.) en dioxano (7 ml) con burbujeo de argón. A la solución se
le añade la 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (456 mg, 2,04 mmoles, 1,3 equiv.), el Cs_2CO_3 (1,3 g, 3,99
mmoles, 2,54 equiv.), el xantphos (136 mg, 236 μ moles, 0,15 equiv.) y el bis(dibencilidenoacetona)paladio (67,7 mg,
118 μ moles, 0,075 equiv.). Se sella el tubo de reacción, se calienta en un baño de aceite a 105°C (temperatura del
30 baño) durante 7 h y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se filtra la mezcla reaccionante en bruto y
se lava el sólido con dioxano (20 ml) y DCM (5 ml). Se reúnen los líquidos filtrados y sus lavados, se concentran y se
absorben a través de gel de sílice. Se purifica la mezcla por cromatografía LC (60 g de gel de sílice) y se eluye con
(NH_4OH al 10% en MeOH) del 0 al 10% en una mezcla 1/1 de EtOAc/heptano, obteniéndose 197 mg (39%) del
35 compuesto epigrafiado.

Ejemplo 35

Paso 4.

Obtención de la 6-tert-butil-2-{3-[5-(5-ciclobutil-aminometil-pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-2-hidroximetil-fenil}-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona



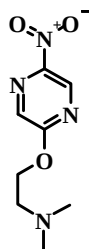
En un vial de reacción de microondas de 15 ml de capacidad se introducen la 6-cloro-4-(5-ciclobutilaminometil-pirazin-2-ilamino)-2-metil-2H-piridazin-3-ona (71 mg, 221 μ moles, 1,00 equiv.) en 7 ml de n-butanol y 1,4 ml de agua. Se hace burbujear argón a través de la mezcla reaccionante. A la mezcla reaccionante se le añade el acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencilo (218 mg, 309 μ moles, 1,39 equiv.), el fosfato potásico tribásico (103 mg, 487 μ moles) y el X-PHOS (15,8 mg, 33,2 μ moles, 0,15 equiv.). Se purga la mezcla con argón y se le añade el (dibencilidenoacetona)-paladio (9,55 mg, 16,6 μ moles, 0,075 equiv.). Se sella el tubo y se calienta a 110°C (temperatura del baño) durante 3 h. Se deja enfriar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se le añade una solución de NaOH (189 mg) en agua (1,5 ml) y se agita la mezcla en un baño de aceite a 37°C durante 3 h. Se diluye la mezcla reaccionante en bruto con agua (10 ml) y se extrae con diclorometano (3 X 10 ml). Se concentra la fase orgánica y se cromatografía a través de gel de sílice eluyendo con (NH₄OH al 10% en MeOH) del 5 al 10% en una mezcla 1/1 de EtOAc/n-heptano, obteniéndose una fracción pura (amarillo pálido) y una mezcla de fracciones (amarilla). Se concentra la fracción pura y se disuelve en DCM. Se le añade metanol para conseguir una mezcla de disolventes de MeOH al 10% en DCM. Se le añade heptano, lo cual provoca la precipitación inmediata de los sólidos. Se deja en reposo la suspensión a temperatura ambiente durante una noche, se filtra el sólido resultante, se lava con n-heptano y se seca, obteniéndose 35 mg (25%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate; p.f. = 163-167°C.

RMN-¹H (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,43 (s, 9 H), 1,70-1,72 (m, 4H), 2,19-2,22 (m, 2 H), 3,28-3,31(m, 1H), 3,75 (t, J = 6,2Hz, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,40 (d, J = 6,2Hz, 2H), 7,43 - 7,65 (m, 5 H), 8,28 (d, J = 1,13 Hz, 1 H), 8,30 (d, J = 2,5, 1 H), 8,36 (d, J = 1,51 Hz, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 8,60 (s, 1H). LC-EM(ES) = 611(M+H), RT = 2,511 min.

Obtención del compuesto I-36

Paso 1.

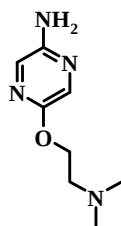
Obtención de la dimetil-[2-(5-nitro-pirazin-2-iloxi)-etil]-amina.



A un matraz de fondo redondo seco y 100 ml de capacidad se le introducen la bromonitropirazina (300 mg, 1,47 mmoles, 1,00 equiv.) y el CH₃CN (10 ml). En atmósfera de argón a la mezcla se le añade el K₂CO₃ (203 mg, 1,47 mmoles, 1,00 equiv.), formándose una suspensión ligeramente amarilla. A la suspensión se le añade por goteo el N,N-dimetilaminoetanol (131 mg, 148 μ l, 1,47 mmoles, 1,00 equiv.). Se convierte la mezcla reaccionante en una suspensión anaranjada y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se filtra la mezcla reaccionante y se lava la torta del filtro con CH₃CN (3X20 ml). Se reúnen los líquidos filtrados y sus lavados, se concentran con vacío y se purifica por cromatografía de columna eluyendo con (NH₄OH al 10% en MeOH) del 5 al 10% en una mezcla 1/1 de EtOAc/hexano, obteniéndose 270 mg (87%) del compuesto epigrafiado.

Paso 2.

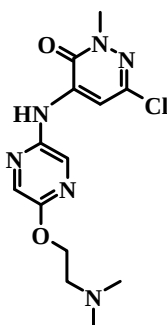
Obtención de la 5-(2-dimetilamino-etoxi)-pirazin-2-il-amina.



En un matraz de fondo redondo de 500 ml de capacidad que contiene la N,N-dimetil-2-(5-nitropirazin-2-iloxi)-etanamina (270 mg, 1,27 mmoles, 1,00 equiv.) se le añaden el MeOH (20 ml) y Pd al 10% sobre C (60 mg). Se agita la mezcla reaccionante con presión de hidrógeno durante 2 h y se mantiene a 0°C durante 3 días. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite y se lava con MeOH. Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose 209 mg, (90%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido gomoso.

Paso 3.

Obtención de la 6-cloro-4-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-pirazin-2-ilamino]-2-metil-2H-piridazin-3-ona.

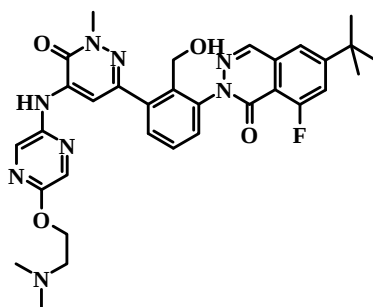


En un vial de reacción de microondas de 15 ml de capacidad se introduce en atmósfera de argón una solución de la 5-(2-(dimetilamino)etoxi)pirazin-2-amina (190 mg, 1,04 mmoles, 1,00 equiv.) en dioxano (7 ml). Se le añaden la 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (303 mg, 1,36 mmoles, 1,3 equiv.), el Cs₂CO₃ (1,02 g, 3,13 mmoles, 3 equiv.), el xantphos (90,5 mg, 156 µmoles, 0,15 equiv.) y el bis(di-bencilidenoacetona)paladio (45,0 mg, 78,2 µmoles, 0,075 equiv.), se calienta el tubo de reacción en un baño de aceite a 105°C (temperatura del baño) durante 7 h y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se filtra la mezcla reaccionante y se lava el sólido con dioxano (20 ml) y DCM (5 ml). Se reúnen los líquidos filtrados y sus lavados y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía LC eluyendo con (NH₄OH al 10% en MeOH) del 0 al 10% en una mezcla 1/1 de EtOAc/heptano, obteniéndose 339 mg (67%) del compuesto epigrafiado.

Ejemplo 36

Paso 4.

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



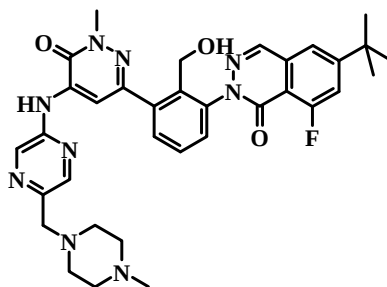
En un vial de reacción de microondas de 15 ml de capacidad se introducen la 6-cloro-4-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-pirazin-2-ilamino]-2-metil-2H-piridazin-3-ona (89 mg, 274 µmoles, 1,00 equiv.), 7 ml de n-butanol y 1,4 ml de agua. A la solución se le añaden con agitación y burbujeo de argón el fosfato potásico tribásico (128 mg, 603 µmoles), el x-phos (19,6 mg, 41,1 µmoles, 0,15 equiv.) y el acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencilo (279 mg, 395 µmoles, 1,44 equiv.). A esta mezcla se le añade el bis(dibencilideno-acetona)paladio (11,8 mg, 20,6 µmoles, 0,075 equiv.) y se calienta la mezcla reaccionante a 110°C durante 3 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se trata con una solución de NaOH (220 mg) en agua (1,5 ml). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 20 h. Se diluye la mezcla reaccionante con DCM (50 ml) y agua (50 ml). Se separa la fase orgánica, se lava con agua (30 ml) y se concentra. Se

purifica el residuo a través de gel de sílice con (NH₄OH al 10% en MeOH) del 0 al 10% en una mezcla 1/1 de EtO-Ac/hexano. Se concentran las fracciones puras y se disuelve en DCM. Se le añade heptano para precipitar el producto. Se decanta el líquido, obteniéndose 81 mg (46%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate; p.f. = 185-190°C.

5 RMN-H¹ (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,43 (s, 9 H), 2,37 (s, 6 H), 2,74 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,85 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 4,40 (m, 4H), 7,43 - 7,65 (m, 5 H), 7,95 (d, J = 1,13 Hz, 1 H), 8,06 (d, J = 1,51, 1 H), 8,26-8,35 (m, 3H). LC-EM (ES): 615(M+H), RT= 1,925 min.

10 Ejemplo 37

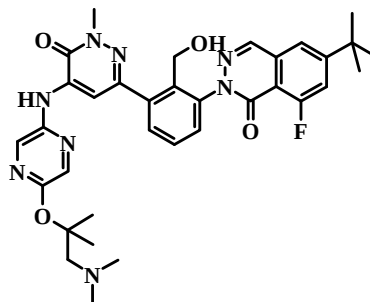
Obtención de la 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-pirazin-2-il-amino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona.



15 Por la síntesis con un procedimiento similar al del ejemplo 35, salvo la sustitución de la ciclobutilamina por la metilpiperazina en el paso 1, se obtienen 107 mg (53%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco después de la cromatografía LC y la posterior recristalización en DCM/heptano; p.f. = 215-218°C. RMN-H¹ (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,43 (s, 9 H), 2,30 (s, 3H), 2,40-2,61 (m, 8H), 3,67 (s, 3H), 3,80 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 4,45 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 7,43-7,65 (m, 5 H), 8,30 (d, J = 2,5, 1 H), 8,33 (d, J = 1,13 Hz, 1 H), 8,36 (d, J = 1,51 Hz, 1 H), 8,43 (s, 1 H), 8,65 (s, 1H). LC-EM (ES) = 640 (M+H), RT = 2,104 min.

20 Ejemplo 38

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

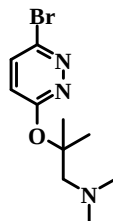


25 Por la síntesis mediante un procedimiento similar al del ejemplo 36, salvo la sustitución del N,N-dimetilamino-etanol por el 1-dimetilamino-2-metil-propan-2-ol en el paso 1, se obtienen 100 mg (50%) del compuesto epigrafiado; p.f. = 235-240°C. RMN-H¹ (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,43 (s, 9 H), 1,56 (s, 6H), 2,37 (s, 6H), 3,80 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 4,45 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 7,43 - 7,65 (m, 5 H), 7,89 (d, J = 1,13 Hz, 1 H), 7,96 (d, J = 1,51 Hz, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,30 (d, J = 2,5, 1 H), 8,35 (s, 1H). LC-EM (ES) = 643 (M+H), RT = 2,516 min.

30 Obtención del compuesto I-39

Paso 1.

Obtención de la [2-(6-bromo-piridazin-3-iloxi)-2-metil-propil]-dimetil-amina.

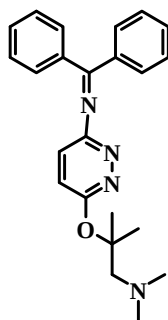


35

En un matraz de fondo redondo y 100 ml de capacidad se introducen el 1-(dimetilamino)-2-metilpropan-2-ol (1,48 g, 12,6 mmoles, 1,5 equiv.), el THF y la 3,6-dibromopiridazina (2 g, 8,41 mmoles, 1,00 equiv.). Se enfría el matraz a 0°C y se le añade NaH en una porción (572 mg, 14,3 mmoles, 1,7 equiv.). Se deja calentar la mezcla reaccionante turbia a temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se absorbe la mezcla reaccionante negra resultante a través de gel de sílice y se purifica por cromatografía LC eluyendo con MeOH del 0 al 5% en una mezcla 1/1 de EtOAc/hexano, obteniéndose 1,5 g (65%) del compuesto epigrafiado.

Paso 2.

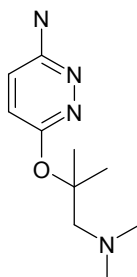
Obtención de la benzhidrilideno-[6-(2-dimetilamino-1,1-dimetil-etoxi)-piridazin-3-il]-amina.



En un vial de reacción de microondas de 15 ml de capacidad se introducen la 2-(6-bromopiridazin-3-iloxi)-N,N,2-trimetilpropano-1-amina (500 mg, 1,82 mmoles, 1,00 equiv.) y el tolueno (7 ml). Se hace burbujear argón a través de la mezcla. A esta mezcla se le añaden el (R)-(+)-2,2'-bis(di-fenilfosfino)-1,1'-binaftilo (170 mg, 274 μ moles, 0,15 equiv.), el Cs_2CO_3 (2,38 g, 7,3 mmoles, 4 equiv.) y el $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (30,7 mg, 137 μ moles, 0,075 equiv.). Se calienta la mezcla reaccionante a 120°C en un baño de aceite durante 7 h y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se decanta la solución roja del sólido gris. Se lava el sólido con EtOAc, se reúnen las fases orgánicas y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía LC eluyendo con una mezcla 1/1 de EtOAc/hexano, obteniéndose 380 mg (56%) del compuesto epigrafiado en forma de aceite anaranjado.

Paso 3.

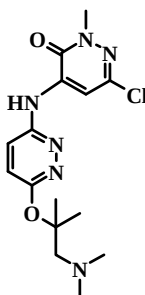
Obtención de la 6-(2-dimetilamino-1,1-dimetil-etoxi)-piridazin-3-ilamina.



En un matraz con forma de pera y 10 ml de capacidad se introducen la 6-(1-(dimetilamino)-2-metilpropan-2-iloxi)-N-(difenilmetileno)piridazin-3-amina (200 mg, 534 μ moles, 1,00 equiv.) y el MeOH (5,34 ml). A la mezcla se le añaden el clorhidrato de la hidroxilamina (66,8 mg, 961 μ moles, equiv. 1,8) y acetato sódico (105 mg, 1,28 mmoles, 2,4 equiv.). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 25 min. Se absorbe la mezcla reaccionante a través de gel de sílice y se purifica por cromatografía LC eluyendo con (NH_4OH) al 10% en MeOH del 0 al 5% en una mezcla 1/1 de EtOAc/hexano, obteniéndose 110 mg (98%) del compuesto epigrafiado.

Paso 4.

Obtención de la 6-cloro-4-[6-(2-dimetilamino-1,1-di-metil-etoxi)-piridazin-3-ilamino]-2-metil-2H-piridazin-3-ona.

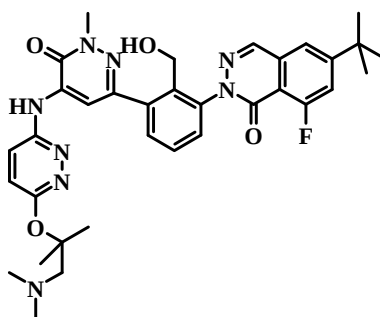


En atmósfera de argón, en un vial de reacción de microondas de 15 ml de capacidad se introduce una solución de la 6-(1-(dimetilamino)-2-metilpropan-2-iloxi)piridazin-3-amina (110 mg, 523 μ moles, 1,00 equiv.) en dioxano (5 ml). A la solución se le añaden la 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (152 mg, 680 μ moles, 1,3 equiv.), el Cs_2CO_3 (511 mg, 1,57 mmoles, 3 equiv.), el xantphos (45,4 mg, 78,5 μ moles, 0,15 equiv.) y el bis(dibencilidenoacetona)paladio (22,6 mg, 39,2 μ moles, 0,075 equiv.). Se sella el tubo de reacción y se calienta en un baño de aceite a 110°C (temperatura del baño) durante 7 h, se enfría a temperatura ambiente y se agita durante una noche. Se filtra la mezcla reaccionante y se lava el sólido con THF (20 ml). Se reúnen los líquidos filtrados y sus lavados y se concentran con vacío. Se absorbe la mezcla reaccionante en gel de sílice y se purifica por cromatografía LC eluyendo con (MeOH) del 0 al 5% en una mezcla 1/1 de EtOAc/heptano, obteniéndose 130 mg (70%) del compuesto epigrafiado.

Ejemplo 39

Paso 5.

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

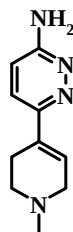


En un vial de reacción de microondas de 15 ml de capacidad se introducen la 6-cloro-4-(6-(1-(dimetilamino)-2-metilpropan-2-iloxi)piridazin-3-ilamino)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (75 mg, 213 μ moles, 1,00 equiv.), el n-BuOH (6 ml) y agua (1,5 ml). A la mezcla se le añade en atmósfera de argón el (2-(acetoximetil)-3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-ftalazin-2(1H)-il)fenil)trifluorborato potásico (101 mg, 213 μ moles, 1,00 equiv.). Se le añaden el X-PHOS (10,6 μ l, 31,9 μ moles, 0,15 equiv.), el fosfato potásico tribásico (99,3 mg, 468 μ moles, 2,2 equiv.) y el bis(dibencilidenoacetona)paladio (9,17 mg, 15,9 μ moles, 0,075 equiv.). Se sella el tubo en atmósfera de argón, se calienta en un baño de aceite a 115°C durante 3 h y se agita a temperatura ambiente durante una noche. A esta mezcla se le añaden 100 mg de NaOH en 1 ml de agua destilada. Se calienta la mezcla en un baño de aceite a 50°C durante 3 h y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se diluye la mezcla reaccionante en bruto con agua (20 ml) y se extrae con DCM (2x30 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se concentran y se absorben en gel de sílice. Se purifica el material en bruto por cromatografía LC eluyendo con (NH_4OH al 10% en MeOH) del 0 al 5% en una mezcla 1/1 de EtOAc/heptano, obteniéndose 67 mg (47%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo pálido; p.f. = 140-145°C. RMN- ^1H (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,43 (s, 9 H), 1,67 (s, 6H), 2,37 (s, 6H), 2,80 (s, 2H), 3,80 (t, J = 6,2Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 4,45 (d, J = 6,2Hz, 2H), 6,90 (d, J = 9Hz, 1H), 7,10 (d, J = 9Hz, 1H), 7,43 - 7,65 (m, 5 H), 8,20 (s, 1 H), 8,28 (d, J = 2,5, 1 H), 8,55 (s, 1H). LC-EM (ES) = 643 (M+H), RT = 1,942 min.

Obtención del compuesto I-40

Paso 1.

Obtención de la 6-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-piridazin-3-ilamina.

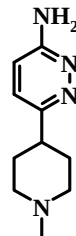


En un vial de reacción de microondas de 15 ml de capacidad se introducen el fosfato potásico tribásico (1,43 g, 6,74 mmoles), la 6-bromopiridazin-3-amina (335 mg, 1,93 mmoles), el cloruro de 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridinio (500 mg, 1,93 mmoles), el x-phos (138 mg, 289 μ moles), el bis(dibencilidenoacetona)paladio (83 mg, 144 μ moles), 7 ml de n-butanol y 1,4 ml de H_2O . Se sella el tubo en atmósfera de argón, se calienta a 115°C en un baño de aceite durante 3 h y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con EtOAc (10 ml). Se le añade agua (20 ml) a la fase acuosa residual y se extrae con DCM (3 x 10 ml). Se reúnen los extractos con la fase orgánica de EtOAc. Se absorbe la

solución resultante en gel de sílice y se purifica por cromatografía LC eluyendo con (NH₄OH al 10% en MeOH) del 0 al 10% en una mezcla 1/1 de EtOAc/hexano, obteniéndose 300 mg (82%) del compuesto epigrafiado.

Paso 2.

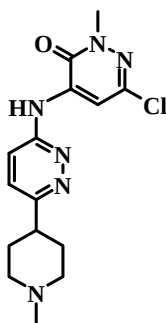
- 5 Obtención de la 6-(1-metil-piperidin-4-il)-piridazin-3-ilamina.



- 10 Se disuelve la 6-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)piridazin-3-amina (300 mg, 1,58 mmoles, 1,00 equiv.) en EtOH (30 ml). Se hidrogena la solución reaccionante en un aparato H-Cube (60 psi) a temperatura ambiente con Pd sobre C pasando dos veces de la mezcla a través del ciclo hasta que la reacción es completa según determina el análisis por CCF. Se elimina el disolvente con vacío, obteniéndose 270 mg (89%) del compuesto epigrafiado.

Paso 3.

Obtención de la 6-cloro-2-metil-4-[6-(1-metil-piperidin-4-il)-piridazin-3-ilamino]-2H-piridazin-3-ona.

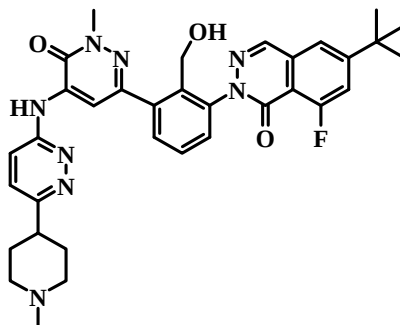


- 15 En un vial de reacción de 15 ml de capacidad se introduce una solución de la 6-(1-metilpiperidin-4-il)piridazin-3-amina (190 mg, 988 µmoles, 1,00 equiv.) y el dioxano (7 ml). Se hace burbujear argón a través de la solución y se le añaden la 6-cloro-2-metil-4-(6-(1-metilpiperidin-4-il)piridazin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona (160 mg, 430 µmoles, rendimiento = 43,5%) y el Cs₂CO₃ (966 mg, 2,96 mmoles, 3 equiv.). A esta mezcla se le añaden el xantphos (86 mg, 148 µmoles, 0,15 equiv.) y el bis(dibencilidenoacetona)paladio (42,6 mg, 74,1 µmoles, 0,075 equiv.). Se sella el tubo en atmósfera de argón, se calienta en un baño de aceite a 115°C (temperatura del baño) durante 7 h y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se diluye la mezcla reaccionante con THF (10 ml), se filtra y se lava el sólido con THF (3 X 10 ml). Se reúnen los lavados, se concentran y se purifican por la carga de sólidos en una columna de 40 g de gel de sílice y eluyendo con (NH₄OH al 10% en MeOH) al 10% en una mezcla 1/1 de EtOAc/hexano, obteniéndose 160 mg (44%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido anaranjado.

Ejemplo 40

Paso 3.

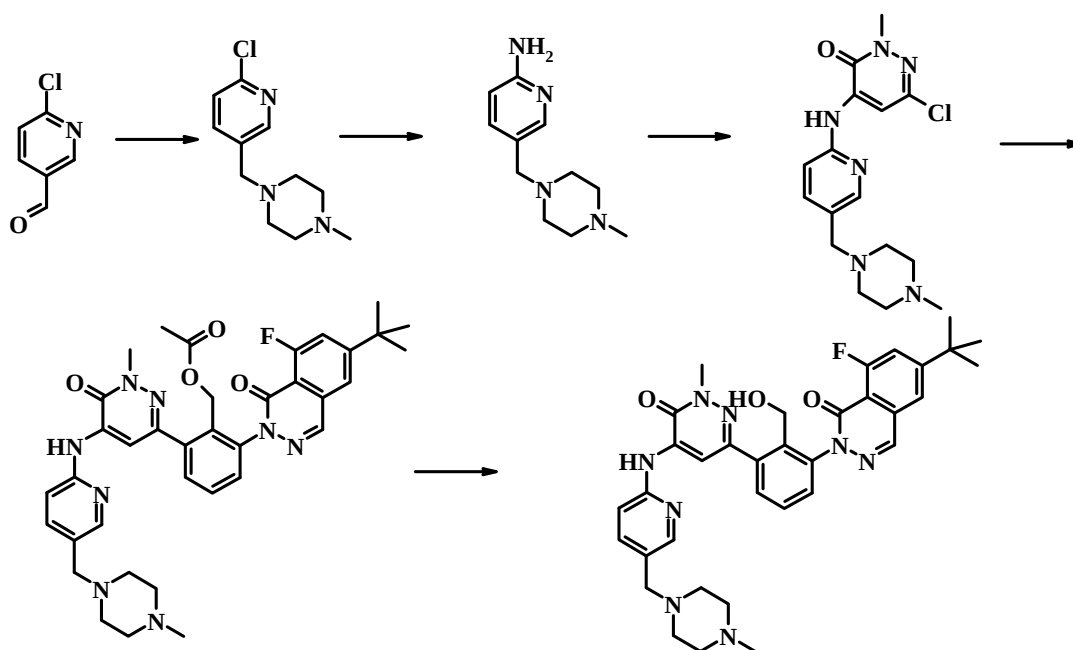
- 30 Obtención de la 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[6-(1-metil-piperidin-4-il)-piridazin-3-il-amino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona.



En un vial de reacción de microondas de 15 ml de capacidad se introducen la 6-cloro-2-metil-4-(6-(1-metil-piperidin-4-il)piridazin-3-ilamino)piridazin-3(2H)-ona (160 mg, 478 μ moles, 1,00 equiv.), el (2-(acetoximetil)-3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H-il)fenil)trifluorborato potásico (272 mg, 573 μ moles, 1,2 equiv.), el n-BuOH (7,5 ml) y agua (1,5 ml). Se hace burbujear argón a través de la solución durante 5 min. A la mezcla se le añaden el X-PHOS (34,2 mg, 71,7 μ moles, 0,15 equiv.) y el fosfato potásico tribásico (304 mg, 1,43 mmoles, 3 equiv.). Se hace burbujear argón a través de la mezcla durante 5 min. A esta mezcla se le añade el bis(dibencilidenoacetona)paladio (20,6 mg, 35,8 μ moles, 0,075 equiv.). Se sella el tubo en atmósfera de argón y se calienta en un baño de aceite a 110°C durante 3 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se trata por goteo con una solución de 220 mg de NaOH en 1,5 ml de agua. Se calienta la mezcla resultante en un baño de aceite a 50°C durante 3 h con agitación fuerte. Se diluye la mezcla reaccionante con agua (20 ml) y se extrae con DCM (3x30 ml). Se reúnen los extractos, se concentran y se purifica introduciendo los sólidos en una columna de 40 g de gel de sílice y eluyendo con (NH₄OH al 10% en MeOH) del 5 al 10% en una mezcla 1/1 de EtOAc/hexano, obteniéndose 61 mg (20%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo; p.f. = 260-265°C. RMN-H¹ (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,43 (s, 9 H), 1,80 – 2,20 (m, 6H), 2,37 (s, 3H), 2,90 – 3,07 (m, 3H), 3,85 (t, J = 6,2Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 4,45 (d, J = 6,2Hz, 2H), 7,15 (d, J = 9Hz, 1H), 7,35 (d, J = 9Hz, 1H), 7,43 – 7,65 (m, 5 H), 8,28 (d, J = 2,5, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 8,78 (s, 1H). LC-EM (ES) = 625 (M+H), RT = 2,21 min.

Obtención del compuesto I-41

Esquema G



Paso 1.

1-(6-cloropiridin-3-ilmetil)-4-metil-piperazina: se suspende el 6-cloronicotinaldehído (10 g, 70,6 mmoles, 1,00 equiv.) en 700 ml de DCM. Se le añaden la 1-metilpiperazina (8,84 g, 88,3 mmoles, 1,25 equiv.) y ácido acético (8,48 g, 8,09 ml, 141 mmoles, 2,0 equiv.). Se le añade en porciones el triacetoxiborhidruro sódico (22,5 g, 106 mmoles, 1,5 equiv.) durante varios minutos. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente. Pasadas 3,5 h, no queda nada del material de partida. El análisis LC-EM indica la presencia del producto y una pequeña cantidad del material de partida. Se le añaden agua y DCM y se separan las fases. Se lava la fase del DCM con una solución saturada de cloruro amónico y se reúne la fase acuosa con la fase acuosa inicial. Se basifican las extracciones acuosas con NaOH 1 M. Se extrae la fase acuosa resultante 3 veces con DCM, se seca, y se concentra, obteniéndose 13,5 gramos de un aceite ligeramente amarillo (84,7%) que se emplea sin más purificación.

Paso 2.

5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamina: en atmósfera de nitrógeno, en un tubo sellado se introducen la 1-((6-cloropiridin-3-ilmetil)-4-metilpiperazina (13,5 g, 59,8 mmoles, 1,00 equiv.), el 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (4,19 g, 12,0 mmoles, 0,20 equiv.), el tris(dibencilideno-acetona)-dipaladio (0) (5,48 g, 5,98 mmoles, 0,10 equiv.) y la bis(trimetilsilil)amida de litio, 150 ml de una solución 1,0 M en THF. Se le añaden otros 150 ml de THF. Se desgasifica el matraz con argón. Se sella el matraz y se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante una noche. Se añaden al material HCl 3 M junto con DCM y se separan las fases. Se basifica la fase acuosa con NaOH 3 M. Se extrae la fase acuosa 3 veces con DCM, obteniéndose 3,2 g (25,9%) de un polvo amarillo, que se emplea sin más purificación.

Paso 3.

6-cloro-2-metil-4-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-2H-piridazin-3-ona: en atmósfera de nitrógeno, en un tubo sellado se introducen la 5-((4-metil-piperazin-1-il)metil)piridina-2-amina (3,2 g, 15,5 mmoles, 1,00 equiv.), la 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (3,64 g, 16,3 mmoles, 1,05 equiv.), el xantphos (1,35 g, 2,33 mmoles, 0,15 equiv.), el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (1,07 g, 1,16 mmoles, 0,075 equiv.) y el carbonato de cesio (15,2 g, 46,5 mmoles, 3,00 equiv.). Se les añade dioxano (103 ml) y se desgasifica la solución con nitrógeno. Se sella el tubo y se calienta a 110°C durante una noche. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite y se lava la torta del filtro con DCM. Se le añade HCl 1 M y se separan las fases. Se basifica la fase acuosa con NaOH 2 M y se extrae varias veces con DCM. Se evapora la mayor parte del disolvente y se tritura el residuo con éter. Se filtra el sólido formado y se seca, obteniéndose 2,75 g (50,8%) de producto que se emplea sin más purificación.

Paso 4.

Acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-6-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-bencilo: en un vial de microondas grande se introducen la 6-cloro-2-metil-4-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona (3,1 g, 8,89 mmoles, 1,00 equiv.), el acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo (7,69 g, 15,6 mmoles, 1,75 equiv.), el x-phos (424 mg, 0,89 mmoles, 0,10 equiv.), el bis(dibencilidenoacetona)paladio (255 mg, 0,44 mmoles, 0,05 equiv.) y el fosfato tripotásico (4,72 g, 22,2 mmoles, 2,50 equiv.). Se cierra el vial con tapón y se purga. Se le añaden el n-butanol (35,5 ml) y agua (9 ml), se vuelve a purgar el vial y se rellena con nitrógeno. Se calienta la mezcla reaccionante en un baño de arena a 115°C durante 2,5 horas. A la mezcla reaccionante se le añaden agua y DCM y se separan las fases. Se filtra la fase orgánica a través de Celite, se concentra y se purifica por cromatografía empleando un gradiente de metanol del 0 al 25% en DCM. Se reúnen las fracciones con y sin el grupo protector, obteniéndose un rendimiento combinado de 4,5 g (aproximadamente 74%).

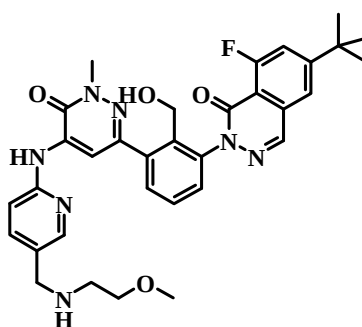
Ejemplo 41

Paso 5.

6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona: se disuelven el acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-6-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-bencilo (4,5 g, 6,61 mmoles, 1,00 equiv.) y el carbonato potásico (1,37 g, 9,92 mmoles, 1,50 equiv.) en metanol y se calientan a 40°C durante 1 hora. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se le añade agua por goteo. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se filtra el sólido formado, se lava con agua y se seca en una estufa conectada al vacío durante el fin de semana, obteniéndose 3,64 g (86,2%) de un sólido cristalino blanco mate. RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm = 9,39 (s, 1 H) 8,53 (s, 1 H) 8,50 (d, J = 2,3 Hz, 1 H) 8,15 (d, J = 1,9 Hz, 1 H) 7,86 (d, J = 1,5 Hz, 1 H) 7,74 (dd, J = 13,4, 1,7 Hz, 1 H) 7,57-7,62 (m, 1 H) 7,50-7,57 (m, 2 H) 7,43 - 7,49 (m, 2 H) 4,52 - 4,61 (m, 1 H) 4,40 (ancha s, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 3,36 (s, 2H) 2,30 (ancha s, 8 H) 2,11 (s, 3 H) 1,37 (s, 9 H). EM: (M+H)⁺ = 639.

Obtención del compuesto I-42

Ejemplo 42

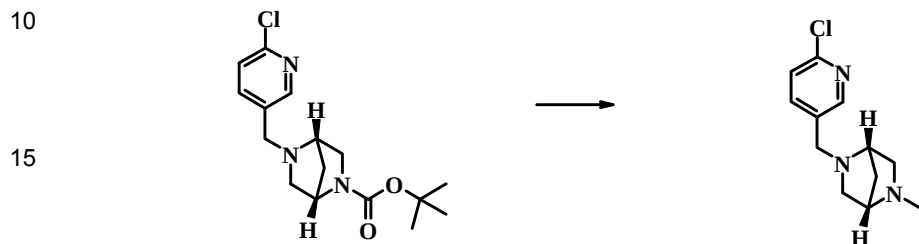


Se obtiene la 6-tert-butil-8-fluor-2-[2-hidroximetil-3-(5-{5-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-piridin-2-ilamino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-fenil]-2H-ftalazin-1-ona aplicando el procedimiento general descrito en el ejemplo 41, sustituyendo la 1-metilpiperazina por la 2-metoxi-etanamina en el paso 1. Se protege la amina secundaria con un grupo BOC aplicando un procedimiento estándar antes del segundo paso de la síntesis. En el penúltimo paso de la síntesis de este compuesto, se emplea el NaOH 1 M para eliminar el grupo protector acetato en lugar del carbonato potásico, se emplea el THF como disolvente, se calienta a 60°C durante dos horas y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se elimina el grupo protector BOC al final de la síntesis calentando el compuesto en 1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-propanol (se utiliza en gran exceso de disolvente) en un sintetizador de microondas a 140°C durante 30 minutos. Después de la purificación por cromatografía empleando un gradiente de metanol del 5 al 25% en DCM, se obtienen 75 mg de producto en forma de sólido amarillo. RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm = 9,37 (s, 1 H) 8,51 - 8,54 (m, 2 H) 8,20 (d, J = 2,3Hz, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 7,75 (d, J = 14,4 Hz, 1 H) 7,64 - 7,69 (m, 1 H) 7,42 - 7,59 (m, 4

H)4,57 (t, J = 5,3 Hz, 1 H) 4,42 (ancha s, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 3,61 (s, 2 H) 3,37 (t, J = 5,7 Hz, 2 H) 3,21 (s, 3 H) 2,55 - 2,64 (m, 2 H) 1,37 (s, 9 H). EM: (M+H)⁺ = 614; p.f. = 108-110°C.

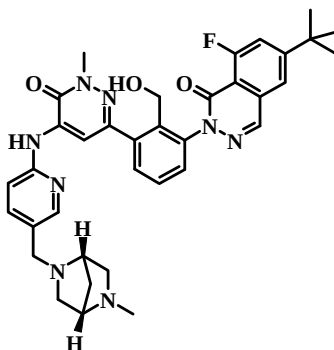
Obtención del compuesto I-43

- 5 Se obtiene el (1S,4S)-5-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de tert-butilo del modo descrito en el ejemplo 41 (paso 1) salvo la sustitución de la 1-metilpiperazina por el (1S,4S)-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de tert-butilo.



- 20 Obtención del (1S,4S)-2-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]-heptano: se disuelve el (1S,4S)-5-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-2,5-diaza-biciclo-[2.2.1]heptano-2-carboxilato de tert-butilo (1,1 g, 3,4 mmoles) en una mezcla de 11,3 ml de ácido fórmico y 22,6 ml de formalina. Se calienta la mezcla reaccionante a 70°C durante 4 horas y se enfría a temperatura ambiente. Se le añade agua y se extrae la fase acuosa con DCM. Se basifica la fase acuosa cuidadosamente con carbonato potásico sólido y se extrae 3 veces con DCM. Se purifica el producto en bruto por cromatografía empleando un gradiente de metanol del 5 al 25% en DCM. Al metanol lleva añadido el hidróxido amónico (aproximadamente un 2%). Se obtienen 500 mg de un líquido incoloro (61,9%).
- 25

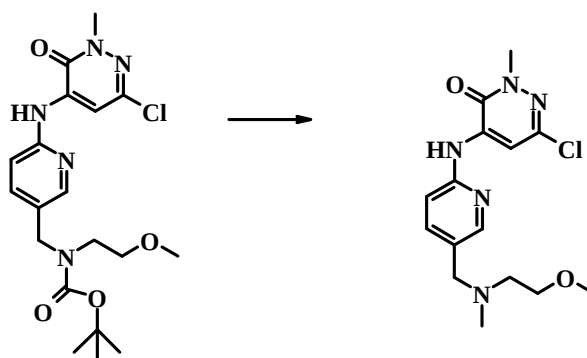
Ejemplo 43



- 30 Obtención de la 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-((1S,4S)-5-metil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]-hept-2-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona: se obtiene la 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-((1S,4S)-5-metil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona aplicando el procedimiento general descrito en el ejemplo 41 sustituyendo la 1-((6-cloropiridin-3-il-metil)-4-metilpiperazina por el (1S,4S)-2-(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]-heptano en el paso 2 y empleando NaOH en THF para eliminar el grupo protector acetato en lugar del carbonato potásico. Se obtienen 46 mg (98%) de un polvo blanco mate. RMN-H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm = 9,38 (s, 1 H) 8,54 (s, 1 H) 8,52 (d, J = 2,3 Hz, 1 H) 8,20 (d, J = 1,9 Hz, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 7,72-7,76 (m, 1 H) 7,64 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H) 7,43 - 7,59 (m, 4 H) 4,58 (t, J = 6,0 Hz, 1 H) 4,41 (ancha s, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 3,49-3,61 (m, 2 H) 3,18 (s, 1 H) 3,09 (s, 1 H) 3,49-3,61 (m, 2H) 2,54-2,66 (m, 2 H) 2,24 (s, 3 H) 1,57 (s, 2 H) 1,38 (s, 9 H). EM: (M+H)⁺ = 651; p.f. = 183-186°C.
- 35
- 40

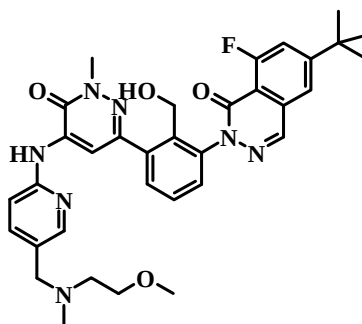
Obtención del compuesto I-44

- 45 Se obtiene la 6-cloro-4-(5-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil)-piridin-2-ilamino)-2-metil-2H-piridazin-3-ona aplicando el procedimiento general descrito en el ejemplo 41 (pasos 1-2), sustituyendo la 1-metilpiperazina por la 2-metoxietanamina en el paso 1. Se protege la amina secundaria con un grupo BOC aplicando un procedimiento estándar.



Obtención de la 6-cloro-4-(5-[[2-(metoxi-etil)-metil-amino]-metil]-piridin-2-il-amino)-2-metil-2H-piridazin-3-ona: se disuelve el (6-(6-cloro-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-il-amino)piridin-3-il)metil(2-metoxietil)carbamato de tert-butilo (95 mg, 0,22 mmoles) en 0,75 ml de ácido fórmico y 1,4 ml de formalina. Se calienta la mezcla reaccionante a 70°C durante 4 horas. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se le añade agua y se extrae la fase acuosa con DCM. Se basifica la fase acuosa cuidadosamente con carbonato potásico sólido y se extrae 3 veces con DCM. Se purifica el producto en bruto por cromatografía empleando un gradiente de metanol del 5 al 15% en DCM, obteniéndose 50 mg (66,0%) de un polvo blanco.

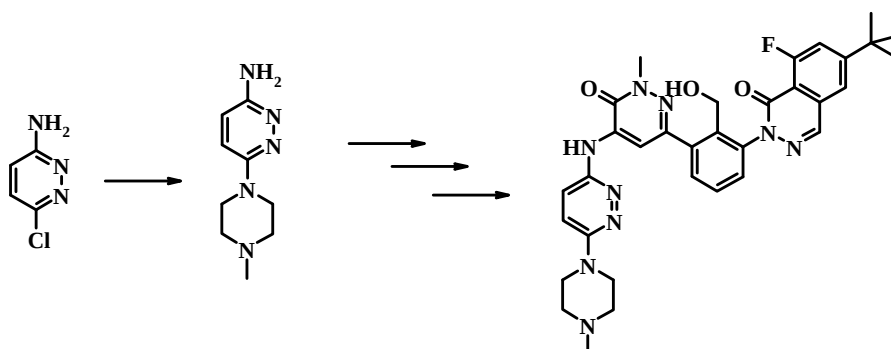
Ejemplo 44



Obtención de la 6-tert-butyl-8-fluor-2-{2-hidroximetil-3-[5-(5-[[2-(metoxi-etil)-metil-amino]-metil]-piridin-2-il-amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil}-2H-ftalazin-1-ona: se obtiene la 6-tert-butyl-8-fluor-2-{2-hidroximetil-3-[5-(5-[[2-(metoxi-etil)-metil-amino]-metil]-piridin-2-il-amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil}-2H-ftalazin-1-ona aplicando el procedimiento general descrito en el ejemplo 41 sustituyendo la 6-cloro-2-metil-4-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridin-2-il-amino)piridazin-3(2H)-ona por la 6-cloro-4-(5-[[2-(metoxi-etil)-metil-amino]-metil]-piridin-2-il-amino)-2-metil-2H-piridazin-3-ona en el paso 3. Para la reacción de Suzuki se emplea el (2-(acetoxi-metil)-3-(6-tert-butyl-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)fenil)-trifluorborato potásico (1,2 equiv.) en vez del acetato de 2-(6-tert-butyl-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo. Después de eliminar el grupo protector acetato empleando carbonato potásico en metanol, se le añade agua por goteo y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se filtra el sólido formado, se lava con agua y éter y se seca en una estufa conectada al vacío, obteniéndose 52 mg de un sólido cristalino blanco. RMN- ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 1,38 (s, 9 H) 2,13 (s, 3 H) 2,47 (s, 2 H) 3,22 (s, 3 H) 3,39 - 3,49 (m, 4 H) 3,79 (s, 3 H) 4,43 (ancha s, 2 H) 4,58 (ancha s, 1 H) 7,41 - 7,65 (m, 5 H) 7,75 (d, J = 13,22 Hz, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,46 - 8,59 (m, 2 H) 9,40 (s, 1 H). EM: (M+H) $^+$ = 628.

Obtención del compuesto I-45

Ejemplo 45

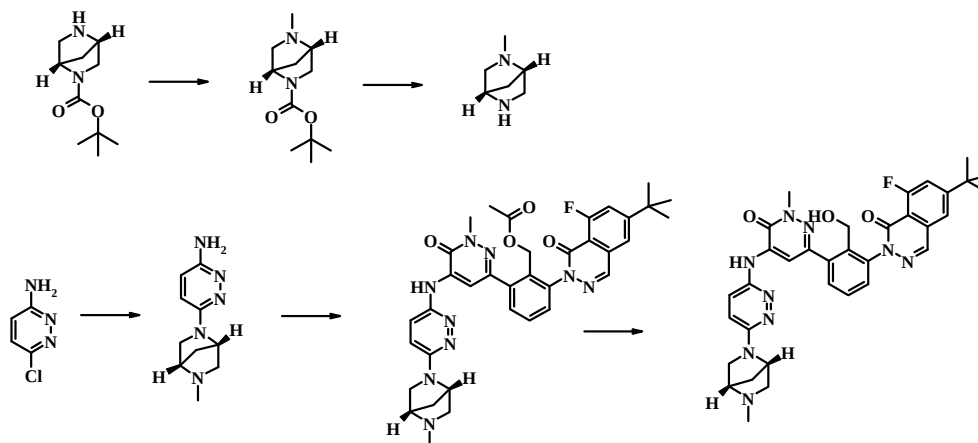


6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridazin-3-ilamina: se disuelve la 6-cloro-piridazin-3-ilamina (2,0 g, 15,4 mmoles, 1,00 equiv.) en 1-metilpiperazina (15,5 g, 154 mmoles, 10,0 equiv.) y se calienta en un baño de arena a 165°C durante 4 horas. Se calienta la mezcla reaccionante en un sintetizador de microondas a 200°C durante 2 horas. Se purifica el producto en bruto por cromatografía empleando metanol (que lleva aproximadamente un 2% de hidróxido amónico) al 10% en DCM. Al producto todavía impuro se le añaden bicarbonato sódico acuoso y DCM y se separan las fases. Se extrae de nuevo la fase acuosa dos veces con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se concentran, se trituran con acetato de isopropilo, se filtran y se secan, obteniéndose 730 mg (24,5%) de un sólido amarillo.

6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridazin-3-ilamino]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona: se obtiene la 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridazin-3-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona aplicando el procedimiento general descrito en el ejemplo 41, sustituyendo el acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo por el (2-(acetoximetil)-3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)fenil)trifluorborato potásico (1,2 equiv.). Después de eliminar el grupo protector acetato con carbonato potásico en metanol, se purifica el producto por CCF preparativa empleando metanol al 20% en DCM, obteniéndose 30 mg del producto final. RMN- ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 1,38 (s, 9 H) 2,21 (s, 3 H) 2,34 - 2,44 (m, 4 H) 3,44 - 3,53 (m, 4 H) 3,79 (s, 3 H) 4,41 (ancha s, 1 H) 4,50 - 4,61 (m, 1 H) 7,39 (d, J = 9,82 Hz, 1 H) 7,44 - 7,60 (m, 3 H) 7,66 (d, J = 9,82 Hz, 1 H) 7,75 (d, J = 13,22 Hz, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 8,51 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 9,38 (s, 1 H). EM: $(\text{M}+\text{H})^+ = 626$.

Obtención del compuesto I-46

Esquema H



Paso 1.

(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de tert-butilo: se disuelve el (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de tert-butilo (2,5 g, 12,6 mmoles, 1,00 equiv.) en 126 ml de metanol. Se le añaden el formaldehído (23,5 ml de una solución acuosa al 37%) y ácido acético (2,17 ml). Se le añade en porciones el triacetoxiborhidruro sódico (4,01 g, 18,9 mmoles, 1,50 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se concentra la mezcla reaccionante en el rotavapor. Al residuo se le añaden DCM y bicarbonato sódico y se separan las fases. Se lava la fase orgánica con bicarbonato diluido, se concentra y se emplea sin más purificación.

Paso 2.

(1S,4S)-2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano: se disuelve el (1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de tert-butilo (2,5 g, 11,8 mmoles) en una mezcla al 50% de DCM y TFA. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 hora. Se evaporan los disolventes. Al residuo se le añaden DCM e hidróxido

sódico acuoso y se separan las fases. Se extrae de nuevo la fase acuosa dos veces más con DCM. Se reúnen las fases orgánicas, se concentran y se emplea el producto en bruto sin purificación.

Paso 3.

6-((1S,4S)-5-metil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-piridazin-3-ilamina: en un matraz pequeño de fondo redondo se introducen la 6-cloropiridazin-3-amina (200 mg, 1,54 mmoles, 1,00 equiv.) y el (1S,4S)-2-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]-heptano (693 mg, 6,18 mmoles, 4,00 equiv.) y se calientan a 200°C durante 2 horas. Se disuelve el residuo cristalino oscuro en DCM y se purifica por cromatografía empleando un gradiente de metanol del 0 al 25% (con hidróxido amónico al 2,5%) en DCM, obteniéndose unos 100 mg (31,6%) de un aceite viscoso marrón.

Paso 4.

Acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-6-{1-metil-5-[6-((1S,4S)-5-metil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-piridazin-3-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-bencilo: en un vial para microondas se introducen la 6-((1S,4S)-5-metil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-piridazin-3-ilamina (100 mg, 0,487 mmoles, 1,00 equiv.), el acetato de 2-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-6-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-bencilo (284 mg, 0,512 mmoles, 1,05 equiv.), el xantphos (42,3 mg, 0,073 mmoles, 0,15 equiv.), el tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (0) (33,5 mg, 0,036 mmoles, 0,075 equiv.) y el carbonato de cesio (476 mg, 1,46 mmoles, 3,00 equiv.). Se sella el vial y se purga. Con una jeringuilla se le añade dioxano desgasificado (unos 5 ml), se vuelve a purgar el vial y se rellena con nitrógeno. Se calienta la mezcla reaccionante en un baño de arena a 100°C durante una noche. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía empleando un gradiente de metanol del 0 al 25% en DCM. Los análisis LC-EM y RMN indican sus principales impurezas. Se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

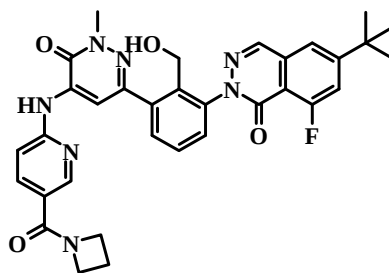
Ejemplo 46

Paso 5.

6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[6-((1S,4S)-5-metil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-piridazin-3-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona: Se disuelve la mezcla impura de la reacción anterior en metanol, se le añade carbonato potásico y se calienta la mezcla reaccionante a 40°C durante 1 hora. Se le añade agua y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se filtra el sólido formado y se seca. Se purifica el producto en bruto por CCF preparativa con metanol al 10% en DCM. Se eluyen las placas dos veces, obteniéndose 5 mg de un sólido ligeramente amarillo que tiene una pureza aproximada del 85%. RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm = 1,40 (s, 9 H) 1,70 - 1,79 (m, 1 H) 1,83 - 1,92 (m, 1 H) 2,26 (s, 3 H) 2,42 (d, J = 9,06 Hz, 1 H) 2,70 - 2,85 (m, 1 H) 3,37 - 3,55 (m, 4 H) 3,79 (s, 3 H) 4,33 - 4,66 (m, 3 H) 7,06 (d, J = 9,82 Hz, 1 H) 7,44 - 7,57 (m, 3 H) 7,64 (d, J = 9,44 Hz, 1 H) 7,75 (dd, J = 13,41, 1,70 Hz, 1 H) 7,88 (d, J = 1,89 Hz, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 8,52 (d, J = 2,64 Hz, 1 H) 9,32 (s, 1 H). EM: (M+H)⁺ = 638.

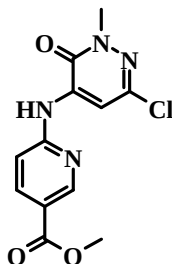
Obtención del compuesto I-47

Ejemplo 47



Paso 1.

Obtención del 6-(6-cloro-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino)-nicotinato de metilo

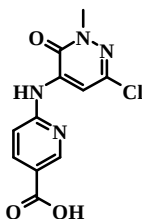


Se disuelven con calentamiento el 6-aminonicotinato de metilo (2 g, 13,1 mmoles, 1,00 equiv.), la 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (2,94 g, 13,1 mmoles, 1 equiv.) y la (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis-(difenilfosfina) (400

mg, 691 μ moles, 0,0526 equiv.) en DMF (300 ml). En atmósfera de argón se le añaden el carbonato de cesio (12,8 g, 39,4 mmoles, 3 equiv.) y el $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (301 mg, 329 μ moles, 0,025 equiv.). Se calienta la mezcla reaccionante a 105°C durante una noche. Se vierte la mezcla reaccionante en bruto sobre agua (400 ml), se filtra el precipitado resultante y se lava con agua. Se disuelve la torta del filtro resultante en diclorometano. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico; se filtra y se concentra, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco mate (1,523 g). $(\text{M}+\text{H})^+ = 294,9$ m/e.

Paso 2.

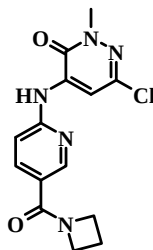
Obtención del ácido 6-(6-cloro-2-metil-3-oxo-2,3-di-hidro-piridazin-4-ilamino)-nicotínico.



Se suspende el 6-(6-cloro-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino)nicotinato de metilo (1,523 g, 5,17 mmoles, 1,00 equiv.) en dioxano (90 ml). Se le añade por goteo hidróxido de litio 1 M (10,3 ml, 10,3 mmoles, 2 equiv.). Se agita la suspensión ligeramente marrón a temperatura ambiente durante una noche. Se le añade otra vez hidróxido de litio 1 M (10,3 ml, 10,3 mmoles, 2 equiv.) y se agita durante un fin de semana. A la mezcla reaccionante se le añade una mezcla de acetato de etilo/solución de cloruro amónico. Se recoge el precipitado resultante por filtración. Se tritura el precipitado con agua (200 ml), se filtra, se lava con acetato de etilo y se seca con vacío, obteniéndose un sólido ligeramente amarillo (1,13 g). $(\text{M}+\text{H})^+ = 278,8$ m/e.

Paso 3.

4-[5-(azetidina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-cloro-2-metil-2H-piridazin-3-ona



Se suspende el ácido 6-(6-cloro-2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-ilamino)nicotínico (100 mg, 356 μ moles, 1,00 equiv.) en diclorometano. Se le añaden el cloruro de oxalilo (67,8 mg, 46,8 μ l, 534 μ moles, 1,5 equiv.) y una gota de DMF (10 μ l) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentra la mezcla reaccionante. Se emplea el cloruro de ácido tal cual en el paso siguiente. Se disuelve en diclorometano (10 ml). Se le añaden la azetidina (20,3 mg, 24,0 μ l, 356 μ moles, 1,00 equiv.) y la DIEA (230 mg, 311 μ l, 1,78 mmoles, 5 equiv.) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano, se lava con una solución saturada de carbonato sódico y con salmuera, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra, obteniéndose un sólido ligeramente marrón (145 mg) que se tritura con DCM/hexano/EtOAc, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido amarillo (56 mg). $(\text{M}+\text{H})^+ = 320,0$ m/e.

Paso 4.

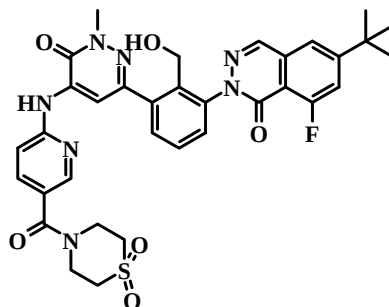
Obtención de la 2-(3-{5-[5-(azetidina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-6-tert-butil-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona

Se disuelven la 4-(5-(azetidina-1-carbonil)piridin-2-ilamino)-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (56 mg, 175 μ moles, 1,00 equiv.), el (2-(acetoximetil)-3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)fenil)trifluorborato potásico (83,1 mg, 175 μ moles, 1 equiv.), el x-phos (13,0 mg, 27,3 μ moles, 0,156 equiv.) y el fosfato potásico tribásico (81,8 mg, 385 μ moles, 2,2 equiv.) en una solución acuosa de metanol al 10% (10 ml). Se desgasifica la mezcla reaccionante. Finalmente se le añade el bis(dibencilidenoacetona)paladio (9,06 mg, 15,8 μ moles, 0,09 equiv.) y se agita la mezcla reaccionante a 100°C durante 100 min. Se filtra la mezcla reaccionante y se lava la torta del filtro con metanol. Se reúnen los líquidos filtrados y sus lavados, se concentran y se extraen con acetato de etilo y agua. Se separa la fase orgánica, se lava con salmuera, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra. Se disuelve el residuo en acetato de etilo. Se le añade hexano hasta que se forma un precipitado. Se filtra el precipitado, obteniéndose un producto en bruto en forma de sólido amarillo. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice, obteniéndose un sólido amarillo que se disuelve en dioxano. Se le añade una solución de hidróxido sódico 1 M (263 μ l, 263 μ moles, 1,5 equiv.) y se agita la mezcla reaccionante resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante otra vez con una solución de hidróxido sódico 1 M (10 equiv.) y se calienta a 40°C

durante 4 h. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano y agua y se extrae con diclorometano, obteniéndose un sólido en bruto después de la concentración. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de 12 g de gel de sílice eluyendo con metanol del 0 al 10% en acetato de etilo, obteniéndose la 2-(3-{5-[5-(azetidina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-2-hidroxi-metil-fenil)-6-tert-butil-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona en forma de sólido ligeramente amarillo (16 mg). $(M+H)^+ = 610,1$ m/e.

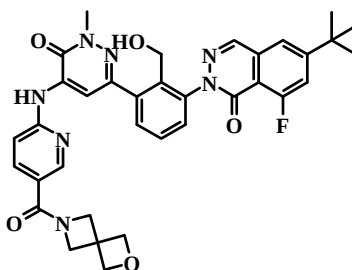
RMN- ^1H (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,42 (s, 9 H) 2,38 (quin, J = 7,70 Hz, 2 H) 3,79 (ancha s, 1 H) 3,91 (s, 3 H) 4,25 (ancha s, 2 H) 4,43 (ancha s, 4 H) 6,99 (d, J = 8,69 Hz, 1 H) 7,44 - 7,70 (m, 5 H) 8,00 (dd, J = 8,69, 2,27 Hz, 1 H) 8,29 (d, J = 2,64 Hz, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 8,60 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 8,71 (s, 1 H).

Obtención del compuesto I-48 Ejemplo 48



Por la síntesis con un procedimiento similar al del ejemplo 47, salvo la sustitución de la azetidina por el 1,1-dióxido de tiomorfolina en el paso 3, se obtiene la 6-tert-butil-2-(3-{5-[5-(1,1-dioxo-1 λ^6 -tiomorfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-2-hidroxi-metil-fenil)-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona. $(M+H)^+ = 687,9$ m/e. RMN- ^1H (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,43 (s, 9 H) 3,12 (ancha s, 4 H) 3,76 (ancha s, 1 H) 3,91 (s, 3 H) 4,13 (ancha s, 4 H) 4,44 (s, 2 H) 7,04 (d, J = 8,31 Hz, 1 H) 7,44 - 7,67 (m, 5 H) 7,78 (dd, J = 8,69, 2,27 Hz, 1 H) 8,29 (d, J = 2,64 Hz, 1 H) 8,46 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 8,54 (s, 1 H) 8,71 (s, 1 H).

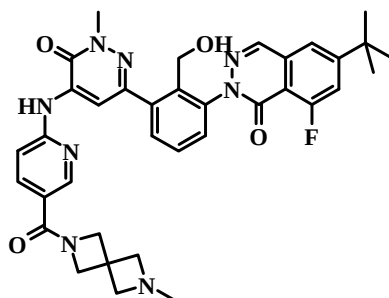
Obtención del compuesto I-49 Ejemplo 49



Por la síntesis con un procedimiento similar al del ejemplo 47, salvo la sustitución de la azetidina por el 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano en el paso 3, se obtiene la 2-(3-(5-(5-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano-6-carbonil)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-2-(hidroxi-metil)fenil)-6-tert-butil-8-fluorftalazin-1(2H)-ona.

$(M+H)^+ = 652,1$ m/e. RMN- ^1H (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,43 (s, 9 H) 3,92 (s, 3 H) 4,29 - 4,61 (m, 6 H) 4,83 (s, 4 H) 7,00 (d, J = 8,69 Hz, 1 H) 7,45 - 7,68 (m, 5 H) 7,98 (dd, J = 8,69, 2,27 Hz, 1 H) 8,29 (d, J = 2,64 Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 8,58 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 8,72 (s, 1 H).

Obtención del compuesto I-50 Ejemplo 50

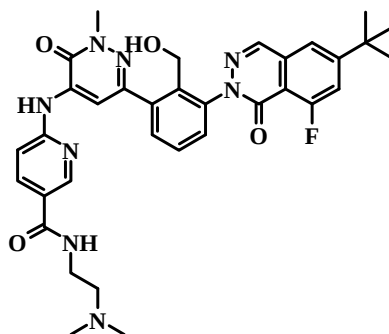


Por la síntesis con un procedimiento similar al del ejemplo 1, salvo la sustitución de la azetidina por el 2-metil-2,6-diaza-espiro[3.3]heptano en el paso 3, se obtiene la 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(6-metil-2,6-

diazaespiro[3.3]heptano-2-carbonil)piridin-2-il-amino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)ftalazin-1(2H)-ona.

Obtención del compuesto I-51

Ejemplo 51

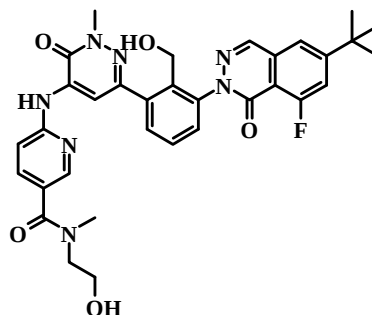


Por la síntesis con un procedimiento similar al del ejemplo 47, salvo la sustitución de la azetidina por la N,N-dimetil-etano-1,2-diamina en el paso 3, se obtiene la 6-(6-(3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-ilamino)-N-(2-(dimetilamino)etil)nicotinamida.

(M+H)⁺ = 641,1 m/e. RMN-H¹ (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,41 (s, 9 H) 2,35 (s, 6 H) 2,62 (ancha t, J = 1,00, 1,00 Hz, 2 H) 3,56 (t, J = 4,90 Hz, 2 H) 3,84 (m, J = 7,20 Hz, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 4,44 (ancha s, 2 H) 6,98 (d, J = 8,69 Hz, 1 H) 7,46 - 7,71 (m, 5 H) 8,14 (d, J = 9,44 Hz, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 8,72 - 8,82 (m, 2 H).

Obtención del compuesto I-52

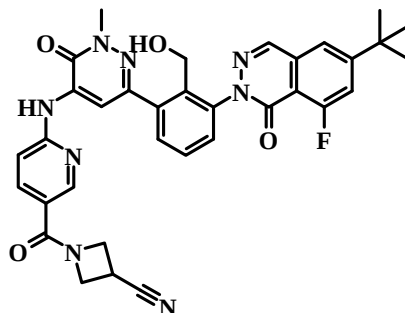
Ejemplo 52



Por la síntesis con un procedimiento similar al del ejemplo 47, salvo la sustitución de la azetidina por el 2-metilamino-etanol en el paso 3, se obtiene la 6-(6-(3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-ilamino)-N-(2-hidroxi-etil)-N-metilnicotinamida.

(M+H)⁺ = 628,1 m/e. RMN-H¹ (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,39 - 1,47 (m, 9 H) 3,15 (s, 3 H) 3,59 - 3,90 (m, 4 H) 3,91 (s, 3 H) 4,43 (d, J = 5,67 Hz, 2 H) 6,99 (d, J = 8,31 Hz, 1 H) 7,45 - 7,69 (m, 5 H) 7,81 (dd, J = 8,69, 2,27 Hz, 1 H) 8,29 (d, J = 2,64 Hz, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 8,50 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 8,70 (s, 1 H).

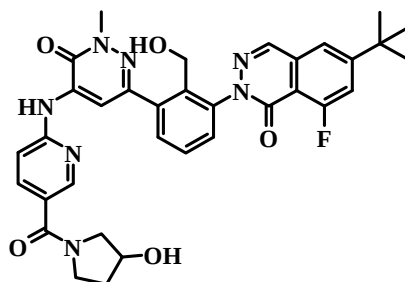
Obtención del compuesto I-53
Ejemplo 53



5 Por la síntesis con un procedimiento similar al del ejemplo 47, salvo la sustitución de la azetidina por el azetidina-3-carbonitrilo en el paso 3, se obtiene el 1-(6-(6-(3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-2-(hidroxi-metil)fenil)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-ilamino)-nicotinoil)azetidina-3-carbonitrilo.

10 EM (m-1) = 633,2. RMN-H¹ (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,44 (s, 9 H) 3,54 - 3,68 (m, 2 H) 3,93 (s, 3 H) 4,44 (s, 2 H) 4,49 - 4,71 (m, 2 H) 7,01 (d, J = 8,69 Hz, 1 H) 7,45 - 7,70 (m, 5 H) 7,98 (dd, J = 1,00 Hz, 1 H) 8,30 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 8,73 (s, 1 H).

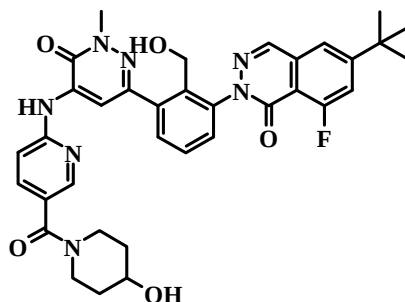
Obtención del compuesto I-54
Ejemplo 54



15 Por la síntesis con un procedimiento similar al del ejemplo 47, salvo la sustitución de la azetidina por el pirrolidin-3-ol en el paso 3, se obtiene la 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-(hidroximetil)-3-(5-(5-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)fenil)ftalazin-1(2H)-ona.

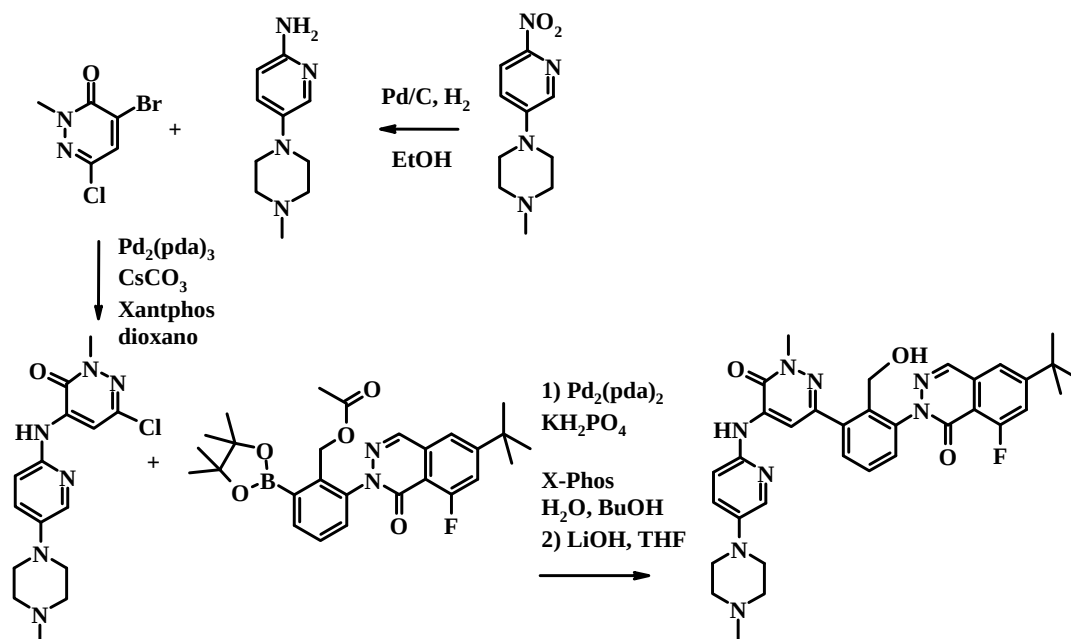
20 (M-H) = 640,1 m/e. RMN-H¹ (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,41 (s, 9 H) 1,99 (ancha s, 2 H) 3,38 - 4,00 (m, 9 H) 4,42 (ancha s, 2 H) 4,48 - 4,60 (m, 1 H) 6,93 - 7,07 (m, 1 H) 7,39 - 7,72 (m, 5 H) 7,80 - 7,89 (m, 1 H) 8,29 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 8,43 - 8,61 (m, 2 H) 8,70 (s, 1 H).

Obtención del compuesto I-55
Ejemplo 55



25 Por la síntesis con un procedimiento similar al del ejemplo 47, salvo la sustitución de la azetidina por el 1-metilamino-pentán-3-ol en el paso 3, se obtiene la 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-(hidroximetil)-3-(5-(5-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)fenil)ftalazin-1(2H)-ona. (M+H)⁺ = 654,0 m/e. RMN-H¹ (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,42 (s, 9 H) 1,58 (ancha s, 3 H) 1,87 - 2,02 (m, 2 H) 3,29 - 3,45 (m, 2 H) 3,65 (s, 1 H) 3,81 (t, J = 1,00 Hz, 1 H) 3,93 (s, 3 H) 3,97 - 4,07 (m, 2 H) 4,43 (d, J = 6,42 Hz, 2 H) 6,99 (d, J = 8,31 Hz, 1 H) 7,45 - 7,69 (m, 5 H) 7,76 (dd, J = 8,31, 2,27 Hz, 1 H) 8,29 (d, J = 2,64 Hz, 1 H) 8,41 - 8,45 (m, 2 H) 8,69 (s, 1 H).

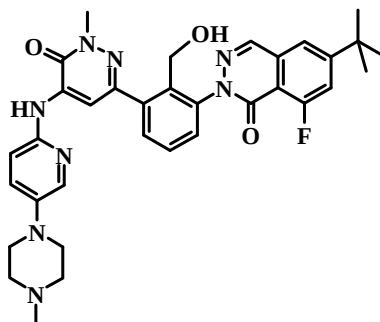
Obtención del compuesto I-56



5

Ejemplo 56

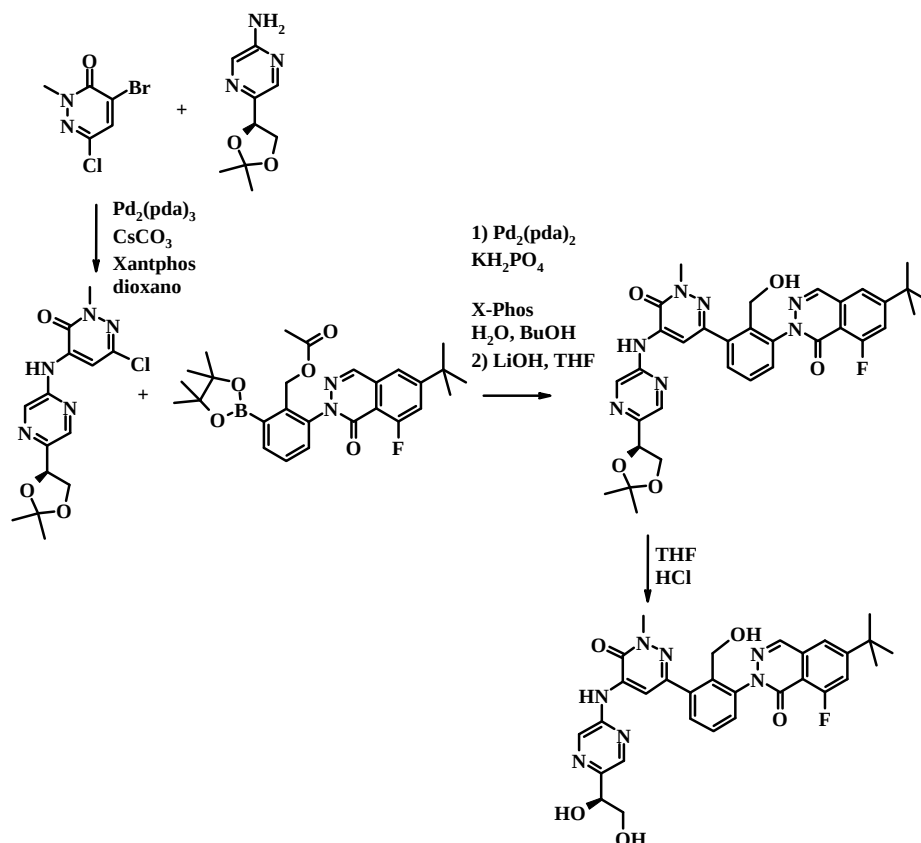
6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-di-hidro-piridazin-3-il)-fenil]-2H-ftalazin-1-ona



- 10 A una solución de la 1-metil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina (500 mg, 2,25 mmoles) en etanol (20 ml) se le añade Pd al 10% sobre C (80 mg, 0,75 mmoles) y se agita la mezcla resultante con presión de hidrógeno durante 18 h. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite, se lava con etanol y se concentra, obteniéndose la 5-(4-metilpiperazin-1-il)piridina-2-amina.
- 15 Se hace burbujear argón a través de una solución de la 5-(4-metilpiperazin-1-il)piridina-2-amina (172 mg, 0,90 mmoles), la 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (200 mg, 0,90 mmoles), el carbonato de cesio (1,02 g, 3,13 mmoles) y el 4,5-bis(difenilfosino)-9,9-dimetilxanteno (77,7 mg, 0,13 mmoles) en dioxano (10 ml), se le añade el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (61,5 mg, 0,07 mmoles) y se calienta la solución resultante a 90°C durante 18 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se diluye con diclorometano y agua. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con diclorometano (2 x 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se secan con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla resultante y se concentra con vacío. Se tritura el residuo con metanol y diclorometano, se filtra, se lava con éter y se seca, obteniéndose la 6-cloro-4-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-2-metil-2H-piridazin-3-ona (223 mg, 74%) en forma de sólido amarillo.
- 25 Se hace burbujear argón a través de una solución del acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-2H-pyridazin-3-yl)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)encilo (221 mg, 0,45 mmoles), la 6-cloro-4-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (100 mg, 0,30 mmoles), el fosfato potásico (159 mg, 0,75 mmoles) y la dicitclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (14,2 mg, 0,03 mmoles) en butanol (4 ml) y agua (1 ml), se le añade el bis[dibencilidenoacetona]dipaladio (8,59 mg, 0,01 mmoles) y se calienta la solución resultante a 100°C durante 2 h.
- 30 Se enfría la mezcla resultante, se vierte sobre una solución saturada de cloruro amónico y se extrae con cloruro de metileno (2 X 100 ml). Se separan las fases y se seca la fase orgánica con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla y

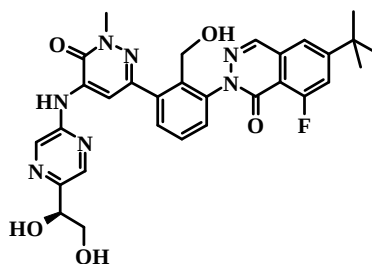
se concentra con vacío. Se disuelve el residuo en dioxano (10 ml), se trata con una solución de hidróxido de litio (0,5 ml, 2,0 M) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se vierte la mezcla resultante sobre una solución saturada de cloruro amónico y se extrae con cloruro de metileno (2 X 50 ml). Se separan las fases y se seca la fase orgánica con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (24 g de gel de sílice, metanol del 1 al 14% en diclorometano) y se cristaliza de nuevo en diclorometano y acetato de isopropilo, obteniéndose la 6-tert-butil-2-(3-{5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona (45 mg, 24%) en forma de sólido ligeramente amarillo: p.f. = 260-264°C; RMN- ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 1,38 (s, 9 H) 2,20 (s, 3 H) 2,33 - 2,46 (m, 4 H) 2,98 - 3,19 (m, 4 H) 3,77 (s, 3 H) 4,27 - 4,69 (m, 3 H) 7,24 - 8,07 (m, 8 H) 8,32 - 8,74 (m, 2 H) 9,23 (s, 1 H).

Obtención del compuesto I-57



Ejemplo 57

6-tert-butil-2-(3-{5-[5-((S)-1,2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona



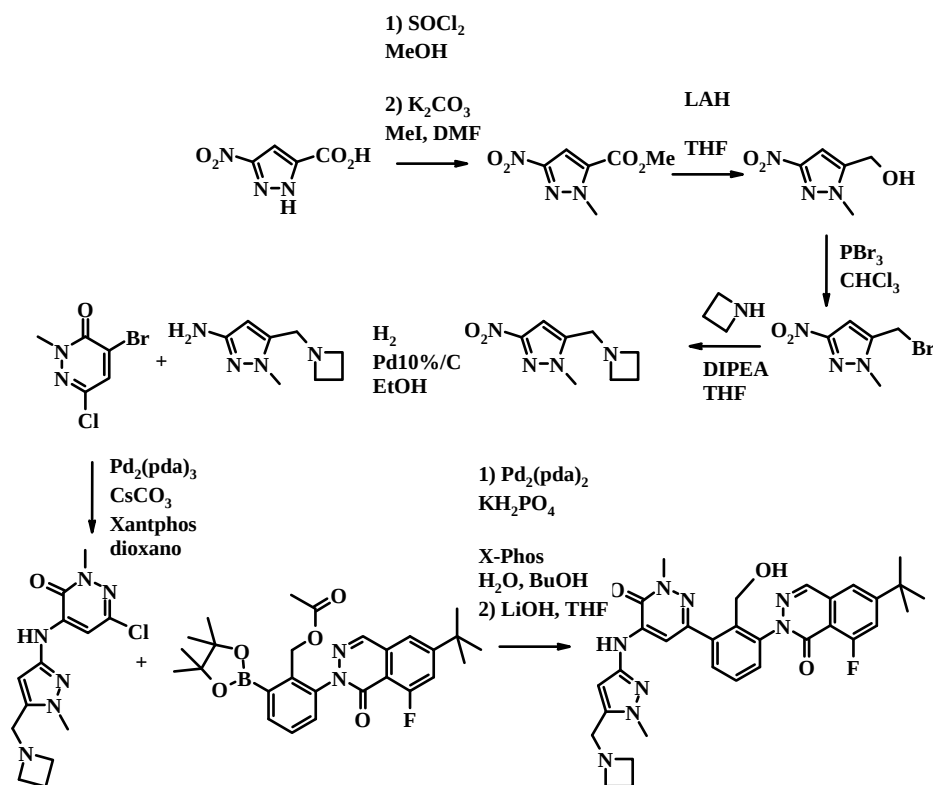
Se hace burbujear argón a través de una solución de la (S)-5-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)pirazin-2-amina (obtenida del modo descrito en WO 2004/052869, ejemplo 54, 175 mg, 0,90 mmoles), la 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (200 mg, 0,90 mmoles), el carbonato de cesio (1,02 g, 3,13 mmoles) y el 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (77,7 mg, 0,13 mmoles) en dioxano (10 ml), se le añade el tris(di-bencilidenoacetona)dipaladio(0) (61,5 mg, 0,07 mmoles) y se calienta la solución resultante a 90°C durante 18 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se diluye con diclorometano (50 ml) y agua. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con diclo-

rometano (2 x 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se secan con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla resultante y se concentra con vacío. Se aísla el precipitado formado por filtración, se lava con éter y se seca con vacío, obteniéndose la 6-cloro-4-[5-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-pirazin-2-ilamino]-2-metil-2H-piridazin-3-ona (150 mg, 50%) en forma de sólido amarillo.

Se hace burbujear argón a través de una solución del acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo (307 mg, 0,62 mmoles), la (S)-6-cloro-4-(5-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)pirazin-2-ilamino)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (150 mg, 0,44 mmoles), el fosfato potásico (236 mg, 0,01 mmoles) y la diciohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (21,2 mg, 0,04 mmoles) en butanol (4 ml) y agua (1 ml), se le añade el (bis[dibencilidenoacetona]dipaladio) (12,8 mg, 0,02 mmoles) y se calienta la solución resultante a 100°C durante 2 h. Se enfría la mezcla resultante, se vierte sobre una solución saturada de cloruro amónico y se extrae con cloruro de metileno (2 X 100 ml). Se separan las fases y se seca la fase orgánica con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla y se concentra con vacío. Se disuelve el residuo en dioxano (10 ml) y se trata con una solución de hidróxido de litio (0,5 ml, 2,0 M) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se vierte la mezcla resultante sobre una solución saturada de cloruro amónico y se extrae con cloruro de metileno (2 X 150 ml). Se separan las fases y se seca la fase orgánica con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (24 g de gel de sílice, metanol del 1 al 7% en diclorometano), obteniéndose la (S)-6-tert-butil-2-(3-(5-(5-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-2-(hidroximetil)fenil)-8-fluorftalazin-1(2H)-ona (99 mg, 36%) en forma de sólido ligeramente amarillo.

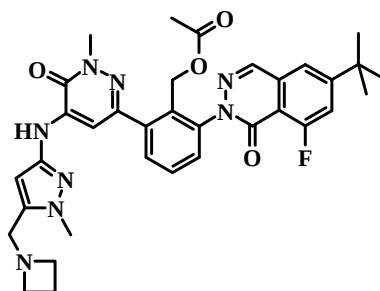
A una solución de la (S)-6-tert-butil-2-(3-(5-(5-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-2-(hidroximetil)fenil)-8-fluor-ftalazin-1(2H)-ona (99 mg, 0,16 mmoles) en tetrahidrofurano (4 ml) se le añade ácido clorhídrico (1,0 N, 4 ml) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución saturada de cloruro amónico y se extrae con diclorometano (2 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se secan con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla, se concentra y se cristaliza de nuevo el residuo en diclorometano y acetato de isopropilo, obteniéndose la 6-tert-butil-2-(3-[5-(5-(S)-1,2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-2-hidroximetil-fenil)-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona (15,4 mg, 17%) en forma de sólido blanco mate; p.f. = 218-224°C; RMN- ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 1,37 (s, 10 H) 3,44-3,95 (m, 5 H) 4,32-4,82 (m, 4 H) 5,40 (d, J = 4,91 Hz, 1 H) 7,22-7,99 (m, 5 H) 8,16-8,65 (m, 3 H) 8,78 (s, 1 H) 9,81 (s, 1 H).

Obtención del compuesto I-58



Ejemplo 58

acetato de 2-[5-(5-azetidin-1-ilmetil-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-6-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)bencilo



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

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

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

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

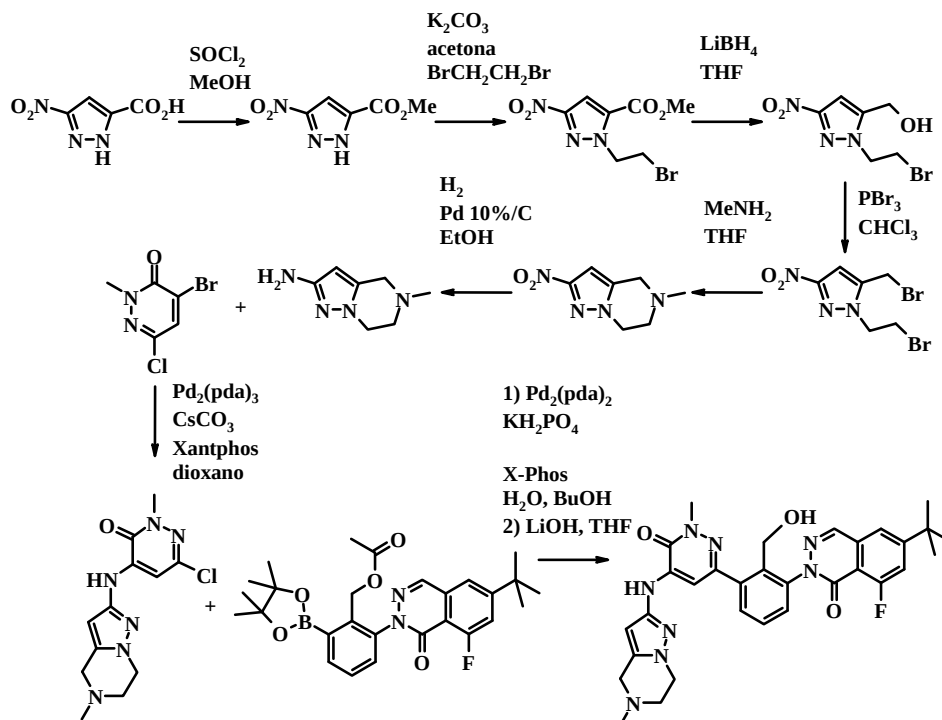
A una solución del 5-(bromometil)-1-metil-3-nitro-1H-pirazol (436 mg, 1,98 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añaden por goteo la azetidina (141 mg, 0,17 ml, 2,48 mmoles) y la diisopropiletil-amina (307 mg, 0,42 ml, 2,38 mmoles) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 24 h. Se concentra la solución, se disuelve el residuo en diclorometano (50 ml) y se lava con agua (50 ml). Se extrae la fase acuosa con cloruro de metileno (2 x 50 ml), se reúnen las fases orgánicas y se secan con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla resultante, se concentra y se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (40 g, metanol del 1 al 5% en diclorometano), obteniéndose el 5-(azetidin-1-ilmetil)-1-metil-3-nitro-1H-pirazol (349 mg, 90%) en forma de aceite incoloro.

Se trata una solución del 5-(azetidin-1-ilmetil)-1-metil-3-nitro-1H-pirazol (349 mg, 1,78 mmoles) en etanol (20 ml) con paladio al 10 % sobre carbón (50 mg). Se agita la mezcla resultante con presión de hidrógeno (1 atm) durante 48 h. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de Celite y se lava el lecho con etanol. Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose la 5-(azetidin-1-ilmetil)-1-metil-1H-pirazol-3-amina (292 mg, 99%) en forma de aceite ligeramente amarillo.

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

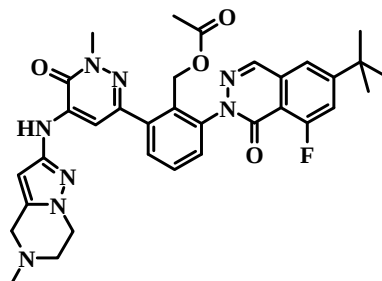
- Se hace burbujear argón a través de una solución del acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo (498 mg, 1,01 mmoles), la 4-(5-(azetidin-1-ilmetil)-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (183 mg, 0,59 mmoles), el fosfato potásico (315 mg, 1,48 mmoles) y la dicitclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (28,3 mg, 0,06 mmoles) en butanol (4 ml) y agua (1 ml), se le
- 5 añade el (bis[dibencilidenoacetona]dipaladio) (17,0 mg, 0,03 mmoles) y se calienta la solución resultante a 100°C durante 2 h. Se enfría la mezcla resultante, se vierte sobre una solución saturada de cloruro amónico y se extrae con cloruro de metileno (2 X 100 ml). Se separan las fases y se seca la fase orgánica con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla y se concentra con vacío. Se disuelve el residuo en dioxano (10 ml), se trata con una solución de hidróxido de litio (0,5 ml, 2,0 M) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se vierte la mezcla
- 10 resultante sobre una solución saturada de cloruro amónico y se extrae con cloruro de metileno (2 X 150 ml). Se separan las fases y se seca la fase orgánica con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (24 g de gel de sílice, metanol del 1 al 10% en diclorometano), obteniéndose el acetato de 2-[5-(5-azetidin-1-ilmetil-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-6-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-bencilo (112 mg, 32%) en forma de sólido blanco mate; p.f. = 214-217°C; RMN- H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 1,01 - 1,55 (m, 10 H) 1,72 - 2,08 (m, 2 H) 2,90 - 3,67 (m, 11 H) 4,28 - 4,62 (m, 3 H) 6,08 (s, 1 H) 7,22 - 8,08 (m, 6 H) 8,50 (d, J = 1,89 Hz, 1 H) 9,15 (s, 1 H).
- 15

Obtención del compuesto I-59



Ejemplo 59

acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-6-[1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazol[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]-bencilo



A una solución del ácido 5-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico (2,0 g, 12,7 mmoles) en metanol anhidro (20 ml) se le añade por goteo a 0°C el cloruro de tionilo (3,94 g, 2,42 ml, 33,1 mmoles). Se calienta la solución resultante a reflujo durante 2 h. Se concentra la solución enfriada a sequedad y se trata el residuo con metanol (20 ml). Se concentra la solución resultante a sequedad, obteniéndose el 5-nitro-2H-pirazol-3-carboxilato de metilo (1,97 g, 90%) en forma de sólido blanco.

A una solución del 5-nitro-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (1 g, 5,84 mmoles) en acetona (30 ml) se le añaden el carbonato potásico (4,04 g, 29,2 mmoles) y el 1,2-dibromoetano (3,29 g, 1,51 ml, 17,5 mmoles) y se calienta la solución resultante a reflujo durante 2 h. Se enfría la mezcla resultante a 0°C, se filtra, se concentra y se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (60 g de gel de sílice, acetato de etilo del 20 al 40% en hexanos), obteniéndose el 1-(2-bromoetil)-3-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (1,03 g, 63%) en forma de sólido blanco.

Se enfría a 0°C una solución del 1-(2-bromoetil)-3-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (500 mg, 1,8 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml) y se le añade en porciones el borhidruro de litio (78,3 mg, 3,6 mmoles). Se deja calentar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla resultante se le añade acetato de etilo (20 ml) y agua (50 ml). Se separa la mezcla bifásica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico, se filtra la mezcla resultante y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (gel de sílice, sistema AnaLogix con una columna SF25 de 40 g, acetato de etilo del 20 al 60% en hexanos), obteniéndose el (1-(2-bromoetil)-3-nitro-1H-pirazol-5-il)metanol (158 mg, 35%) en forma de aceite ligeramente amarillo.

Se enfría la solución del (1-(2-bromoetil)-3-nitro-1H-pirazol-5-il)metanol (482 mg, 1,93 mmoles) en cloroformo (20 ml) y se le añade por goteo mediante una jeringuilla a 0°C el tribromuro de fósforo (522 mg, 0,18 ml, 1,93 mmoles). Se

calienta la solución resultante a temperatura ambiente y se agita durante 1 h. Se enfría la solución resultante a 0°C y se diluye con diclorometano (50 ml). Se basifica la solución resultante (pH 8,5) con una solución saturada de bicarbonato sódico acuoso (20 ml). Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con diclorometano (3 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (30 ml) y se secan con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla resultante y se concentra con vacío, obteniéndose el 1-(2-bromoetil)-5-(bromo-metil)-3-nitro-1H-pirazol (469 mg, 78%) en forma de sólido amarillo.

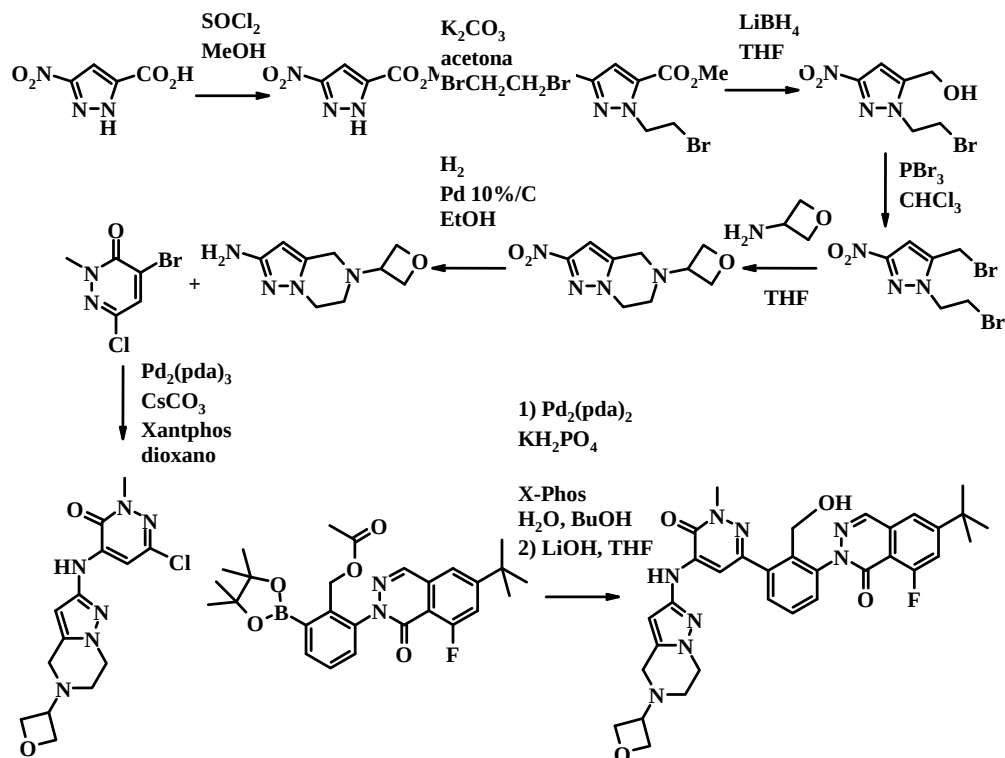
A una solución del 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1H-pirazol (469 mg, 1,5 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añade por goteo la metilamina (2,0 M en tetrahidrofurano, 5,25 ml, 10,5 mmoles) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 76 h. Se concentra la solución y se agita el sólido resultante con una mezcla de acetato de etilo (10 ml) y carbonato potásico acuoso al 10% (10 ml). Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se secan con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla resultante, se reduce el volumen con vacío y se retira el precipitado por filtración. Se concentra el líquido filtrado y se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (12 g de gel de sílice, metanol del 2 al 10% en diclorometano), obteniéndose la 5-metil-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazina (67 mg, 24%) en forma de sólido ligeramente amarillo.

Se trata una solución de la 5-metil-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazina (67 mg, 0,37 mmoles) en etanol (15 ml) con paladio al 10 % sobre carbón (20 mg) y se hace burbujear argón a través de ella. Se agita la mezcla resultante con presión de hidrógeno (1 atm) durante una noche. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de Celite y se lava el lecho con etanol. Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose la 5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina (72 mg, rendimiento cuantitativo) en forma de aceite ligeramente amarillo.

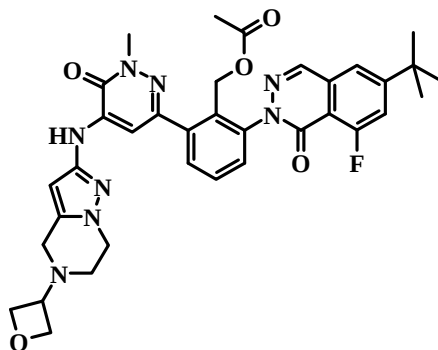
Se hace burbujear argón a través de una solución de la 5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-amina (55,7 mg, 0,37 mmoles), la 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (81,8 mg, 0,37 mmoles), el carbonato de cesio (417 mg, 1,28 mmoles) y el 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-xanteno (31,8 mg, 0,05 mmoles) en dioxano (6 ml), se le añade el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (25,1 mg, 0,03 mmoles) y se calienta la solución resultante a 90°C durante 18 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se diluye con diclorometano (50 ml) y agua. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con diclorometano (2 x 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se secan con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla resultante y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (24 g de gel de sílice, metanol del 2 al 7% en diclorometano), obteniéndose la 6-cloro-2-metil-4-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona (61 mg, 57%) en forma de sólido ligeramente amarillo.

Se hace burbujear argón a través de una solución del acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo (153 mg, 0,31 mmoles), la 6-cloro-2-metil-4-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona (61 mg, 0,21 mmoles), el fosfato potásico (110 mg, 0,52 mmoles) y la dicitclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (9,87 mg, 0,02 mmoles) en butanol (4 ml) y agua (1 ml), se le añade el (bis[dibencilidenoacetona]dipaladio) (5,95 mg, 0,01 mmoles) y se calienta la solución resultante a 100°C durante 2 h. Se enfría la mezcla resultante, se vierte sobre una solución saturada de cloruro amónico y se extrae con cloruro de metileno (2 X 100 ml). Se separan las fases y se seca la fase orgánica con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla y se concentra con vacío. Se disuelve el residuo en dioxano (10 ml) y se trata con una solución de hidróxido de litio (0,5 ml, 2,0 M) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se vierte la mezcla resultante sobre una solución saturada de cloruro amónico y se extrae con cloruro de metileno (2 X 150 ml). Se separan las fases y se seca la fase orgánica con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (24 g de gel de sílice, metanol del 1 al 10% en diclorometano), obteniéndose el acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-6-[1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-bencilo (56 mg, 46%) en forma de sólido ligeramente amarillo; p.f. = 188-193°C; RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm = 1,37 (s, 9 H) 2,34 (s, 3 H) 2,77 (t, J = 5,29 Hz, 2 H) 3,50 (s, 2 H) 3,63 - 4,06 (m, 5 H) 4,17 - 4,67 (m, 3 H) 5,98 (s, 1 H) 7,33 - 8,05 (m, 6 H) 8,50 (d, J = 2,64 Hz, 1 H) 9,24 (s, 1 H).

Obtención del compuesto I-60



- 5 **Ejemplo 60**
 acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-6-[1-metil-5-(5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetrahidropirazolo-[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il]-bencilo



- 10 A una solución del ácido 5-nitro-1H-pirazol-3-carboxílico (4,88 g, 31,1 mmoles) en metanol anhidro (50 ml) se le añade por goteo a 0°C el cloruro de tionilo (9,61 g, 5,9 ml, 80,8 mmoles). Se calienta la solución resultante a reflujo durante 2 h. Se concentra la solución enfriada a sequedad, obteniéndose el 5-nitro-2H-pirazol-3-carboxilato de metilo (4,58 g, 86%) en forma de sólido blanco mate.
- 15 A una solución del 5-nitro-1H-pirazol-3-carboxilato de metilo (5,97 g, 34,9 mmoles) en acetona (100 ml) se le añaden el carbonato potásico (24,1 g, 174 mmoles) y el 1,2-dibromo-etano (19,7 g, 9,02 ml, 105 mmoles), se calienta la solución resultante a reflujo durante 2 h y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se filtra la mezcla resultante, se concentra y se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (400 g de gel de sílice, SF65, acetato de etilo del 20 al 70% en hexanos), obteniéndose el 1-(2-bromoetil)-3-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (4,86 g, 50%) en forma de sólido ligeramente amarillo.
- 20

- A una suspensión de borhidruro de litio (755 mg, 34,7 mmoles) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añade por goteo a 0°C una solución del 1-(2-bromoetil)-3-nitro-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (4,82 g, 17,3 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 0°C. Se mantiene en agitación la solución resultante a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla resultante se le añaden lentamente acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). Se separa la mezcla bifásica y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se reúnen las fases
- 25

orgánicas, se secan con sulfato magnésico, se filtra la mezcla resultante y se concentra con vacío, obteniéndose el (1-(2-bromoetil)-3-nitro-1H-pirazol-5-il)metanol (4,24 g, 98%) en forma de aceite ligeramente amarillo.

Se enfría una solución del (1-(2-bromoetil)-3-nitro-1H-pirazol-5-il)metanol (4,24 g, 17,0 mmoles) en cloroformo (100 ml) y se le añade por goteo mediante una jeringuilla a 0°C el tribromuro de fósforo (4,59 g, 1,6 ml, 17,0 mmoles). Se calienta la solución resultante a temperatura ambiente y se agita durante 2 h. Se enfría la solución resultante a 0°C y se diluye con diclorometano (50 ml). Se basifica la solución resultante (pH 8,5) con una solución saturada de bicarbonato sódico acuoso (20 ml). Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con diclorometano (3 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (30 ml) y se secan con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla resultante, se concentra con vacío y se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (240 g de gel de sílice, SF40, acetato de etilo del 15 al 40% en hexanos), obteniéndose el 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1H-pirazol (3,56 g, 67%) en forma de sólido blanco.

A una solución del 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1H-pirazol (500 mg, 1,6 mmoles) en acetonitrilo (20 ml) se le añaden por goteo la oxetano-3-amina (140 mg, 1,92 mmoles) y la diisopropiletil-amina (372 mg, 0,50 ml, 2,88 mmoles) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 24 h. Se concentra la solución, se disuelve el residuo en acetato de etilo (50 ml), se lava con agua (50 ml) y se seca con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla resultante, se concentra y se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (40 g, SF25, acetato de etilo del 50 al 100% en hexanos), obteniéndose la 2-nitro-5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazina (255 mg, 71%) en forma de sólido ligeramente amarillo.

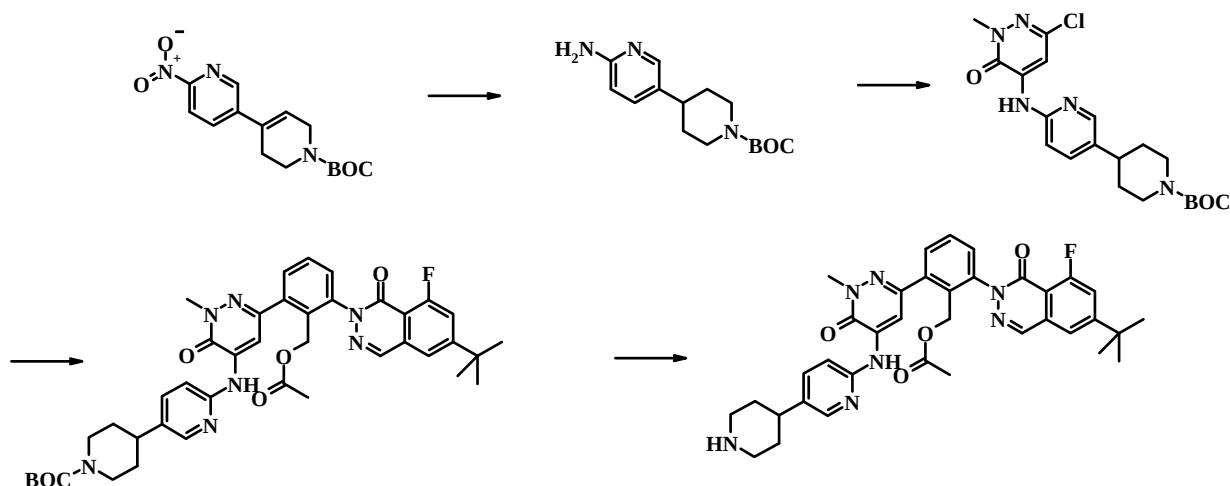
Se trata una solución de la 2-nitro-5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazina (255 mg, 1,13 mmoles) en etanol (20 ml) con paladio al 10 % sobre carbón (60 mg) y se hace burbujear argón a través de la solución. Se agita la mezcla resultante con presión de hidrógeno (1 atm) durante una noche. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de Celite y se lava el lecho con etanol. Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose la 5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il-amina (217 mg, 99%) en forma de sólido blanco mate.

Se hace burbujear argón a través de una solución de la 5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il-amina (110 mg, 0,57 mmoles), la 4-bromo-6-cloro-2-metil-piridazin-3(2H)-ona (127 mg, 0,57 mmoles), el carbonato de cesio (646 mg, 1,98 mmoles) y el 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (49,2 mg, 0,08 mmoles) en dioxano (8 ml), se le añade el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (38,9 mg, 0,04 mmoles) y se calienta la solución resultante a 90°C durante 18 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se diluye con diclorometano (50 ml) y agua. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con diclorometano (2 x 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se secan con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla resultante y se concentra con vacío. Se aísla el precipitado formado por filtración, se lava con éter y se seca con vacío, obteniéndose la 6-cloro-2-metil-4-(5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il-amino)-2H-piridazin-3-ona (113 mg, 59%) en forma de sólido ligeramente amarillo.

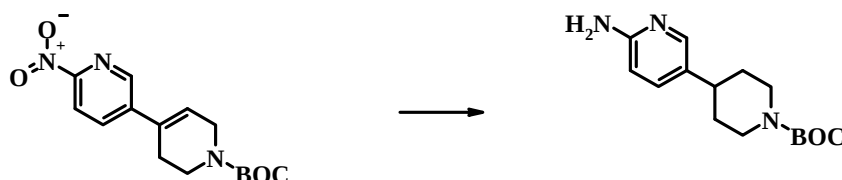
Se hace burbujear argón a través de una solución del acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo (249 mg, 0,50 mmoles), la 6-cloro-2-metil-4-(5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il-amino)-2H-piridazin-3-ona (113 mg, 0,34 mmoles), el fosfato potásico (178 mg, 0,84 mmoles) y la dicitclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)-fosfina (16,0 mg, 0,03 mmoles) en butanol (8 ml) y agua (2 ml), se le añade el (bis[dibencilidenoacetona]dipaladio) (9,65 mg, 0,02 mmoles) y se calienta la solución resultante a 100°C durante 2 h. Se enfría la mezcla resultante, se vierte sobre una solución saturada de cloruro amónico y se extrae con cloruro de metileno (2 X 100 ml). Se separan las fases y se seca la fase orgánica con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla y se concentra con vacío. Se disuelve el residuo en dioxano (10 ml) y se trata con una solución de hidróxido de litio (0,5 ml, 2,0 M) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se vierte la mezcla resultante sobre una solución saturada de cloruro amónico y se extrae con cloruro de metileno (2 X 100 ml). Se separan las fases y se seca la fase orgánica con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (24 g de gel de sílice, metanol del 1 al 10% en diclorometano), obteniéndose el acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-6-[1-metil-5-(5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo-[1,5-a]pirazin-2-il-amino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-bencilo (113 mg, 54%) en forma de sólido ligeramente amarillo; p.f. = 180-185°C; RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm = 1,37 (s, 9 H) 2,66 - 2,92 (m, 2 H) 3,40 - 3,83 (m, 6 H) 3,98 (t, J = 5,48 Hz, 2 H) 4,26 - 4,82 (m, 7 H) 6,01 (s, 1 H) 7,36 - 8,00 (m, 6 H) 8,50 (d, J = 2,64 Hz, 1 H) 9,25 (s, 1 H).

Obtención del compuesto I-61

Esquema I

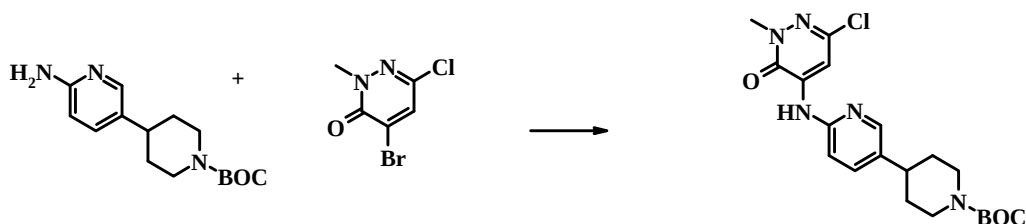


- 5 Paso 1.
Obtención del 4-(6-aminopiridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo.



- 10 Se hidrogena el 4-(6-aminopiridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (3 g, 9,83 mmoles) en metanol (50 ml) con una presión de 50 psi con Pd al 10% sobre C (314 mg, 295 μ moles) durante una noche. Se filtra el catalizador y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose un aceite incoloro 2,73 g. (M+H)⁺ = 278 m/e.

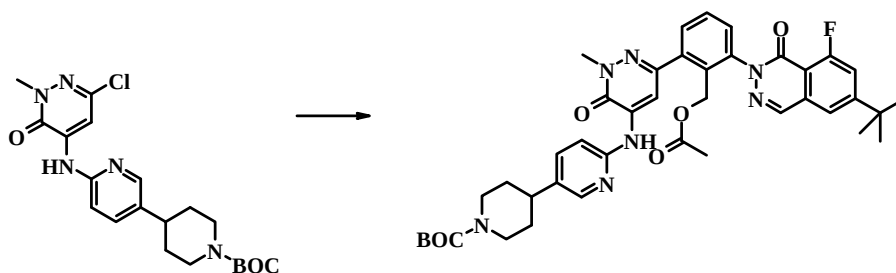
- 15 Paso 2.
Obtención del 4-(6-(6-cloro-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino)piridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo.



- 20 Se lleva a cabo esta reacción en condiciones similares a las descritas en el paso 6 de la obtención del compuesto I-6.

- 25 Se desgasifica con vacío una solución de la 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (2,42 g, 10,8 mmoles), el 4-(6-aminopiridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (2,73 mg, 9,83 mmoles), el Xantphos (853 mg, 1,47 mmoles) y el carbonato de cesio (9,61 g, 29,5 mmoles) en dioxano seco (80 ml) y se somete a una atmósfera de argón. A esta mezcla se le añade el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (203 mg, 197 μ moles) y se repite el ciclo de desgasificación con vacío. Se calienta el material a 90°C (baño de aceite) con agitación vigorosa durante una noche. Se enfría el matraz a temperatura ambiente, se filtra su contenido a través de un cartucho de Celite, enjuagando bien con dioxano, se concentra el líquido filtrado y se tritura el residuo resultante con éter/acetato de etilo en una relación 1:1. Se obtiene el producto deseado en forma de polvo blanco mate (2,73 g, 71,2%). (M+H)⁺ = 420,2 m/e.

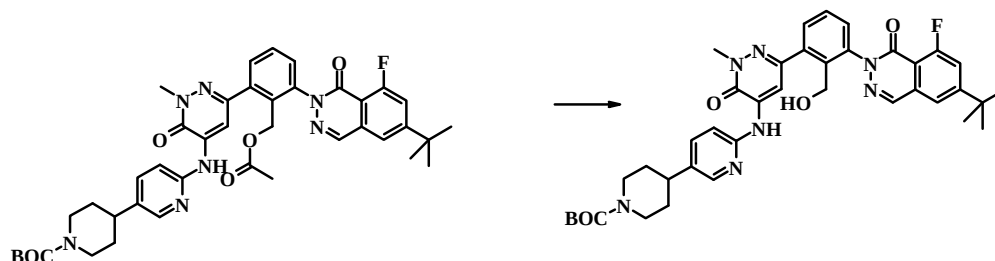
- 30 Paso 3.
Obtención del 4-(6-(3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-ftalazin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-ilamino)piridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo.



Se lleva a cabo esta reacción con condiciones similares a las descritas anteriormente en el paso 7 de la obtención del ejemplo 6. Se desgasifica con nitrógeno durante 10 minutos una solución del 4-(6-(6-cloro-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino)piridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (150 mg, 357 μ moles), el acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo (177 mg, 357 μ moles), el xPhos (17 mg, 35,7 μ moles) y fosfato potásico (190 mg, 893 μ moles) en 10 ml de dioxano/agua (9:1) y se le añade el bis-(dibencilidenoacetona)paladio (0) (10,3, 17,9 μ moles). Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante 2 h. Después de la separación, se purifica el producto por HPLC preparativa a través de gel de sílice, empleando un gradiente de acetato de etilo del 5 al 70% en hexano, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido ligeramente amarillo (220 mg, 81,9%).

Paso 4.

Obtención del 4-(6-(6-(3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-ftalazin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-ilamino)piridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo.

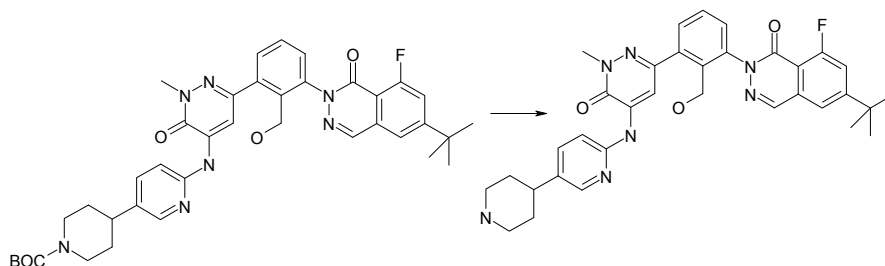


Se lleva a cabo esta reacción con condiciones similares a las descritas anteriormente en el paso 8 de la obtención del compuesto I-6. Después de la separación, se obtiene el producto deseado (85 mg, 40,9%). (M+H)⁺ = 710,5 m/e.

Ejemplo 61

Paso 5.

Obtención de la 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-(hidroxi-metil)-3-(1-metil-6-oxo-5-(5-(piperidin-4-il)piridin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)ftalazin-1(2H)-ona.

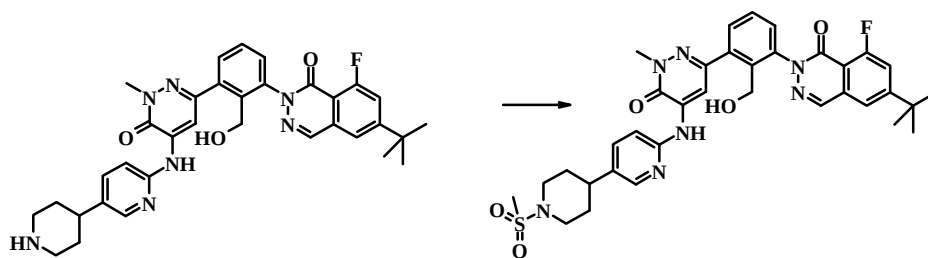


Se desprotege el 4-(6-(6-(3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-2-(hidroximetil)fenil)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazin-4-ilamino)piridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (85 mg, 120 μ moles) por el tratamiento con ácido trifluoracético al 50% en diclorometano (10 ml) durante 2 h. Se concentra la mezcla reaccionante a sequedad y se reparte entre acetato de etilo y una solución saturada de bicarbonato sódico. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se filtra y se concentra. Se purifica más el producto en bruto resultante por cristalización en una mezcla caliente de acetato de isopropilo/hexanos. Se recoge un producto cristalino por filtración, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco (48 mg, 65,7%). (M+H)⁺ = 610 m/e. RMN-H¹ (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 8,63 (s, 1H), 8,27 - 8,33 (m, 2H), 8,21 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,44 - 7,72 (m, 6H), 6,94 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,88 - 3,96 (m, 3H), 3,35 - 3,44 (m, 2H), 2,85 - 2,99 (m, 2H), 2,65 - 2,78 (m, 1H), 1,83 - 1,97 (m, 4H), 1,43 (s, 9H).

Obtención del compuesto I-62

Ejemplo 62

Obtención de la 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-(hidroxi-metil)-3-(1-metil-5-(5-(1-(metilsulfonil)-piperidin-4-il)-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)-ftalazin-1(2H)-ona.

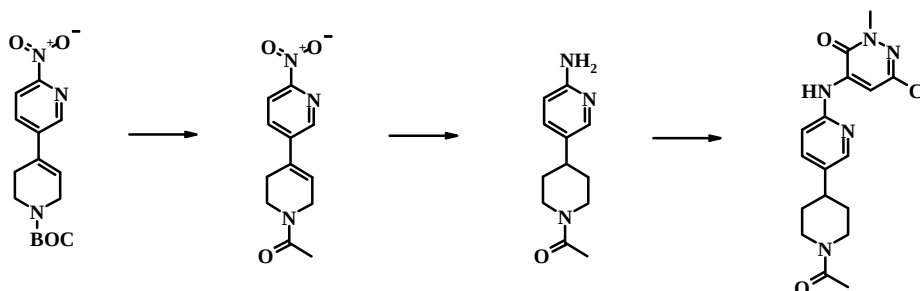


En un matraz de fondo redondo de 10 ml de capacidad se introduce la 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-6-oxo-5-(5-(piperidin-4-il)piridin-2-ilamino)-1,6-di-hidropiridazin-3-il)fenil)ftalazin-1(2H)-ona (35,03 mg, 57,5 μ moles, 1,00 equiv.) y el DCM (3 ml) y se enfrían a 0°C. Se les añaden la DIPEA (8,91 mg, 12,0 μ l, 68,9 μ moles, 1,2 equiv.) y el cloruro de metanosulfonilo (6,58 mg, 4,48 μ l, 57,5 μ moles, 1 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante de 0°C a temperatura ambiente durante 1 h. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (4 g de gel de sílice, MeOH del 0 al 5% en EtOAc al 50% en hexano), obteniéndose un sólido blanco (16 mg, 45%). (M+H)⁺ = 688,4 m/e. RMN-H¹ (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 8,56 (s, 1H), 8,48 (ancha s, 1H), 8,29 (ancha s, 1H), 8,20 (ancha s, 1H), 7,42 - 7,70 (m, 6H), 7,04 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,42 (ancha s, 2H), 4,11 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,95 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,74 - 2,81 (m, 2H), 2,62 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,77 - 1,99 (m, 4H), 1,42 (s, 9H).

Obtención del compuesto I-63

Paso 1.

Obtención de la 4-(5-(1-acetilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona.



En un matraz de fondo redondo y 50 ml de capacidad se introducen el 4-(6-nitropiridin-3-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de tert-butilo (250 mg, 819 μ moles, 1,00 equiv.) y el DCM (2,5 ml), formándose una solución ligeramente amarilla. Se le añade el TFA (5 ml) y se agita la mezcla reaccionante resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Hasta que la reacción finalice según el análisis LC-EM. Se concentra la mezcla reaccionante en bruto con vacío, se disuelve el residuo resultante en DCM y se enfría a 0°C. Se le añaden por goteo la TEA (228 μ l, 1,64 mmoles, 2,00 equiv.) y el cloruro de acetilo (58 μ l, 819 μ moles, 1,00 equiv.). Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente. Se separa la mezcla reaccionante después de media hora por extracción con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua y una solución saturada de NH₄Cl, se seca con Na₂SO₄ y se concentra a sequedad, obteniéndose un producto en bruto (187 mg) en forma de sólido blanco mate. (M+H)⁺ = 247,9 m/e.

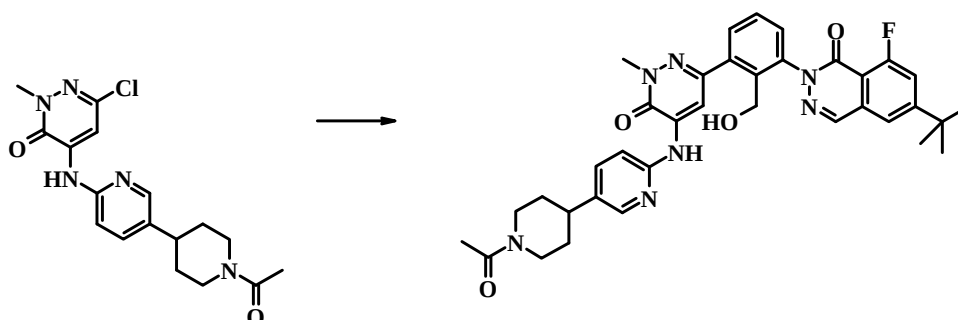
Se disuelve este producto en metanol (15 ml) y se somete a hidrogenación con una presión de 50 psi con Pd al 10% sobre C (87,2 mg, 819 μ moles) durante una noche. Se filtra el catalizador y se concentra el líquido filtrado resultante con vacío y se emplea en la reacción siguiente sin más purificación.

Se desgasifica con vacío una solución de la 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (201 mg, 901 μ moles), la 1-(4-(6-aminopiridin-3-il)piperidin-1-il)etanona (180 mg, 819 μ moles), el Xantphos (35,5 mg, 61,4 μ moles) y el carbonato de cesio (801 mg, 2,46 mmoles) en dioxano seco (6 ml) y se somete a una atmósfera de argón. A esta mezcla se le añade el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (8,48 mg, 8,19 μ moles) y se repite el ciclo de desgasificación con vacío. Se calienta el material con agitación vigorosa a 90°C (baño de aceite) durante una noche. Se enfría el matraz a temperatura ambiente y se filtra su contenido a través de un cartucho de Celite, enjuagando bien con dioxano. Se reúnen los líquidos filtrados y sus lavados, se concentran y se tritura el residuo resultante con una mezcla 1:1 de éter/acetato de etilo. Se obtiene el producto deseado en forma de polvo blanco mate (66 mg, 22%). (M+H)⁺ = 362, 364 m/e

Ejemplo 63

Paso 2.

Obtención de la 2-(3-(5-(5-(1-acetilpiperidin-4-il)-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-2-(hidroximetil)fenil)-6-tert-butil-8-fluorftalazin-1(2H)-ona.

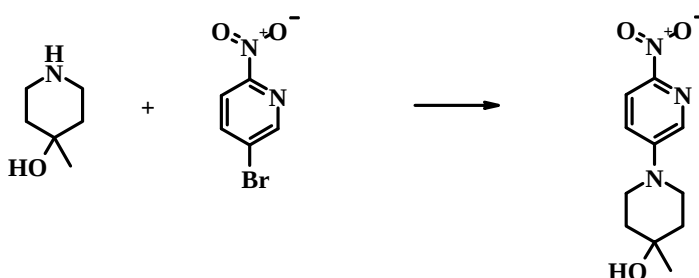


Se lleva a cabo esta reacción con condiciones similares a las descritas anteriormente en el paso 7 de la obtención del ejemplo 6. Se desgasifica con nitrógeno durante 10 minutos una solución de la 4-(5-(1-acetilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (66 mg, 182 μ moles), el acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-bencilo (90,2 mg, 182 μ moles), el xPhos (8,7 mg, 18,2 μ moles) y el fosfato potásico (96,8 mg, 456 μ moles) en 10 ml de dioxano/agua (9:1) y se le añade el bis(dibencilideno-acetona)paladio (0) (5,24 mg, 9,12 μ moles). Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante 2 h. Después de la separación, se purifica el producto por HPLC preparativa a través de gel de sílice, empleando un gradiente de metanol del 0 al 5% en acetato de etilo. Se obtiene una mezcla 1:1 del compuesto deseado y el acetato de 2-(5-(1-acetilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-6-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)bencilo. Se disuelve la mezcla resultante en metanol (4 ml) y se le añade NaOH 2 N (468 μ l). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 56 h. Se elimina el metanol por evaporación, se acidifica la solución resultante con HCl 1 N y se extrae con EtOAc. Se lava el extracto orgánico con agua, se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo en bruto por cromatografía de columna flash (4 g de gel de sílice, MeOH del 0 al 50% en EtOAc al 50% en hexano), obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco (61 mg, 26,2 %). (M+H)⁺ = 652,5, 653,7 m/e. RMN-H¹ (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 8,57 (s, 1H), 8,41 (ancha s, 1H), 8,28 (ancha s, 1H), 8,19 (ancha s, 1H), 7,40 - 7,71 (m, 6H), 6,99 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,41 (ancha s, 2H), 4,11 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,85 - 3,99 (m, 3H), 3,18 (t, J = 12,7 Hz, 1H), 2,52 - 2,83 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,89 (t, J = 12,7 Hz, 2H), 1,60 (ancha s, 2H), 1,38 - 1,46 (m, 9H).

Obtención del compuesto I-64

Paso 1.

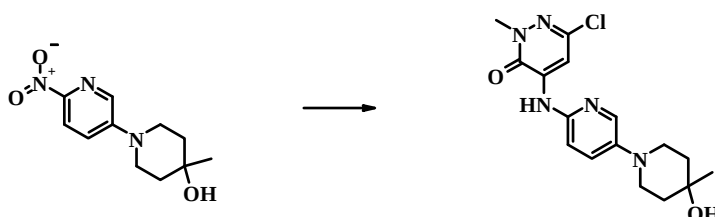
25 Obtención del 4-metil-1-(6-nitropiridin-3-il)piperidin-4-ol



Se calienta a 120°C durante 18 h el 4-metilpiperidin-4-ol (2,72 g, 23,6 mmoles), la 5-bromo-2-nitropiridina (3,2 g, 15,8 mmoles) y el yoduro de tetrabutilamonio (72 mg, 195 µmoles) en DMSO (20 ml). Después de enfriar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente se diluye con EtOAc y se lava con agua (3x 20 ml). Se concentra la fase orgánica y se tritura con éter, obteniéndose el 4-metil-1-(6-nitropiridin-3-il)piperidin-4-ol en forma de sólido amarillo (2,55 g, 68,2%). (M+H)+ = 327,9 m/e.

Paso 2.

35 Obtención de la 6-cloro-4-(5-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)piridin-2-ilamino)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona.



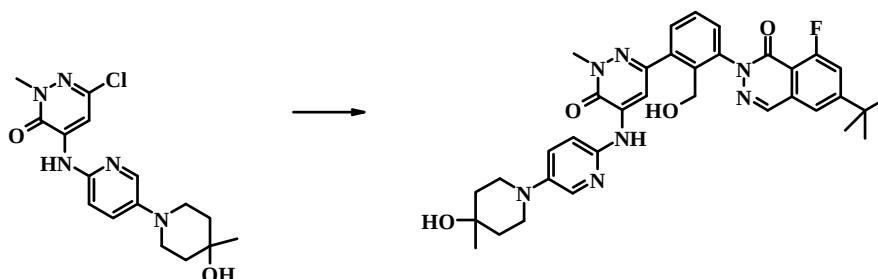
Se hidrogena una solución del 4-metil-1-(6-nitro-piridin-3-il)piperidin-4-ol (807 mg, 3,67 mmoles) en metanol (15 ml) con una presión de 50 psi con Pd al 10% sobre C (117 mg, 110 μ moles) durante una noche. Se filtra el catalizador y se concentra el líquido filtrado resultante con vacío, obteniéndose el 1-(6-aminopiridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-ol. Se emplea el producto en la siguiente reacción sin más purificación.

Se desgasifica con vacío una solución de la 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (902 mg, 4,04 mmoles), el 1-(6-aminopiridin-3-il)-4-metilpiperidin-4-ol (761 mg, 3,67 mmoles), el xantphos (159 mg, 275 μ moles) y el carbonato de cesio (3,59 g, 11 mmoles) en dioxano seco (10 ml) y se somete a una atmósfera de argón. A esta mezcla se le añade el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (38 mg, 36,7 μ moles) y se repite el ciclo de desgasificación con vacío. Se calienta el material con agitación vigorosa a 90°C (baño de aceite) durante una noche. Se enfría el matraz a temperatura ambiente, se filtra su contenido a través de un cartucho de Celite, se enjuagan bien con dioxano y se concentran. Se purifica el producto por HPLC preparativa a través de gel de sílice, empleando un gradiente de acetato de etilo del 5 al 70% en hexano. Se obtiene el producto deseado en forma de sólido ligeramente amarillo (807 mg, 62,9%). (M+H)⁺ = 350, 352 m/e.

Ejemplo 64

Paso 3.

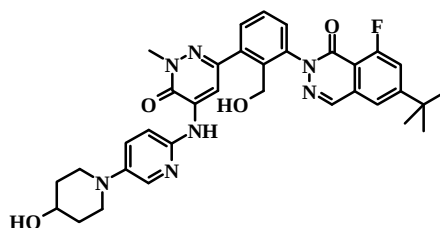
Obtención de la 6-tert-butil-8-fluor-2-(3-(5-(5-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-2-(hidroximetil)-fenil)-ftalazin-1(2H)-ona.



Se lleva a cabo esta reacción con condiciones similares a las descritas anteriormente en el paso 7 de la obtención del ejemplo 6. Se desgasifica con nitrógeno durante 10 minutos una solución de la 6-cloro-4-(5-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-ilamino)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (150 mg, 429 μ moles), el acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo (212 mg, 429 μ moles), el xPhos (20,4 mg, 42,9 μ moles) y el fosfato potásico (228 mg, 1,07 mmoles) en 10 ml de dioxano/agua (9:1) y se le añade el bis(dibencilidenoacetona)paladio (0) (12,3 mg, 21,4 μ moles). Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante 2 h. Después de la separación, se purifica el producto por HPLC preparativa a través de gel de sílice, empleando un gradiente de metanol del 0 al 5% en acetato de etilo. Se obtiene una mezcla 1:1 del compuesto deseado y el acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-6-(5-(5-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)bencilo. Se disuelve la mezcla reaccionante en metanol (4 ml) y se le añade NaOH 2 N (600 μ l). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h. Se elimina el metanol por evaporación, se acidifica la solución resultante con HCl 1 N y se extrae con DCM. Se seca el extracto orgánico resultante con Na₂SO₄, se filtra y se concentra con vacío. Se tritura el sólido amarillo resultante con éter, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido amarillo (40 mg, 45,8 %). (M+H)⁺ = 640,4 m/e. RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm = 1,14 - 1,24 (m, 3 H) 1,31 - 1,48 (m, 12 H) 1,64 (ancha s, 2 H) 2,35 - 2,68 (m, 2 H) 3,31 (ancha s, 2 H) 3,52 - 3,62 (m, 1 H) 4,41 (d, J = 11,29 Hz, 2 H) 7,33 - 7,60 (m, 7 H) 7,75 (d, J = 13,30 Hz, 1 H) 7,87 (s, 1 H) 8,44 (ancha s, 1 H) 8,52 (ancha s, 1 H).

Obtención del compuesto I-65

Ejemplo 65



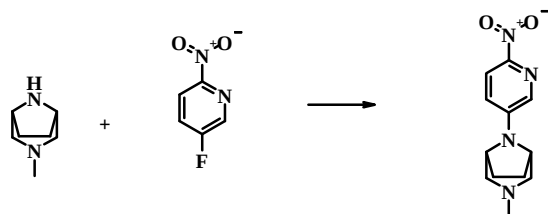
Por la síntesis con un procedimiento similar al del ejemplo 64, salvo la sustitución del 4-metilpiperidin-4-ol por el piperidin-4-ol en el paso 1, se obtiene la 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-(hidroximetil)-3-(5-(5-(4-hidroxi-piperidin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)fenil)ftalazin-1(2H)-ona en forma de sólido amarillo (65 mg, 38,7 %). (M+H)⁺ = 626,4 m/e. RMN-H¹ (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,41 (s, 9 H) 1,64 - 1,77 (m, 2 H) 1,96 - 2,07 (m, 2 H) 2,91 (t, J = 9,77 Hz, 2 H) 3,39 - 3,53 (m, 2 H) 3,80 - 3,91 (m, 3 H) 3,97 - 4,04 (m, 1 H) 4,40 (d, J = 6,64 Hz, 2 H)

6,89 (d, J = 8,98 Hz, 1 H) 7,28 (ancha s, 1 H) 7,42 - 7,59 (m, 3 H) 7,62 - 7,67 (m, 1H) 8,03 (ancha s, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,27 (d, J = 2,34 Hz, 1 H) 8,45 (s, 1 H).

Obtención del compuesto I-66

5 Paso 1.

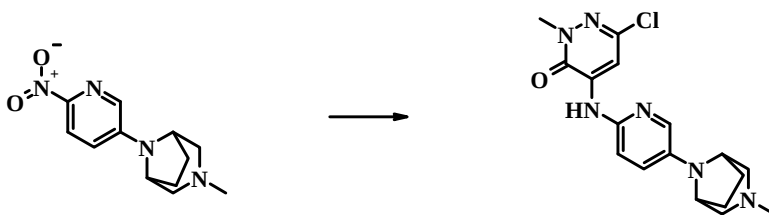
Obtención del (1R,5S)-3-metil-8-(6-nitropiridin-3-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano.



10 Se calienta a 80°C durante 2 h una solución del diclorhidrato del (1R,5S)-3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano (981 mg, 4,93 mmoles), la 5-fluor-2-nitropiridina (100 mg, 4,93 mmoles) y la trietilamina (4,99 g, 49,3 mmoles) en DMSO (8 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluye la mezcla reaccionante con EtOAc y se lava con una solución saturada de cloruro amónico y agua. Se concentra la fase orgánica y se tritura con éter, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido amarillo (1 g, 81,8%).

15 Paso 2.

Obtención de la 6-cloro-2-metil-4-(5-((1R,5S)-3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)piridin-2-ilamino)-piridazin-3(2H)-ona.



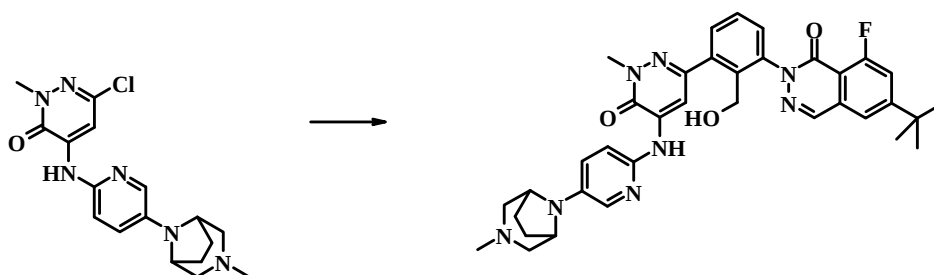
20 Se lleva a cabo esta reacción con condiciones similares a las descritas anteriormente en la obtención de la 6-cloro-4-(5-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-ilamino)-2-metil-piridazin-3(2H)-ona. Se hidrogena el (1R,5S)-3-metil-8-(6-nitropiridin-3-il)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octano (500 mg, 2,01 mmoles) en metanol (15 ml) con una presión de 50 psi con Pd al 10% sobre C (42,9 mg, 40,3 µmoles) durante una noche. Se filtra el catalizador y se concentra el líquido filtrado resultante con vacío, obteniéndose la 5-(3-metil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]octan-8-il)piridina-2-amina. Se emplea el producto en la siguiente reacción sin más purificación.

25 Se desgasifica con vacío una solución de la 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (492 mg, 2,20 mmoles), la 5-(3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)piridina-2-amina (437 mg, 2,0 mmoles), el Xantphos (86,8 mg, 150 µmoles) y el carbonato de cesio (1,95 g, 6,00 mmoles) en dioxano seco (10 ml) y se somete a una atmósfera de argón. A esta mezcla se le añade el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (31,1 mg, 30 µmoles) y se repite el ciclo de desgasificación con vacío. Se calienta la mezcla reaccionante con agitación vigorosa a 90°C (baño de aceite) durante una noche. Se enfría el matraz a temperatura ambiente y se filtra su contenido a través de un cartucho de Celite, enjuagando bien con dioxano. Se reúnen los líquidos filtrados y sus lavados y se concentran. Se tritura el residuo en bruto resultante con éter, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido ligeramente amarillo (345 mg, 47,8%). (M+H)+ = 361,0, 363 m/e.

Ejemplo 66

Paso 3.

40 Obtención de la 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-((1R,5S)-3-metil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona.



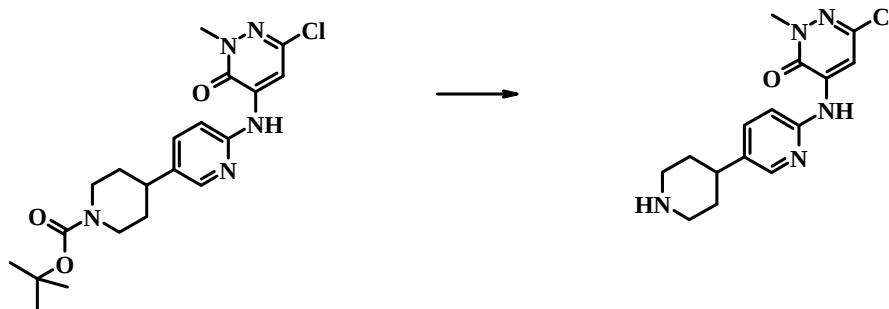
Se lleva a cabo esta reacción con condiciones similares a las descritas anteriormente en el paso 7 de la obtención del ejemplo 6. Se desgasifica con nitrógeno durante 10 minutos una solución de la 6-cloro-2-metil-4-(5-((1R,5S)-3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)piridin-2-ilamino)-piridazin-3(2H)-ona (150 mg, 416 μ moles), el acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetra-metil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo (206 mg, 416 μ moles), el xPhos (19,8 mg, 41,6 μ moles) y el fosfato potásico (221 mg, 1,04 mmoles) en 10 ml de una mezcla 9:1 de dioxano/agua y se le añade el bis(dibencilidenoacetona)paladio (0) (12,0 mg, 20,8 μ moles). Se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante 2 h. Después de la separación, se purifica el producto por HPLC preparativa a través de gel de sílice, empleando un gradiente de metanol del 10 al 20% en diclorometano, obteniéndose el acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-6-(1-metil-5-(5-(3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)bencilo en forma de sólido ligeramente amarillo (69 mg, 24%). (M+H)⁺ = 693, 694 m/e.

Se disuelve el acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-6-(1-metil-5-(5-(3-metil-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)bencilo (55 mg, 79 μ moles) en MeOH (3 ml) y se le añade NaOH 2 N (794 μ l). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 h. Se extrae la mezcla reaccionante en bruto con DCM. Se seca el extracto orgánico resultante con Na₂SO₄, se filtra y se concentra con vacío. Se tritura con éter, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido amarillo (10,3 mg, 20%). (M+H)⁺ = 651,5, 652,6 m/e. RMN-H¹ (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,41 (s, 9 H) 1,59 (d, J = 11,72 Hz, 1 H) 1,93 - 2,07 (m, 2 H) 2,16 - 2,35 (m, 2 H) 3,88 (s, 3H) 3,95 - 4,04 (m, 1 H) 4,09 - 4,20 (m, 2 H) 4,40 (d, J = 7,03 Hz, 2 H) 5,17 - 5,40 (m, 3 H) 6,90 (d, J = 8,98 Hz, 1 H) 7,12 (dd, J = 8,98, 2,73 Hz, 2 H) 7,41 - 7,59 (m, 10 H) 7,65 (d, J = 7,81 Hz, 2 H) 7,91 (d, J = 2,73 Hz, 2 H) 8,12 (s, 2 H) 8,25 - 8,31 (m, 2 H) 8,40 (s, 2 H).

Obtención del compuesto I-67

Paso 1.

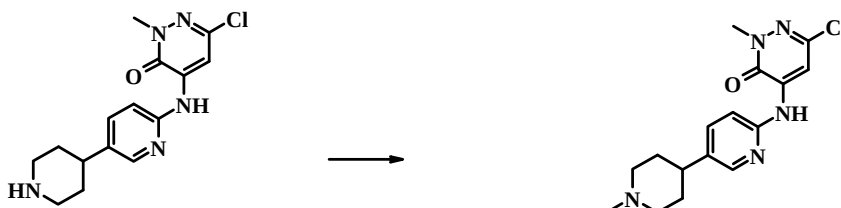
Obtención de la 6-cloro-4-(1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-ilamino)-2-metil-2H-piridazin-3-ona.



Se disuelve el 4-(6-(6-cloro-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino)piridin-3-il)piperidina-1-carboxilato de tert-butilo, que se obtiene del modo descrito en el ejemplo 29, pasos 1-3 (1,8 g, 4,3 mmoles), en 15 ml de DCM y se trata con 7,5 ml de TFA. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentra la mezcla reaccionante en bruto con vacío. Se diluye el residuo resultante con DCM y una solución saturada de NaHCO₃ y se extrae con DCM. Se secan los extractos con Na₂SO₄ y se concentran con vacío, obteniéndose 620 mg del producto deseado que se emplea tal cual en el paso siguiente.

Paso 2.

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

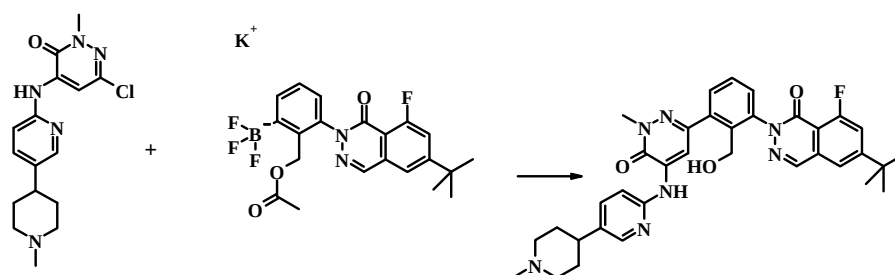


En un matraz de fondo redondo y 25 ml de capacidad se introducen la 6-cloro-2-metil-4-(5-(piperidin-4-il)piridin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona (620 mg, 1,94 mmoles, 1,00 equiv.), el formaldehído (1,57 g, 1,44 ml, 19,4 mmoles, 10 equiv.) y el THF, formándose una solución ligeramente amarilla. Se le añade ácido acético (116 mg, 111 μ l, 1,94 mmoles, 1,00 equiv.). Se enfía la mezcla reaccionante a 0°C. Se le añade el triacetoxiborhidruro sódico (616 mg, 2,91 mmoles, 1,5 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 h. El análisis LC-EM indica que la reacción es completa. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua. Se le añade una solución saturada de NaHCO₃ basificarla y se extrae la mezcla resultante con EtOAc. Se reúnen los extractos, se lavan con agua, se secan con Na₂SO₄ y se concentran con vacío. Se tritura el sólido resultante con éter, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco mate (580 mg). (M+H)⁺ = 334 m/e. Se reúne con los lotes previos, obteniéndose 1,06 g de la 6-cloro-2-metil-4-(1'-metil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-ilamino)-2H-piridazin-3-ona, que se emplea tal cual en la siguiente reacción.

Ejemplo 67

Paso 3.

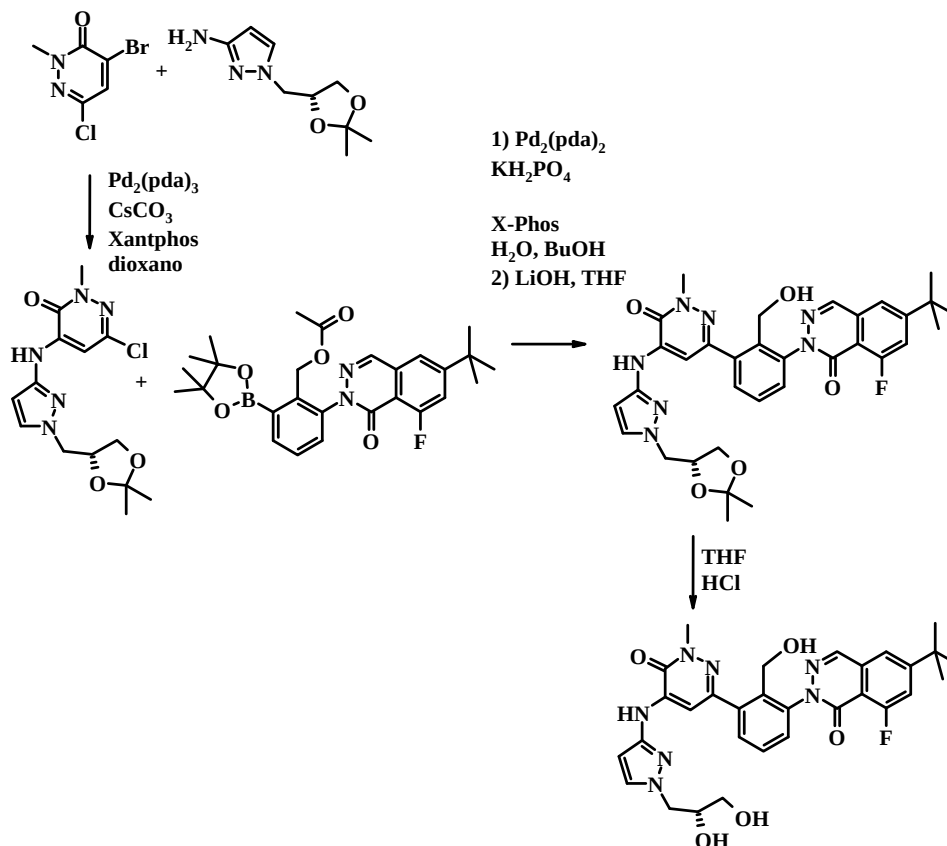
Obtención de la 6-tert-butil-8-fluor-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(1'-metil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bi-piridinil-6-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil}-2H-ftalazin-1-ona.



Se desgasifica con nitrógeno durante 10 minutos una mezcla de la 6-cloro-2-metil-4-(5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona (1,06 g, 3,18 mmoles), el (2-(acetoximetil)-3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)fenil)trifluorborato potásico (1,51 g, 3,18 mmoles), el xPhos (227 mg, 476 μ moles), el fosfato potásico (1,48 g, 6,99 mmoles) y 60 ml de butanol/agua (5:1) y se le añade el bis(dibencilidenoacetona)paladio (0) (137 mg, 238 μ moles). Se calienta la mezcla reaccionante a 110°C durante 3 h. Se extrae la mezcla reaccionante en bruto con DCM, se lava con agua, se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra, formándose un sólido a raíz de la concentración. Se tritura este sólido con éter, obteniéndose 1,67 g del producto en bruto. Se reúne con 300 mg del material en bruto de un lote previo y se purifica por cromatografía a través de gel de sílice, obteniéndose el acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-6-(1-metil-5-(5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)bencilo (1,6 g) en forma de sólido blanco.

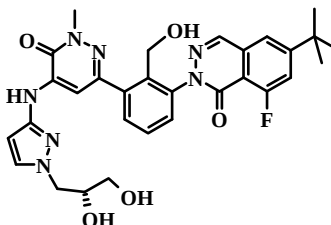
Se disuelve el acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-6-(1-metil-5-(5-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)bencilo (1,6 g) en 20 ml de THF. A la solución reaccionante se le añaden 12 ml de NaOH 2 N. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. La reacción no es completa. Se le añaden 10 equiv. más de NaOH 2 N y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 horas más. Se le añade THF hasta que la mezcla reaccionante sea homogénea y se calienta la mezcla reaccionante a 40°C durante 30 min. Se deja enfriar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante una noche. Según indica el análisis LC-EM la reacción ha finalizado. Se concentra la mezcla reaccionante a un volumen reducido para eliminar la mayor parte del THF. Se forma un sólido que se recoge por filtración. Se disuelve de nuevo el sólido en DCM, se filtra a través de un lecho de Celite, se lava con agua, se seca con Na₂SO₄, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco (1,27 g). (M+H)⁺ = 624 m/e. RMN-H¹ (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,45 (s, 9 H) 1,80 - 1,92 (m, 5 H) 2,31 - 2,58 (m, 3 H) 3,03 (d, J = 8,28 Hz, 1 H) 3,92 (s y multiplete solapado, 4 H) 4,45 (d, J = 6,53 Hz, 2 H) 6,93 (d, J = 8,28 Hz, 1 H) 7,45 - 7,63 (m, 5 H) 7,65 - 7,71 (m, 1 H) 8,22 - 8,32 (m, 3 H) 8,61 (s, 1 H).

Obtención del compuesto I-68



Ejemplo 68

Obtención de la 6-tert-butil-2-(3-{5-[1-((R)-2,3-di-hidroxi-propil)-1H-pirazol-3-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridazin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona.



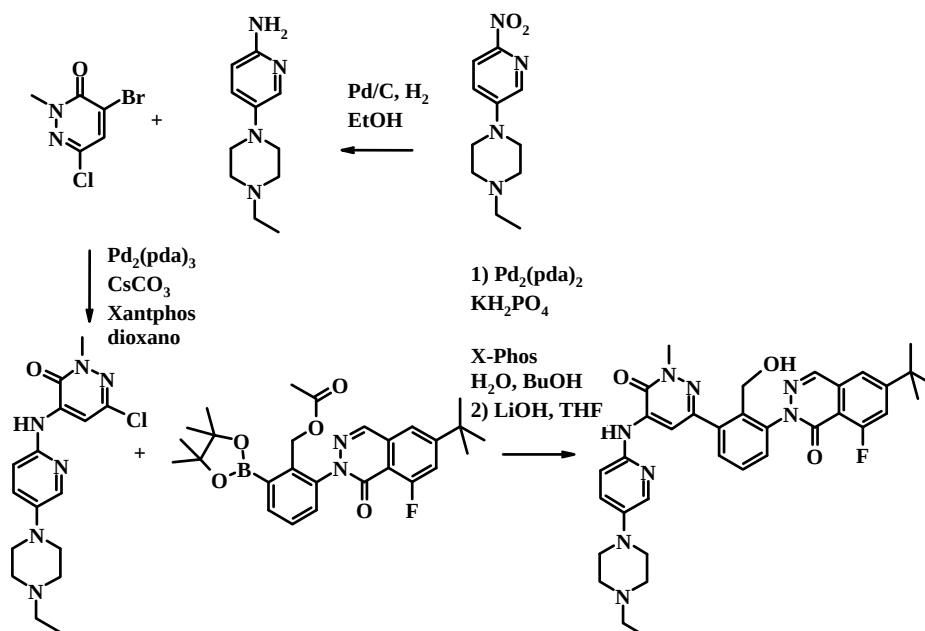
Se hace burbujear argón a través de una solución de la (R)-1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1H-pirazol-3-amina (obtenida del modo descrito en WO 2009/127546(A1), ejemplo 49, 177 mg, 0,90 mmoles), la 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (200 mg, 0,90 mmoles), el carbonato de cesio (1,02 g, 3,13 mmoles) y el 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (77,7 mg, 0,134 mmoles) en dioxano (10 ml), se le añade el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (61,5 mg, 0,07 mmoles) y se calienta la solución resultante a 90°C durante 18 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se diluye con diclorometano y agua. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas y se secan con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla resultante y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (24 g de gel de sílice, metanol del 0 al 10% en diclorometano), obteniéndose la (R)-6-cloro-4-((1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1H-pirazol-3-ilamino)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (249 mg, 82%) en forma de sólido amarillo.

Se hace burbujear argón a través de una solución del acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo (247 mg, 0,50 mmoles), la 6-cloro-2-metil-4-(5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-2H-piridazin-3-ona (100 mg, 0,29 mmoles), el fosfato potásico (156 mg, 0,74 mmoles) y la dicitclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)-fosfina (14,0 mg, 0,03 mmoles) en butanol (4 ml) y agua (1 ml), se le añade el (bis[dibencilidenoacetona]dipaladio) (8,46 mg, 0,01 mmoles) y se calienta la solución resultante a 100°C durante 2 h. Se enfría la mezcla resultante, se vierte sobre una solución saturada de cloruro amónico y se extrae con cloruro de metileno (2 X 100 ml). Se separan las fases y se seca la fase orgánica con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla y se concentra con vacío. Se disuelve el residuo en dioxano (10 ml), se trata con una solución de hidróxido de litio (1 ml, 2,0 M) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se vierte la

mezcla resultante sobre una solución saturada de cloruro amónico y se extrae con cloruro de metileno (2 X 150 ml). Se separan las fases y se seca la fase orgánica con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (40 g de gel de sílice, metanol del 2 al 10% en diclorometano), obteniéndose el acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-6-[1-metil-5-(5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetrahidropirazolo-[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-bencilo (138 mg, 72%) en forma de sólido ligeramente amarillo.

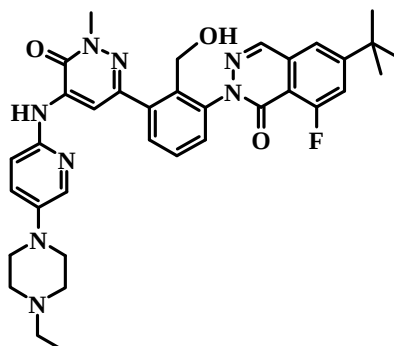
A una solución de la (R)-6-tert-butil-2-(3-(5-(1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil)-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-2-(hidroximetil)-fenil)-8-fluorftalazin-1(2H)-ona (135 mg, 0,21 mmoles) en tetrahidrofurano (4 ml) se le añade una solución de ácido clorhídrico (1,0 N, 4 ml) y se agita la solución resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se vierte la mezcla resultante sobre una solución acuosa saturada de cloruro amónico y se extrae con diclorometano (2 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se secan con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla, se concentra y se cristaliza el residuo en diclorometano y acetato de isopropilo. Se lavan los cristales con éter y se secan, obteniéndose la 6-tert-butil-2-(3-(5-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-2-hidroximetil-fenil)-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona (52 mg, 41%) en forma de sólido ligeramente amarillo; p.f. = 245-250°C; RMN- ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 1,38 (s, 9 H) 3,67 - 4,24 (m, 6 H) 4,27 - 5,06 (m, 5 H) 6,19 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,18 - 7,96 (m, 7 H) 8,51 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 9,23 (s, 1 H).

Obtención del compuesto I-69



Ejemplo 69

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



A una solución de la 1-etil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina (500 mg, 2,12 mmoles) en etanol (20 ml) se le añade Pd al 10% sobre C (113 mg, 0,11 mmoles) y se agita la mezcla resultante con presión de hidrógeno durante 18 h. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite, se lava con etanol y se concentra, obteniéndose la N-[(E)-2-(4-etil-piperazin-1-il)-penta-2,4-dien-(Z)-ilideno]-metanodiamina (377 mg, 86%) en forma de sólido gris.

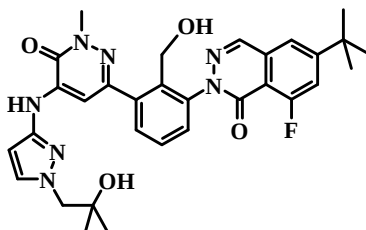
Se hace burbujear argón a través de una solución de la 5-(4-etilpiperazin-1-il)piridina-2-amina (185 mg, 0,90 mmoles), la 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (200 mg, 0,90 mmoles), el carbonato de cesio (1,02 g, 3,13 mmoles) y el 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (77,7 mg, 0,13 mmoles) en dioxano (10 ml), se le añade el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (61,5 mg, 0,07 mmoles) y se calienta la solución resultante a 90°C durante 18 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se diluye con diclorometano y agua. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con diclorometano (2 x 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas y se secan con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla resultante y se concentra con vacío. Se tritura el residuo con metanol y diclorometano, se filtra, se lava con éter y se seca, obteniéndose la 6-cloro-4-[5-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-2-metil-2H-piridazin-3-ona (138 mg, 44%) en forma de sólido amarillo.

Se hace burbujear argón a través de una solución del acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo (241 mg, 0,49 mmoles), la 6-cloro-4-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (100 mg, 0,29 mmoles), el fosfato potásico (152 mg, 0,72 mmoles) y la dicitclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (13,7 mg, 0,03 mmoles) en butanol (4 ml) y agua (1 ml), se le añade el bis[dibencilidenoacetona]dipaladio (8,24 mg, 0,01 mmoles) y se calienta la solución resultante a 100°C durante 2 h. Se enfría la mezcla resultante, se vierte sobre una solución saturada de cloruro amónico y se extrae con cloruro de metileno (2 X 100 ml). Se separan las fases y se seca la fase orgánica con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla y se concentra con vacío. Se disuelve el residuo en dioxano (10 ml), se trata con una solución de hidróxido de litio (0,5 ml, 2,0 M) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se vierte la mezcla resultante sobre una solución saturada de cloruro amónico y se extrae con cloruro de metileno (2 X 50 ml). Se separan las fases y se seca la fase orgánica con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (24 g de gel de sílice, metanol del 1 al 14% en diclorometano) y se cristaliza de nuevo en diclorometano y acetato de isopropilo, obteniéndose la 6-tert-butil-2-(3-[5-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-2-hidroxi-metil-fenil)-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona (47 mg, 26%) en forma de sólido ligeramente amarillo: p.f. = 245-247°C; RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm = 1,02 (t, J = 7,18 Hz, 4 H) 1,38 (s, 10 H) 2,13 - 2,42 (m, 2 H) 3,09 (ancha s, 5 H) 3,77 (s, 3 H) 4,16 - 4,72 (m, 3 H) 7,20 - 8,10 (m, 9 H) 8,28 - 8,64 (m, 2 H) 9,23 (s, 1 H).

Obtención del compuesto I-70

Ejemplo 70

Obtención de la 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroxi-metil-3-[5-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil)-2H-ftalazin-1-ona.



Se hace burbujear argón a través de una solución del 1-(3-amino-1H-pirazol-1-il)-2-metilpropan-2-ol (obtenida del modo descrito en US 7,935,699 B2, ejemplo 74, 139 mg, 0,90 mmoles), la 4-bromo-6-cloro-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (200 mg, 0,90 mmoles), el carbonato de cesio (1,02 g, 3,13 mmoles) y el 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (77,7 mg, 0,13 mmoles) en dioxano (10 ml), se le añade el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (61,5 mg, 0,07 mmoles) y se calienta la solución resultante a 90°C durante 18 h. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se diluye con diclorometano y agua. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas y se secan con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla resultante y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (24 g de gel de sílice, metanol del 0 al 10% en diclorometano), obteniéndose la 6-cloro-4-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-ilamino]-2-metil-2H-piridazin-3-ona (156 mg, 59%) en forma de sólido ligeramente amarillo.

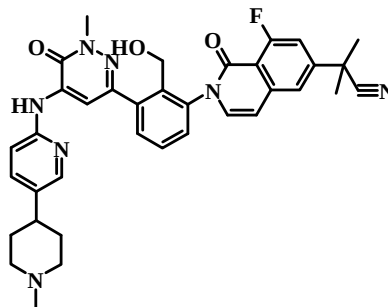
Se hace burbujear argón a través de una solución del acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo (282 mg, 0,57 mmoles), la 6-cloro-4-(1-(2-hidroxi-2-metilpropil)-1H-pirazol-3-ilamino)-2-metilpiridazin-3(2H)-ona (100 mg, 0,34 mmoles), el fosfato potásico (178 mg, 0,84 mmoles) y la dicitclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (16,0 mg, 0,03 mmoles) en butanol (4 ml) y agua (1 ml), se le añade el bis[dibencilidenoacetona]dipaladio (9,66 mg, 0,02 mmoles) y se calienta la solución resultante a 100°C durante 2 h. Se enfría la mezcla resultante, se vierte sobre una solución saturada de cloruro amónico y se extrae con cloruro de metileno (2 X 100 ml). Se separan las fases y se seca la fase orgánica con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla y se concentra con vacío. Se disuelve el residuo en dioxano (10 ml), se trata con una solución de hidróxido de litio (0,5 ml, 2,0 M) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se vierte la mezcla resultante sobre una solución saturada de cloruro amónico y se extrae con cloruro de metileno (2 X 150 ml). Se separan las fases y se seca la fase orgánica con sulfato magnésico. Se filtra la mezcla y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (24 g de gel de sílice, metanol del 1 al 10% en diclorometano), obteniéndose la 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroxi-metil-3-[5-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-ilamino]-1-metil-6-oxo-

1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil)-2H-ftalazin-1-ona (119 mg, 60%) en forma de sólido blanco; p.f. = 165-170°C; RMN- ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 0,91 - 1,13 (m, 6 H) 1,38 (s, 8 H) 3,16 - 3,36 (m, 2 H) 3,91 (s, 2 H) 4,35 - 4,65 (m, 4 H) 6,20 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 7,28 - 7,64 (m, 4 H) 7,75 (d, J = 13,22 Hz, 1 H) 7,82 - 7,99 (m, 2 H) 8,51 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 9,24 (s, 1 H).

5

Obtención del compuesto I-71

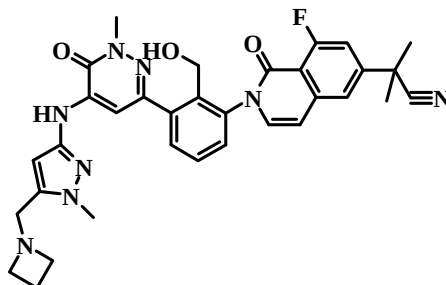
Ejemplo 71 de referencia



Se obtiene el 2-(8-fluor-2-{2-hidroxitometil-3-[1-metil-5-(1'-metil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil)-1-oxo-2-metil-propionitrilo aplicando el procedimiento general descrito para el compuesto I-15, pero sustituyendo la 6-cloro-2-metil-4-(5-morfolina-4-carbonil)-piridina-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona por la 6-cloro-2-metil-4-(1'-metil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bi-piridinil-6-ilamino)-2H-piridazin-3-ona en el paso 11, obteniéndose 106 mg del producto final en forma de polvo ligeramente amarillo. (M+H) $^+$ = 634 m/e, RMN- ^1H (300 MHz, cloroformo- d) δ ppm = 1,81 (s, 6 H) 1,82 - 1,90 (m, 4 H) 2,02 - 2,22 (m, 2 H) 2,36 (s, 3 H) 2,41 - 2,60 (m, 1 H) 2,91 - 3,12 (m, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 3,96 - 4,09 (m, 1 H) 4,23 - 4,49 (m, 2 H) 6,61 (dd, J = 7,55, 1,89 Hz, 1 H) 6,91 (d, J = 8,31 Hz, 1 H) 7,21 (dd, J = 12,09, 1,89 Hz, 1 H) 7,35 (d, J = 7,55 Hz, 1 H) 7,42 (dd, J = 7,74, 1,32 Hz, 1 H) 7,50 - 7,55 (m, 2 H) 7,59 (t, J = 7,74 Hz, 1 H) 7,67 (dd, J = 7,93, 1,51 Hz, 1 H) 8,23 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 8,62 (s, 1 H).

Obtención del compuesto I-72

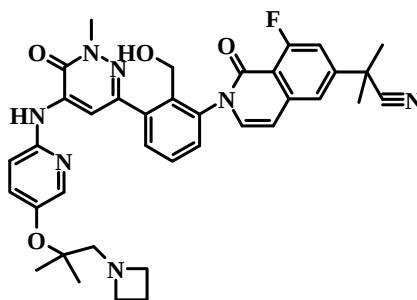
Ejemplo 72 de referencia



Se obtiene el 2-(2-{3-[5-(5-azetidin-1-ilmetil-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-2-hidroxitometil-fenil}-8-fluor-1-oxo-1,2-dihidro-iso-quinolin-6-il)-2-metil-propionitrilo aplicando el procedimiento general descrito para el compuesto I-15, pero sustituyendo la 6-cloro-2-metil-4-(5-morfolina-4-carbonil)piridina-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona por la 4-(5-azetidin-1-ilmetil-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-cloro-2-metil-2H-piridazin-3-ona en el paso 11, obteniéndose 471 mg del producto final en forma de polvo blanco mate. (M+H) $^+$ = 609 m/e, RMN- ^1H (300 MHz, cloroformo- d) δ ppm = 1,81 (s, 6 H) 2,12 (quin, J = 7,20 Hz, 2H) 3,27 (t, J = 7,0 Hz, 4 H) 3,55 (s, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,88 (s, 3 H) 4,03 - 4,19 (m, 1 H) 4,22 - 4,44 (m, 2 H) 5,94 (s, 1 H) 6,61 (dd, J = 7,36, 2,08 Hz, 1 H) 7,21 (dd, J = 12,09, 1,89 Hz, 1 H) 7,35 (d, J = 7,55 Hz, 1 H) 7,41 (dd, J = 7,74, 1,32 Hz, 1 H) 7,52 (d, J = 1,51 Hz, 1 H) 7,56 (t, J = 7,74 Hz, 1 H) 7,65 (dd, J = 7,55, 1,51 Hz, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 7,91 (s, 1 H).

Obtención del compuesto I-73

Ejemplo 73 de referencia

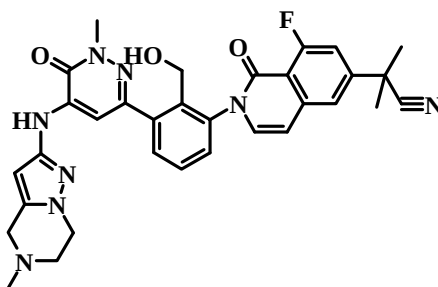


Se obtiene el 2-[2-(3-[5-[5-(2-azetidin-1-yl-1,1-dimetil-etoxi)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-2-hidroximetil-fenil)-8-fluor-1-oxo-1,2-di-hidro-isoquinolin-6-il]-2-metil-propionitrilo aplicando el procedimiento general descrito para el compuesto I-15, pero sustituyendo la 6-cloro-2-metil-4-(5-morfolina-4-carbonil)-piridina-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona por la 4-[5-(2-azetidin-1-il-1,1-dimetil-etoxi)-piridin-2-ilamino]-6-cloro-2-metil-2H-piridazin-3-ona en el paso 11. El producto resultante de la reacción de Suzuki se emplea en el paso restante 12 de la síntesis, obteniéndose 143 mg del producto final en forma de polvo ligeramente amarillo.

(M+H)⁺ = 664 m/e, RMN-H¹ (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,24 (s, 6 H) 1,81 (s, 6 H) 2,12 (quin, J = 6,80 Hz, 2 H) 2,59 (s, 2 H) 3,35 (t, J = 6,99 Hz, 4 H) 3,91 (s, 3 H) 3,95 - 4,06 (m, 1 H) 4,25 - 4,44 (m, 2 H) 6,61 (dd, J = 7,37, 2,08 Hz, 1 H) 6,89 (d, J = 8,69 Hz, 1 H) 7,21 (dd, J = 12,28, 1,70 Hz, 1 H) 7,33 (dd, J = 8,69, 2,64 Hz, 2 H) 7,34 (d, J = 7,18 Hz, 1 H) 7,42 (dd, J = 7,74, 1,32 Hz, 1 H) 7,53 (d, J = 1,89 Hz, 1 H) 7,59 (t, J = 7,74 Hz, 1 H) 7,68 (dd, J = 7,93, 1,51 Hz, 1 H) 8,08 (d, J = 2,64 Hz, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 8,55 (s, 1 H)

Obtención del compuesto I-74

Ejemplo 74 de referencia

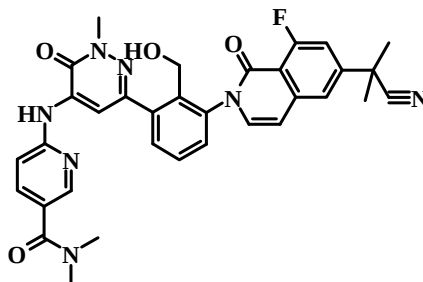


Se obtiene el 2-(8-fluor-2-[2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il-amino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil)-1-oxo-1,2-di-hidro-isoquinolin-6-il)-2-metil-propionitrilo aplicando el procedimiento general descrito para el compuesto I-15, pero sustituyendo la 6-cloro-2-metil-4-(5-morfolina-4-carbonil)-piridina-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona por la 6-cloro-2-metil-4-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-2H-piridazin-3-ona en el paso 11, obteniéndose 29 mg del producto final en forma de polvo ligeramente amarillo.

(M+H)⁺ = 595 m/e, RMN-H¹ (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,80 (s, 6 H) 2,49 (s, 3 H) 2,90 (t, J = 5,70 Hz, 2 H) 3,61 (s, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 4,04 - 4,11 (m, 1 H) 4,10 (t, J = 5,70 Hz, 2 H) 4,24 - 4,42 (m, 2 H) 5,78 (s, 1 H) 6,61 (dd, J = 7,37, 2,08 Hz, 1 H) 7,21 (dd, J = 12,09, 1,89 Hz, 1 H) 7,34 (d, J = 7,55 Hz, 1 H) 7,40 (dd, J = 7,74, 1,32 Hz, 1 H) 7,52 (d, J = 1,89 Hz, 1 H) 7,55 (t, J = 7,93 Hz, 1 H) 7,65 (dd, J = 7,93, 1,51 Hz, 1 H) 7,84 (s, 1 H) 7,98 (s, 1 H).

Obtención del compuesto I-75

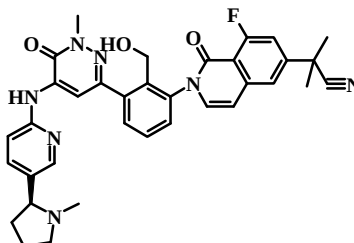
Ejemplo 75 de referencia



Se obtiene la 6-(6-[3-[6-(ciano-dimetil-metil)-8-fluor-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il]-2-hidroximetil-fenil)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino)-N,N-dimetil-nicotinamida aplicando el procedimiento general descrito para el compuesto I-15, pero sustituyendo la 6-cloro-2-metil-4-(5-morfolina-4-carbonil)piridina-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona por la 6-(6-cloro-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino)-N,N-di-metil-nicotinamida en el paso 11, obteniéndose 246 mg del producto final en forma de polvo ligeramente amarillo.

producto final en forma de polvo blanco. $(M+H)^+ = 608$ m/e, RMN- H^1 (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,80 (s, 6 H) 3,11 (s, 6 H) 3,85 - 3,91 (m, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 4,26 - 4,46 (m, 2 H) 6,62 (dd, J = 7,55, 1,89 Hz, 1 H) 6,98 (d, J = 8,69 Hz, 1 H) 7,21 (dd, J = 12,28, 1,70 Hz, 1 H) 7,34 (d, J = 7,55 Hz, 1 H) 7,42 (m, 1 H) 7,53 (d, J = 1,51 Hz, 1 H) 7,60 (t, J = 7,74 Hz, 1 H) 7,65 - 7,72 (m, 1 H) 7,79 (dd, J = 8,69, 2,27 Hz, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 8,47 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 8,71 (s, 1 H).

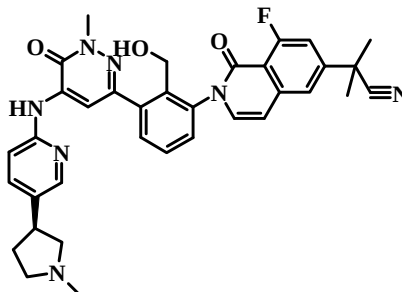
Obtención del compuesto I-76
Ejemplo 76 de referencia



Se obtiene el 2-[8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il}-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-iso-quinolin-6-il]-2-metil-propionitrilo aplicando el procedimiento general descrito para el compuesto I-15, pero sustituyendo la 6-cloro-2-metil-4-(5-morfolina-4-carbonil)piridina-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona por la 6-cloro-2-metil-4-[5-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-piridin-2-ilamino]-2H-piridazin-3-ona en el paso 11, obteniéndose 107 mg del producto final en forma de polvo blanco.

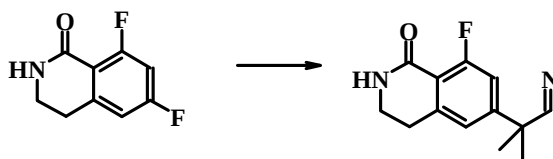
$(M+H)^+ = 620$ m/e, RMN- H^1 (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,65 - 1,79 (m, 1 H), 1,80 (s, 3 H) 1,81 - 2,06 (m, 3 H) 2,17 (d, J = 1,89 Hz, 3 H) 2,23 - 2,37 (m, 2 H) 2,99 - 3,11 (m, 1 H) 3,18 - 3,31 (m, 1 H) 3,91 (s, 3 H) 3,96 - 4,09 (m, 1 H) 4,26 - 4,44 (m, 2 H) 6,61 (dd, J = 7,37, 2,08 Hz, 1 H) 6,95 (d, J = 8,31 Hz, 1 H) 7,21 (dd, J = 12,46, 1,89 Hz, 1 H) 7,35 (d, J = 7,55 Hz, 1 H) 7,42 (dd, J = 7,93, 1,13 Hz, 1 H) 7,52 (d, J = 1,89 Hz, 1 H) 7,58 (t, J = 7,74 Hz, 1 H) 7,65 - 7,73 (m, 2 H) 8,24 - 8,28 (m, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,67 (s, 1 H).

Obtención del compuesto I-77
Ejemplo 77 de referencia



Se obtiene el 2-[8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-((S)-1-metil-pirrolidin-3-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il}-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-iso-quinolin-6-il]-2-metil-propionitrilo aplicando el procedimiento general descrito para el compuesto I-15, pero sustituyendo la 6-cloro-2-metil-4-(5-morfolina-4-carbonil)piridina-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona por la 6-cloro-2-metil-4-[5-((S)-1-metil-pirrolidin-3-il)-piridin-2-ilamino]-2H-piridazin-3-ona en el paso 11, obteniéndose 18 mg del producto final en forma de polvo ligeramente amarillo.

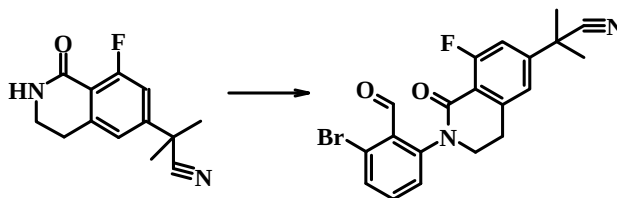
$(M+H)^+ = 620$ m/e, RMN- H^1 (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,81 (s, 6 H) 1,82 - 1,91 (m, 1 H) 2,29 - 2,40 (m, 1 H) 2,42 (s, 3 H) 2,47-2,52 (m, 1 H) 2,63 - 2,82 (m, 2 H) 2,91 - 3,02 (m, 1 H) 3,31 - 3,40 (m, 1H) 3,90 (s, 3 H) 4,23 - 4,47 (m, 2 H) 6,61 (dd, J = 7,55, 1,89 Hz, 1 H) 6,92 (d, J = 8,31 Hz, 1 H) 7,21 (dd, J = 12,09, 1,89 Hz, 1 H) 7,35 (d, J = 7,18 Hz, 1 H) 7,42 (dd, J = 7,74, 1,32 Hz, 1 H) 7,52 (d, J = 1,51 Hz, 1 H) 7,54 - 7,65 (m, 2 H) 7,65 - 7,71 (m, 1 H) 8,25 (d, J = 2,64 Hz, 1 H) 8,28 (s, 1 H) 8,63 (s, 1 H).



A un matraz que contiene una solución de la 6,8-difluoro-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (4 g, 21,8 mmoles) y el isobutironitrilo (6,04 g, 87,4 mmoles) en tetrahidrofurano seco (45 ml) se le añade una solución de la bis(trimetilsilil)amida de potasio (50,4 ml, 0,91 M en tetrahidrofurano), se coloca la mezcla sobre un baño de aceite y se calienta a 70°C. Al cabo de 5 minutos de calentar se forma una solución homogénea de color rojo-marrón. Pasada 1 hora a 70°C, se le añade más bis(trimetilsilil)amida de potasio (5 ml de 0,91 M) y se continúa la agitación durante 30 minutos más. Se enfría el matraz a temperatura ambiente y se trata la mezcla reaccionante con agua (125 ml). Se le añade acetato de etilo (100 ml) y se transfiere el material a un embudo de separación. Se recoge la fase orgánica y se extrae de nuevo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 70 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de gel de sílice eluyendo con diclorometano al 100% y después metanol al 3% en diclorometano, obteniéndose un componente semipuro (710 mg, pureza = 33%) así como un producto puro en forma de polvo blanco (316 mg). $(M+H)^+ = 233$ m/e.

Paso 3.

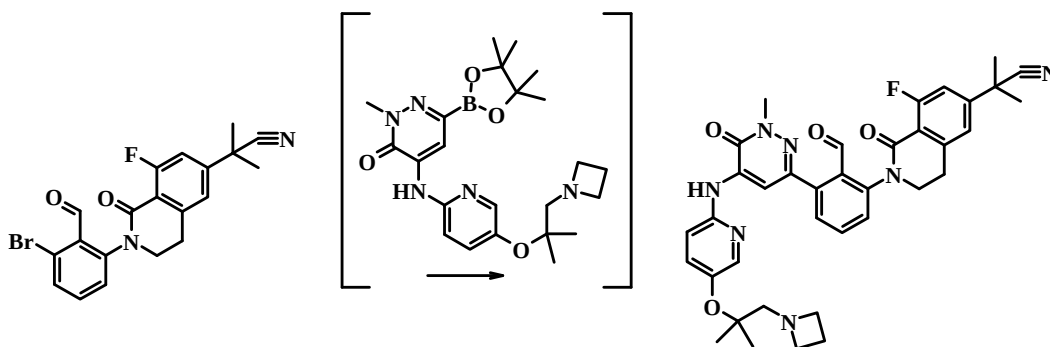
Obtención del 2-[2-(3-bromo-2-formil-fenil)-8-fluor-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-2-metil-propio-nitrilo.



Se lleva a cabo esta reacción en condiciones similares a las descritas en el paso 10, ejemplo 1-15 (esquema D). Después de la separación se purifica el producto por HPLC a través de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de cloruro de metileno al 100% a metanol al 1% en cloruro de metileno. Se obtiene el producto deseado en forma de sólido ligeramente amarillo (278 mg). $(M+H)^+ = 415/417$ m/e.

Paso 4.

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



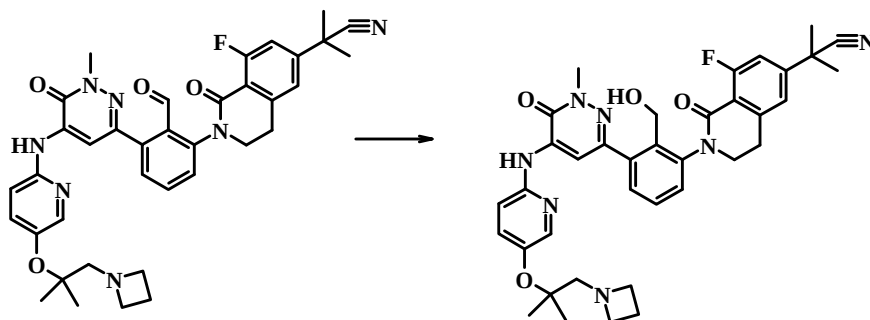
Se lleva a cabo esta reacción en condiciones similares a las descritas en el paso 11, ejemplo 1-15 (esquema D), pero sustituyendo la 6-cloro-2-metil-4-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-2H-piridazin-3-ona por la 4-[5-(2-azetidin-1-il-1,1-dimetil-etoxi)-piridin-2-ilamino]-6-cloro-2-metil-2H-piridazin-3-ona. Después de la separación por extracción se purifica el producto por HPLC a través de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de cloruro de metileno al 100% a metanol al 1% en cloruro de metileno. Se obtiene el producto deseado en forma de sólido ligeramente marrón (172 mg). $(M+H)^+ = 664$ m/e.

Obtención del compuesto I-78

Ejemplo 78 de referencia

Paso 5.

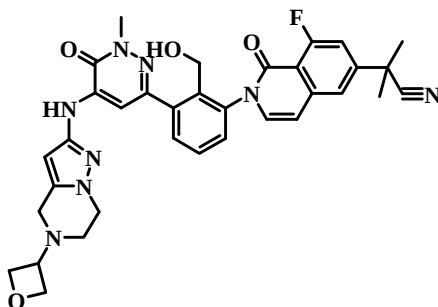
Obtención del 2-[2-(3-{5-[5-(2-azetidin-1-il-1,1-di-metil-etoxi)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-2-hidroxi-metil-fenil)-8-fluor-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-2-metil-propionitrilo.



Se lleva a cabo esta reacción en condiciones similares a las descritas en el paso 12, ejemplo I-15 (esquema D). Después de la separación por extracción se purifica el producto por HPLC a través de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de metanol del 3 al 14% en cloruro de metileno. Se cristaliza este material en una mezcla caliente de cloruro de metileno y hexanos, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco (108 mg). $(M+H)^+ = 666$ m/e. RMN- H^1 (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,23 (s, 6 H) 1,76 (s, 6 H) 2,11 (quin, J = 6,99 Hz, 2 H) 2,58 (s, 2 H) 3,12 (dt, J = 16,15, 4,77 Hz, 1 H) 3,27 (t, J = 7,0 Hz, 4 H) 3,36 – 3,45 (m, 1 H) 3,90 (s, 3 H) 3,93 - 4,16 (m, 3 H) 4,34 - 4,69 (m, 2 H) 6,89 (d, J = 8,69 Hz, 1 H) 7,14 (dd, J = 11,71, 1,51 Hz, 1 H) 7,25 (s, 1 H) 7,32 (dd, J = 8,69, 2,64 Hz, 1 H) 7,37 - 7,44 (m, 1 H) 7,47 - 7,64 (m, 2 H) 8,07 (d, J = 2,64 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 8,52 (s, 1 H).

Obtención del compuesto I-79 Ejemplo 79 de referencia

Obtención del 2-(8-fluor-2-(2-hidroxi-3-(1-metil-5-(5-oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-metil-propionitrilo.



Se suspenden la 6-cloro-2-metil-4-(5-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-piridazin-3(2H)-ona (obtenida del modo descrito en el ejemplo 60, 65 mg, 194 μ moles), el bis(pinacolato)diboro (54,1 mg, 213 μ moles) y el acetato potásico (57,0 mg, 581 μ moles) en dioxano (9 ml). Se desgasifica la mezcla reaccionante en atmósfera de argón. Se le añaden el X-PHOS (13,8 mg, 29,0 μ moles) y el acetato de paladio(II) (2,17 mg, 9,68 μ moles) y se agita la mezcla reaccionante en atmósfera de argón a 100°C (temperatura externa) durante 45 min. El análisis LC-EM (tomado en metanol) indica la conversión de una parte en ácido borónico ($M+1=347$) y una parte en la 2-metil-4-(5-oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-2H-piridazin-3-ona no deseada. Se ajusta el calentamiento a 80°C. Se saca el matraz del baño de calentamiento, pero se continúa la agitación. Se le añaden el 2-(2-(3-bromo-2-formilfenil)-8-fluor-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-6-il)-2-metilpropanonitrilo (obtenido del modo descrito en el ejemplo 15, 80 mg, 194 μ moles) en 2 ml de dioxano, el carbonato potásico (80,3 mg, 581 μ moles) y 1 ml de H_2O . Se le añaden la triciclohexilfosfina (5,43 mg, 19,4 μ moles) y el bis(di-bencilidenoacetona)-paladio (0) (5,57 mg, 9,68 μ moles). Se calienta la mezcla reaccionante con agitación vigorosa a 80°C durante 1,5 h. Se vierte la mezcla reaccionante en bruto sobre H_2O y EtOAc y se extrae 3 veces con EtOAc y 1 vez con DCM. Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera y se secan con $MgSO_4$. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (24 g de gel de sílice, MeOH del 1 al 5% en DCM), obteniéndose aproximadamente 90 mg del compuesto intermedio, el 2-(8-fluor-2-(2-formil-3-(1-metil-5-(5-oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-fenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-6-il)-2-metilpropanonitrilo. En un matraz de fondo redondo de 25 ml de capacidad se introducen el 2-(8-fluor-2-(2-formil-3-(1-metil-5-(5-oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-fenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-6-il)-2-metilpropanonitrilo (90 mg, 142 μ moles) con CH_2Cl_2 seco (2 ml) y MeOH seco (0,5 ml), formándose una solución ligeramente amarilla. Se enfría la solución a 0°C. Se le añade el borhidruro sódico (9,66 mg, 255 μ moles). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 40 min. La reacción es completa según el análisis LC-EM. Se trata con una solución saturada de NH_4Cl . Se vierte la mezcla reaccionante sobre 25 ml de H_2O y se extrae con DCM (2 x 50 ml).

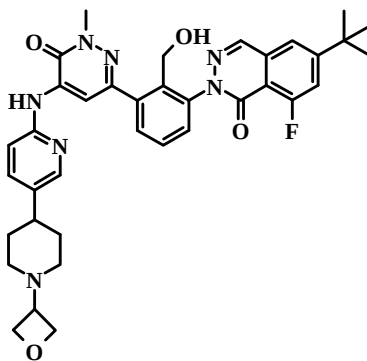
Se secan las fases orgánicas con Na_2SO_4 y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (24 g de gel de sílice, MeOH del 0 al 3%). Se concentran las fracciones puras, obteniéndose un vidrio, que se disuelve en 1 ml de DCM y precipita con 20 ml de éter, obteniéndose el producto deseado (18 mg)

en forma de sólido blanco. $(M+H)^+ = 637$ m/e. RMN- ^1H (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,81 (s, 6 H) 2,90 (t, J = 5,48 Hz, 2 H) 3,55 - 3,71 (m, 2 H) 3,77 - 3,86 (m, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 4,17 (t, J = 5,48 Hz, 2 H) 4,26 - 4,42 (m, 2 H) 4,66 - 4,87 (m, 4 H) 5,83 (s, 1 H) 6,62 (dd, J = 7,55, 1,89 Hz, 1 H) 7,22 (dd, J = 12,28, 1,70 Hz, 1 H) 7,34 (d, J = 7,18 Hz, 1 H) 7,41 (dd, J = 7,74, 1,32 Hz, 1 H) 7,50 - 7,61 (m, 2 H) 7,63 - 7,72 (m, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 7,95 (s, 1 H).

Obtención del compuesto I-80

Ejemplo 80

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



Paso 1.

A una solución de la 6-cloro-2-metil-4-(5-(piperidin-4-il)piridin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona (639 mg, 2,00 mmoles, 1,00 equiv.) y la oxetan-3-ona (288 mg, 4,00 mmoles, 2,0 equiv.) en THF (10 ml) se le añade ácido acético (360 mg, 343 μ l, 5,99 mmoles, 3,0 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante en atmósfera de N_2 a 55°C durante 1 h. Se le añade el triacetoxiborhidruro sódico (847 mg, 4,00 mmoles, 2,0 equiv.) y se agita la mezcla a 65°C durante 2 h. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se concentra con vacío. Se reparte el residuo entre DCM y una solución saturada de $NaHCO_3$. Se separan las fases y se lava la fase orgánica con agua. Se seca la fase orgánica con Na_2SO_4 y se concentra con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (24 g de gel de sílice, gradiente de una mezcla 60:10:1 de DCM:MeOH: NH_4OH del 0 al 40% en DCM), obteniéndose la 6-cloro-2-metil-4-(1'-oxetan-3-il-1',2',3',4',5',6'-hexa-hidro-[3,4']bipiridinil-6-ilamino)-2H-piridazin-3-ona (453 mg, 60%). LC-EM-ESI hallado $[M+H]^+ = 376$. La RMN- ^1H en $CDCl_3$ es consistente con el producto deseado.

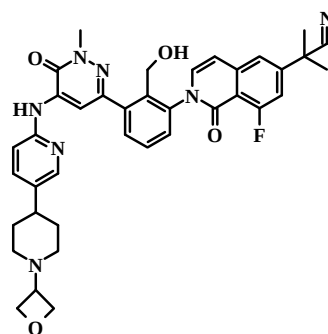
Paso 2.

En un tubo de ensayo de 50 ml de capacidad se introducen la 6-cloro-2-metil-4-(5-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)piridin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona (120 mg, 319 μ moles), el acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencilo (271 mg, 383 μ moles) y el BuOH (4 ml), formándose una solución anaranjada. Se le añade 1 ml de agua. Se purga con argón. Se le añaden el X-PHOS (15,2 mg, 31,9 μ moles) y fosfato potásico tribásico (136 mg, 639 μ moles). Se hace burbujear argón a través de la solución durante 5 min. Se le añade el bis(dibencilidenoacetona)-paladio (0) (9,18 mg, 16,0 μ moles), se coloca la mezcla reaccionante en atmósfera de argón y se calienta en un baño de aceite a 110°C durante 1,5 horas. No queda 6-cloro-2-metil-4-(5-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)piridin-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona según indica el análisis LC-EM. Se observan dos productos principales según el análisis LC-EM, productos acetilados y desacetilados. Se deja enfriar la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche y se concentra hasta un volumen pequeño. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 75 ml de H_2O y se extrae con EtOAc (3 x 75 ml). Se secan las fases orgánicas con Na_2SO_4 y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (24 g de gel de sílice, MeOH del 1 al 6% en DCM). Se reúnen los productos puros acetilados y desacetilados y una mezcla de fracciones y se concentran, obteniéndose 162 mg de la mezcla. Se disuelve esta mezcla del acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxoftalazin-2(1H)-il)-6-(1-metil-5-(5-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)bencilo (162 mg, 229 μ moles, 1,00 equiv.) y la 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-5-(5-(1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)ftalazin-1(2H)-ona (152 mg, 229 μ moles) en 8 ml de THF. Se le añaden 2 ml de NaOH 1 N. Se calienta la mezcla reaccionante a 50°C durante 6 h y a 60°C durante 18 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre 100 ml de H_2O y se extrae con EtOAc (2 x 75 ml) y DCM (1 x 75 ml). Se reúnen los extractos orgánicos, se lavan con salmuera, se secan con $MgSO_4$ y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por cromatografía de columna flash (24 g de gel de sílice, MeOH del 0 al 4% en DCM) y por CCF preparativa (eluyente: MeOH al 3% en DCM), obteniéndose el producto deseado (78 mg) en forma de sólido blanco. $(M+H)^+ = 666$ m/e. RMN- ^1H (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,43 (s, 9 H) 1,58 (ancha s, 1 H) 1,72 - 2,06 (m, 3 H) 2,89 (ancha s, 1 H) 3,75 - 4,09 (m, 4 H) 4,43 (d, J = 6,80 Hz, 2 H) 4,69 (d, J = 6,42 Hz, 3 H) 6,92 (d, J = 8,31 Hz, 1 H) 7,42 - 7,62 (m, 5 H) 7,63 - 7,71 (m, 1 H) 8,17 - 8,35 (m, 3 H) 8,61 (s, 1 H).

Obtención del compuesto I-81

Ejemplo 81 de referencia

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

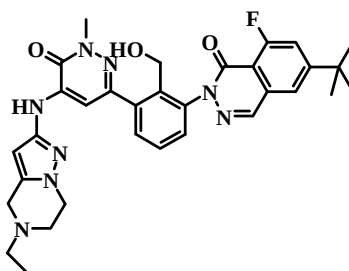


Por la síntesis con un procedimiento similar al del ejemplo 79, salvo la sustitución de la 6-cloro-2-metil-4-(5-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il-amino)-piridazin-3(2H)-ona por la 6-cloro-2-metil-4-(1'-oxetan-3-il-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-il-amino)-2H-piridazin-3-ona, se obtiene el producto deseado en forma de polvo blanco (173 mg). $(M+H)^+ = 676$ m/e. RMN- H^1 (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,43 - 2,10 (m y singulete solapado, 14 H) 2,54 (d, J = 7,18 Hz, 1 H) 2,91 (d, J = 9,44 Hz, 2 H) 3,55 (ancha s, 1 H) 3,91 (s, 3 H) 4,01 (dd, J = 10,20, 4,15 Hz, 1 H) 4,20 - 4,50 (m, 2 H) 4,69 (d y m, J = 6,42 Hz, 3 H) 6,62 (dd, J = 7,36, 2,08 Hz, 1 H) 6,92 (d, J = 8,69 Hz, 1 H) 7,22 (dd, J = 12,46, 1,89 Hz, 1 H) 7,35 (d, J = 7,55 Hz, 1 H) 7,42 (dd, J = 7,74, 1,32 Hz, 1 H) 7,49 - 7,64 (m, 3 H) 7,65-7,74 (m, 1 H) 8,17-8,33 (m, 2 H) 8,63 (s, 1 H).

Obtención del compuesto I-82

Ejemplo 82

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

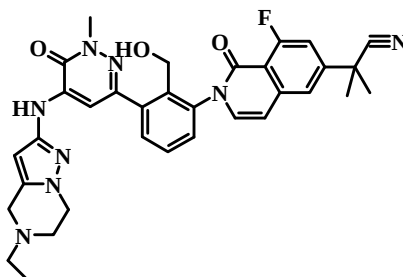


Por la síntesis con un procedimiento similar al del ejemplo 59, salvo la sustitución de la metilamina por la etilamina en el paso 5, se obtiene el producto deseado en forma de polvo blanco (196 mg). $(M+H)^+ = 599$ m/e. RMN- H^1 (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,21 (t, J = 7,18 Hz, 3 H) 1,43 (s, 9 H) 2,67 (d, J = 6,42 Hz, 2 H) 2,99 (ancha s, 2 H) 3,70 (ancha s, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 4,02 (t, J = 6,99 Hz, 1 H) 4,15 (ancha s, 2 H) 4,40 (d, J = 6,80 Hz, 2 H) 5,83 (s, 1 H) 7,41 - 7,59 (m, 4 H) 7,61 - 7,67 (m, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 8,28 (d, J = 2,64 Hz, 1 H).

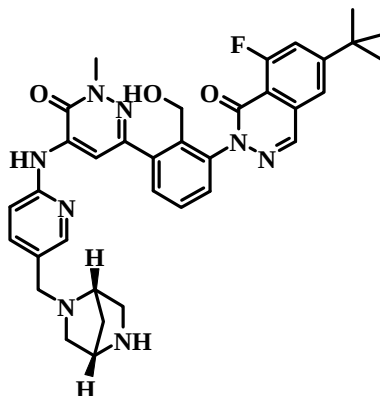
Obtención del compuesto I-83

Ejemplo 83 de referencia

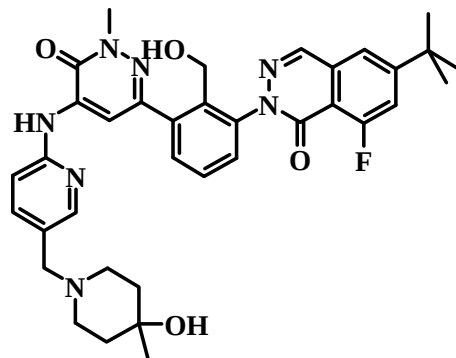
Obtención del 2-(2-{3-[5-(5-etil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il-amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-2-hidroximetil-fenil}-8-fluor-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-metil-propionitrilo.



Por la síntesis con un procedimiento similar al del ejemplo 80, salvo la sustitución de la 6-cloro-2-metil-4-(5-(oxetan-3-il)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il-amino)-piridazin-3(2H)-ona por la 6-cloro-4-(5-etil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il-amino)-2-metil-2H-piridazin-3-ona, se obtiene el producto deseado en forma de polvo blanco (70 mg). $(M+H)^+ = 609$ m/e. RMN- H^1 (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,13 - 1,29 (m, 3 H) 1,57 (ancha s, 2 H) 1,81 (s, 7 H) 2,67 (ancha s, 1 H) 2,99 (ancha s, 1 H) 3,70 (ancha s, 1 H) 3,89 (s, 3 H) 4,02 - 4,21 (m, 3 H) 4,22 - 4,47 (m, 2 H) 5,81 (s, 1 H) 6,61 (dd, J = 7,36, 2,08 Hz, 1 H) 7,21 (dd, J = 12,09, 1,89 Hz, 1 H) 7,35 (d, J = 7,18 Hz, 1 H) 7,38 - 7,44 (m, 1 H) 7,49 - 7,60 (m, 2 H) 7,63 - 7,69 (m, 1 H) 7,83 (s, 1 H) 7,94 (s, 1 H).

Obtención del compuesto I-84Ejemplo 84

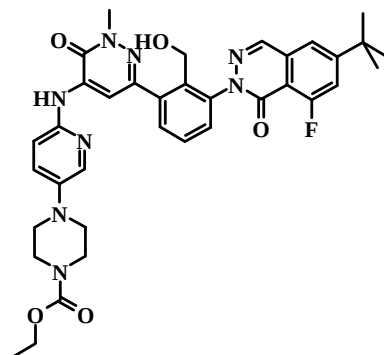
- 5 Se obtiene la 6-tert-butil-2-[3-(5-{[(1S,4S)-1-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)metil]-piridin-2-ilamino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-2-hidroximetil-fenil]-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona aplicando el procedimiento general descrito en el ejemplo 41, sustituyendo la 1-metil-piperazina por el (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de tert-butilo. En el penúltimo paso de la síntesis de este compuesto, se emplea NaOH 1 M para eliminar el grupo protector acetato en lugar del carbonato potásico, empleando THF como disolvente, se calienta a 60°C durante dos horas y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se elimina el grupo protector BOC con 1,1,1,3,3,3-hexafluor-2-propanol empleando el alcohol como disolvente, se calienta en un sintetizador de microondas a 140°C durante 30 minutos y a 150°C durante 45 minutos más. Después de la purificación por cromatografía empleando un gradiente de metanol del 5 al 25% en DCM se obtienen 50 mg de producto en forma de polvo blanco mate. RMN- H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 9,39 (s, 1 H) 8,49 - 8,56 (m, 2 H) 8,19-8,50 (m, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 7,71-7,76 (m, 1 H) 7,54-7,61 (m, 1 H) 7,44-7,51 (m, 4 H) 4,56 (t, J = 5,7 Hz, 1 H) 4,42 (ancha s, 2 H) 3,91 (s, 1 H) 3,77 (s, 3 H) 3,52 - 3,64 (m, 4 H) 3,06 (d, J = 10,2 Hz, 1 H) 2,71 (d, J = 9,4 Hz, 2 H) 2,38 (d, J = 9,1 Hz, 1H) 1,72 (d, J = 10,2 Hz, 1 H) 1,44 (d, J = 7,6 Hz, 1 H) 1,38 (s, 9 H). EM: (M+H) $^+$ = 637; p.f. > 250°C.

Obtención del compuesto I-85Ejemplo 85

- 25 Por la síntesis con un procedimiento similar al del ejemplo 41, salvo la sustitución de la 1-metilpiperazina por el 4-metil-piperidin-4-ol en el paso 1, se obtiene la 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{5-[5-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-di-hidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona (83 mg) en forma de sólido blanco. (M+H) $^+$ = 654 m/e. RMN- H^1 (300 MHz, cloroformo- d) δ ppm = 1,26 (s, 3 H) 1,43 (s, 9 H) 1,60 (d, J = 13,97 Hz, 4 H) 3,91 (s y multiplete solapado, 4 H) 4,43 (d, J = 7,18 Hz, 2 H) 6,94 (d, J = 8,31 Hz, 1 H) 7,42 - 7,71 (m, 5 H) 8,23 - 8,34 (m, 3 H) 8,65 (s, 1 H).

Ejemplo 86

Ejemplo 86

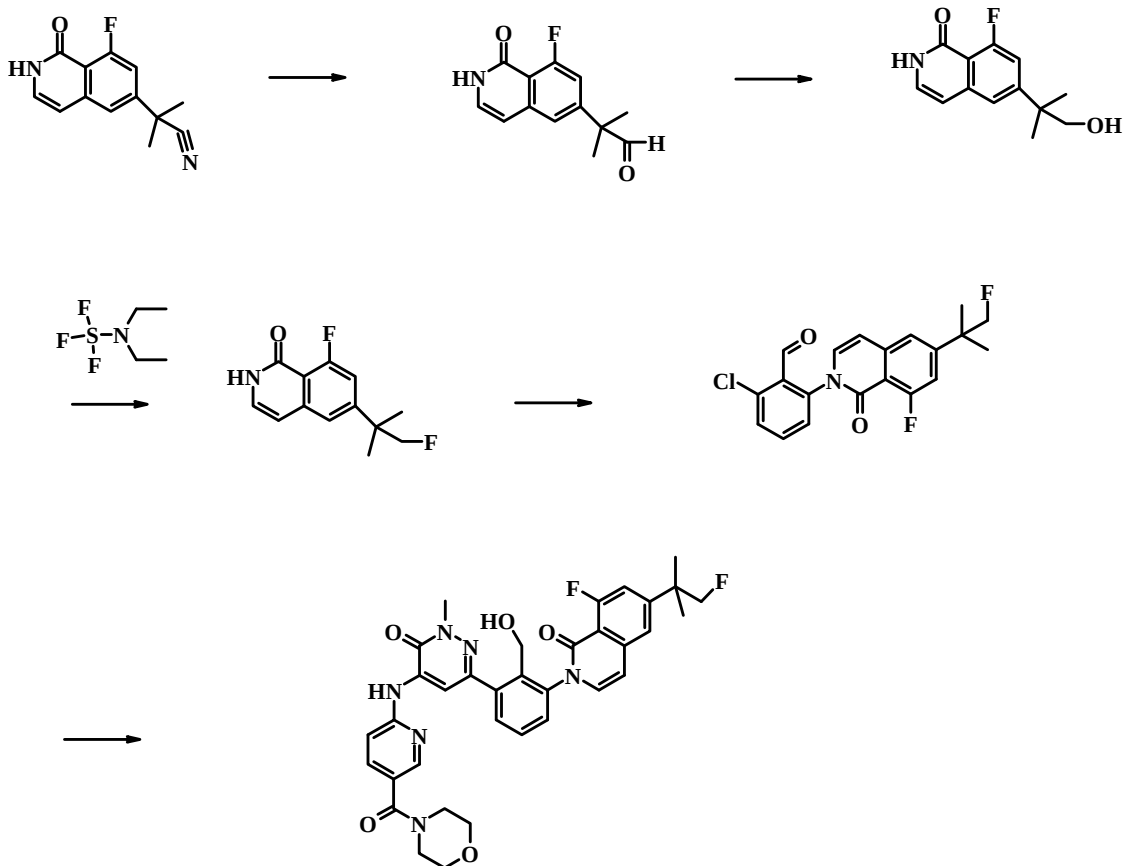


Por la síntesis con un procedimiento similar al del ejemplo 56, salvo la sustitución de la 1-metil-4-(6-nitropiridin-3-il)piperazina por el 4-(6-nitro-piridin-3-il)-piperazina-1-carboxilato de etilo en el paso 1, se obtiene el 4-(6-[6-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-il-amino]-piridin-3-il)-piperazina-1-carboxilato de etilo (43 mg) en forma de sólido amarillo. $(M+H)^+ = 654$ m/e. RMN- ^1H (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,22 (t, J = 7,15 Hz, 3 H) 1,36 (s, 9 H) 3,10 (ancha s, 4 H) 3,66 (ancha s, 3 H) 3,83 (s, 3 H) 4,11 (q, J = 7,11 Hz, 2 H) 4,29 - 4,30 (m, 1 H) 4,35 (s, 2 H) 7,03 (d, J = 8,28 Hz, 1 H) 7,34 - 7,64 (m, 6 H) 8,00 (ancha s, 1 H) 8,22 (d, J = 2,51 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H).

(Ejemplo de referencia)

(Ejemplo de referencia)

Esquema F



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

Paso 1. Obtención del 2-(8-fluor-1-oxo-1,2-dihidro-isoquinolin-6-il)-2-metilpropanal.

En un matraz secado en la estufa se prepara una solución del 2-(8-fluor-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-6-il)-2-metilpropanonitrilo (1,77 g, 3,34 mmoles) en THF/tolueno. Se enfría el matraz a -78°C en atmósfera de N₂. A esta se le añade con jeringuilla el DIBAL-H (14 ml de una solución 1 M en hexanos, 14 mmoles) durante unos 10 minutos. Se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 60 min, se calienta a 0°C y se agita durante 1 hora. A la solución resultante se le añaden 50 ml de HCl 3 N (acuoso) y 50 ml de EtOAc. Se agita la mezcla, se recoge la fase de EtOAc y se lava con 25 ml de salmuera. Se extrae de nuevo la fase acuosa (2 X 40 ml EtOAc). Se seca la fase orgánica (MgSO₄), se filtra y se concentra con vacío. Sólo se obtienen 344 mg de un producto en bruto. Se cristaliza el producto en DCM caliente/hexano. Se recoge el producto por filtración, obteniéndose 280 mg de un producto cristalino blanco. (M+H)⁺ = 234 m/e.

Paso 2. Obtención de la 8-fluor-6-(1-hidroxi-2-metil-propan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona.

Se disuelve el 2-(8-fluor-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-6-il)-2-metilpropanal (137 mg, 587 µmoles) en MeOH y se enfría en un baño de hielo. A la solución resultante se le añade NaBH₄ (33 mg, 881 µmoles) en una porción. Se agita la mezcla reaccionante vigorosamente durante 5 minutos, se retira el baño de enfriamiento y se agita durante 30 minutos. A la mezcla reaccionante se le añaden unos 40 ml de HCl al 10% y 40 ml de EtOAc. Se agita la mezcla y se recoge la fase de EtOAc. Se lava la fase orgánica con un volumen igual de agua. Se extrae de nuevo la fase acuosa con 2 x 30 ml de EtOAc. Se reúne la fase orgánica, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose 109 mg de un polvo blanco mate. (M+H)⁺ = 236 m/e.

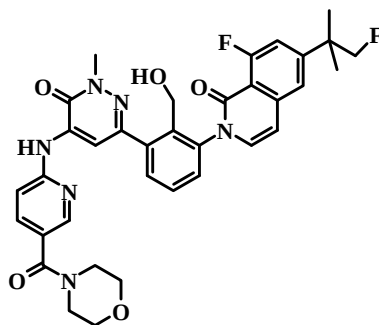
Paso 3. Obtención de la 8-fluor-6-(1-fluor-2-metil-propan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona.

Se disuelve la 8-fluor-6-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona (114 mg, 485 µmoles) en DCM (seco) y se enfría en atmósfera de argón a -78°C. A esta solución se le añade el trifluoruro de dietilaminoazufre (90 µl, 678 µmoles), se agita la mezcla reaccionante durante unos 10 min y se retira el baño de enfriamiento. Se calienta la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita a esta temperatura durante 2 h. A la mezcla reaccionante se le añaden 25 ml de agua y 20 ml de DCM. Se agita la mezcla y se recogen las fases orgánicas. Se lavan las fases orgánicas con 25 ml de salmuera. Se extrae la fase acuosa (2 x 20 ml de DCM). Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO₄), se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el producto en bruto por CCF preparativa (2 placas, se eluye con MeOH al 4,5% en DCM), obteniéndose 92 mg del producto deseado en forma de polvo blanco mate. (M+H)⁺ = 238 m/e.

Paso 4. Obtención de la 2-cloro-6-[8-fluor-6-(2-fluor-1,1-dimetil-etil)-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il]-benzaldehído-6,8-difluor-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona.

En un matraz de fondo redondo y 250 ml de capacidad se introducen la 8-fluor-6-(1-fluor-2-metilpropan-2-il)isoquinolin-1(2H)-ona (92 mg, 388 µmoles), el 2-bromo-6-clorobenzaldehído (136 mg, 620 µmoles), el carbonato potásico (107 mg, 776 µmoles) y el DMSO (1,23 ml), formándose una suspensión amarilla. Se desgasifica la mezcla con argón durante 5 min. Se le añade el yoduro de cobre (I) (73,9 mg, 13,1 µl, 388 µmoles) y se coloca la mezcla resultante en un baño de aceite a 110°C. Se calienta la mezcla reaccionante a 110°C y se agita durante 1,5 h. La reacción no es completa según el análisis LC-EM. Se le añade más 2-bromo-6-clorobenzaldehído (70 mg). Se calienta la mezcla reaccionante a 110°C, se agita durante 3 h y se deja enfriar a temperatura ambiente. Se filtra la mezcla reaccionante en bruto a través de un cartucho de Celite y se lava con EtOAc. Se reúnen los líquidos filtrados y sus lavados y se introducen en un embudo de separación y se diluyen con 25 ml de una mezcla 1:1 de una solución saturada de NH₄Cl/agua. Se recoge la fase orgánica y se lava con un volumen igual de salmuera. Se extrae la fase acuosa (2 X 20 ml EtOAc). Se reúne la fase orgánica, se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por CCF preparativa: 2 placas; se eluye con MeOH al 2% en DCM, obteniéndose el producto deseado (106 mg) en forma de semi-sólido ligeramente amarillo. (M+H)⁺ = 376 m/e.

Ejemplo 87 de referencia



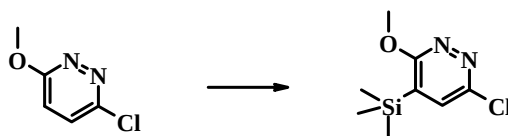
Por la síntesis con un procedimiento similar al ejemplo 15 (pasos 11-12), salvo la sustitución de la 6-cloro-2-metil-4-(5-morfolina-4-carbonil)piridina-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona por el 2-cloro-6-[8-fluor-6-(2-fluor-1,1-dimetil-etil)-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il]-benzaldehído en el paso 11, se obtiene la 8-fluor-6-(2-fluor-1,1-dimetil-etil)-2-(2-hidroxi-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-il-amino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-iso-quinolin-1-ona (43 mg) en forma de sólido amarillo. (M+H)⁺ = 657 m/e. RMN-H¹ (300 MHz, cloroformo-d) δ ppm = 1,36 (s, 3 H) 1,43 (s,

3 H) 2,92 - 3,10 (m, 2 H) 3,56 - 3,80 (m, 8 H) 3,91 (s, 4 H) 4,38 (d, J = 4,15 Hz, 2 H) 6,57 (dd, J = 7,55, 1,89 Hz, 1 H) 6,97 - 7,14 (m, 2 H) 7,25 (dd, J = 10,39, 2,83 Hz, 2 H) 7,41 (dd, J = 7,74, 1,32 Hz, 1 H) 7,52 - 7,70 (m, 2 H) 7,77 (dd, J = 8,31, 2,27 Hz, 1 H) 8,38 - 8,53 (m, 2 H) 8,70 (s, 1 H).

5 Obtención del compuesto I-88

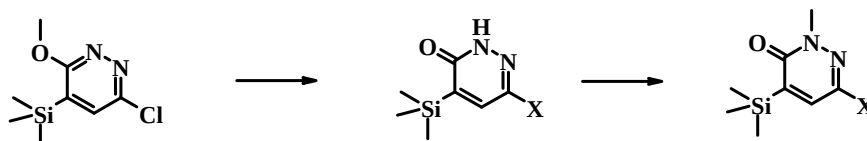
Ejemplo 88

Paso 1. Obtención de la 6-cloro-3-metoxi-4-trimetil-silanil-piridazina.



10 En atmósfera de argón, en un matraz de fondo redondo y 2 bocas se introducen 4,0476 g de diisopropilamina destilada y 60 ml de tetrahidrofurano (Aldrich, anhidro, sin estabilizador). Se enfría la mezcla a -78°C y se le añaden aprox. 20 ml de butil-litio 2,0 M en ciclohexano. Se coloca la mezcla en un baño de hielo durante 20 minutos, se enfría a -78°C y se le añade durante 15 minutos una solución de 2,8912 g de la 3-cloro-6-metoxi-piridazina y 3,05 ml del clorotrimetil-silano en 12 ml de tetrahidrofurano. Se agita la mezcla durante 2 horas (surge un color rojo oscuro, que vira al amarillo) y se trata con 10 ml de una solución saturada de dihidrogenofosfato sódico. Se recoge la mezcla en 350 ml de acetato de etilo, se lava 1 x 75 ml con salmuera, se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. 4,4056 g de aceite ámbar que se purifican por cromatografía a través de gel de sílice (columna Silicycle de 80 g, 3,4 x 19,2 cm (volumen: 174 ml)), se aplica el material a diclorometano, se eluye con diclorometano-acetato de etilo (199:1), obteniéndose el producto deseado (3,4 g).

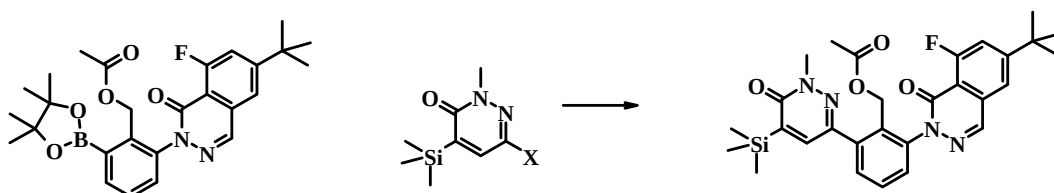
20 Paso 2. Obtención de la 6-cloro-2-metil-4-trimetil-silanil-2H-piridazin-3-ona y la 6-yodo-2-metil-4-trimetil-silanil-2H-piridazin-3-ona.



X = Cl, I

25 En un matraz de fondo redondo se introducen 1,6068 g de la 6-cloro-3-metoxi-4-trimetilsilanil-piridazina y 40 ml de cloroformo (Aldrich, anhidro, inhibidor de amileno). Se somete la mezcla a vacío, se hace burbujear argón 3x a través de ella y se le añaden 3,33 ml de yodo trimetilo-silano en 5 ml de cloroformo (la mezcla reaccionante se vuelve de color ámbar). Se coloca el matraz en un baño a 60°C y se agita. Pasadas 2 horas, se enfría la mezcla y se recoge la mezcla reaccionante en 450 ml de diclorometano, se lava 1 x 200 ml con salmuera que contiene 5 g de tiosulfato sódico y 3,6 g de K₂HPO₄, se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. 30 Se purifica el producto en bruto por cromatografía (gel de sílice, Silicycle 40 (2,6 x 13,3 cm, volumen: 71 ml), se aplica el material al disolvente, eluyendo con diclorometano-acetato de etilo (90:10) y se obtienen 2,69 g de un sólido amarillo, que consiste en una mezcla 4:3 de la 6-cloro-4-trimetilsilanil-2H-piridazin-3-ona y la 6-yodo-4-trimetilsilanil-2H-piridazin-3-ona. Se introduce esta mezcla en un matraz de fondo redondo. En atmósfera de argón se le añaden 5,48 g del carbonato de cesio y 15 ml de dimetilformamida. Se enfría la mezcla en un baño de hielo y se le añaden 35 2,38 g de yodometano durante 60 segundos. Se retira el baño de enfriamiento y se agita la mezcla a temperatura ambiente. Pasados 90 minutos, se recoge la mezcla en 400 ml de diclorometano, se lava 3 x 75 ml de agua y 1 x 75 ml salmuera, se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el producto en bruto a través de gel de sílice (Silicycle 40 (2,6 x 13,3 cm, volumen de 71 ml), se aplica el material al disolvente, eluyendo con diclorometano-acetato de etilo (98:2)), obteniéndose 2,53 g de un sólido blanco mate en forma de 40 mezcla 6:4 de la 6-cloro-2-metil-4-trimetilsilanil-2H-piridazin-3-ona y la 6-yodo-2-metil-4-trimetilsilanil-2H-piridazin-3-ona.

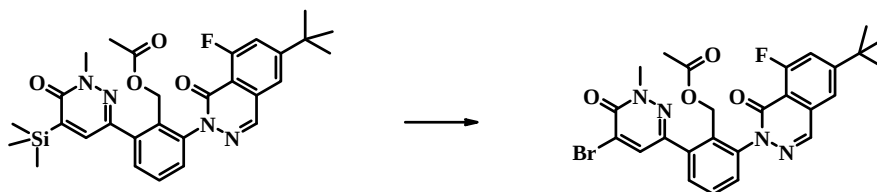
Paso 3. Obtención del acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-6-(1-metil-6-oxo-5-trimetil-silanil-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-bencilo.



45

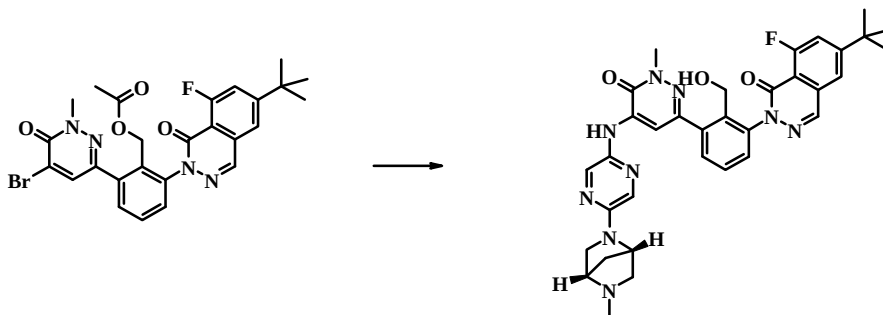
En un matraz de fondo redondo se introducen 3,21 g del acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencilo, 2,06 g de carbonato sódico, 0,68 g del dicloruro de bistrifenilfosfina-paladio y 1,99 g de una mezcla 6:4 de la 6-cloro-2-metil-4-trimetilsilanil-2H-piridazin-3-ona y la 6-yodo-2-metil-4-trimetilsilanil-2H-piridazin-3-ona y 130 ml de dioxano (EM DriSolv)-agua (10:1). Se somete la mezcla a vacío y se hace burbujear argón 5x, se coloca en un baño a 95°C y se agita (mecánicamente). Pasadas 5,5 horas se enfría la mezcla, se recoge en 350 ml de acetato de etilo y se lava 1 x 75 ml de salmuera. Se seca la fase de acetato de etilo con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica el producto en bruto por cromatografía a través de gel de sílice (Silicycle 120 g, 3,5 x 21,5 cm, volumen: 207 ml), aplicado al diclorometano, eluyendo con CH₂Cl₂-acetato de etilo (80:20) y posterior cromatografía a través de gel de sílice (Silicycle 120 g, 3,5 x 21,5 cm, volumen: 207 ml), aplicado al diclorometano, eluyendo con diclorometano-acetato de etilo (80:20) se obtienen 2,5418 g (71%) de producto en forma de espuma.

Paso 4. Obtención del acetato de 2-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-6-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-bencilo.



En un matraz de fondo redondo con condensador de reflujo se introducen 2,54 g del acetato de 2-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-6-(1-metil-6-oxo-5-trimetilsilanil-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-bencilo, 5,51 g de bromuro potásico, 4,55 g de acetato potásico y aprox. 18,4908 g de bromo. Se calienta la mezcla después de la adición del bromo. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 minutos, se coloca en un baño a 55°C y se agita. Se coloca un tapón suavemente en la parte superior del condensador de reflujo para contener los vapores de bromo. Pasados 70 minutos se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se elimina el exceso de bromo con una corriente de nitrógeno. Se recoge la mezcla en 500 ml de diclorometano, se lava 1 x 150 ml de salmuera, que contiene 12 g de bisulfito sódico, la reacción es ligeramente exotérmica, se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. Se purifica por cromatografía a través de gel de sílice (Silicycle 120 g, 3,5 x 21,5 cm, volumen: 207 ml), aplicada en diclorometano, eluyendo con diclorometano-acetato de etilo (80:20) y posterior cromatografía a través de gel de sílice (Silicycle 120 g, 3,5 x 21,5 cm, volumen: 207 ml), aplicada al diclorometano, eluyendo con diclorometano-acetato de etilo (80:20), obteniéndose el producto deseado (1,91 g) en forma de sólido blanco mate.

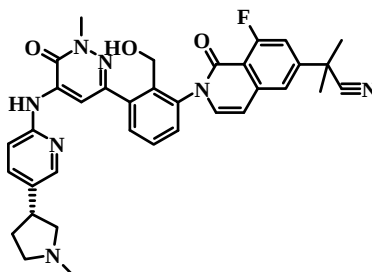
Paso 5. Obtención del ácido acético 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroxi-3-{1-metil-5-[(1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)-pirazin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-fenil)-2H-ftalazin-1-ona.



Se introducen en un vial de microondas la 5-((1S,4S)-5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)pirazin-2-amina (obtenida por un procedimiento similar a la 4-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'-ilamina en el ejemplo 34, 50 mg, 292 µmoles), el acetato de 2-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)-6-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-ftalazin-2(1H)-il)bencilo (170 mg, 307 µmoles), el carbonato de cesio (286 mg, 877 µmoles), el xantphos (25 mg, 44 µmoles), el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (20 mg, 22 µmoles) y el dioxano (3 ml), se desgasifica con argón y se calienta a 100°C durante 18 h. Se filtra la mezcla reaccionante en bruto a través de Celite, se concentra y se purifica por cromatografía empleando un gradiente de metanol del 0 al 25% en DCM. Se disuelve el residuo resultante, que es una mezcla de producto acetilado y desacetilado, en metanol. Se le añade el carbonato potásico (61 mg, 441 µmoles) y se calienta la mezcla reaccionante a 40°C durante 1 h. Se le añade agua por goteo y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se recoge el sólido por filtración. Por purificación mediante CCF preparativa en metanol al 10% en DCM se obtiene el producto deseado (17 mg) en forma de polvo amarillo. (M+H)⁺ = 638 m/e.

RMN- ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 1,37 (s, 9 H) 1,66 - 1,92 (m, 2 H) 2,25 (s, 3 H) 2,78 (d, J = 8,31 Hz, 1 H) 3,41 (d, J = 10,20 Hz, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 4,28 - 4,58 (m, 4 H) 7,39 - 7,55 (m, 3 H) 7,68 - 7,79 (m, 2 H) 7,85 (d, J = 1,51 Hz, 1 H) 8,05 (s, 1 H) 8,35 (d, J = 1,51 Hz, 1 H) 8,49 (d, J = 2,27 Hz, 1 H) 9,34 (s, 1 H).

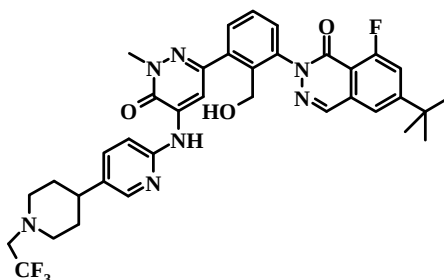
5 Obtención del compuesto I-89
Ejemplo 89 de referencia



Se obtiene el 2-[8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-((S)-1-metil-pirrolidin-3-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-1-oxo-1,2-dihidro-iso-quinolin-6-il]-2-metil-propionitrilo aplicando el procedimiento general descrito para el compuesto I-15, pero sustituyendo la 6-cloro-2-metil-4-(5-morfolina-4-carbonil)piridina-2-ilamino)piridazin-3(2H)-ona por la 6-cloro-2-metil-4-[5-((R)-1-metil-pirrolidin-3-il)-piridin-2-ilamino]-2H-piridazin-3-ona en el paso 11, obteniéndose 32 mg del producto final en forma de polvo ligeramente amarillo.
 $(M+H)^+ = 620$ m/e.

15 Obtención del compuesto I-90
Ejemplo 90

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



A una solución de la 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-(hidroximetil)-3-(1-metil-6-oxo-5-(5-(piperidin-4-il)piridin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridazin-3-il)fenil)ftalazin-1(2H)-ona (10 mg, 16,4 μ moles) en DMF (1 ml) se le añaden a temperatura ambiente el carbonato potásico (6,8 mg, 49,2 μ moles) y el trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoretilo (3,81 mg, 2,36 μ l, 16,4 μ moles). Se agita la mezcla a la misma temperatura durante 8 h. A la mezcla reaccionante se le añade EtOAc (10 ml) y se vierte la mezcla sobre agua (10 ml). Se separa la fase orgánica, se lava con agua (4 x 5 ml), se seca (Na_2SO_4), y se concentra con vacío. Se purifica el producto en bruto por CCF preparativa (CH_2Cl_2 :MeOH: NH_4OH = 90:9,5:0,5), obteniéndose 8 mg del producto puro (rendimiento = 70%); $m/z = 692$ $[M+H]^+$.

30 Datos de los ensayos
Ensayo de inhibición de la tirosina-quinasa de Bruton (Btk)

Este ensayo es una captura del producto fosforilado radiactivo P^{33} por filtración. Las interacciones de la Btk, el sustrato peptídico SH_2 biotinilado (homología Src) y el ATP conducen a la fosforilación del sustrato peptídico. El producto biotinilado se fija sobre las esferillas de estreptavidina-Sepharose. Todos los productos radiomarcados, fijados, se detectan con un contador de centelleo.

Las placas empleadas para el ensayo son placas de polipropileno de 96 hoyos (Greiner) y placas filtro PVDF hidrófilas de 1,2 μm de 96 hoyos (Millipore). Las concentraciones que aquí se indican son concentraciones finales del ensayo: compuestos 10-100 μM en DMSO (Burdick y Jackson), enzima Btk 5-10 nM (marcada con His, de longitud completa), sustrato peptídico 30 μM (biotina-Aca-AAEEIYGEI- NH_2), ATP 100 μM (Sigma), imidazol 8 mM (Sigma, pH = 7,2), glicerina-2-fosfato 8 mM (Sigma), EGTA 200 μM (Roche Diagnostics), MnCl_2 1 mM (Sigma), MgCl_2 20 mM (Sigma), 0,1 mg/ml de BSA (Sigma), DTT 2 mM (Sigma), ATP- P^{33} 1 μCi (Amersham), esferillas del 20% de estreptavidina-Sepharose (Amersham), EDTA 50 mM (Gibco), NaCl 2 M (Gibco), NaCl 2 M p/1% de ácido fosfórico (Gibco), Microscint-20 (Perkin Elmer).

Las determinaciones de la IC₅₀ se calculan a partir de 10 puntos de datos por compuesto empleando los datos obtenidos en un molde de ensayo de placa estándar de 96 hoyos. Se ensayan un compuesto de control y siete inhibidores desconocidos en cada placa y cada placa se analiza dos veces. De forma típica se diluyen los compuestos en concentraciones semi-log partiendo de 100 µM y terminando en 3 nM. El compuesto de control es la estaurosporina. La base se cuenta en ausencia del sustrato peptídico. Se determina la actividad total en presencia del sustrato peptídico. Se aplica el método siguiente para determinar la inhibición de la Btk.

1) preparación de la muestra: se diluyen los compuestos a ensayar en incrementos semi-log en el tampón de ensayo (imidazol, glicerina-2-fosfato, EGTA, MnCl₂, MgCl₂, BSA).

2) preparación de las esferillas:

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

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

3) preincubación de la mezcla reaccionante sin sustrato (tampón de ensayo, DTT, ATP, ATP-P³³) y mezcla con sustrato (tampón de ensayo, DTT, ATP, ATP-P³³, sustrato peptídico) a 30°C durante 15 min.

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

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

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

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

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

a. 3 x 250 µl de NaCl

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

c. 1 x 250 µl de H₂O

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Al término de las 20 horas de incubación, se incuban las muestras con anticuerpos marcados con una sonda fluorescente (15 µl de CD20 PE de ratón anti-humano, de BD Pharmingen, nº 555623, y/o 20 µl de CD60 APC de ratón anti-humano, de BD Pharmingen, nº 555533) durante 30 minutos, a 37°C, con un 5% de CO₂, 100% de humedad. Se incluyen el control inducido, las cepas no teñidas y las individuales para los ajustes de compensación y los ajustes iniciales de voltaje. Después se lisan las muestras con 1 ml de tampón de lisis 1X Pharmingen Lyse Buffer (BD Pharmingen, nº 555899) y se centrifugan las placas a 1800 rpm durante 5 minutos. Se separan los líquidos sobrenadantes por succión y se lisan los culotes restantes contra otro ml de tampón de lisis 1X Pharmingen Lyse Buffer y se centrifugan de nuevo las placas. Se aspiran los líquidos sobrenadantes y se lavan los culotes restantes con tampón FACs (PBS + 1% de FBS). Después de la centrifugación final se separan los líquidos sobrenadantes y se suspenden

de nuevo los culotes en 180 µl de tampón FACS. Se transfieren las muestras a una placa de 96 hoyos adecuada para el uso en el sistema de 96 hoyos HTS del citómetro de flujo BD LSR II.

- 5 Empleando longitudes de onda apropiadas de excitación y de emisión para los fluoróforos elegidos se obtienen datos y con el programa informático de Cell Quest se calculan los valores celulares porcentuales positivos. Los resultados se analizan inicialmente con un programa informático de análisis de FACS (Flow Jo). El valor de la IC50 de los compuestos ensayados se define como la concentración que produce una disminución del 50 % en el porcentaje de las células positivas de CD69, que también son positivas de CD20 después de la estimulación con una anti-IgM (promedio de 8 hoyos de control después de la sustracción del promedio de 8 hoyos para la línea de fondo
- 10 carente de estímulo). Los valores IC50 se calculan con el programa informático XLfit, versión 3, ecuación 201.

Los datos de los compuestos representativos para este ensayo se recogen en la siguiente tabla II.

Tabla II

compuesto	sangre total humana (µM)
I-1	0,019
I-2	0,014
I-3	0,045
I-4	0,122
I-5	0,025
I-6	0,031
I-7	0,02
I-8	0,02
I-10	0,019
I-12	0,052
I-13	0,009
I-14	0,065
I-15	0,163
I-16	0,026
I-17	0,041
I-18	0,003
I-19	0,007
I-20	0,015
I-21	0,109
I-22	0,033
I-23	0,06
I-24	0,116
I-26	0,152
I-27	0,089
I-28	0,006
I-29	0,015
I-30	0,004
I-31	0,032
I-32	0,023
I-33	0,002
I-34	0,125
I-35	0,074
I-37	0,084
I-38	0,012
I-39	0,021

ES 2 528 371 T3

I-40	0,044
I-41	0,015
I-42	0,047
I-43	0,041
I-44	0,014
I-45	0,027
I-46	0,293
I-47	0,076
I-48	0,185
I-49	0,085
I-50	0,086
I-51	0,019
I-52	0,027
I-53	0,039
I-54	0,104
I-55	0,041
I-56	0,017
I-58	0,002
I-59	0,005
I-60	0,004
I-61	0,074
I-62	0,144
I-63	0,189
I-64	0,066
I-65	0,062
I-66	0,023
I-67	0,004
I-68	0,061
I-69	0,018
I-70	0,117
I-71	0,032
I-72	0,056
I-73	0,03
I-74	0,034
I-75	0,18
I-76	0,051
I-77	0,123
I-78	0,084
I-79	0,06
I-80	0,041
I-81	0,123
I-82	0,017
I-83	0,07
I-84	0,242
I-85	0,294
I-86	0,408

I-87	0,455
I-88	0,203
I-89	0,485
I-90	0,34

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

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

- 5 El ensayo FLIPR de las células B es un método funcional de base celular para determinar el efecto de inhibidores potenciales del incremento del calcio intracelular a partir de la estimulación con un anticuerpo anti-IgM. Se cultivan las células de Ramos (línea celular de linfoma de Burkitt humano, ATCC-No. CRL-1596) en medio de crecimiento (descrito a continuación). Un día antes del ensayo se suspenden de nuevo las células de Ramos en medio de crecimiento fresco (el mismo que antes) y se ajustan a una concentración de $0,5 \times 10^6$ /ml en frascos de cultivo de tejidos.
- 10 El día del ensayo se cuentan las células y se ajustan a una concentración de 1×10^6 /ml en medio de crecimiento suplementado con FLUO-3AM 1 μ M (TefLabs, n° de cat. 0116, preparado en DMSO anhidro y 10% de ácido plurónico) en un frasco de cultivo de tejidos y se incuban a 37°C (4% de CO₂) durante una h. Para eliminar el colorante extracelular se recogen las células por centrifugación (5 min, 1000 rpm), se suspenden de nuevo en tampón FLIPR (descrito a continuación) a razón de 1×10^6 células/ml y después se dispensan en placas de 96 hoyos negro/transparente recubiertas con poli-D-lisina (BD n° de cat. 356692) a razón de 1×10^5 células por hoyo. Se añaden los compuestos a ensayar en diferentes concentraciones que van de 100 μ M a 0,03 μ M (7 concentraciones, ver detalles a continuación) y se mantienen en incubación con células a t.amb. durante 30 min. Se estimula la señalización de Ca²⁺ de las células de Ramos con la adición de 10 μ g/ml de anti-IgM (Southern Biotech, n° de cat. 2020-01) y se mide en un aparato FLIPR (Molecular Devices, captura las imágenes de placas de 96 hoyos utilizando una
- 20 cámara CCD con un láser de argón de excitación a 480 nm).

Medios/tampones:

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

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

Detalles de dilución de los compuestos:

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

Ensayo y análisis:

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

- 40 Las composiciones farmacéuticas de los compuestos de interés para la administración por diversas vías se preparan del modo descrito en este ejemplo.

Composición para la administración oral (A)

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

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

45

Composición para la administración oral (B)

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

croscarmelosa sódica	2,0%
lactosa	76,5%
PVP (polivinilpirrolidona)	1,0%

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

5

Composición la administración oral (C)

Ingrediente	cantidad
principio activo	1,0 g
ácido fumárico	0,5 g
cloruro sódico	2,0 g
metil-paraben	0,15 g
propil-paraben	0,05 g
azúcar granulado	25,5 g
sorbita (solución al 70%)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
aroma	0,035 ml
colorante	0,5 mg
agua destilada, cantidad suficiente	hasta 100 ml

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

Formulación parenteral (D)

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

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

15 Formulación de supositorio (E)

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

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

Formulación tópica (F)

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

Artritis en ratones inducida por colágeno (mCIA)

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

Artritis en ratas inducida por colágeno (rCIA)

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

Evaluación de la artritis

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

puntuación:

1 = hinchamiento y/o rojez de la pata o de un dedo.

2 = hinchamiento de dos o más articulaciones.

3 = hinchamiento grande de la pata que afecta a más de dos articulaciones.

4 = artritis severa de toda la pata y los dedos.

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

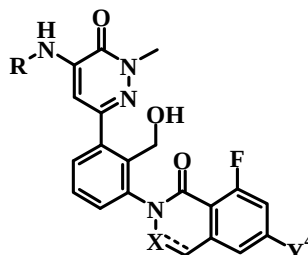
Modelo de asma "in vivo" en ratas

Se sensibilizan ratas pardas, machos, por vía i.p. con 100 µg de ovalbúmina (OA) en 0,2 ml de alumbre, una vez por semana durante tres semanas (días 0, 7 y 14). El día 21 (una semana después de la última sensibilización), se administran a las ratas una vez al día el vehículo o la formulación que contiene compuesto, por vía subcutánea, 0,5 horas antes de exponerlas al aerosol de OA (OA al 1 % durante 45 minutos) y se termina al cabo de 4 ó 24 horas después de la exposición. En el momento del sacrificio se recogen el suero y el plasma de todos los animales para el estudio de serología y PK, respectivamente. Se inserta una cánula en la tráquea y se lavan los pulmones 3 veces con PBS. Se analiza el líquido BAL para determinar el número total de leucocitos y el número diferencial de leucocitos. El número total de leucocitos se determina en una parte alícuota de las células (20-100 µl) mediante un contador de tipo Coulter. Para los números diferenciales de leucocitos se centrifugan 50-200 µl de la muestra en una máquina Cytospin y se tiñe el culote con Diff-Quik. Se cuentan las proporciones de monocitos, eosinófilos, neutrófilos y linfocitos con un microscopio de luz, aplicando criterios morfológicos estándar y se expresan en forma de porcentaje. Los inhibidores representativos de la Btk presentan un número total de leucocitos menos en el BAL de ratas sensibilizadas y expuestas a la OA, si se comparan con los niveles que presentan los animales de control.

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

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I,



I

en la que:

— es un enlace sencillo o un doble enlace;

X es N;

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

R^1 es arilo, heteroarilo, heteroarilo bicíclico, cicloalquilo o heterocicloalquilo, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C_{1-6} , hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, nitro, amino, amido, ciano, oxo o haloalquilo C_{1-6} ;

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

cada R^2 es con independencia H o alquilo C_{1-6} ;

R^3 es H o R^4 ;

R^4 es alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , amino, (alquilo C_{1-6})-amino, cicloalquil-amino, di(alquilo C_{1-6})-amino, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterociclo-alquilo, heterocicloalquil-alquilo, cicloalquilo bicíclico, heterocicloalquilo bicíclico, espirocicloalquilo, espiroheterocicloalquilo, o espiroheterocicloalquilo bicíclico, cada uno de ellos está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C_{1-6} , halógeno, (alquilo C_{1-6})-amino, di(alquilo C_{1-6})-amino, hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alcanoilo C_{1-6} , halógeno, nitro, amino, amido, acilo, ciano, oxo, sulfonilo, alquilsulfonilo C_{1-6} , guanidino, hidroxil-amino, carboxi, carbamoilo, carbamato, haloalcoxi C_{1-6} , heterocicloalquilo o haloalquilo C_{1-6} ; dos grupos alquilo C_{1-6} juntos pueden formar un anillo;

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

Y^{4a} es H o halógeno;

Y^{4b} es alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por haloalquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, amino, ciano y alcoxi C_{1-6} ;

Y^{4c} es cicloalquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, amino, ciano y alcoxi C_{1-6} ; y

Y^{4d} es amino, opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C_{1-6} , alcoxi alquilo C_{1-6} o hidroxialquilo C_{1-6} ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

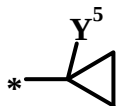
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R es $-R^1-R^2-R^3$; R^1 es piridilo; R^3 es R^4 ; y R^2 es $-S(=O)_2$, dicho R^4 es alquilo C_{1-6} .

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R es $-R^1-R^2-R^3$; R^1 es piridilo; R^2 es $-C(CH_3)_2$; R^3 es R^4 ; y R^4 es (alquilo C_{1-6})-amino, di(alquilo C_{1-6})-amino, o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C_{1-6} .

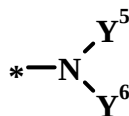
4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R es $-R^1-R^2-R^3$; R^1 es fenilo o piridilo; R^2 es $-C(=O)$; R^3 es R^4 ; y R^4 es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C_{1-6} .

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y^4 es tert-butilo.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Y^4 es



en el que Y^5 es H, halógeno, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} ; o



en el que Y⁵ y Y⁶ son con independencia H o alquilo inferior.

7. El compuesto de la reivindicación 5, en el que R es -R¹-R³; R¹ es piridilo o pirazolopirazina; R³ es R⁴; y R⁴ es alquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo o alquil-heterociclo-alquilo opcionalmente sustituidos.

8. El compuesto de la reivindicación 5, en el que R es -R¹-R²-R³; R¹ es piridilo; R² es -C(CH₃)₂; R³ es R⁴; y R⁴ es (alquilo C₁-C₆)-amino, di(alquilo C₁-C₆)-amino, o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C₁-C₆.

9. El compuesto de la reivindicación 5, en el que R es -R¹-R²-R³; R¹ es piridilo; R² es -C(=O); R³ es R⁴; y R⁴ es heterocicloalquilo o espiroheterocicloalquilo bicíclico opcionalmente sustituidos.

10. El compuesto de la reivindicación 9, en el que R⁴ es morfolina o piperazina opcionalmente sustituidas.

11. El compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

- 6-tert-butil-2-(3-{5-[5-(1-etilamino-1-metil-etil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-2-hidroxi-metil-fenil)-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona;
- 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;
- 6-tert-butil-8-fluor-2-{2-hidroximetil-3-[5-(5-metanosulfonil-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;
- 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{5-[5-(3-metoxi-azetidin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;
- 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(8-metil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;
- 6-tert-butil-2-(3-{5-[5-(2-dimetilamino-1,1-dimetil-etoxi)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona;
- 2-{3-[5-(5-azetidin-1-ilmetil-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-2-hidroximetil-fenil}-6-tert-butil-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona;
- 6-tert-butil-2-{3-[5-(5-dimetilaminometil-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-2-hidroximetil-fenil)-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona;
- 6-tert-butil-2-(3-{5-[5-(1R,5S)-5-(3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona;
- 6-{6-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino}-N,N-dimetil-nicotinamida;
- 6-tert-butil-8-fluor-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-6-oxo-5-(5-trifluormetil-pirazin-2-ilamino)-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;
- 6-tert-butil-8-fluor-2-(3-{5-[5-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etoxi)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;
- 2-(3-{5-[5-(2-azetidin-1-il-1,1-dimetil-etoxi)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-6-tert-butil-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona;
- 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-[5-[5-(2-hidroxi-2-metil-propoxi)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;
- 6-tert-butil-8-fluor-2-(3-{5-[5-((S)-2-hidroxi-3-metoxi-propoxi)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-2-hidroximetil-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;
- 6-tert-butil-8-fluor-2-(3-{5-[5-((R)-2-hidroxi-3-metoxi-propoxi)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-2-hidroximetil-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;
- 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-((S)-1-metil-pirrolidin-2-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;
- 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-((R)-1-metil-pirrolidin-2-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;
- 6-{6-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino}-N,N-dimetil-nicotinamida;
- 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-[5-[5-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;
- 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(6-metil-2,6-diaza-espiro[3.3]hept-2-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;
- 6-tert-butil-2-{3-[5-(5-etanosulfonil-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-2-hidroximetil-fenil}-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona;
- 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-6-oxo-5-[5-(propano-2-sulfonil)-piridin-2-ilamino]-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;

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

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

6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroxi-metil-3-[5-[5-(4-isopropil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;

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

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

6-tert-butil-2-[3-[5-(1'-etil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-2-hidroxi-metil-fenil]-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona;

6-tert-butil-2-[3-[5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-2-hidroxi-metil-fenil]-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona;

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

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

6-tert-butil-8-fluor-2-{2-hidroxi-metil-3-[1-metil-5-(4-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipirazinil-5'-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;

6-tert-butil-2-[3-[5-(5-ciclobutilaminometil-pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-2-hidroxi-metil-fenil]-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona;

6-tert-butil-2-(3-[5-[5-(2-dimetilamino-etoxi)-pirazin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-2-hidroxi-metil-fenil)-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona;

6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroxi-metil-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-pirazin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;

6-tert-butil-2-(3-[5-[5-(2-dimetilamino-1,1-dimetil-etoxi)-pirazin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-2-hidroxi-metil-fenil)-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona;

6-tert-butil-2-(3-[5-[6-(2-dimetilamino-1,1-dimetil-etoxi)-piridazin-3-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-2-hidroxi-metil-fenil)-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona;

6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroxi-metil-3-{1-metil-5-[6-(1-metil-piperidin-4-il)-piridazin-3-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;

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

6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroxi-metil-3-(5-[5-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;

6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroxi-metil-3-{1-metil-5-[5-((1S,4S)-5-metil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;

6-tert-butil-8-fluor-2-[2-hidroxi-metil-3-[5-(5-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-metil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;

6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroxi-metil-3-{1-metil-5-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridazin-3-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;

6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroxi-metil-3-{1-metil-5-[6-((1S,4S)-5-metil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-piridazin-3-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;

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

6-tert-butil-2-(3-[5-[5-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-2-hidroxi-metil-fenil)-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona;

6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroxi-metil-3-{1-metil-5-[5-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano-6-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;

6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroxi-metil-3-{1-metil-5-[5-(6-metil-2,6-diaza-espiro[3.3]heptano-2-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;

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

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

1-(6-{6-[3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino}-piridina-3-carbonil)-azetidina-3-carbonitrilo;

6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroxi-metil-3-[5-[5-(3-hidroxi-pirrolidina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;

6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroxi-metil-3-[5-[5-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;

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

6-tert-butil-2-(3-{5-[5-((S)-1,2-dihidroxi-etil)-pirazin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona;
 2-{3-[5-(5-azetidin-1-ilmetil-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-2-hidroximetil-fenil}-6-tert-butil-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona;
 6-tert-butil-8-fluor-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil}-2H-ftalazin-1-ona;
 6-tert-butil-8-fluor-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(5-oxetan-3-il-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil}-2H-ftalazin-1-ona;
 6-tert-butil-8-fluor-2-{3-[5-(1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-2-hidroximetil-fenil}-2H-ftalazin-1-ona;
 6-tert-butil-8-fluor-2-{2-hidroximetil-3-[5-(1'-metano-sulfonil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil}-2H-ftalazin-1-ona;
 2-{3-[5-(1'-acetil-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bi-piridinil-6-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-2-hidroximetil-fenil}-6-tert-butil-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona;
 6-tert-butil-8-fluor-2-{2-hidroximetil-3-[5-(4-hidroxi-4-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil}-2H-ftalazin-1-ona;
 6-tert-butil-8-fluor-2-{2-hidroximetil-3-[5-(4-hidroxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil}-2H-ftalazin-1-ona;
 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-((1R,5S)-3-metil-3,8-diaza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;
 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-(1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;
 6-tert-butil-2-(3-{5-[1-((R)-2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-3-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-2-hidroxi-metil-fenil)-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona;
 6-tert-butil-2-(3-{5-[5-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona;
 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{5-[1-(2-hidroxi-2-metil-propil)-1H-pirazol-3-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;
 6-tert-butil-8-fluor-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(1'-oxetan-3-il-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bipiridinil-6-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-fenil}-2H-ftalazin-1-ona;
 6-tert-butil-2-(3-[5-(5-etil-4,5,6,7-tetrahidro-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il]-2-hidroximetil-fenil)-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona;
 6-tert-butil-2-(3-[5-{5-[(1S,4S)-1-(2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)metil]-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-8-fluor-2H-ftalazin-1-ona;
 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{5-[5-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona;
 4-(6-{3-(6-tert-butil-8-fluor-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil}-2-metil-3-oxo-2,3-dihidro-piridazin-4-ilamino)-piridin-3-il)-piperazina-1-carboxilato de etilo;
 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-((1S,4S)-5-metil-2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-pirazin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona y
 6-tert-butil-8-fluor-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-6-oxo-5-[1'-(2,2,2-trifluor-etil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro-[3,4']bi-piridinil-6-ilamino]-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona.

12. Una composición farmacéutica que contiene el compuesto inhibidor de la Btk de la reivindicación 1, mezclado por lo menos con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11 para el uso como sustancia terapéuticamente activa.

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

10 15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11 para el uso en el tratamiento de un estado patológico inflamatorio y/o autoinmune.

16. El uso según la reivindicación 14 en donde el estado patológico es artritis reumatoide o asma.