

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 925 211**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/553 (2006.01)

C07D 519/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.08.2017** **PCT/US2017/046865**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.02.2018** **WO18035080**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.08.2017** **E 17755037 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.05.2022** **EP 3500569**

54 Título: **2-oxo-imidazopiridinas como inhibidores de BTK reversibles y usos de las mismas**

30 Prioridad:

16.08.2016 US 201662375544 P

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

14.10.2022

73 Titular/es:

MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE

72 Inventor/es:

CALDWELL, RICHARD D.

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 925 211 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

2-oxo-imidazopiridinas como inhibidores de BTK reversibles y usos de las mismas

Campo técnico de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos de 2-oxo-imidazopiridina que son útiles como inhibidores de tirosina cinasa de Bruton (BTK, por sus siglas en inglés). La invención también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden compuestos de la presente invención y dichas composiciones para su uso en el tratamiento de diversos trastornos.

Antecedentes de la invención

10 Las proteína cinasas constituyen una de las familias más grandes de enzimas humanas y regulan muchos procesos de señalización diferentes al añadir grupos fosfato a proteínas (T. Hunter, Cell 1987 50:823-829). Específicamente, las tirosina cinasas fosforilan proteínas en el resto fenólico de residuos de tirosina. La familia de tirosina cinasa incluye miembros que controlan el crecimiento, migración y diferenciación celulares. La actividad cinasa anómala se ha implicado en una variedad de enfermedades humanas que incluyen cánceres, enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias. Ya que la proteína cinasa está entre los reguladores claves de la señalización celular, proporcionan una diana para modular la función celular con inhibidores de cinasa moleculares pequeñas y de esta manera los hace buenas dianas farmacológicas. Además del tratamiento de procesos de enfermedades mediadas por cinasas, inhibidores selectivos y eficaces de la actividad cinasa también son útiles para la investigación de procesos de señalización celular y la identificación de otras dianas celulares de interés terapéutico.

20 Hay buena evidencia de que las células B desempeñan un papel clave en la patogénesis de la enfermedad autoinmunitaria y/o inflamatoria. Las terapias basadas en proteínas que agotan las células B como Rituxan son eficaces contra enfermedades inflamatorias impulsadas por autoanticuerpos tales como artritis reumatoide (Rastetter *et al.* Annu Rev Med 2004 55:477). Por lo tanto, inhibidores de las proteínas cinasas que desempeñan un papel en la activación de las células B deberían ser productos terapéuticos útiles para la patología de la enfermedad mediada por células B, tal como la producción de autoanticuerpos.

25 La señalización a través del receptor de células B (BCR, por sus siglas en inglés) controla una gama de respuestas de células B que incluyen proliferación y diferenciación en células productoras de anticuerpos maduros. El BCR es un punto regulatorio clave para la actividad de células B y la señalización aberrante puede causar la proliferación desregulada de células B y la formación de autoanticuerpos patógenos que conducen a múltiples enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias. La tirosina cinasa de Bruton (BTK) es una cinasa no asociada a BCR que es proximal a la membrana y está inmediatamente aguas abajo de BCR. La falta de BTK se ha mostrado que bloquea la señalización de BCR y por lo tanto la inhibición de BTK podría ser un enfoque terapéutico útil para bloquear procesos de enfermedad mediados por células B. Además, se ha notificado que la BTK desempeña un papel en la apoptosis (Islam y Smith Immunol. Rev. 2000 178:49) y por tanto inhibidores de BTK serían útiles para el tratamiento de ciertos linfomas de células B y leucemias (Feldhahn *et al.* J. Exp. Med. 2005 201:1837).

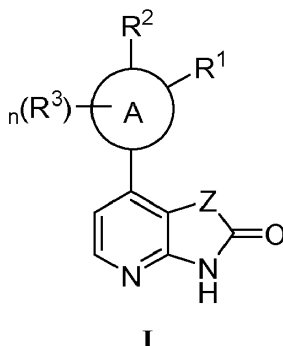
35 La BTK es un miembro de la familia Tec de tirosina cinasas, y se ha demostrado que es un regulador crítico del desarrollo temprano de células B y de la activación y supervivencia de células B maduras (Khan *et al.* Immunity 1995 3:283; Ellmeier *et al.* J. Exp. Med. 2000 192:1611). La mutación de BTK en humanos conduce a la afección agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA) (revisado en Rosen *et al.* New Eng. J. Med. 1995 333:431 y Lindvall *et al.* Immunol. Rev. 2005 203:200). Estos pacientes están inmunocomprometidos y muestran un deterioro en la maduración de células B, disminución de inmunoglobulinas y niveles de células B periféricas, respuestas inmunitarias independientes de células T disminuidas, así como una movilización atenuada de calcio después de la estimulación con BCR.

45 La evidencia de un papel de BTK en enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias también se ha proporcionado por modelos de ratones deficientes en BTK. En modelos preclínicos murinos de lupus eritematoso sistémico (SLE), ratones deficientes en BTK muestran una notable mejoría de la progresión de la enfermedad. Además, los ratones deficientes en BTK son resistentes a la artritis inducida por colágeno (Jansson and Holmdahl Clin. Exp. Immunol. 1993 94:459). Un inhibidor de BTK selectivo ha demostrado eficiencia dependiente de la dosis en un modelo de artritis de ratón (Z. Pan *et al.* Chem. Med Chem. 2007 2:58-61).

50 La BTK también se expresa por células distintas de células B que pueden estar implicadas en procesos de enfermedad. La BTK es un componente clave de la señalización de Fc-gamma en células mieloides. Por ejemplo, la BTK se expresa por mastocitos y los mastocitos derivados de médula ósea deficientes en BTK demuestran una desgranulación inducida por antígeno alterada (Iwaki *et al.* J. Biol. Chem. 2005 280:40261). Esto muestra que BTK podría ser útil para tratar respuestas patológicas de mastocitos tales como alergia y asma. También los monocitos de pacientes de XLA, en los que la actividad de BTK está ausente, muestran una producción disminuida de TNF alfa después de la estimulación (Horwood *et al.* J Exp Med 197: 1603, 2003). Por lo tanto, la inflamación mediada por TNF alfa podría modularse por inhibidores de BTK moleculares pequeños. El documento WO2016/057500 da a conocer derivados de 2-oxo-imidazopiridina para su uso como moduladores de BTK en el tratamiento de trastornos autoinmunitarios e inflamatorios.

Resumen de la invención

Se ha encontrado que los compuestos de esta invención, y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son eficaces como inhibidores de BTK. Tales compuestos tienen la fórmula general I:



o un tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que cada uno de Z, R¹, R², R³, anillo A y n, es tal como se define y se describe en realizaciones en el presente documento.

Los compuestos de la presente invención, y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son útiles para tratar una variedad de enfermedades, trastornos y afecciones, asociados con BTK. Estas enfermedades, trastornos o afecciones incluyen aquellos descritos en el presente documento.

Descripción detallada de ciertas realizaciones

1. Descripción general de los compuestos de la invención

En ciertos aspectos, la presente invención proporciona inhibidores de BTK. En algunas realizaciones, tales compuestos incluyen aquellos de la fórmula descrita en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que cada variable es tal como se define y se describe en el presente documento.

2. Compuestos y definiciones

Los compuestos de esta invención incluyen aquellos descritos anteriormente de manera general, y se ilustran adicionalmente por las clases, subclases y especies descritas en el presente documento. Como se usa en el presente documento, las siguientes definiciones deberán aplicarse a menos que se indique lo contrario. Para propósitos de esta invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª ed. Adicionalmente, se describen principios generales de química orgánica en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 y "March's Advanced Organic Chemistry", 5ª Ed., Ed.: Smith, M.B. y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001.

El término "alifático" o "grupo alifático", tal como se usa en el presente documento, significa una cadena hidrocarbonada de cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o no sustituida que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico o hidrocarburo bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que es no aromático (también denominado en el presente documento como "carbociclo" "cicloalifático" o "cicloalquilo"), que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. A menos que se especifique lo contrario, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-5 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. Todavía en otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-3 átomos de carbono alifáticos y todavía en otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-2 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, "cicloalifático" (o "carbociclo" o "cicloalquilo") se refiere a un hidrocarburo C₃-C₆ monocíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene solo un punto de unión al resto de la molécula. Los grupos alifáticos a modo de ejemplo son grupos alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈, alquinilo C₂-C₈ lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos e híbridos de los mismos tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo.

El término "alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado. Los grupos alquilo inferior a modo de ejemplo son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y terc-butilo.

El término "haloalquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado que está sustituido con uno o más átomos de halógeno.

El término "heteroátomo" significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno o fósforo (incluyendo, cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre o fósforo; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o; un nitrógeno que puede sustituirse de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR⁺ (como en pirrolidinilo N-sustituido)).

El término “insaturado”, tal como se usa en el presente documento, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación.

Tal como se usa en el presente documento, el término “cadena hidrocarbonada bivalente C₁₋₈ (o C₁₋₆) saturada o insaturada, lineal o ramificado”, se refiere a cadenas de alquileo, alquenileno y alquilileno bivalentes que son lineales o ramificadas tal como se define en el presente documento.

El término “alquileo” se refiere a un grupo alquilo bivalente. Una “cadena de alquileo” es un grupo polimetileno, es decir, -(CH₂)_n-, en el que n es un número entero positivo, preferiblemente de desde 1 hasta 6, desde 1 hasta 4, desde 1 hasta 3, desde 1 hasta 2, o desde 2 hasta 3. Una cadena de alquileo sustituido es un grupo polimetileno en el que uno o más átomos de hidrógeno de metileno se reemplazan con un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen aquellos descritos a continuación para un grupo alifático sustituido.

El término “alquenileno” se refiere a un grupo alquenilo bivalente. Una cadena de alquenileno sustituido es un grupo polimetileno que contiene al menos un doble enlace en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan con un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen aquellos descritos a continuación para un grupo alifático sustituido.

El término “halógeno” significa F, Cl, Br o I.

El término “arilo” usado solo o como parte de un resto mayor como en “aralquilo”, “aralcoxilo”, o “ariloxialquilo”, se refiere a un sistema de anillos monocíclicos y bicíclicos que tiene un total de cinco a catorce elementos de anillo, en los que al menos un anillo en el sistema es aromático y en los que cada anillo en el sistema contiene de tres a siete elementos de anillo. El término “arilo” se usa de manera intercambiable con el término “anillo de arilo”. En ciertas realizaciones de la presente invención, “arilo” se refiere a un sistema de anillo aromático. Ejemplos de grupos arilo son fenilo, bifenilo, naftilo, antracilo y similares, que opcionalmente incluyen uno o más sustituyentes. También se incluye dentro del alcance del término “arilo”, tal como se usa en el presente documento, un grupo en el que un anillo aromático se condensa a uno o más anillos no aromáticos, tales como indanilo, ftalimidilo, naftimidilo, fenantridinilo o tetrahidronaftilo y similares.

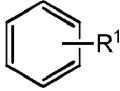
Los términos “heteroarilo” y “heteroar-”, usados solos o como parte de un resto mayor, por ejemplo, “heteroaralquilo” o “heteroaralcoxilo”, se refieren a grupos que tienen de 5 a 10 átomos de anillo, preferiblemente 5, 6 o 9 átomos de anillo; que tienen 6, 10 o 14 electrones compartidos en una serie cíclica; y que tienen, además de átomos de carbono, desde uno hasta cinco heteroátomos. El término “heteroátomo” se refiere a nitrógeno, oxígeno o azufre e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno o azufre y cualquier forma cuaternizada de un nitrógeno básico. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizínilo, purínilo, naftiridinilo y pteridinilo. Los términos “heteroarilo” y “heteroar-”, tal como se usa en el presente documento, también incluyen los grupos en los que un anillo heteroaromático se condensa a uno o más anillos de arilo, cicloalifático o heterocíclico, en los que el radical o punto de unión está en el anillo de heteroaromático. Los ejemplos no limitativos incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4H-quinolizínilo, carbazolilo, acridínilo, fenazinilo, fenotiazínilo, fenoxazinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo y pirido[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona. Un grupo heteroarilo es opcionalmente mono o bicíclico. El término “heteroarilo” se usa de manera intercambiable con los términos “anillo de heteroarilo”, “grupo heteroarilo” o “heteroaromático”, cualquier de estos términos incluyen anillos que están opcionalmente sustituidos. El término “heteroaralquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heteroarilo, en el que las partes de alquilo y heteroarilo están de manera independiente opcionalmente sustituidas.

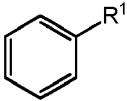
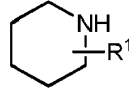
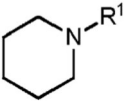
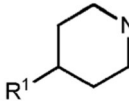
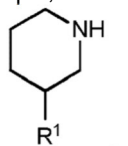
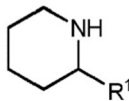
Tal como se usa en el presente documento, los términos “heterociclo”, “heterocíclico”, “radical heterocíclico” y “anillo heterocíclico” se usan de manera intercambiable y se refieren a un resto heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 7 a 10 miembros estable que está o bien saturado o bien parcialmente insaturado y que tiene, además de átomos de carbono, uno o más, preferiblemente de uno a cuatro, heteroátomos, tal como se definió anteriormente. Cuando se usa en referencia a un átomo de anillo de un heterociclo, el término “nitrógeno” incluye un nitrógeno sustituido. Como ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno es N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o *NR (como en pirrolidinilo N-sustituido).

Un anillo heterocíclico puede unirse a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable y cualquier de los átomos de anillo puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos de estos radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, sin limitación, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotiofenil pirrolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepínilo, oxazepínilo, tiazepínilo, morfolinilo y quinuclidinilo. Los términos “heterociclo”, “heterocíclico”, “anillo de heterocíclico”, “grupo heterocíclico”, “resto heterocíclico” y “radical heterocíclico”, se usan de manera intercambiable en el presente documento y también incluyen grupos en los que un anillo de heterocíclico se condensa a uno o más anillos de arilo, heteroarilo o cicloalifático, tales como indolinilo, 3H-indolilo, cromanilo, fenantridinilo, o tetrahydroquinolinilo, en los que el radical o punto de unión está en el anillo de heterocíclico. Un grupo heterocíclico es opcionalmente mono o bicíclico. El término “heterocíclicialquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido por un heterocíclico, en el que las partes de alquilo y heterocíclico de manera independiente están opcionalmente sustituidas.

Tal como se usa en el presente documento, el término "parcialmente insaturado" se refiere a un resto de anillo que incluye al menos un doble o triple enlace. El término "parcialmente insaturado" se pretende abarcar anillos que tienen múltiples sitios de insaturación, pero no se pretende incluir restos arilo o heteroarilo, como se define en el presente documento.

5 Tal como se describe en el presente documento, ciertos compuestos de la invención contienen restos "opcionalmente sustituidos". En general, el término "sustituido", ya esté precedido por el término "opcionalmente" o no, significa que uno o más hidrógenos del resto designado se reemplazan con un sustituyente adecuado. "Sustituido" se aplica a uno o más

hidrógenos que son o bien explícitos o bien implícitos a partir de la estructura (por ejemplo,  se refiere a al

menos  ; y  se refiere a al menos  ,  ,  , o  . A

10 menos que se indique lo contrario, un grupo "opcionalmente sustituido" tiene un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada está sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente es o bien el mismo o bien diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes previstas por esta invención son preferiblemente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente viables. El término "estable", tal como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección y, en ciertas realizaciones, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los propósitos dados a conocer en el presente documento.

20 Sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" son independientemente deuterio; halógeno; $-(CH_2)_{0-4}R^o$; $-(CH_2)_{0-4}OR^o$; $-O(CH_2)_{0-4}R^o$; $-O(CH_2)_{0-4}C(O)OR^o$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^o)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^o$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, que están opcionalmente sustituidos con R^o ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ que está opcionalmente sustituido con R^o ; $-CH=CHPh$, que está opcionalmente sustituido con R^o ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -piridilo que está opcionalmente sustituido con R^o ; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^o)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)R^o$; $-N(R^o)C(S)R^o$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)NR^o_2$; $-N(R^o)C(S)NR^o_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^o)C(O)OR^o$; $-N(R^o)N(R^o)C(O)R^o$; $-N(R^o)N(R^o)C(O)NR^o_2$; $-N(R^o)N(R^o)C(O)OR^o$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^o$; $-C(S)R^o$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^o$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^o$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^o_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^o$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^o$; $SC(S)SR^o$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^o$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^o_2$; $-C(S)NR^o_2$; $-C(S)SR^o$; $-SC(S)SR^o$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^o_2$; $-C(O)N(OR^o)R^o$; $-C(O)C(O)R^o$; $-C(O)CH_2C(O)R^o$; $-C(NOR^o)R^o$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^o$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^o$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^o$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^o$; $-S(O)_2NR^o_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^o$; $-N(R^o)S(O)_2NR^o_2$; $-N(R^o)S(O)_2R^o$; $-N(OR^o)R^o$; $-C(NH)NR^o_2$; $-P(O)_2R^o$; $-P(O)R^o_2$; $-OP(O)R^o_2$; $-OP(O)(OR^o)_2$; SiR^o_3 ; $-(alquileo C_{1-4}$ lineal o ramificado) $ON(R^o)_2$; o $-(alquileo C_{1-4}$ lineal o ramificado) $C(O)O-N(R^o)_2$, en los que cada R^o está opcionalmente sustituido tal como se define a continuación y es independientemente hidrógeno, C_{1-6} alifático, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$ -(anillo de heteroarilo de 5-6 miembros), o un anillo saturado, parcialmente saturado o de arilo de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o, no obstante la definición anterior, dos apariciones independientes de R^o , tomados junto con su(s) átomo(s) intermedio(s), forman un anillo mono o bicíclico saturado, parcialmente insaturado o de arilo de 3-12 miembros que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, que está opcionalmente sustituido tal como se define a continuación.

35 Sustituyentes monovalentes adecuados en R^o (o el anillo formado tomando dos apariciones independientes de R^o junto con sus átomos intermedios), son independientemente deuterio, halógeno, $-(CH_2)_{0-2}R^o$, $-(haloR^o)$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^o$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^o)_2$, $-O(haloR^o)$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^o$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^o$, $-(CH_2)_{0-2}SR^o$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^o$, $-(CH_2)_{0-2}NR^o_2$, $-NO_2$, $-SiR^o_3$, $-OSiR^o_3$, $-C(O)SR^o$, $-(alquileo C_{1-4}$ lineal o ramificado) $C(O)OR^o$ o $-SSR^o$ en los que cada R^o no está sustituido o cuando va precedido por "halo" está sustituido solo con uno o más halógenos, y se selecciona independientemente de C_{1-4} alifático, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o de arilo de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de R^o incluyen $=O$ y $=S$.

45 Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen los siguientes: $=O$, $=S$, $=NNR^o_2$, $=NNHC(O)R^o$, $=NNHC(O)OR^o$, $=NNHS(O)_2R^o$, $=NR^o$, $=NOR^o$, $-O(C(R^o)_2)_{2-3}O-$, o $-S(C(R^o)_2)_{2-3}S-$, en los que cada aparición independiente de R^o se selecciona de hidrógeno, C_{1-6} alifático que está sustituido tal como se define a continuación, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o de arilo de 5-6 miembros no sustituido que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados que están unidos a carbonos sustituibles vecinos de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen: $-O(CR^o_2)_{2-3}O-$, en el que cada aparición independiente de R^o se selecciona de hidrógeno, C_{1-6} alifático que está opcionalmente sustituido tal como se define a continuación, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o de arilo de 5-6 miembros no sustituido que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R^o incluyen halógeno, $-R^o$, $-(haloR^o)$, $-OH$, $-OR^o$, $-O(haloR^o)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^o$, $-NH_2$, $-NHR^o$, $-NR^o_2$ o $-NO_2$, en los que cada R^o no está sustituido o cuando va precedido por "halo" está sustituido solo con uno o más halógenos, y es independientemente C_{1-4} alifático, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ o un anillo

saturado, parcialmente insaturado o de arilo de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen $-R^{\dagger}$, $-NR^{\dagger}_2$, $-C(O)R^{\dagger}$, $-C(O)OR^{\dagger}$, $-C(O)C(O)R^{\dagger}$, $-C(O)CH_2C(O)R^{\dagger}$, $-S(O)_2R^{\dagger}$, $-S(O)_2NR^{\dagger}_2$, $-C(S)NR^{\dagger}_2$, $-C(NH)NR^{\dagger}_2$ o $-N(R^{\dagger})S(O)_2R^{\dagger}$; en los que cada $R^{\dagger}$ es independientemente hidrógeno, C_{1-6} alifático que está opcionalmente sustituido tal como se define a continuación, $-OPh$ no sustituido o un anillo saturado, parcialmente insaturado o de arilo de 5-6 miembros no sustituido que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o, no obstante la definición anterior, dos apariciones independientes de $R^{\dagger}$, tomados con su(s) átomo(s) intermedio(s) forman un anillo mono o bicíclico saturado, parcialmente insaturado o de arilo de 3-12 miembros no sustituido que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de $R^{\dagger}$ son independientemente halógeno, $-R^*$, $-(haloR^*)$, $-OH$, $-OR^*$, $-O(haloR^*)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^*$, $-NH_2$, $-NHR^*$, $-NR^*_2$ o $-NO_2$, en los que cada R^* no está sustituido o cuando va precedido por "halo" está sustituido solo con uno o más halógenos, y es independientemente C_{1-4} alifático, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_0-1Ph$, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o de arilo de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre.

En ciertas realizaciones, los términos "opcionalmente sustituido", "alquilo opcionalmente sustituido", "opcionalmente sustituido", "alquenilo opcionalmente sustituido", "alquinilo opcionalmente sustituido", "carbocíclico opcionalmente sustituido", "arilo opcionalmente sustituido", "heteroarilo opcionalmente sustituido", "heterocíclico opcionalmente sustituido" y cualquier otro grupo opcionalmente sustituido tal como se usa en el presente documento, se refieren a grupo que están sustituido o no sustituidos por el reemplazo independiente de uno, dos o tres o más de los átomos de hidrógeno en los mismos con sustituyentes típicos incluyendo, pero sin limitarse a:

- F, -Cl, -Br, -I, deuterio,

- OH, hidroxilo protegido, alcoxilo, oxo, tiooxo,

- NO_2 , -CN, CF_3 , N_3 ,

- NH_2 , amino protegido, -NH-alquilo, -NH-alquenilo, -NH-alquinilo, -NH-cicloalquilo, -NH- arilo, -NH-heteroarilo, -NH-heterocíclico, -dialquilamino, -diarilamino, -diheteroarilamino,

- O-alquilo, -O-alquenilo, -O-alquinilo, -O-cicloalquilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterocíclico,

-C(O)-alquilo, -C(O)-alquenilo, -C(O)-alquinilo, -C(O)- carbociclilo, -C(O)-arilo, -C(O)-heteroarilo, -C(O)-heterociclilo,

- $CONH_2$, -CONH-alquilo, -CONH-alquenilo, -CONH-alquinilo, -CONH-carbociclilo, -CONH-arilo, -CONH-heteroarilo, -CONH-heterociclilo,

- OCO_2 -alquilo, $-OCO_2$ -alquenilo, $-OCO_2$ - alquinilo, $-OCO_2$ -carbociclilo, $-OCO_2$ -arilo, - OCO_2 -heteroarilo, $-OCO_2$ -heterociclilo, $-OCONH_2$, $-OCONH$ -alquilo, $-OCONH$ -alquenilo, $-OCONH$ -alquinilo, $-OCONH$ -carbociclilo, $-OCONH$ - arilo, - $OCONH$ -heteroarilo, $-OCONH$ -heterociclilo,

-NHC(O)-alquilo, -NHC(O)-alquenilo, -NHC(O)- alquinilo, -NHC(O)-carbociclilo, -NHC(O)-arilo, -NHC(O)-heteroarilo, -NHC(O)-heterociclilo, $-NHCO_2$ -alquilo, $-NHCO_2$ -alquenilo, - $NHCO_2$ -alquinilo, $-NHCO_2$ -carbociclilo, $-NHCO_2$ -arilo, - $NHCO_2$ -heteroarilo, $-NHCO_2$ -heterociclilo, -NHC(O) NH_2 , -NHC(O)NH-alquilo, -NHC(O)NH-alquenilo, -NHC(O)NH-alquinilo, -NHC(O)NH-carbociclilo, -NHC(O)NH-arilo, -NHC(O)NH-heteroarilo, -NHC(O)NH-heterociclilo, NHC(S) NH_2 , -NHC(S)NH-alquilo, -NHC(S)NH-alquenilo, -NHC(S)NH-alquinilo, -NHC(S)NH-carbociclilo, -NHC(S)NH-arilo, -NHC(S)NH-heteroarilo, -NHC(S)NH-heterociclilo, -NHC(NH) NH_2 , -NHC(NH)NH-alquilo, -NHC(NH)NH-alquinilo, -NHC(NH)NH-alquenilo, -NHC(NH)NH-carbociclilo, -NHC(NH)NH-arilo, -NHC(NH)NH-heteroarilo, -NHC(NH)NH-heterociclilo, -NHC(NH)-alquilo, -NHC(NH)-alquenilo, -NHC(NH)-alquinilo, -NHC(NH)-carbociclilo, -NHC(NH)-arilo, -NHC(NH)-heteroarilo, -NHC(NH)-heterociclilo,

- C(NH)NH-alquilo, -C(NH)NH-alquenilo, -C(NH)NH- alquinilo, -C(NH)NH-carbociclilo, -C(NH)NH-arilo, -C(NH)NH-heteroarilo, -C(NH)NH-heterociclilo,

- S(O)-alquilo, -S(O)-alquenilo, -S(O)-alquinilo, -S(O)- carbociclilo, -S(O)-arilo, -S(O)-heteroarilo, -S(O)-heterociclilo - SO_2NH_2 , $-SO_2NH$ -alquilo, $-SO_2NH$ -alquenilo, $-SO_2NH$ - alquinilo, $-SO_2NH$ -carbociclilo, $-SO_2NH$ -arilo, $-SO_2NH$ -heteroarilo, $-SO_2NH$ -heterociclilo,

- $NHSO_2$ -alquilo, $-NHSO_2$ -alquenilo, $-NHSO_2$ -alquinilo, $-NHSO_2$ -carbociclilo, $-NHSO_2$ -arilo, $-NHSO_2$ -heteroarilo, $-NHSO_2$ -heterociclilo,

- CH_2NH_2 , $-CH_2SO_2CH_3$,

-mono-, di- o tri-alquilsililo,

-alquilo, -alquenilo, -alquinilo, -arilo, -ariloalquilo, -heteroarilo, -heteroarilalquilo, -heterocicloalquilo, -cicloalquilo, -carbocíclico, -heterocíclico, polialcoxialquilo, polialcoxilo, -metoximetoxilo, -metoxietoxilo, -SH, -S-alquilo, -S-alquenilo, -S-alquinilo, -S-carbocíclico, -S-arilo, -S-heteroarilo, -S-heterocíclico o metiltiometilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que, dentro del alcance del buen juicio médico, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y son acordes con una razón de beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge *et al.*, describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 119. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen las derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros métodos usados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares.

Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metal alcalino, metal alcalinotérreo, amonio y $N^+(C_{1-4}alquilo)_4$. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, cationes de amonio no tóxico, amonio cuaternario y amina formados usando contraiones tal como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término "tautómero" significa cada uno de dos o más isómeros de un compuesto que existen juntos en equilibrio, y se intercambian fácilmente por migración de un átomo o grupo dentro de la molécula. Los tautómeros son isómeros constitucionales de compuestos orgánicos que se interconvierten fácilmente mediante una reacción química denominada tautomerización. Esta reacción da como resultado comúnmente la migración formal de un protón o átomo de hidrógeno, acompañada por un cambio de un enlace sencillo y un doble enlace adyacente.

Adicionalmente, a menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir compuestos que difieren solo en presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, compuestos que tienen las estructuras presentes que incluyen la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C - o ^{14}C están dentro del alcance de esta invención. En algunas realizaciones, el grupo comprende uno o más átomos de deuterio.

Además se pretende que un compuesto de fórmula I incluya formas marcadas con isótopos del mismo. Una forma marcada con isótopos de un compuesto de fórmula I es idéntico a este compuesto aparte del hecho de que se ha reemplazado uno o más átomos del compuesto por un átomo o átomos que tiene(n) una masa atómica o número de masa que difiere de la masa atómica o el número de masa del átomo que habitualmente se produce de forma natural. Ejemplos de isótopos que están fácilmente disponibles comercialmente y que pueden incorporarse en un compuesto de la fórmula I mediante métodos bien conocidos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Se pretende que un compuesto de la fórmula I, un profármaco del mismo o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los dos que contenga uno o más de los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos sea parte de la presente invención. Un compuesto marcado con isótopos de fórmula I puede usarse en varias maneras beneficiosas. Por ejemplo, un compuesto marcado con isótopos de fórmula I en el que, por ejemplo, se ha incorporado un radioisótopo, tal como ^3H o ^{14}C , es adecuado para ensayos de distribución tisular de sustrato y/o medicamento. Estos radioisótopos, es decir tritio (^3H) y carbono-14 (^{14}C), se prefieren particularmente debido a su preparación sencilla y detectabilidad excelente. La incorporación de isótopos más pesados, por ejemplo deuterio (^2H), en un compuesto de fórmula I tiene ventajas terapéuticas debido a la mayor estabilidad metabólica de este compuesto marcado con isótopos. Una mayor estabilidad metabólica se traduce directamente en una semivida *in vivo* aumentada o dosificaciones más bajas, que en la mayoría de las circunstancias representarían una realización preferida de la presente invención. Un compuesto marcado con isótopos de fórmula I puede prepararse habitualmente llevando a cabo los procedimientos dados a conocer en los esquemas de síntesis y la descripción relacionada, en la parte de ejemplos y en la parte de preparación en el presente texto, reemplazando un reactivo no marcado con isótopos por un reactivo marcado con isótopos fácilmente disponible.

El deuterio (^2H) también puede incorporarse en un compuesto de la fórmula I con el fin de manipular el metabolismo oxidativo del compuesto por medio del efecto de isótopo cinético primario. El efecto isotópico cinético primario es un cambio de la velocidad para una reacción química que resulta del intercambio de núcleos isotópicos, que a su vez está provocado por el cambio en energías de estado fundamental necesarias para la formación del enlace covalente tras este intercambio isotópico. El intercambio de un isótopo más pesado habitualmente da como resultado una disminución de la energía de estado fundamental para un enlace químico y provoca de ese modo una reducción en la velocidad en la ruptura

de enlaces que limitan la velocidad. Si la ruptura del enlace se produce en o en las proximidades de una región de punto de silla a lo largo de la coordenada de una reacción de múltiples productos, las razones de distribución de productos pueden alterarse sustancialmente. Por ejemplo: si el deuterio está unido a un átomo de carbono en una posición no intercambiable, son típicas diferencias de velocidades de $k_M/k_D = 2-7$. Si esta diferencia de velocidad se aplica con éxito a un compuesto de fórmula I que es susceptible de oxidación, el perfil de este compuesto *in vivo* puede modificarse drásticamente y dar como resultado propiedades farmacocinéticas mejoradas.

Cuando se descubre y se desarrolla agentes terapéuticos, el experto en la técnica puede optimizar los parámetros farmacocinéticos mientras se conservan propiedades *in vitro* deseables. Es razonable asumir que muchos compuestos con perfiles farmacocinéticos malos son susceptibles de metabolismo oxidativo. Los ensayos microsómicos hepáticos *in vitro* actualmente disponibles proporcionan información valiosa sobre el curso del metabolismo oxidativo de este tipo, que a su vez permite el diseño racional de compuestos deuterados de la fórmula I con estabilidad mejorada a través de la resistencia a dicho metabolismo oxidativo. Se obtienen así mejoras significativas en los perfiles farmacocinéticos de los compuestos de la fórmula I, y pueden expresarse cuantitativamente en cuanto a aumentos en la semivida *in vivo* ($t/2$), concentración al efecto terapéutico máximo ($C_{m\acute{a}x}$), área bajo la curva de respuesta a la dosis (AUC) y F; y en cuanto a costes reducidos de aclaramiento, dosis y materiales.

Lo siguiente pretende ilustrar lo anterior: un compuesto de la fórmula I que tiene múltiples sitios potenciales de ataque para el metabolismo oxidativo, por ejemplo, átomos de hidrógeno bencílicos y átomos de hidrógeno unidos a un átomo de nitrógeno, se prepara como una serie de análogos en el cual diversas combinaciones de átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de deuterio, de modo que algunos, la mayoría o todos estos átomos de hidrógeno se han reemplazado por átomos de deuterio. Las determinaciones de semivida permiten una determinación favorable y precisa de la medida en que la mejora en la resistencia frente al metabolismo oxidativo ha mejorado. De este modo, se determina que la semivida del compuesto original puede extenderse por hasta el 100% como resultado del intercambio deuterio-hidrógeno de este tipo.

El intercambio deuterio-hidrógeno en un compuesto de fórmula I también puede usarse para lograr una modificación favorable del espectro de metabolitos del compuesto de partida con el fin de disminuir o eliminar los metabolitos tóxicos no deseados. Por ejemplo, si un metabolito tóxico surge a través de la escisión de la unión carbono-hidrógeno (C-H) oxidativa, puede suponerse de manera razonable que el análogo deuterado disminuirá o eliminará en gran medida la producción del metabolito no deseado, incluso si la oxidación particular no es una etapa determinante de la velocidad. Puede encontrarse información adicional sobre el estado de la técnica con respecto al intercambio deuterio-hidrógeno, por ejemplo, en Hanzlik *et al.*, J. Org. Chem. 55, 3992-3997, 1990, Reider *et al.*, J. Org. Chem. 52, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. 14, 1-40, 1985, Gillette *et al.*, Biochemistry 33(10) 2927-2937, 1994, y Jarman *et al.* Carcinogenesis 16(4), 683-688, 1993.

Tal como se usa en el presente documento, el término "modulador" se define como un compuesto que se une a y/o inhibe la diana con afinidad que puede medirse. En ciertas realizaciones, un modulador tiene una CI_{50} y/o constante de unión de menos de aproximadamente 50 μM , menos de aproximadamente 5 μM , menos de aproximadamente 1 μM , menos de aproximadamente 500 nM, menos de aproximadamente 100 nM o menos de aproximadamente 10 nM.

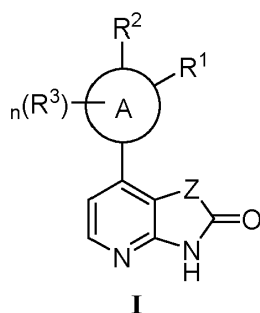
Los términos "afinidad que puede medirse" e "inhibir de manera que puede medirse", tal como se usan en el presente documento, significan un cambio que puede medirse en la actividad de BTK entre una muestra que comprende un compuesto de la presente invención, o composición del mismo y la BTK y una muestra equivalente que comprende BTK, en ausencia de dicho compuesto, o composición del mismo.

Las combinaciones de sustituyentes y variables previstas por esta invención son solo aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables. El término "estable", tal como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que tienen estabilidad suficiente para permitir la fabricación y que mantienen la integridad del compuesto durante un periodo de tiempo suficiente para que sea útil para los fines detallados en el presente documento (por ejemplo, administración terapéutica o profiláctica a un sujeto).

La mención de una lista de grupos químicos en cualquier definición de una variable en el presente documento incluye definiciones de esa variable como cualquier grupo individual o combinación de grupos enumerados. La mención de una realización para una variable en el presente documento incluye esa realización como cualquier realización individual o en combinación con cualquier otra realización o parte de la misma.

3. Descripción de compuestos a modo de ejemplo

Según un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I,

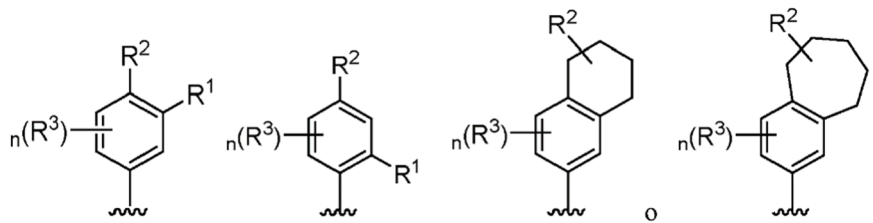


o un tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

Z es NH;

el anillo A es

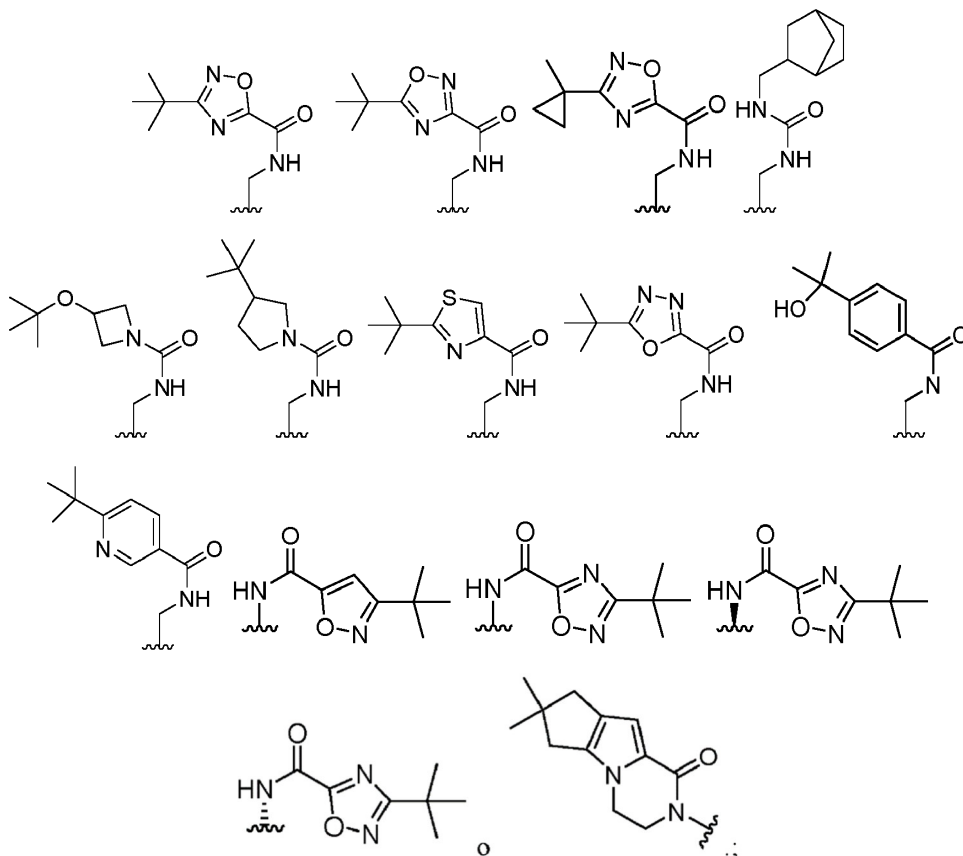
5 fenilo, o



R¹ es alquilo opcionalmente sustituido, anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros opcionalmente sustituido o halo; o R¹ está ausente cuando el anillo A es anillo bicíclico;

R² es un anillo heterocíclico condensado mono-, bi- o tri-cíclico, o

10



cada R^3 es independientemente -R, halógeno, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R o -N(R)₂;

cada R es independientemente hidrógeno, C₁₋₆ alifático, arilo C₅₋₁₀, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, un anillo heterocíclico de 3-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; o

dos grupos R en el mismo átomo se toman junto con el átomo al que están unidos para formar un arilo C₅₋₁₀, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, un anillo heterocíclico de 3-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre; un anillo de arilo condensado de 10-15 miembros; un anillo carbocíclico condensado saturado o parcialmente insaturado de 6-15 miembros; un anillo de heteroarilo condensado de 10-15 miembros; o un anillo heterocíclico condensado saturado o parcialmente insaturado de 6-15 miembros; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;

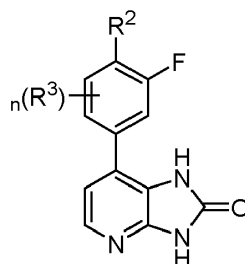
y

n es 0, 1 o 2.

En ciertas realizaciones, R^1 es metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo ramificado o de cadena lineal, pentilo ramificado o de cadena lineal, hexilo ramificado o de cadena lineal, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; o R^1 es F, Cl, Br o I.

En ciertas realizaciones, cada R^3 es independientemente -R. En ciertas realizaciones, cada R^3 es independientemente H. En ciertas realizaciones, cada R^3 es independientemente Me. En ciertas realizaciones, cada R^3 es independientemente -CH₂OH.

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **III-a**,

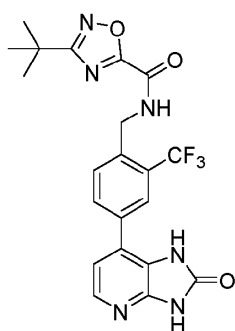


III-a;

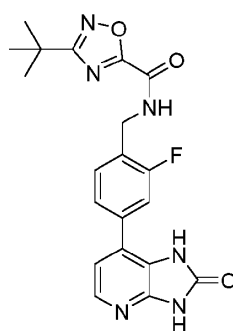
o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que cada uno de R^2 , R^3 , y n es tal como se definió anteriormente y se describió en realizaciones, clases y subclases anteriormente y en el presente documento, de manera individual o en combinación.

En ciertas realizaciones, la invención proporciona un compuesto seleccionado de la tabla 1:

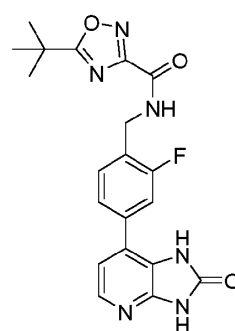
Tabla 1



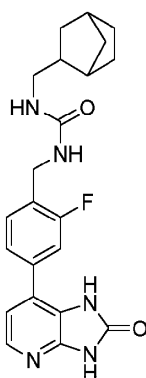
1



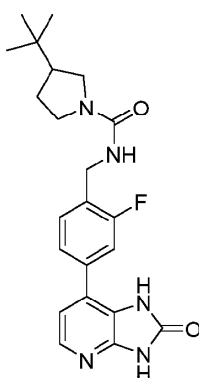
2



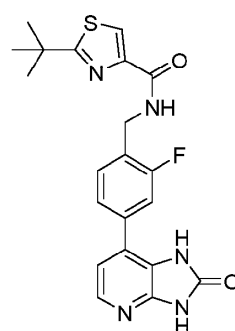
3



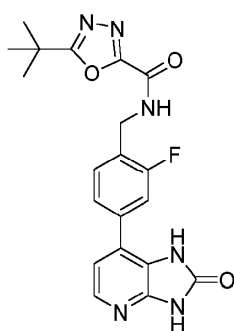
4



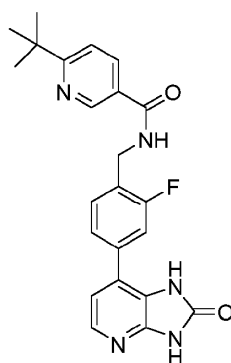
5



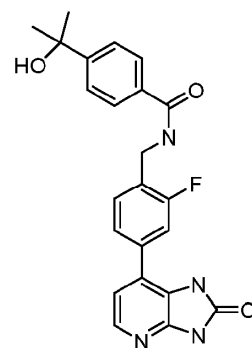
6



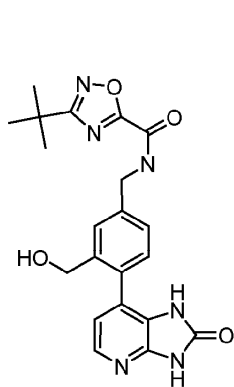
7



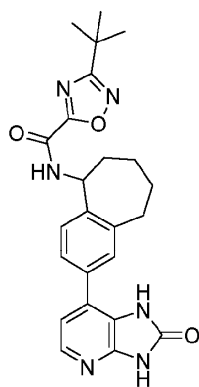
8



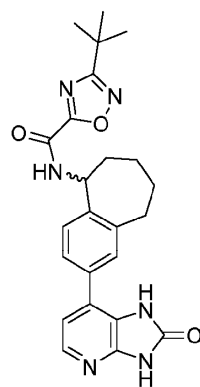
9



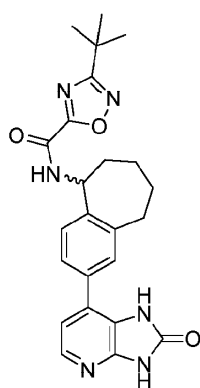
10



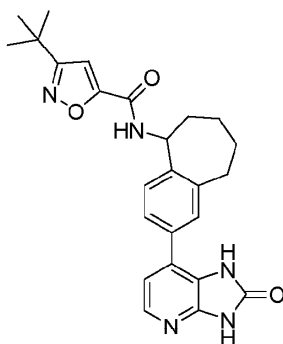
11



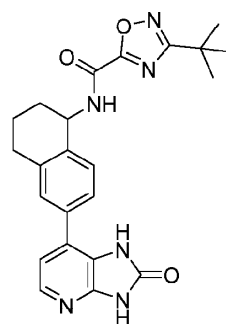
12



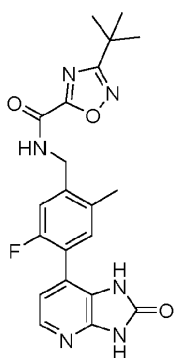
13



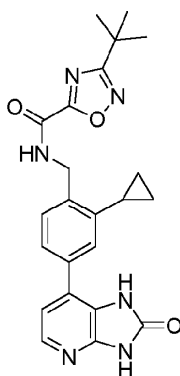
14



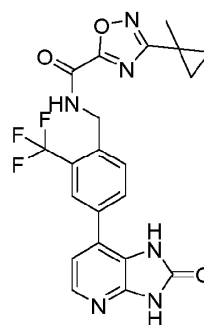
15



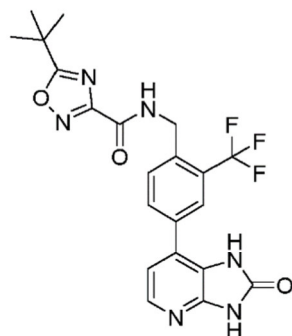
16



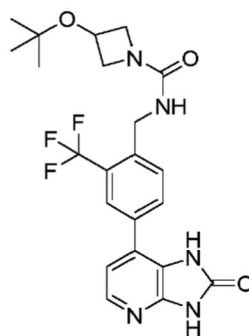
17



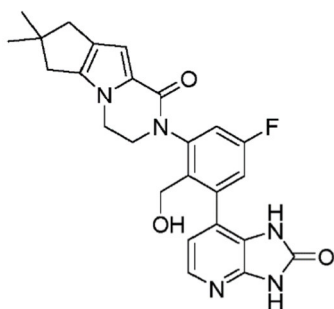
18



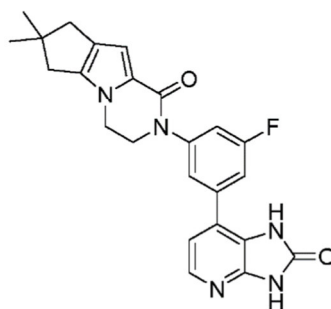
19



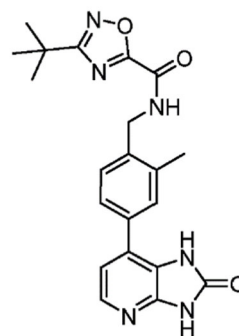
20



21



22 y



23.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de aquellos representados anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 Varias representaciones estructurales pueden mostrar un heteroátomo sin un grupo de unión, radical, carga o contraión. Los expertos habituales en la técnica son conscientes de que tales representaciones pretenden indicar que el heteroátomo

está unido a hidrógeno (por ejemplo,  se entiende que es ).

En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención se sintetizaron de acuerdo con los esquemas proporcionados en los ejemplos más adelante.

4. Usos, formulación y administración

10 **Composiciones farmacéuticamente aceptables**

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de esta invención o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. La cantidad de compuesto en las composiciones de esta invención es tal que es eficaz para inhibir BTK de manera medible, o un mutante del mismo, en una muestra biológica o en un paciente. En ciertas realizaciones, la cantidad

15 de compuesto en las composiciones de esta invención es tal que es eficaz para inhibir BTK de manera medible, o un mutante del mismo, en una muestra biológica o en un paciente. En ciertas realizaciones, una composición de esta invención se formula para la administración a un paciente en necesidad de esta composición.

El término "paciente" o "sujeto", tal como se usa en el presente documento, significa un animal, preferiblemente un mamífero y lo más preferiblemente un ser humano.

20 El término "portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador, adyuvante o vehículo no tóxico que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el que se formula. Los portadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que se usan en las composiciones de esta invención incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos

25 de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloques de polietileno-polioxiopropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

Un “derivado farmacéuticamente aceptable” quiere decir cualquier sal no tóxica, éster, sal de un éster u otro derivado de un compuesto de esta invención que, tras la administración a un destinatario, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de esta invención o un metabolito inhibitoriamente activo o residuo del mismo.

- Las composiciones de la presente invención se administran por vía oral, parenteral, mediante aerosol de inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un depósito implantado. El término “parenteral” como se usa en la presente incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, intraarticulares, intrasinoviales, intraesternales, intratecales, intrahepáticas, intralesionales e intracraneales o técnicas de infusión. Preferiblemente, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa. Las formas estériles inyectables de las composiciones de esta invención incluyen suspensiones acuosas u oleosas. Estas suspensiones se formulan de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se emplean están agua, disolución de Ringer y disolución de cloruro de sodio isotónica. Además, se emplean aceites fijos, estériles convencionalmente como disolvente o medio de suspensión.
- Para este fin, cualquier aceite fijo insípido empleado incluye mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, como el ácido oleico y sus derivados de glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, como lo son los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxitiladas. Estas disoluciones o suspensiones oleosas también contienen un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables, incluyendo emulsiones y suspensiones. Otros agentes tensoactivos comúnmente usados, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan comúnmente en la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas u de otro tipo farmacéuticamente aceptables también para usarse para los propósitos de la formulación.
- Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran por vía oral en cualquier forma de dosificación aceptable por vía oral. Formas de dosificación oral a modo de ejemplo son cápsulas, comprimidos, suspensiones o disoluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, los portadores usados comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. También se añaden normalmente agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el principio activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también se añaden de manera opcional ciertos agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.
- De manera alternativa, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran en forma de supositorios para administración rectal. Estos pueden prepararse mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Estos materiales incluyen manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.
- Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención también se administran por vía tópica, especialmente cuando el objetivo de tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica, incluyendo enfermedades del ojo, la piel o el tracto intestinal inferior. Se preparan formulaciones tópicas adecuadas fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.
- La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior puede efectuarse en una formulación de supositorio rectal (ver anteriormente) o en una formulación de enema adecuada. También se usan parches típicamente transdérmicos.
- Para las aplicaciones tópicas, se proporcionan composiciones farmacéuticamente aceptables formuladas en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores. Los portadores a modo de ejemplo para la administración tópica de compuestos de estos son aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. De manera alternativa, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas pueden formularse en una loción o crema adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, cera de ésteres de cetilo, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.
- Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran opcionalmente mediante aerosol nasal o por inhalación. Estas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas muy bien conocidas en la técnica de formulación farmacéutica y se preparan como disoluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.
- Más preferiblemente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se formulan para la administración oral. Estas formulaciones pueden administrarse con o sin alimentos. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran sin alimentos. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se administran con alimentos.

La cantidad de compuestos de la presente invención que se combinan opcionalmente con los materiales portadores para producir una composición en una sola forma de dosificación variará dependiendo en la persona tratada, el modo particular de administración. Preferiblemente, las composiciones proporcionadas deben formularse de manera que pueda administrarse una dosis de entre 0,01 - 100 mg/kg de peso corporal/día del compuesto a un paciente que recibe estas composiciones.

También debe entenderse que una dosificación específica y el régimen de tratamiento para cualquier paciente en particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y el juicio del médico encargado y la gravedad de la enfermedad particular que está tratándose. La cantidad de un compuesto de la presente invención en la composición también dependerá del compuesto particular en la composición.

Usos de compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un inhibidor de BTK de fórmula (I) para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por BTK, en el que el trastorno se selecciona de enfermedad pélvica inflamatoria, uretritis, quemaduras solares en la piel, sinusitis, neumonitis, encefalitis, meningitis, miocarditis, nefritis, osteomielitis, miositis, hepatitis, gastritis, enteritis, dermatitis, gingivitis, apendicitis, pancreatitis, colecistitis, agammaglobulinemia, psoriasis, alergia, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, enfermedad de Sjogren, rechazo de injerto de tejido, rechazo hiperagudo de órganos trasplantados, asma, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad poliglandular autoinmunitaria (también conocida como síndrome poliglandular autoinmunitario), alopecia autoinmunitaria, anemia perniciosa, glomerulonefritis, dermatomiositis, esclerosis múltiple, esclerodermia, vasculitis, estados hemolíticos autoinmunitarios y trombocitopénicos, síndrome de Goodpasture, aterosclerosis, enfermedad de Addison, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, diabetes, choque séptico, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis juvenil, osteoartritis, púrpura trombocitopénica idiopática crónica, macroglobulinemia de Waldenstrom, miastenia grave, tiroiditis de Hashimoto, dermatitis atópica, enfermedad articular degenerativa, vitiligo, hipopituitarismo autoinmunitario, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Behcet, esclerodermia, micosis fungoide, respuestas inflamatorias agudas (tales como síndrome de dificultad respiratoria aguda y lesión por isquemia/reperfusión) y enfermedad de Graves.

Los compuestos de fórmula (I) según la invención pueden administrarse antes o después de una aparición de la enfermedad una vez o varias veces actuando como terapia. Los compuestos y productos médicos anteriormente mencionados del uso inventivo se usan de manera particular para el tratamiento terapéutico. Un efecto terapéuticamente relevante alivia en cierta medida uno o más síntomas de un trastorno, o devuelve a la normalidad, parcial o completamente, uno o más parámetros fisiológicos o bioquímicos asociados o causantes de una enfermedad o afección patológica. La monitorización se considera como un tipo de tratamiento siempre que los compuestos se administren en intervalos distintos, por ejemplo, con el fin de reforzar la respuesta y erradicar los patógenos y/o síntomas de la enfermedad por completo. Puede aplicarse o bien el compuesto idéntico o bien compuestos diferentes. Los métodos de la invención también pueden usarse para reducir la probabilidad de desarrollar un trastorno o incluso prevenir el inicio de trastornos asociados con la actividad de BTK por adelantado o para tratar los síntomas que surgen y continúan.

En el sentido de la invención, es aconsejable un tratamiento profiláctico si el sujeto posee alguna condición previa para las afecciones fisiológicas o patológicas antes mencionadas, tal como una disposición familiar, un defecto genético o una enfermedad previamente incurrida.

Tal como se usa en el presente documento, los términos “tratamiento”, “tratar” y “que trata” se refieren a revertir, aliviar, retrasar la aparición de, o inhibir la evolución de una enfermedad o trastorno, o uno o más síntomas del mismo, tal como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el tratamiento se administra después de que un síntoma o más síntomas se hayan desarrollado. En otras realizaciones, el tratamiento se administra en la ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento se administra a un individuo susceptible antes del inicio de los síntomas (por ejemplo, a la luz de un historial de síntomas y/o a la luz de factores genéticos u otros de susceptibilidad). El tratamiento también continúa después de que los síntomas se hayan resuelto, por ejemplo, para prevenir o retrasar su recurrencia.

Los compuestos y composiciones, de acuerdo con el método de la presente invención, se administran usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de un trastorno proporcionado anteriormente. La cantidad exacta requerida variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, la edad y el estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración y similares. Los compuestos de la invención se formulan de manera preferible en una forma de unidad de dosificación para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La expresión “forma de unidad de dosificación” como se usa en el presente documento se refiere a una unidad físicamente discreta de un agente apropiado para el paciente que va a tratarse. Se entenderá, sin embargo, que el uso diario total de los compuestos y las composiciones de la presente invención lo decidirá el médico encargado dentro del alcance del buen juicio médico. El nivel de dosis eficaz específico para cualquier paciente u organismo particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que está tratándose y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

- Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención pueden administrarse a humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como mediante polvos, pomadas o gotas), bucal, como un aerosol oral o nasal, o similar, dependiendo de la gravedad de la infección que está tratándose. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención se administran por vía oral o parenteral a niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg y de manera preferible de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, del peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.
- Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, pero no se limitan a, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas contienen opcionalmente diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica, tal como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semillas de algodón, cacahuete, maíz, germen, aceitunas, ricino y ajonjolí), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán y mezclas de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.
- Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles se formulan de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también es una disolución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, disolución de Ringer, U.S.P. y disolución de cloruro de sodio isotónica. Además, se emplean aceites fijos, estériles convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, puede emplear cualquier aceite fijo insípido que incluye mono o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.
- Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención bacteriana, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.
- A fin de prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, frecuentemente es deseable ralentizar la absorción del compuesto a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se logra mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con mala solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende en su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. De manera alternativa, la absorción retardada de una forma de compuesto administrada por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo de aceite. Se preparan formas de depósito inyectables formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la razón de compuesto con respecto a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la velocidad de liberación del compuesto. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). También se preparan formulaciones inyectables de depósito atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.
- Las composiciones para la administración rectal o vaginal son de manera preferible supositorios los cuales pueden prepararse mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o portadores no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorios que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto, se funden en el recto o en la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.
- Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En estas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un vehículo o excipiente inerte, farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) cargas o extendedores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar—agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la disolución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también comprende de manera opcional agentes tamponantes.
- También se emplean composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando tales excipientes como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimiento y cortezas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos muy bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Opcionalmente contienen agentes opacificantes y también pueden ser de una composición en la que liberan solo el/los principio(s) activo(s), o de manera preferible, en una cierta parte del tracto intestinal,

opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. También se emplean composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

- 5 Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se indicó anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con recubrimientos y cortezas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos que controlan la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En estas formas de dosificación sólidas el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Estas formas de dosificación también comprenden, como es práctica habitual, sustancias adicionales en lugar de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes de comprimidos y otros auxiliares de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también comprenden de manera opcional agentes tamponantes. Opcionalmente contienen agentes opacificantes y también pueden ser de una composición en la que liberan solo el/los principio(s) activo(s), o de manera preferible, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

- 20 Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, disoluciones, aerosoles, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla bajo condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario como se requiera. También se contemplan formulación oftálmica, gotas para los oídos y gotas para los ojos dentro del alcance de esta invención. De manera adicional, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja adicional de proporcionar un suministro controlado de un compuesto al cuerpo. Estas formas de dosificación pueden prepararse disolviendo o dispensando el compuesto en el medio apropiado. También pueden usarse potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad puede controlarse o bien proporcionando una membrana de control de la velocidad o bien dispersando el compuesto en una matriz o gel de polímero.

EJEMPLIFICACIÓN

- 30 Tal como se representa en los ejemplos a continuación, en determinadas realizaciones a modo de ejemplo, se prepararon los compuestos según los siguientes procedimientos generales. Se apreciará que, aunque los métodos generales representan la síntesis de ciertos compuestos de la presente invención, los siguientes métodos generales, y otros métodos conocidos por los expertos en la técnica, pueden aplicarse a todos los compuestos y subclases y especies de cada uno de estos compuestos, como se describe en el presente documento.

- 35 Los símbolos y las convenciones usados en las siguientes descripciones de procesos, esquemas y ejemplos son consecuentes con los usados en la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, el Journal of the American Chemical Society o el Journal of Biological Chemistry.

Los números de compuestos utilizados en los ejemplos a continuación corresponden a los números de compuestos expuestos anteriormente.

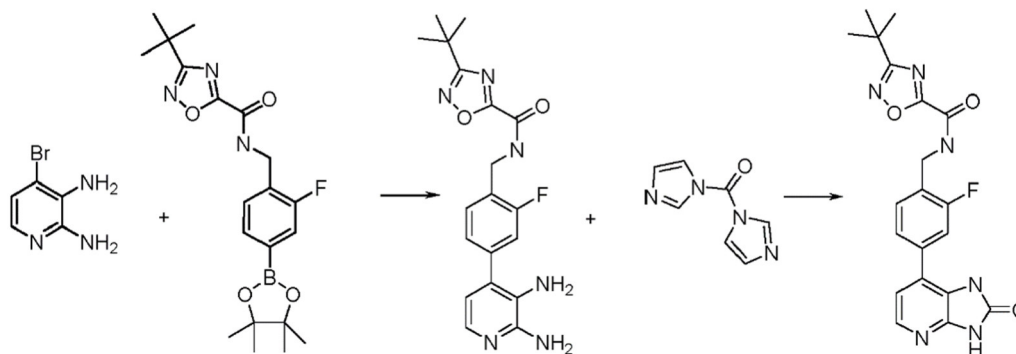
Condiciones generales y métodos analíticos

- 40 Todos los disolventes usados estaban disponibles comercialmente y se usaron sin purificación adicional. Las reacciones se realizaron normalmente usando disolventes anhidros bajo una atmósfera inerte de nitrógeno a menos que se indique lo contrario.

- 45 Los experimentos de RMN se registraron en un espectrómetro de RMN Bruker Mercury Plus 400 con una sonda Bruker 400 BBFO, o un instrumento Bruker Avance III 400 MHz. Los disolventes deuterados contenían normalmente del 0,03% al 0,05% v/v de tetrametilsilano, que se usó como señal de referencia (fijada a δ 0,00 para tanto ^1H como ^{13}C). Los desplazamientos químicos (δ) se notifican en ppm. Las constantes de acoplamiento están en unidades de hercios (Hz). Los patrones de división describen multiplicidades aparentes y se designan como s (singlete), d (doblete), t (tripleto), q (cuarteto), m (multiplete), o a (ancho).

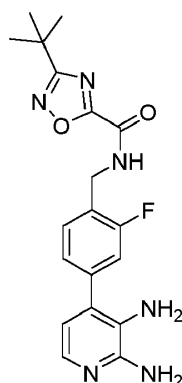
Las reacciones de microondas se llevaron a cabo usando un sintetizador de microondas Biotage Initiator usando protocolos estándar que se conocen en la técnica.

Esquema 1



Métodos asociados con las etapas de reacción del esquema 1:

Ejemplo 1. 2-Fluoro-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-bencilamida del ácido 3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (2)



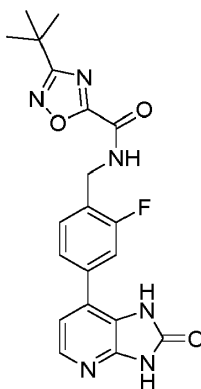
5

3-terc-Butil-N-[[4-(2,3-diaminopiridin-4-il)-2-fluorofenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida (etapa 1)

10

15

A un tubo de microondas se le añadió 4-bromo-piridin-2,3-diamina (100,00 mg; 0,53 mmol; 1,00 eq.), ácido [4-[(3-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-5-carbonil)amino]metil]-3-fluorofenil]borónico (204,94 mg; 0,64 mmol; 1,20 eq.), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (ii)-diclorometano (43,43 mg; 0,05 mmol; 0,10 eq.) y carbonato de potasio (294,02 mg; 2,13 mmol; 4,00 eq.). Se selló el tubo y luego se evacuó a vacío y entonces se cargó con N₂-se relleno (3x). Luego se añadieron entonces THF/agua (5:1, 3 ml). Se evacuó el tubo/rellenó con N₂ (3x) de nuevo y se irradió en un microondas a 120 °C durante 1 h. Se filtró la reacción a través de celite y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se concentraron las fases orgánicas combinadas y se purificaron por medio de cromatografía en columna sobre 10 g de sílice usando acetato de etilo para dar 3-terc-butil-N-[[4-(2,3-diaminopiridin-4-il)-2-fluorofenil]metil]-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida (204 mg; 69 %). EM: m/z = 385 [M+H]⁺



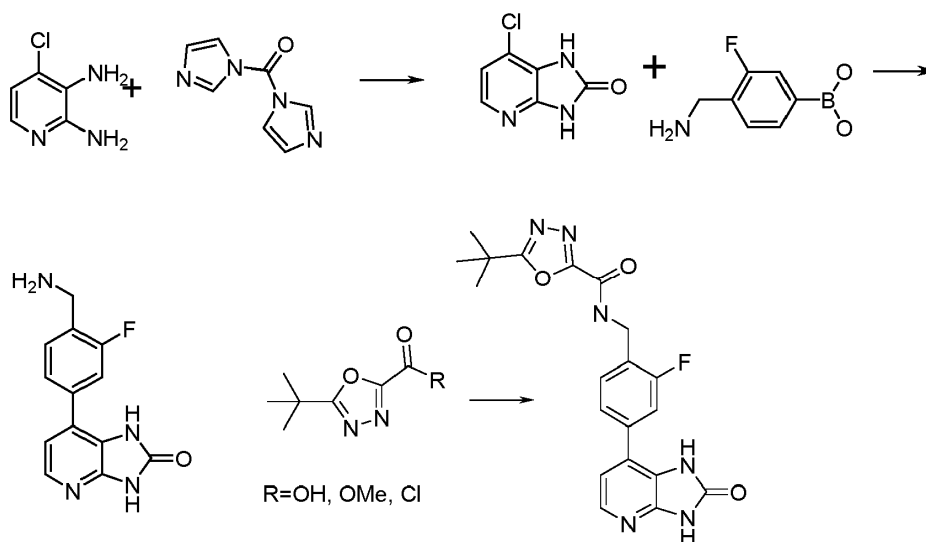
2-Fluoro-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-bencilamida del ácido 3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (etapa 2)

20

Se combinó ácido 4-(2,3-diamino-piridin-4-il)-2-fluoro-bencilamida del ácido 3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (0,52 mmol; 1,00 eq.; 200,00 mg) con di-imidazol-1-il-metanona (0,53 mmol; 1,01 eq.; 85,21 mg) en CH₃CN (5,00 ml).

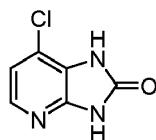
Entonces se calentó la mezcla hasta 60 °C durante la noche en un tubo de microondas sellado. Se formó un precipitado blanco. Se calentó entonces la reacción hasta 90 °C durante aproximadamente 5 horas. Se añadieron 50 mg de CDI y se continuó calentando durante la noche. Se enfrió la reacción hasta TA. Se retiraron los sólidos por medio de filtración y se lavaron 3 veces con 3 ml de CH₃CN cada vez. Entonces se secaron los sólidos en la bomba para dar el compuesto del título como un sólido blanco. (65,00 mg; 30 %). EM: m/z = 411 [M+H]⁺ 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,46 (s, 1H), 11,11 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 7,95 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,68 - 7,29 (m, 3H), 7,08 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,38 (s, 9H).

Esquema 2



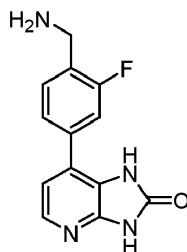
10 Métodos asociados con las etapas de reacción del esquema 2:

Ejemplo 2. 2-Fluoro-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-bencilamida del ácido 5-terc-butil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico (7)



7-Cloro-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (etapa 1)

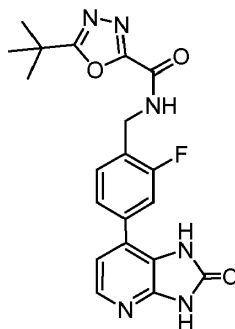
15 Se combinó 2,3-diamino-4-cloropiridina (6,97 mmol; 1000,00 mg) con 1,1'-carbonyldiimidazol (7,03 mmol; 1140,00 mg) en THF (370,29 mmol; 30,00 ml). Entonces se calentó la mezcla hasta 60 °C durante la noche en un tubo sellado. Se formó un precipitado blanco. Se enfrió la reacción hasta TA. Se retiraron los sólidos por medio de filtración y se lavaron con 5 ml de THF. Entonces se secaron los sólidos en la bomba para dar 7-cloro-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (1007,2 mg; 84 %) EM: m/z = 170 [M+H]⁺



7-(4-Aminometil-3-fluorofenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (etapa 2)

25 A un vial de microondas de 5 ml se le añadieron ácido 4-(aminometil)-3-fluorofenilborónico, hcl (0,00 mol; 1,20 eq.; 363,43 mg), Pd(dppf)*DCM (0,00 mol; 0,10 eq.; 120,40 mg) y carbonato de potasio (0,00 mol; 3,00 eq.; 611,26 mg). Se selló el vial y se evacuó/rellenó con nitrógeno 3 veces. A continuación se añadieron dioxano (5,00 ml) y agua (0,50 ml). Se evacuó/rellenó el vial con nitrógeno 3 veces. Se agitó la reacción a 140 °C en el microondas durante 2 horas. Se concentró parcialmente la reacción y se diluyó con 4 ml de DMSO. Se filtró la mezcla de reacción y se purificó por medio de HPLC

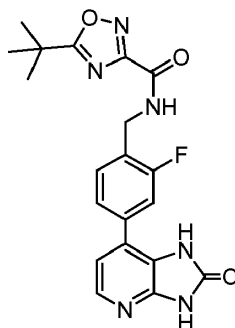
prep. con fase móvil modificada con NH_4OH al 0,1 % usando un gradiente del 5-40 % de CH_3CN /agua para dar 7-(4-aminometil-3-fluoro-fenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (117,00 mg; 30 %). EM: $m/z = 259$ $[\text{M}+\text{H}]^+$



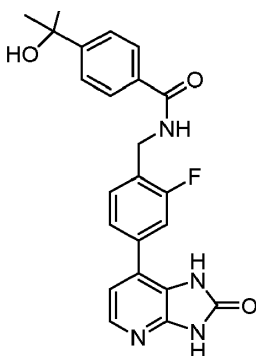
2-Fluoro-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-bencilamida del ácido 5-terc-butil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico (etapa 3)

Se combinó 7-(4-aminometil-3-fluoro-fenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (0,10 mmol; 1,00 eq.; 26,10 mg) con ácido 5-terc-butil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico (0,11 mmol; 1,10 eq.; 18,92 mg) en una disolución de DIPEA (0,30 mmol; 3,00 eq.; 39,19 mg; 0,05 ml) en DCM (46,80 mmol; 463,09 eq.; 3975,00 mg; 3,00 ml). Entonces se añadió disolución de anhídrido propilfosfónico (T3P) al 50 % en DMF (0,30 mmol; 3,00 eq.; 192,95 mg; 0,18 ml) y se agitó la reacción a TA durante 1 h. Se interrumpió la agitación y se permitió que la disolución reposara durante la noche. Entonces se eliminó todo el disolvente y se disolvió el residuo en 5 ml de DMSO y se purificó por medio de cromatografía de fase inversa preparativa usando un gradiente del 5-40 % de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (hidróxido de amonio al 0,1 %) para dar 2-fluoro-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-bencilamida del ácido 5-terc-butil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico (7,8 mg; 8 %). EM: $m/z = 411$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,46 (s, 1H), 11,11 (s, 1H), 9,55 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 9,9, 1,8$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,57 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 1,44 (s, 9H).

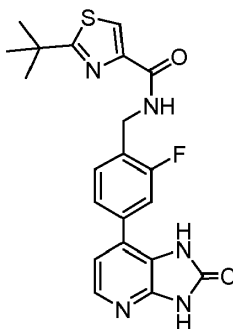
Ejemplo 3. 2-Fluoro-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-bencilamida del ácido 5-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxílico (3)



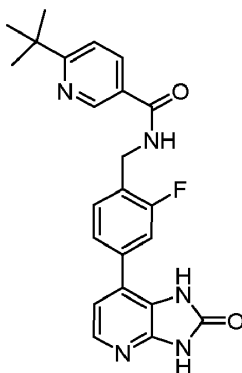
Se preparó el compuesto del título de una manera similar a la descrita anteriormente: Se combinó 7-(4-aminometil-3-fluoro-fenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (0,22 mmol; 1,00 eq.; 58,00 mg) con ácido 5-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxílico (0,27 mmol; 1,20 eq.; 45,86 mg) en una disolución de DIPEA (1,12 mmol; 5,00 eq.; 145,13 mg; 0,19 ml) y 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-[1,3,5,2,4,6]trioxatrisfosfina (1,12 mmol; 5,00 eq.; 714,60 mg; 0,71 ml) en 3 ml de DCM, produciendo el compuesto del título (11,1 mg; 11 %). EM: $m/z = 411$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H -RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,34 (s, 1H), 11,11 (s, 1H), 9,55 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 9,9, 1,8$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H), 4,57 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 1,46 (s, 9H).

Ejemplo 4. N-[2-Fluoro-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-bencil]-4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzamida (9)

Se preparó el compuesto del título de una manera similar a la descrita anteriormente: Se combinó 7-(4-aminometil-3-fluoro-fenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (0,22 mmol; 1,00 eq.; 58,00 mg) con ácido 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-benzoico (0,27 mmol; 1,20 eq.; 48,56 mg) en una disolución de DIPEA (1,12 mmol; 5,00 eq.; 145,13 mg; 0,19 ml) y 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-[1,3,5,2,4,6]trioxatrilfosfinano (1,12 mmol; 5,00 eq.; 714,60 mg; 0,71 ml) en 3 ml de DCM, para proporcionar el producto del título (13,00 mg; 0,03 mmol). EM: $m/z = 421$ $[M+H]^+$. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,46 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,02 - 7,73 (m, 3H), 7,67 - 7,33 (m, 6H), 7,08 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,58 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 1,10 - 0,76 (m, 6H).

Ejemplo 5. 2-Fluoro-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-bencilamida del ácido 2-terc-butil-tiazol-4-carboxílico (6)

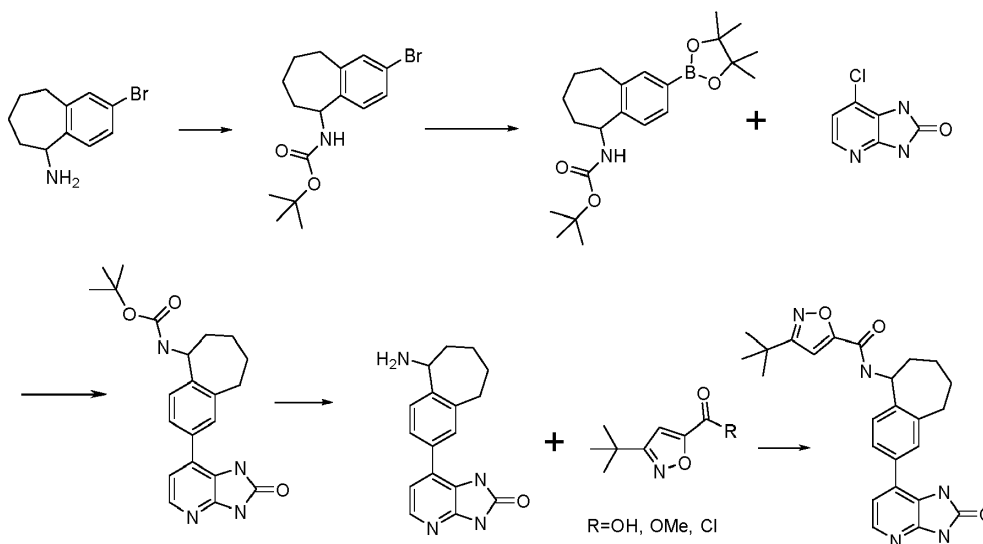
Se preparó el compuesto del título de una manera similar a la descrita anteriormente: Se combinó 7-(4-aminometil-3-fluoro-fenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (0,22 mmol; 1,00 eq.; 58,00 mg) con ácido 2-terc-butil-tiazol-4-carboxílico (0,27 mmol; 1,20 eq.; 49,92 mg), DIPEA (1,12 mmol; 5,00 eq.; 145,13 mg; 0,19 ml) y 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-[1,3,5,2,4,6]trioxatrilfosfinano (1,12 mmol; 5,00 eq.; 714,60 mg; 0,71 ml) en 3 ml de DCM; proporcionando el compuesto del título (13,00 mg; 13 %) EM: $m/z = 426$ $[M+H]^+$. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,46 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,94 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,54 - 7,40 (m, 3H), 7,07 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,59 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 1,45 (s, 9H).

Ejemplo 6. 6-terc-Butil-N-[2-fluoro-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-bencil]-nicotinamida (8)

Se preparó el compuesto del título de una manera similar a la descrita anteriormente usando 7-(4-aminometil-3-fluoro-fenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (0,22 mmol; 1,00 eq.; 58,00 mg), ácido 6-terc-butil-nicotínico (0,27 mmol; 1,20 eq.; 48,30 mg), DIPEA (1,12 mmol; 5,00 eq.; 145,13 mg; 0,19 ml), 3 ml de DCM y 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-[1,3,5,2,4,6]trioxatrilfosfinano (1,12 mmol; 5,00 eq.; 714,60 mg; 0,71 ml); para proporcionar el compuesto del título (12,00

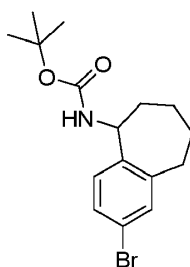
mg; 12 %). EM: $m/z = 420$ $[M+H]^+$. ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,41 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,18-8,24 (m, 3H), 7,91 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,54 - 7,40 (m, 3H), 7,07 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,59 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 1,49 (s, 9H).

Esquema 3



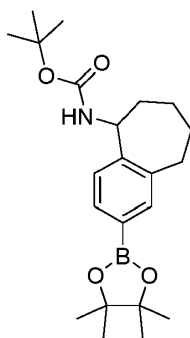
5 Métodos asociados con el esquema 3

Ejemplo 7. [2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-il]-amida del ácido 3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (11)



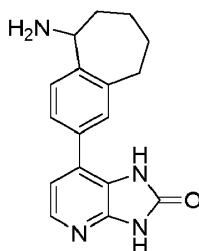
Éster terc-butílico del ácido (2-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-il)-carbámico (5,96 g; 17,52 mmol) (etapa 1)

Se disolvió clorhidrato de 2-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]annulen-5-amina (18,08 mmol; 1,00 eq.; 5,00 g) en DCM (100,00 ml). A la disolución en agitación se le añadió terc-butilcarbonato de terc-butoxicarbonilo (19,88 mmol; 1,10 eq.; 4,34 g) seguido por TEA (54,23 mmol; 3,00 eq.; 5487,64 mg; 7,56 ml). Entonces se agitó la mezcla bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante una hora. Entonces se añadió la reacción a un embudo de decantación, se lavó con agua (100 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró hasta un aceite incoloro. Se suspendió el aceite en hexanos (25 ml) y se convirtió en un sólido rápidamente con sonicación. Se filtró la suspensión blanca y se lavó el sólido con hexanos para proporcionar un sólido blanco que se secó durante la noche a alto vacío para dar 5,4 g de la primera cosecha del compuesto del título. Se concentró el filtrado hasta un sólido blanco que se trituro en hexanos, se filtró y se secó a alto vacío durante la noche para proporcionar 560 mg de una 2ª cosecha del producto deseado. Se combinaron ambas cosechas para dar éster terc-butílico del ácido (2-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-il)-carbámico (5,96 g; 97 %). EM: $m/z = 341$ $[M+H]^+$.



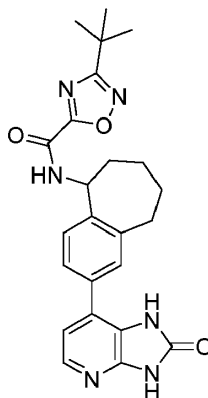
Éster terc-butílico del ácido [2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2] dioxaborolan-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-il]-carbámico (etapa 2)

- Se combinó éster terc-butílico del ácido (2-bromo-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-il)-carbámico (17,34 mmol; 1,00 eq.; 5,90 g) con Bis(pinacolato)diborano, 99 % (26,01 mmol; 1,50 eq.; 6,60 g), acetato de potasio (52,02 mmol; 3,00 eq.; 5,11 g) y ciclopentil(difenil)fosfano, diclorometano; dicloropaldio. Se selló el matraz y luego se evacuó a vacío, entonces se rellenó con nitrógeno. Se repitió este proceso 3 veces. Se añadió [1,4]dioxano (10,00 V; 59,00 ml) y se evacuó el matraz a vacío, luego se rellenó con nitrógeno. Se repitió este proceso de nuevo 3 veces. Se agitó la mezcla de reacción a 70 °C durante la noche. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se filtró a través de un lecho de celite. Se lavó el lecho de celite con acetato de etilo (50 ml) y se lavó el filtrado 3 veces con una disolución de hidrogenocarbonato saturado (50 ml cada una). Entonces se concentró la fase orgánica hasta un aceite marrón rojizo. Se disolvió el aceite marrón rojizo en DCM (50 ml) y se purificó por medio de cromatografía en columna en dos porciones de inyecciones de 10 ml cada una usando un gradiente del 0-50 % de EtOAC/hexanos y luego se concentró hasta sequedad para dar éster terc-butílico del ácido [2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-il]-carbámico (5,20 g; 77 %) EM: m/z = 388 [M+H]⁺.



7-(5-Amino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (etapa 3)

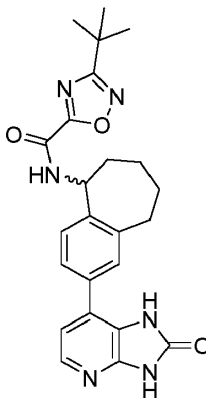
- Se disolvió éster terc-butílico del ácido [2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-il]-carbámico (0,96 mmol; 1,00 eq.; 377,00 mg) en una mezcla de ácido clorhídrico 4 N (30,00 ml) en 1-4 dioxano y metanol (3,00 ml). Se sonicó brevemente el material hasta que era homogéneo y luego se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Entonces se concentró la reacción hasta sequedad y se secó durante la noche a alto vacío. Da 7-(5-amino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (283,00 mg; 100%) como un sólido tostado. EM: m/z = 295 [M+H]⁺.



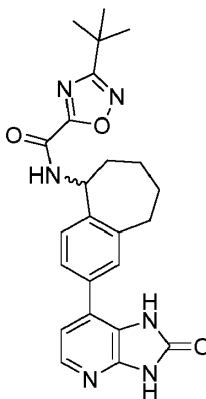
[2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-il]-amida del ácido 3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (etapa 4):

Se añadió 7-(5-amino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (1,28 mmol; 1,00 eq.; 0,38 g) a metanol (8 ml), seguido por 3-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de metilo (3,84 mmol; 3,00 eq.; 0,71 g) y TEA (12,80 mmol; 10,00 eq.; 1,36 g; 1,87 ml). Se agitó la disolución resultante durante 16 h a 50 °C. Entonces se concentró la reacción hasta sequedad y se disolvió en 5 ml de DMSO. Se purificó el producto por medio de cromatografía de líquidos de fase inversa, usando un gradiente del 10-95 % de CH₃CN/H₂O (modificador de hidróxido de amonio al 0,1 %) en dos inyecciones de 5 ml cada una. Da [2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-il]-amida del ácido 3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (202,00 mg; 35%) como un sólido blanquecino. EM: m/z = 447 [M+H]⁺. 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,40 (s, 1H), 11,06 (s, 1H), 9,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,41-5,05 (m, 1H), 2,96 (s, 2H), 2,16 - 1,73 (m, 6H), 1,41 (s, 9H).

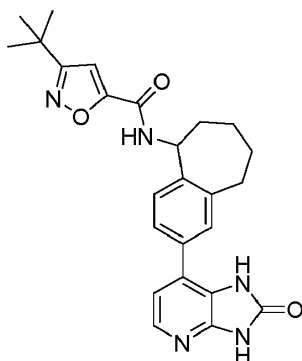
Ejemplo 8. [2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-il]-amida del ácido 3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (12) y [2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-il]-amida del ácido 3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (13)



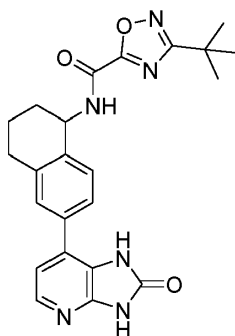
Se preparó el compuesto del título mediante resolución quiral por SFC del racemato usando una columna ChiralPAK IC y una fase móvil de metanol con DMEA al 0,5 %. Este enantiómero tenía un tiempo de retención de 4,03 minutos. Da [2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-il]-amida del ácido **3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico** (202,00 mg; 30%) como un sólido blanquecino (96 % de ee). EM: m/z = 447 [M+H]⁺. 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,40 (s, 1H), 11,06 (s, 1H), 9,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,41-5,05 (m, 1H), 2,96 (s, 2H), 2,14 - 1,72 (m, 6H), 1,42 (s, 9H).



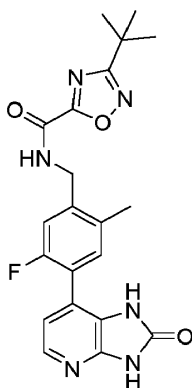
Se preparó el compuesto del título mediante resolución quiral por SFC del racemato usando una columna ChiralPAK IC y una fase móvil de metanol con DMEA al 0,5 %. Este enantiómero tenía un tiempo de retención de 4,00 minutos. Da [2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-il]-amida del ácido **3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico** (202,00 mg; 33 %) como un sólido blanquecino (99 % de ee). EM: m/z = 447 [M+H]⁺. 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,40 (s, 1H), 11,06 (s, 1H), 9,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,41-5,05 (m, 1H), 2,96 (s, 2H), 2,16 - 1,71 (m, 6H), 1,40 (s, 9H).

Ejemplo 9. [2-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-5-il]-amida del ácido butil-isoxazol-5-carboxílico (14)

Se preparó el compuesto del título de una manera similar a la descrita anteriormente: Se combinó 7-(5-amino-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-2-il)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (0,08 mmol; 1,00 eq.; 25,00 mg) con TEA (0,85 mmol; 10,00 eq.; 90,43 mg; 0,12 ml) y 5 ml de DCM y cloruro de 3-terc-butil-isoxazol-5-carbonilo (0,25 mmol; 3,00 eq.; 47,79 mg), para proporcionar el compuesto del título (4,20 mg; 11 %). EM: m/z = 446 [M+H]⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,30 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 7,31 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,49 (d, J = 5,5 Hz, 0H), 5,76 (s, 1H), 5,33 - 5,14 (m, 1H), 4,89 (s, 1H), 2,93 (d, J = 12,0 Hz, 2H), 1,85 (d, J = 77,0 Hz, 4H), 1,24 (s, 9H).

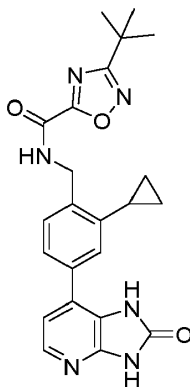
Ejemplo 10. [6-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-amida del ácido 3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (15)

Se preparó el compuesto del título de una manera similar a la descrita anteriormente a partir del uso de [6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-amida del ácido 3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (0,23 mmol; 1,00 eq.; 99,37 mg), 7-bromo-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (0,23 mmol; 1,00 eq.; 50,00 mg), carbonato de disodio (0,51 mmol; 2,20 eq.; 54,47 mg), etanol (53,14 mmol; 227,46 eq.; 2448,00 mg; 3,00 ml) y agua (16,65 mmol; 71,28 eq.; 300,00 mg; 0,30 ml). El procedimiento dio [6-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-amida del ácido 3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (18,00 mg; 18 %) como un sólido blanco. EM: m/z = 433 [M+H]⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,43 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 9,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,53 - 7,20 (m, 3H), 7,06 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,26 (d, J = 4,9 Hz, 0H), 2,88 (s, 2H), 2,15 - 1,68 (m, 4H), 1,37 (s, 9H).

Ejemplo 11. 5-Fluoro-2-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-bencilamida del ácido 3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (16)

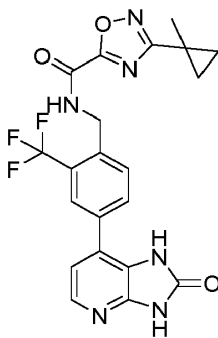
Se preparó el compuesto del título de una manera similar a la descrita anteriormente usando 7-(4-aminometil-2-fluoro-5-metil-fenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (0,10 mmol; 1,00 eq.; 26,00 mg) en metanol (8 ml), 3-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de metilo (0,29 mmol; 3,00 eq.; 0,05 g), TEA (0,95 mmol; 10,00 eq.; 0,10 g; 0,14 ml); para proporcionar el compuesto del título (12,50 mg; 30 %) como un sólido tostado. EM: m/z = 425 [M+H]⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,19 (s, 1H), 6,57 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,83 (s, 2H), 1,64 (s, 3H), 0,63 (s, 9H).

Ejemplo 12. 2-Ciclopropil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-bencilamida del ácido 3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (17)

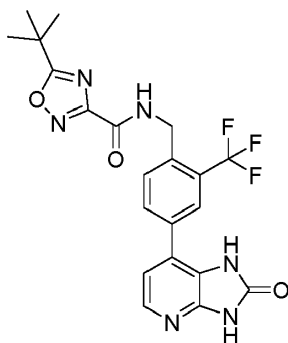


Se preparó el compuesto del título de una manera similar a la descrita anteriormente usando 7-(4-aminometil-3-ciclopropil-fenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (0,52 mmol; 1,00 eq.; 146,00 mg) en metanol (8 ml), 3-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de metilo (1,56 mmol; 3,00 eq.; 0,29 g) y TEA (5,21 mmol; 10,00 eq.; 0,55 g; 0,76 ml), para proporcionar el compuesto del título (36,00 mg; 16 %) como un sólido tostado. EM: m/z = 433 [M+H]⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,11 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 9,74 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,53 - 7,20 (m, 3H), 7,06 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 5,26 (d, J = 4,9 Hz, 0H), 2,88 (s, 2H), 2,00 - 1,68 (m, 2H), 1,37 (s, 9H).

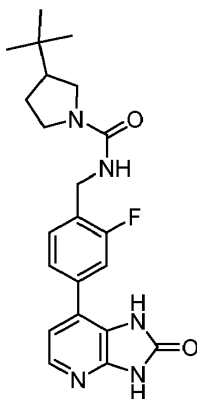
Ejemplo 13. 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-trifluorometil-bencilamida del ácido 3-(1-metil-ciclopropil)-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (18)



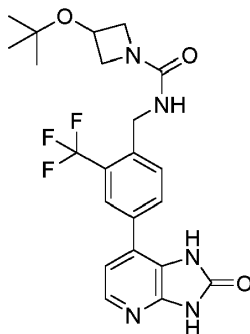
Se preparó el compuesto de una manera similar a la descrita anteriormente usando 7-(4-aminometil-3-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (0,24 mmol; 1,00 eq.; 75,00 mg), metanol (5 ml), TEA (0,73 mmol; 3,00 eq.; 73,86 mg; 0,10 ml) y éster etílico del ácido 3-(1-metil-ciclopropil)-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (0,27 mmol; 1,10 eq.; 52,51 mg), y se calentó la reacción hasta 75 °C en lugar de 50 °C tal como se describe en el método original. El procedimiento modificado dio 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-trifluorometil-bencilamida del ácido 3-(1-metil-ciclopropil)-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (15,00 mg; 13 %) como un sólido de color púrpura claro. EM: m/z = 459 [M+H]⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,94 (s, 1H), 8,01 - 7,83 (m, 3H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,22 (d, J = 2,5 Hz, 2H), 1,02 (d, J = 2,5 Hz, 2H).

Ejemplo 14. 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-trifluorometil-bencilamida del ácido 5-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxílico (19)

Se preparó el compuesto del título de una manera similar a la descrita anteriormente: Se combinó clorhidrato de 7-(4-aminometil-3-trifluorometil-fenil)-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (0,17 mmol; 1,00 eq.; 58,00 mg) con ácido 5-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-carboxílico (0,20 mmol; 1,20 eq.; 34,36 mg) en una disolución de DIPEA (0,84 mmol; 5,00 eq.; 108,73 mg; 0,14 ml) en DCM. Entonces se añadió 2,4,6-trióxido de 2,4,6-tripropil-[1,3,5,2,4,6]trioxatrilfosfinano (0,84 mmol; 5,00 eq.; 535,35 mg; 0,54 ml) (T3P) y se agitó la reacción a TA durante 3 h, proporcionando el compuesto del título (36,00 mg; 46 %) EM: m/z = 461 [M+H]⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,49 (s, 1H), 11,28 (s, 1H), 9,64 (t, J = 6,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 1,47 (s, 9H).

Ejemplo 15. 2-Fluoro-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-bencilamida del ácido 3-terc-butil-pirrolidin-1-carboxílico (5)

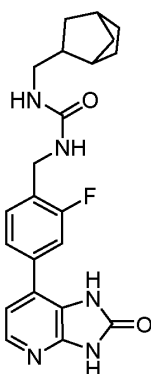
A un vial con barra de agitación se le añadió 7-(4-aminometil-3-fluoro-fenil)-1,3-dihidroimidazo[4,5-b]piridin-2-ona (0,39 mmol; 1,00 eq.; 100,00 mg) en DMF (5,00 ml). A continuación se añadió 1,1-carbonildiimidazol (0,46 mmol; 1,20 eq.; 75,34 mg) y N,N-diisopropiletilamina (3,10 mmol; 8,00 eq.; 400,35 mg; 0,54 ml) a la disolución en agitación. Se agitó la reacción durante cuatro horas, momento en el que se añadió clorhidrato de 3-terc-butil-pirrolidina (0,39 mmol; 1,00 eq.; 63,38 mg) en DMF (0,2 ml). Entonces se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se purificó la mezcla de reacción directamente sobre HPLC de fase inversa con un gradiente del 10-90 % de acetonitrilo modificado con NH₄OH al 0,1 % y agua, proporcionando el compuesto del título como un sólido blanco (12,3 mg; 8%). EM: m/z = 412 [M+H]⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,87 (s, 1H), 7,71 - 7,33 (m, 2H), 7,19 - 7,01 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,38-4,20 (m, 2H), 2,22 - 0,59 (m, 12H).

Ejemplo 16. 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-trifluorometil-bencilamida del ácido 3-terc-butoxi-azetidin-1-carboxílico (20)

Se preparó el compuesto del título de una manera similar a la descrita anteriormente usando DMF (38,92 mmol; 184,60 eq.; 2845,13 mg; 3,01 ml), 7-(4-aminometil-3-trifluorometilfenil)-1,3-dihidroimidazo[4,5-b]piridin-2-ona (0,21 mmol; 1,00 eq.; 65,00 mg), 3-terc-butoxi-azetidina (0,63 mmol; 3,00 eq.; 81,73 mg) y DIEA (1,25 mmol; 5,93 eq.; 161,57 mg; 0,21 ml) y CDI (0,31 mmol; 1,46 eq.; 50,07 mg), para proporcionar el compuesto del título (13,00 mg; 13 %) como un sólido blanco.

5

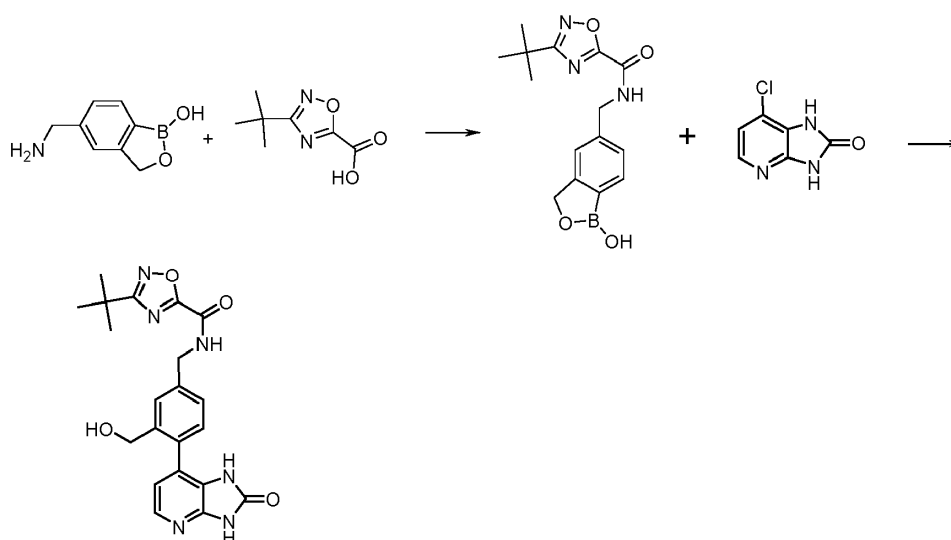
Ejemplo 17. 1-Biciclo[2.2.1]hept-2-ilmetil-3-[2-fluoro-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-bencil]-urea (4)



A un vial con barra de agitación se le añadió 7-(4-aminometil-3-fluoro-fenil)-1,3-dihidroimidazo[4,5-b]piridin-2-ona (0,39 mmol; 1,00 eq.; 100,00 mg) junto con bromhidrato de (biciclo[2.2.1]hept-2-ilmetil)amina (0,39 mmol; 1,00 eq.; 79,81 mg). A continuación se añadió N,N-diisopropiletilamina (3,10 mmol; 8,00 eq.; 400,35 mg; 0,54 ml). Entonces se selló el vial y se lavó con argón. Se retiró el tapón y entonces se añadió 1,1-carbonildiimidazol (0,46 mmol; 1,20 eq.; 75,34 mg) en tres porciones. Se lavó la reacción, luego se calentó hasta 40 °C durante 18 horas. Se purificó la mezcla de reacción por medio de cromatografía preparativa de fase inversa con fases móviles modificadas con NH₄OH al 0,1 % usando un gradiente de CH₃CN/H₂O 5-95 a lo largo de 17 minutos. Se obtuvo 1-biciclo[2.2.1]hept-2-ilmetil-3-[2-fluoro-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-bencil]-urea (13,0 mg; 8%). EM: m/z = 410 [M+H]⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,87 (s, 1H), 7,71 -7,33 (m, 2H), 7,18 - 6,99 (m, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,38-4,20 (m, 2H), 4,04-3,88 (m, 2H), 2,42 - 0,53 (m, 11H).

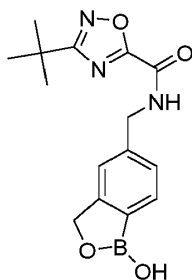
20

Esquema 3

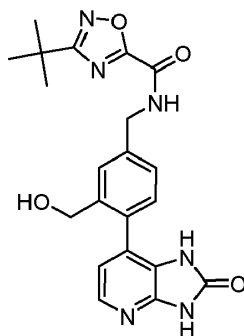


Métodos asociados con las etapas de reacción del esquema 3:

-

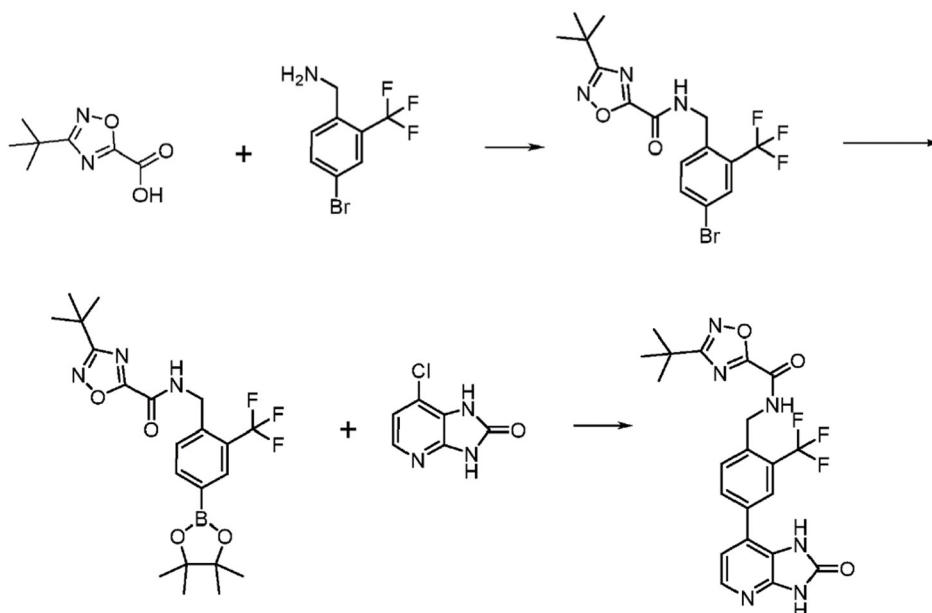
Ejemplo 18. 3-Hidroximetil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-bencilamida del ácido 3-terc-butil [1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (10)**(1-Hidroxi-1,3-dihidrobenzo[c][1,2]oxaborol-5-ilmetil)-amida del ácido 3-terc-butil-[1,2,4]diazol-5-carboxílico (etapa 1)**

5 A un vial de reacción de 20 ml con barra de agitación se le añadió 5-(aminometil)-1,3-dihidro-2,1-benzoxaborol-1-ol (200,00 mg; 1,23 mmol; 1,00 eq.), ácido 3-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxílico (261,02 mg; 1,53 mmol; 1,25 eq.) y pybrop (715,08 mg; 1,53 mmol; 1,25 eq.). Se selló el tubo y se lavó con Ar. A esta mezcla se le añadió DMF (8,00 ml; 103,76 mmol; 84,55 eq.) y n,n-diisopropiletilamina (610,00 µl; 3,68 mmol; 3,00 eq.). Se agitó la reacción a ta durante la noche, se vertió en 30 ml de agua y se extrajo con EtOAc (3x), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. Se disolvió en DCM y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (25 g de PF-Sil de 15 µm, el 2-10 % de MeOH/DCM, para proporcionar (1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-ilmetil)-amida del ácido 3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (180,0 mg; 46%). EM: m/z = 317 [M+H]⁺.

**3-Hidroximetil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-bencilamida del ácido 3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico, etapa 2.**

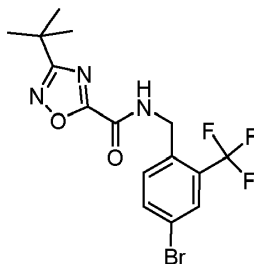
15 A un tubo de reacción de 10 ml se le añadió 7-cloro-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (0,20 mmol; 1,00 eq.; 35,00 mg), (1-hidroxi-1,3-dihidro-benzo[c][1,2]oxaborol-5-ilmetil)-amida del ácido 3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (0,25 mmol; 1,29 eq.; 80,00 mg) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (ii) (0,02 mmol; 0,10 eq.; 16,01 mg). Se selló el tubo y se lavó con Ar. A la mezcla de reacción se le añadió fosfato de potasio, dibásico (0,39 mmol; 2,00 eq.; 443,16 mg; 0,39 ml), acetato de sodio (0,39 mmol; 2,00 eq.; 0,39 ml) y MeCN (47,86 mmol; 244,10 eq.; 1965,00 mg; 2,50 ml) por medio de una jeringa. Se desgasificó el tubo de reacción con argón y se calentó hasta 130 °C durante 1 h en microondas. Se purificó la reacción directamente por medio de cromatografía en columna usando un gradiente del 2-10 % de MeOH/DCM sobre 15 g de sílice. Entonces se disolvió el material en DMSO y se purificó por medio de cromatografía preparativa de fase inversa con fases móviles modificadas con NH₄OH al 0,1 % usando un gradiente del 5-95 % de CH₃CN/H₂O a lo largo de 15 minutos, para proporcionar el compuesto del título (1,60 mg; 1,9 %). EM: m/z = 423 [M+H]⁺. Pureza por HPLC = 98%.

Esquema 4



Métodos asociados con las etapas de reacción del esquema 4:

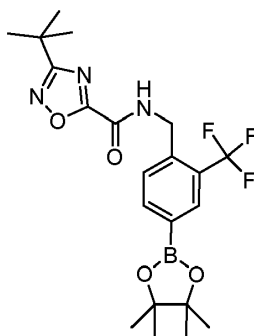
Ejemplo 19. 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-trifluorometil-bencilamida del ácido 3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (1)



5

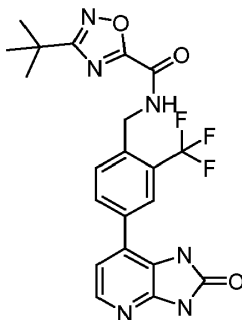
4-bromo-2-trifluorometil-bencilamida del ácido 3-terc-butil-[1,2,4]diazol-5-carboxílico (etapa 1)

A un vial de 20 ml con barra de agitación se le añadió [4-bromo-2-(trifluorometil)fenil]metanamina (200,00 mg; 0,79 mmol; 1,00 eq.), ácido 3-terc-butil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxílico (133,96 mg; 0,79 mmol; 1,00 eq.), anhídrido propilfosfónico (0,59 ml; 0,98 mmol; 1,25 eq.) y DIPEA (0,39 ml; 2,36 mmol; 3,00 eq.) en DCM (8,00 ml; 124,80 mmol; 158,53 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 30 min y luego se añadieron 2 ml de DMF para mejorar la solubilidad. Entonces se agitó la reacción a TA durante la noche. Se añadieron 10 ml de DCM y se lavó con HCl ac. 2 N y NaOH ac. 2 N, y salmuera. Se secaron las fases orgánicas (Na₂SO₄) y se concentraron, y se cargaron directamente sobre 2,5 g de sílice y se purificaron mediante cromatografía en columna (25 g) usando un gradiente del 5%-50% de EtOAc/hexano durante 15 volúmenes de columna. El producto deseado eluyó al 25% de EtOAc. Se obtuvieron 101 mg de aceite incoloro como producto. EM: m/z = 407 [M+H]⁺.



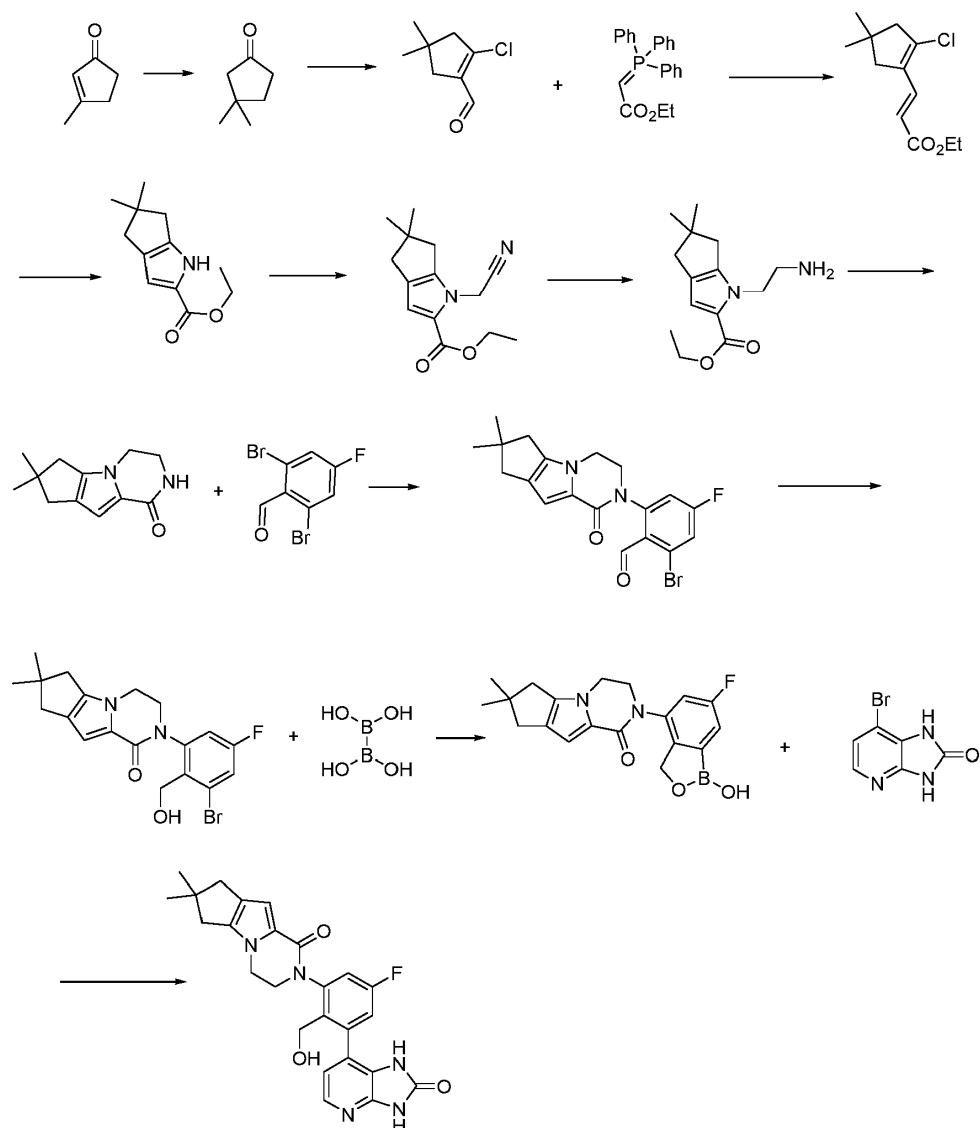
4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2-trifluorometil-bencilamida del ácido 3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (etapa 2)

A un vial de reacción de 10 ml con barra de agitación se le añadió 4-bromo-2-trifluorometil-bencilamida del ácido 3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (90,00 mg; 0,22 mmol; 1,00 eq.), bis(pinacolato)diboro (112,53 mg; 0,44 mmol; 2,00 eq.), aducto de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0)-cloroformo (22,93 mg; 0,02 mmol; 0,10 eq.), dicitclohexil-(2',4',6'-triisopropil-bifenil-2-il)-fosfano (21,12 mg; 0,04 mmol; 0,20 eq.) y acetato de potasio (65,24 mg; 0,66 mmol; 3,00 eq.). Se selló el vial y se lavó con argón. A esto se le añadió dioxano (2,00 ml; 23,47 mmol; 105,94 eq.) por medio de una jeringa. Se desgasificó la mezcla de reacción con argón y luego se calentó hasta 65 °C durante la noche. Se cargó directamente sobre 2,5 g de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna de 25 g usando un gradiente del 0-50% de EtOAc/hex durante 15 volúmenes de columna. Se obtuvo 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2-trifluorometil-bencilamida del ácido 3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (170 mg; 169 %), sólido marrón, como producto en bruto con el que se continuó tal cual. EM: m/z = 454/372 [M+H]⁺.

**4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-trifluorometil-bencilamida del ácido 3-terc-butil-[1,2,4]diazol-5-carboxílico, etapa 3.**

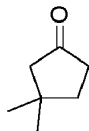
A un tubo de reacción de 20 ml con barra de agitación se le añadió 7-bromo-2-(1-etil-1H-pirazol-4-il)-3H-imidazo[4,5-b]piridina (0,29 mmol; 1,00 eq.; 50,00 mg), 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2-trifluorometilbencilamida del ácido 3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (0,38 mmol; 1,30 eq.; 248,21 mg) y complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (ii)-diclorometano (0,03 mmol; 0,10 eq.; 24,08 mg). Se selló el tubo y se lavó con Ar. A la mezcla de reacción se le añadió fosfato de potasio, dibásico (0,59 mmol; 2,00 eq.; 666,40 mg; 0,59 ml), acetato de sodio (0,59 mmol; 2,00 eq.; 0,59 ml) y MeCN (76,58 mmol; 259,72 eq.; 3144,00 mg; 4,00 ml) por medio de una jeringa. Se desgasificó el tubo de reacción con Ar y se calentó hasta 115 °C en un reactor de microondas durante 3 h. Se filtró la reacción a través de celite, lavando con DCM/MeOH y se concentró. Se disolvió en 3 ml de DMSO y se purificó por medio de cromatografía preparativa de fase inversa con fases móviles modificadas con NH₄OH al 0,1 % usando el 35 % de ACN isocrático durante 2 min, luego se aumentó hasta el 80 % de ACN a lo largo de 15 min. Se obtuvo 4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-2-trifluorometil-bencilamida del ácido 3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (6,20 mg; 4 %). EM: m/z = 461 [M+H]⁺. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,21 - 7,29 (m, 4H), 7,08 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 1,40 (s, 9H).

Esquema 5



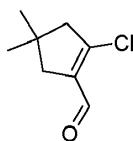
Métodos asociados con las etapas de reacción del esquema 5:

Ejemplo 20. 2-[5-Fluoro-2-hidroximetil-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-fenil]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona (21)



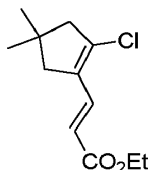
3,3-Dimetilciclopentan-1-ona (etapa 1)

En un matraz de fondo redondo de 500 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una disolución de CuI (35,662 g, 177,89 mmol, 1,20 equiv., 95 %) en éter (150 ml). A esto le siguió la adición de CH₃Li (8,573 g, 370,60 mmol, 2,50 equiv., 95 %) a 0 °C en 1 h. Se agitó la disolución resultante durante 2 h a 0 °C. A esto se le añadió 3-metilciclopent-2-en-1-ona (15,000 g, 148,24 mmol, 1,00 equiv., 95 %) a 0 °C en 1 h. Se agitó la disolución resultante durante 2 h a 0 °C. Entonces se extinguió la reacción mediante la adición de 100 ml de NH₄Cl. Se extrajo la disolución resultante con 3x100 ml de éter y se combinaron las fases orgánicas y se secaron en un horno a presión reducida, y se concentraron a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante destilación a presión reducida (10 mm de Hg) y se recogió la fracción a 55 °C. Esto dio como resultado 14 g (76 %) de 3,3-dimetilciclopentan-1-ona como un aceite incoloro. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2,31 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 2,05 (s, 2H), 1,79 (t, 2H, J = 7,8 Hz)



5

En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se colocó una disolución de N,N-dimetilformamida (6,17 g, 80,19 mmol, 1,00 equiv., 95 %) en diclorometano (150 ml), POCl₃ (11,91 g, 73,79 mmol, 0,92 equiv., 95 %), 3,3-dimetilciclopentan-1-ona (10,00 g, 80,24 mmol, 1,00 equiv., 90 %), NaOAc (69,28 g, 802,30 mmol, 10,00 equiv., 95 %). Se agitó la disolución resultante durante 16 h a 50 °C. Entonces se extinguió la reacción mediante la adición de 10 ml de agua. Se extrajo la disolución resultante con 3x30 ml de éter y se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante destilación a presión reducida (10 mm de Hg) y se recogió la fracción a 50 °C. Esto dio como resultado 8 g (57%) de 2-cloro-4,4-dimetilciclopent-1-en-1-carbaldehído como un aceite incoloro. EM: m/z = 159 [M+H]⁺.

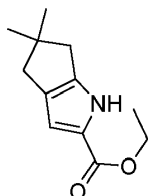


10

2-Cloro-4,4-dimetilciclopent-1-en-1-carbaldehído (etapa 2)

15

En un matraz de fondo redondo de 10 ml, se colocó una disolución de N,N-dimetilformamida (308,67 mg, 4,01 mmol, 1,00 equiv., 95 %) en diclorometano (10 ml), POCl₃ (595,71 mg, 3,69 mmol, 0,92 equiv., 95 %), 3,3-dimetilciclopentan-1-ona (500,00 mg, 4,01 mmol, 1,00 equiv., 90 %), NaOAc (3464,23 mg, 40,12 mmol, 10,00 equiv., 95 %), diclorometano (2 ml). Se agitó la disolución resultante durante 16 h a 50 °C. Entonces se extinguió la reacción mediante la adición de 10 ml de agua. Se extrajo la disolución resultante con 3x30 ml de éter y se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. Se purificó el producto en bruto mediante destilación a presión reducida (10 mm de Hg) y se recogió la fracción a 50 °C. Esto dio como resultado 200 mg (28%) de 2-cloro-4,4-dimetilciclopent-1-en-1-carbaldehído como un aceite incoloro. EM: m/z = 229 [M+H]⁺.

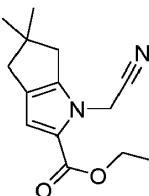


20

5,5-Dimetil-1H,4H,5H,6H-ciclopenta[b]pirrol-2-carboxilato de etilo (etapa 3)

25

En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una disolución de 3-(2-cloro-4,4-dimetilciclopent-1-en-1-il)prop-2-enoato de etilo (5,500 g, 21,64 mmol, 1,00 equiv., 90 %) en DMSO (60 ml), NaN₃ (2,962 g, 43,28 mmol, 2,00 equiv., 95 %). Se agitó la disolución resultante durante 16 h a 75 °C. Entonces se extinguió la reacción mediante la adición de 100 ml de agua. Se extrajo la disolución resultante con 3x100 ml de acetato de etilo y se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. Se aplicó el residuo sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (del 0 al 50 %). Esto dio como resultado 3 g (60 %) de 5,5-dimetil-1H,4H,5H,6H-ciclopenta[b]pirrol-2-carboxilato de etilo como un sólido amarillo. EM: m/z = 208 [M+H]⁺.



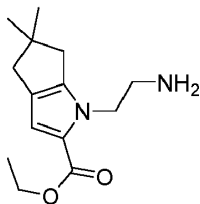
30

5,5-Dimetil-1H,4H,5H,6H-ciclopenta[b]pirrol-2-carboxilato de etilo (etapa 4)

35

En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una disolución de 5,5-dimetil-1H,4H,5H,6H-ciclopenta[b]pirrol-2-carboxilato de etilo (2,000 g, 8,68 mmol, 1,00 equiv., 90 %) en N,N-dimetilformamida (20 ml), hidruro de sodio (486 mg, 12,15 mmol, 1,40 equiv., 60 %). Se agitó la disolución resultante durante 1,5 h a 25 °C. Entonces se añadió 2-bromoacetronitrilo (1,535 g, 12,16 mmol, 1,40 equiv., 95 %). Se agitó la disolución resultante durante 16 h a 25 °C. Entonces se extinguió la reacción mediante la adición de 30 ml de agua. Se

extrajo la disolución resultante con 3x50 ml de acetato de etilo y se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. Se aplicó el residuo sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (del 0 al 50 %). Esto dio como resultado 1 g (42 %) de 1-(cianometil)-5,5-dimetil-1H,4H,5H,6H-ciclopenta[b]pirrol-2-carboxilato de etilo como un sólido amarillo. EM: $m/z = 247$ $[M+H]^+$.

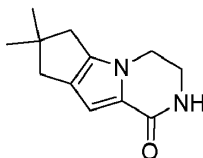


5

1-(2-Aminoetil)-5,5-dimetil-1H,4H,5H,6H-ciclopenta[b]pirrol-2-carboxilato de etilo (etapa 5)

10

En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una disolución de 1-(cianometil)-5,5-dimetil-1H,4H,5H,6H-ciclopenta[b]pirrol-2-carboxilato de etilo (5,00 g, 17,26 mmol, 1,00 equiv., 85 %) en acetato de etilo (50 ml), paladio carbono (2570,79 mg, 2,42 mmol, 0,14 equiv., 10 %), una disolución de cloruro de hidrógeno (10,01 ml, 39,53 mmol, 2,29 equiv., 12 %) en etanol (10 ml). Se agitó la disolución resultante durante 16 h a 25 °C. Se separaron los sólidos por filtración. Se concentró la mezcla resultante a vacío. Esto dio como resultado 3,6 g (71 %) de 1-(2-aminoetil)-5,5-dimetil-1H,4H,5H,6H-ciclopenta[b]pirrol-2-carboxilato de etilo como un sólido blanco. EM: $m/z = 251$ $[M+H]^+$.

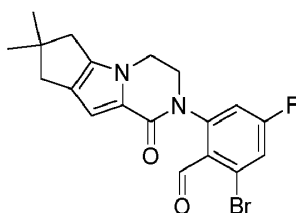


15

4,4-Dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-9-ona (etapa 6)

20

En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó una disolución de 1-(2-aminoetil)-5,5-dimetil-1H,4H,5H,6H-ciclopenta[b]pirrol-2-carboxilato de etilo (1,000 g, 3,40 mmol, 1,00 equiv., 85 %) en etanol (15 ml), EtONa (1,216 g, 16,98 mmol, 5,00 equiv., 95 %). Se agitó la disolución resultante durante 16 h a 55 °C. Se concentró la mezcla resultante a vacío. Entonces se extinguió la reacción mediante la adición de 10 ml de agua. Se extrajo la disolución resultante con 3x20 ml de acetato de etilo y se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a vacío. Se aplicó el residuo sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (del 0 al 10 %). Esto dio como resultado 300 mg (41 %) de 4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-9-ona como un sólido amarillo. EM: $m/z = 205$ $[M+H]^+$.

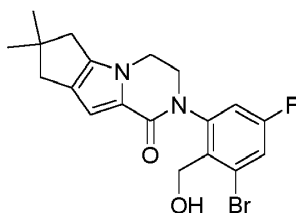


25

2-bromo-6-[4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il]-4-fluorobenzaldehído (etapa 7)

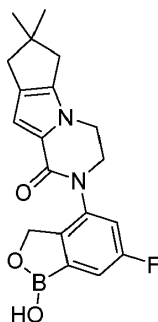
30

En un matraz de fondo redondo de 500 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-9-ona (2,5 g, 11,63 mmol, 1,00 equiv., 95 %), 2,6-dibromo-4-fluorobenzaldehído (10,3 g, 34,71 mmol, 2,98 equiv., 95 %), CuI (1,2 g, 5,67 mmol, 0,49 equiv., 90 %), Cs2CO3 (8 g, 24,55 mmol, 2,11 equiv.), dioxano (150 ml, 1,77 mol, 152,29 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante 5 h a 120 °C. Se separaron los sólidos por filtración. Se aplicó el residuo sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (25/75). Se combinaron las fracciones recogidas y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado 1,6 g (34 %) de 2-bromo-6-[4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il]-4-fluorobenzaldehído como un sólido amarillo. EM: $m/z = 406$ $[M+H]^+$.



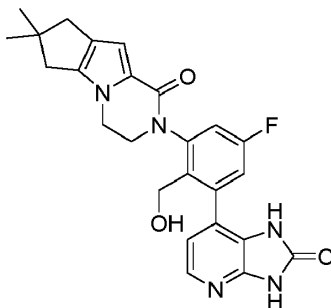
10-[3-bromo-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-9-ona (etapa 8)

- 5 En un matraz de fondo redondo de 25 ml, se colocó 2-bromo-6-[4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il]-4-fluorobenzaldehído (600 mg, 1,41 mmol, 1,00 equiv., 95 %), diclorometano (50 ml, 747,18 mmol, 531,23 equiv., 95 %), metanol (20 ml, 469,28 mmol, 333,65 equiv., 95 %), NaBH₄ (282 mg, 7,08 mmol, 5,04 equiv., 95 %). Se agitó la disolución resultante durante 3 h a temperatura ambiente. Entonces se extinguió la reacción mediante la adición de 20 ml de agua. Se concentró la mezcla resultante a vacío. Se diluyó la disolución resultante con 50 ml de etanol. Se separaron los sólidos por filtración. Se concentró la mezcla resultante a vacío. Esto dio como resultado 500 mg (87 %) de 10-[3-bromo-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-9-ona como un aceite incoloro. EM: m/z = 408 [M+H]⁺.



10-(6-Fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidro-2,1-benzoxaborol-4-il)-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-9-ona (etapa 9)

- 15 En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de argón, se colocó 10-[3-bromo-5-fluoro-2-(hidroximetil)fenil]-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-9-ona (1,3 g, 3,03 mmol, 1,00 equiv., 95 %), ácido (dihidroxiboranil)borónico (870 mg, 9,22 mmol, 3,04 equiv., 95 %), precatalizador XPhos de 2ª generación (26 mg, 0,03 mmol, 0,01 equiv., 90 %), X-Phos (31 mg, 0,06 mmol, 0,02 equiv., 90 %), KOAc (942 mg, 9,60 mmol, 3,17 equiv.), etanol (20 ml, 344,27 mmol, 113,53 equiv.). Se agitó la disolución resultante durante 2 h a 80 °C.
- 20 Se aplicó el residuo sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (3/97). Se combinaron las fracciones recogidas y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado 700 mg (65%) de 10-(6-fluoro-1-hidroxi-1,3-dihidro-2,1-benzoxaborol-4-il)-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-9-ona como un sólido blanquecino. EM: m/z = 355 [M+H]⁺.

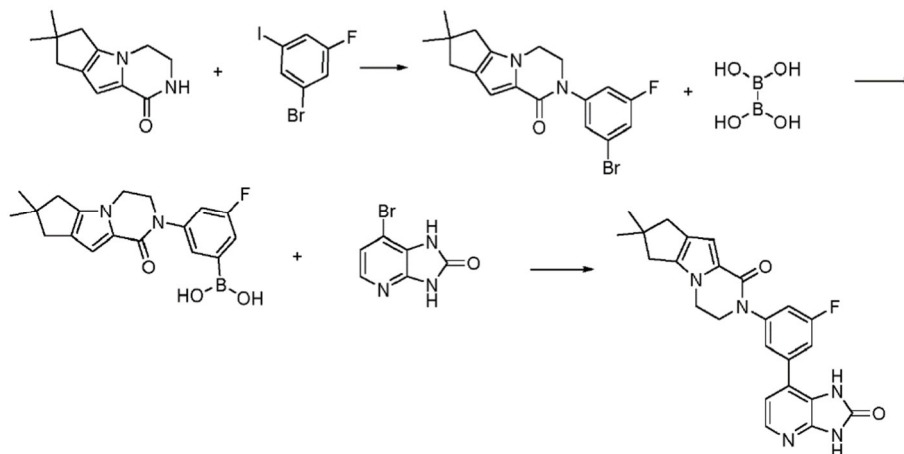


2-[5-Fluoro-2-hidroximetil-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-fenil]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona (etapa 10)

- 25 En un vial de microondas de 8 ml que contenía reactante 2 (0,45 mmol; 1,20 eq.; 166,95 mg), 7-bromo-1,3-dihidroimidazo[4,5-b]piridin-2-ona (0,37 mmol; 1,00 eq.; 80,00 mg), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (ii), complejo con diclorometano (0,06 mmol; 0,15 eq.; 45,79 mg) y carbonato de sodio (1,12 mmol; 3,00 eq.; 118,85 mg) se añadió EtOH (6,00 ml) y agua (33,31 mmol; 89,10 eq.; 0,60 ml; 0,60 ml). Se evacuó la disolución y se rellenó con nitrógeno dos veces, luego se agitó a 130 °C durante 4 h en el microondas. Entonces se filtró la mezcla de reacción y se purificó mediante cromatografía de fase inversa a presión media usando el 15-90 % de CH₃CN/H₂O, tampón de ácido fórmico al 0,1 % para

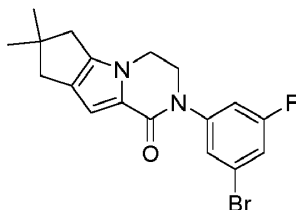
proporcionar 2-[5-fluoro-2-hidroximetil-3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-fenil]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona (18,00 mg; 0,04 mmol) como un sólido amorfo blanco. EM: m/z = 463 [M+H]⁺. 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,41 (s, 1H), 10,89 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 9,4, 2,7 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,52 (s, 2H), 4,86 (s, 1H), 4,21 (d, J = 4,2 Hz, 3H), 3,88 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 2,57 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,22 (s, 6H).

Esquema 6



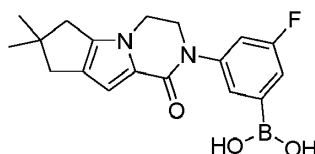
Métodos asociados con el esquema 6:

Ejemplo 21. 2-[3-Fluoro-5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-fenil]-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona (22)



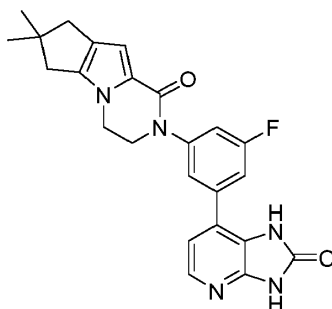
10-(3-bromo-5-fluorofenil)-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-9-ona (etapa 1)

En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-9-ona (2 g, 9,30 mmol, 1,00 equiv., 95 %), 1-bromo-3-fluoro-5-yodobenceno (8,8 g, 27,78 mmol, 2,99 equiv., 95 %), CuI (930 mg, 4,64 mmol, 0,50 equiv., 95 %), Cs₂CO₃ (6,4 g, 18,66 mmol, 2,01 equiv., 95 %), dioxano (40 ml, 448,56 mmol, 48,22 equiv., 95 %). Se agitó la disolución resultante durante 4 h a 140 °C. Se diluyó la disolución resultante con 60 ml de H₂O. Se extrajo la disolución resultante con 3x60 ml de acetato de etilo y se combinaron las fases orgánicas. Se aplicó el residuo sobre una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (26/74). Esto dio como resultado 3 g (85 %) de 10-(3-bromo-5-fluorofenil)-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-9-ona como un sólido blanco. EM: m/z = 378 [M+H]⁺.



Ácido (3-[4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il]-5-fluorofenil)borónico (etapa 2)

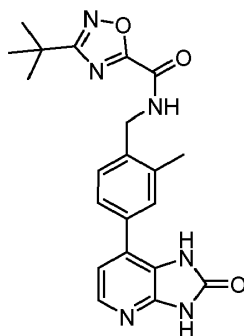
En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera inerte de nitrógeno, se colocó 10-(3-bromo-5-fluorofenil)-4,4-dimetil-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-9-ona (2 g, 5,04 mmol, 1,00 equiv., 95 %), BPD (2,1 g, 7,86 mmol, 1,56 equiv., 95 %), Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (435 mg, 0,48 mmol, 0,10 equiv., 90 %), KOAc (1,1 g, 10,65 mmol, 2,11 equiv., 95 %), tetrahidrofurano (20 ml, 234,52 mmol, 46,56 equiv., 95 %). Se agitó la disolución resultante durante la noche a 70 °C. Se separaron los sólidos por filtración. Se concentró la mezcla resultante a vacío. Se aplicó el residuo sobre una columna de gel de sílice con CH₃CN/H₂O (55/45). Se combinaron las fracciones recogidas y se concentraron a vacío. Esto dio como resultado 750 mg (44 %) de ácido (3-[4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0^{2,6}]dodeca-2(6),7-dien-10-il]-5-fluorofenil)borónico como un sólido amarillo. El compuesto presentaba un punto de fusión de 255-257 grados Celsius. EM: m/z = 343 [M+H]⁺.



2-[3-Fluoro-5-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-fenil-7,7-dimetil-3,4,7,8-tetrahidro-2H,6H-ciclopenta[4,5]pirrolo[1,2-a]pirazin-1-ona (etapa 3)

5 Ácido (3-[4,4-dimetil-9-oxo-1,10-diazatriciclo[6.4.0.0[2,6]]dodeca-2(6),7-dien-10-il]-5-fluorofenil)borónico (0,17 mmol; 1,20 eq.; 57,56 mg), 7-bromo-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (0,14 mmol; 1,00 eq.; 30,00 mg), complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (ii) con diclorometano (0,02 mmol; 0,15 eq.; 17,17 mg) y carbonato de sodio (0,42 mmol; 3,00 eq.; 44,57 mg) se añadió etanol (6,00 ml) y agua (33,31 mmol; 237,60 eq.; 0,60 ml; 0,60 ml). Se evacuó la disolución y se rellenó con nitrógeno dos veces, luego se agitó a 130 °C durante 4 h en el microondas. Se filtró la mezcla de reacción y se purificó mediante cromatografía de fase inversa usando el 10-90 % de CH₃CN/H₂O (tampón de ácido fórmico al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título (15,00 mg; 25 %) como un sólido amorfo blanco. EM: m/z = 432 [M+H]⁺. 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,50 (s, 1H), 11,12 (s, 1H), 7,97 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 4,19 (s, 2H), 2,58 (s, 2H), 2,43 (s, 2H), 1,22 (s, 6H).

Ejemplo 22. 2-Metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-bencilamida del ácido 3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (23)



15

Se preparó el compuesto del título de una manera similar a la descrita anteriormente (ejemplo 19) usando [6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-amida del ácido 3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (0,23 mmol; 1,00 eq.; 93,28 mg), 7-bromo-1,3-dihidro-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona (0,23 mmol; 1,00 eq.; 50,00 mg), carbonato de disodio (0,51 mmol; 2,20 eq.; 54,47 mg), etanol (3,00 ml) y agua (0,30 ml) y ciclopentil(difenil)fosfano; diclorometano; dicloropaladio; hierro (0,02 mmol; 0,10 eq.; 19,08 mg) para dar 2-metil-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-b]piridin-7-il)-bencilamida del ácido 3-terc-butil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (26,00 mg; 27%) como un sólido esponjoso blanco. EM: m/z = 407 [M+H]⁺. 1H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,41 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,54 - 7,31 (m, 2H), 7,05 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,38 (s, 9H).

20

Ejemplo 23. Protocolo de ensayo de cambio de movilidad fuera del chip microfluídico para la evaluación de la potencia contra la enzima BTK

25

El protocolo a continuación describe un ensayo de cinasa de cambio de movilidad fuera del chip microfluídico para medir la potencia inherente de compuestos contra la enzima BTK. La mecánica de la plataforma de ensayo se describe mejor por el proveedor (Caliper Life Sciences, a PerkinElmer Company, Hopkinton, MA) en su sitio web en la siguiente URL <http://caliperls.com/> o <http://caliperls.com/apps/drug-discovery-and-pre-clinical-development/target-id-validation.htm>.

30

De manera breve, se prepararon disoluciones madre 2,5X de BTK humano de longitud completa (08-080) de CarnaBio USA, Inc., Natick, MA, 1,6X ATP y sustrato de péptido kinKDR apropiado (FITC-AHA-EEPLYWSFPAKKK-NH₂; de desarrollo propio) en tampón de reacción de cinasa que contiene de MgCl₂ 25 mM, Brij-35 al 0,015% (30%), Hepes 100 mM, pH 7,5 y DTT 10 mM. Se añadieron 5 ul de tampón enzimático y 7,5 ul de mezcla de sustrato de péptido ATP/KinKDR a placas de polipropileno estériles de 384 pocillos Matrix (n.º 115304) (Thermo Fisher Scientific, Hudson, NH) con 125 ml de compuestos diluidos en serie preparados en el 100 % de DMSO, y se incubaron durante 90 min a 27 °C. Después del periodo de incubación, las reacciones se detuvieron al añadir 60 ul de tampón de parada que consiste en Hepes 100 mM, pH 7,5, Brij-35 al 0,015 % (30 %), reactivo de recubrimiento n.º 3 al 0,277 % (Caliper Life Sciences, Mountain View, CA), DMSO al 5 %. Las reacciones detenidas se monitorizaron a 2 PSI, -3000 V/-700 V en una placa lectora LabChip 3000 de

35

Caliper Life Sciences, a PerkinElmer Company (Hopkinton, MA), y la actividad se midió mediante ensayo de cambio de movilidad fuera del chip que mide la diferencia de carga/masa entre el sustrato y el producto que resulta de la fosforilación de péptidos. La CI₅₀ y eficiencia se determinaron representando gráficamente el log [inhibidor] frente a % de actividad en GeneData Screener (Basilea, Suiza).

5 **Ensayo de CI₅₀ de PBMC**

10 Btk es crítica para mediar la señalización del receptor de antígeno de células B (BCR) después de la estimulación con anticuerpo anti-IgM. Con base en este principio, se estableció un ensayo funcional con base en células para determinar la potencia de compuestos en la inhibición de la expresión inducida por anticuerpo anti-IgM de CD69, un evento de señalización de BCR aguas abajo, en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) humanas recién aisladas. En el ensayo, se pretrató una suspensión de 90 µl de PBMC que contenía 2,5x 10⁵ células con 10 µl del compuesto de prueba a varias concentraciones durante una hora, y después se incubó durante la noche (aproximadamente 16-18 horas) con 5 µl de fragmento F(ab')₂ de cabra anti-fragmento Fc de IgM humana affiniPure F(ab')₂ 420 µg/ml por pocillo (Dianova, n.º de cat. 109-006-129). Después de la incubación, las células se lavaron y se inmunotifieron con un anticuerpo de ratón anti-CD69 humano marcado con APC (BD Biosciences; clon: FN50), un anticuerpo de ratón anti-CD19 humano marcado con PerCP-Cy5.5 (BD Biosciences; clon: SJ25C1) y un anticuerpo de ratón anti-CD3 humano marcado con FITC (BD Biosciences; clon: HIT3a), y se fijaron para el análisis por citometría de flujo de la expresión de CD69 en células positivas para CD19 (células B). El porcentaje de células positivas para CD19 que expresan CD69 se representó gráficamente frente a las concentraciones de compuestos de prueba para obtener una curva de respuesta a la concentración y calculó un valor de CI₅₀ como una medida de la potencia de los compuestos de prueba en el ensayo.

20 Los datos se interpretan de acuerdo a lo siguiente:

D > 1 µM;

C > 100 - 1 µM;

B 10 nM - 100 nM;

A < 10 nM.

25

Compuesto	CI ₅₀ de BTK	CI ₅₀ de PBMC	CI ₅₀ de WB
12	A	A	
19	A		
11	A	B	
14	A	C	
1	A	C	C
23	A	B	B
17	A	C	
16	A	C	
2	A	C	C
18	A	B	C
21	A		
15	B		
3	B		
4	B	D	
5	B		
22	B		
13	B		
6	B		
20	C		
7	C		
10	D		
9	D		

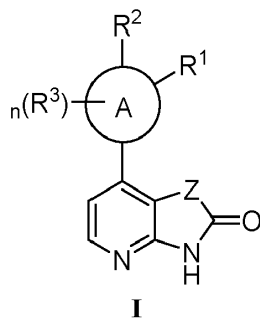
Compuesto	CI50 de BTK	CI50 de PBMC	CI50 de WB
8	D		

Ejemplo 24. Preparaciones farmacéuticas

- 5 (A) Viales de inyección: Se ajusta una disolución de 100 g de un principio activo según la invención y 5 g de hidrogenofosfato de disodio en 3 l de agua bidestilada a pH 6,5 usando ácido clorhídrico 2 N, se filtra de manera estéril, se transfiere en viales de inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada vial de inyección contiene 5 mg de principio activo.
- (B) Supositorios: Se funde una mezcla de 20 g de un principio activo según la invención con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de principio activo.
- 10 (C) Disolución: Se prepara una disolución a partir de 1 g de un principio activo según la invención, 9,38 g de $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 28,48 g de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. El pH se ajusta a 6,8, y la disolución se prepara hasta 1 l y se esteriliza por irradiación. Esta disolución podría usarse en forma de gotas para los ojos.
- (D) Ungüento: Se mezclan 500 mg de un principio activo según la invención con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.
- 15 (E) Comprimidos: Se presiona una mezcla de 1 kg de un principio activo según la invención, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio para proporcionar comprimidos de manera convencional de tal manera que cada comprimido contiene 10 mg de principio activo.
- (F) comprimidos recubiertos: Se presionan comprimidos de manera análoga al ejemplo E y posteriormente se recubren de manera convencional con un recubrimiento de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y tinte.
- 20 (G) Cápsulas: Se introducen 2 kg de un principio activo según la invención en cápsulas de gelatina duras de manera convencional de tal manera que cada cápsula contiene 20 mg del principio activo.
- (H) Ampollas: Se filtra de manera estéril una disolución de 1 kg de un principio activo según la invención en 60 l de agua bidestilada, se transfiere en ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en condiciones estériles. Cada ampolla contiene 10 mg del principio activo.
- 25 (I) Pulverización de inhalación: Se disuelven 14 g de un principio activo según la invención en 10 l de disolución de NaCl isotónica y se transfiere la disolución a envases de pulverización disponibles comercialmente con un mecanismo de bombeo. La disolución podría pulverizarse en la boca o la nariz. Un disparo de aerosol (aproximadamente 0,1 ml) corresponde a una dosis de aproximadamente 0,14 mg.
- 30 Aunque en el presente documento se describen varias realizaciones de esta invención, es evidente que los ejemplos básicos pueden alterarse para proporcionar otras realizaciones que utilizan los compuestos y usos de esta invención. Por tanto, se apreciará que el alcance de esta invención ha de definirse por las reivindicaciones adjuntas en vez de por las realizaciones específicas que se han representado a modo de ejemplo.

REIVINDICACIONES

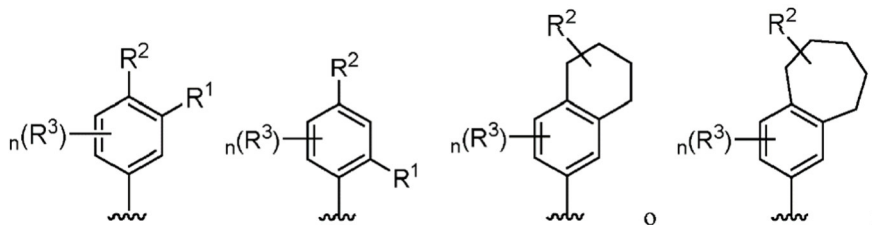
1. Compuesto de fórmula I,



o un tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

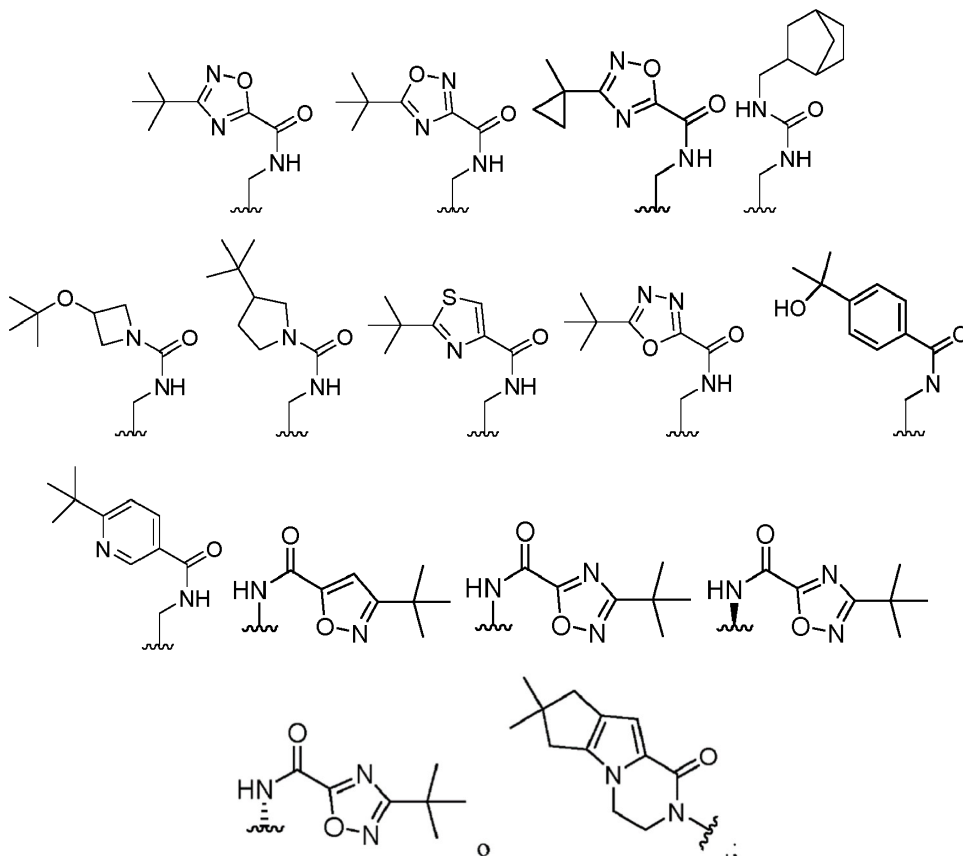
5 Z es NH;

el anillo A es fenilo, o



R¹ es alquilo opcionalmente sustituido, anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros opcionalmente sustituido o halo; o R¹ está ausente cuando el anillo A es anillo bicíclico;

10 R² es un anillo heterocíclico condensado mono-, bi- o tri-cíclico, o



cada R^3 es independientemente -R, halógeno, -OR, -SR, -CN, -NO₂, -SO₂R, -SOR, -C(O)R, -CO₂R, -C(O)N(R)₂, -NRC(O)R, -NRC(O)N(R)₂, -NRSO₂R o -N(R)₂;

cada R es independientemente hidrógeno, C₁₋₆ alifático, arilo C₅₋₁₀, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, un anillo heterocíclico de 3-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; o

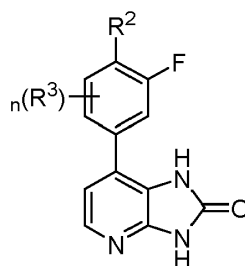
dos grupos R en el mismo átomo se toman junto con el átomo al que están unidos para formar un arilo C₅₋₁₀, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3-8 miembros, un anillo heterocíclico de 3-7 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, un anillo de heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre; un anillo de arilo condensado de 10-15 miembros; un anillo carbocíclico condensado saturado o parcialmente insaturado de 6-15 miembros; un anillo de heteroarilo condensado de 10-15 miembros; o un anillo heterocíclico condensado saturado o parcialmente insaturado de 6-15 miembros; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; y

n es 0, 1 o 2.

2. Compuesto según cualquier reivindicación anterior, en el que R^1 es metilo, etilo, propilo, i-propilo, butilo de ramificado o de cadena lineal, pentilo ramificado o de cadena lineal, hexilo ramificado o de cadena lineal, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; o R^1 es F, Cl, Br o I.

3. Compuesto según cualquier reivindicación anterior, en el que cada R^3 es independientemente -H, -Me o -CH₂OH.

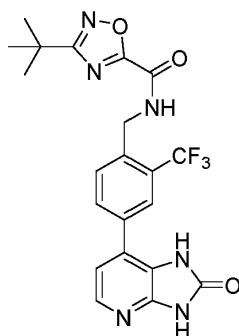
4. Compuesto según la reivindicación 1, de fórmula III-a,



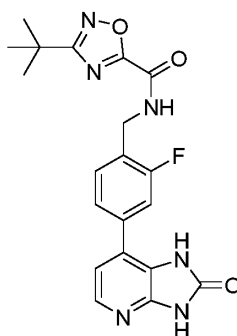
III-a;

o un tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

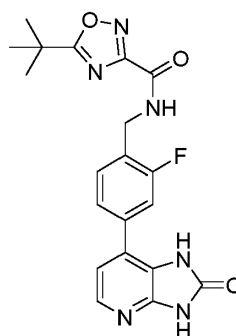
5. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de



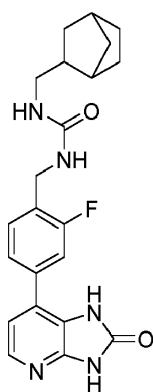
1



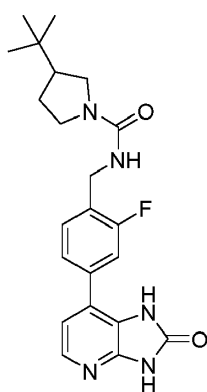
2



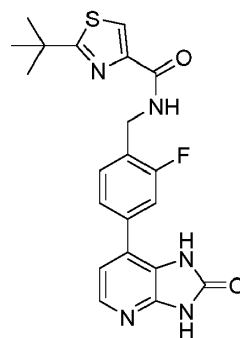
3



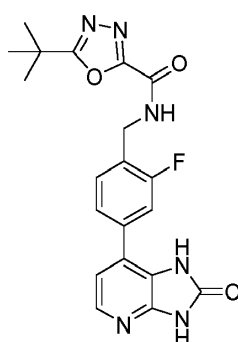
4



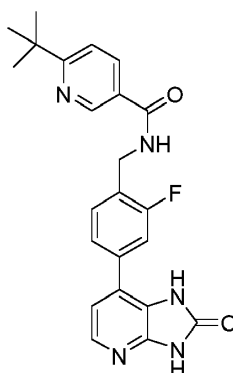
5



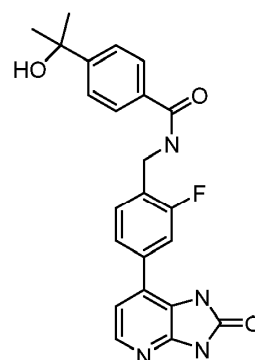
6



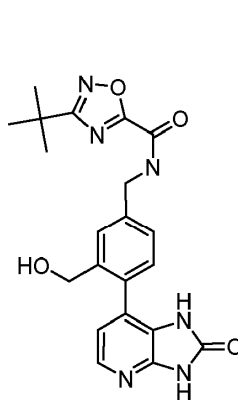
7



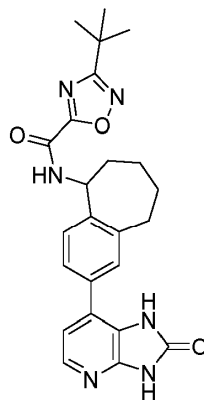
8



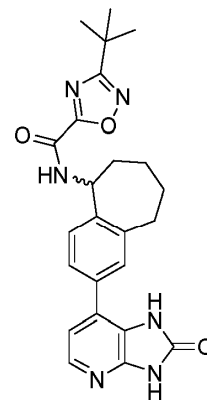
9



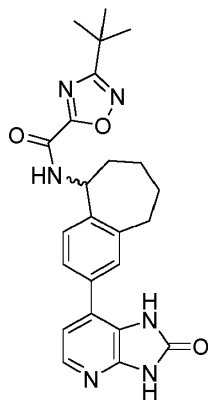
10



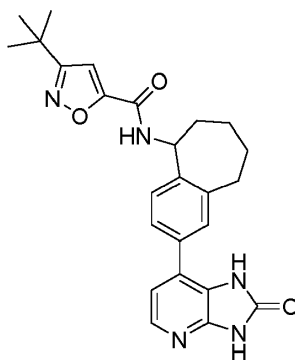
11



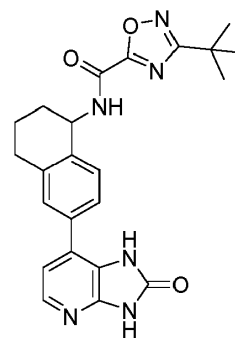
12



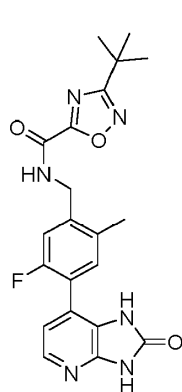
13



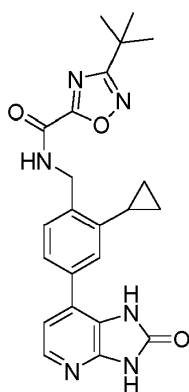
14



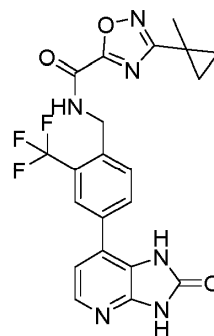
15



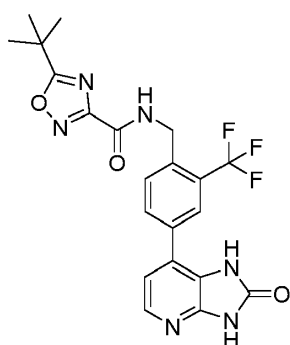
16



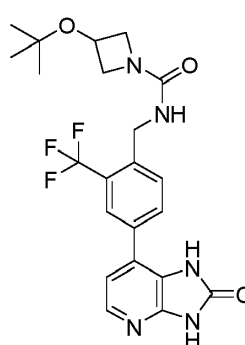
17



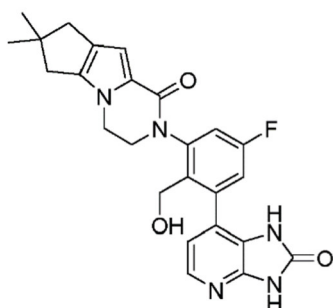
18



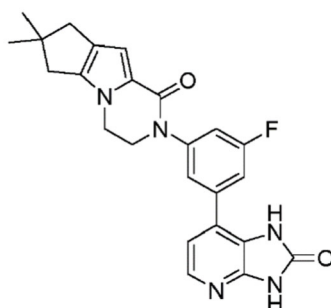
19



20

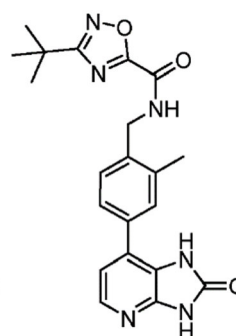


21



22

y



23

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 6. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto según la reivindicación 1, y un adyuvante, portador o vehículo farmacéuticamente aceptable.

7. El compuesto según la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por BTK, en el que el trastorno se selecciona de enfermedad pélvica inflamatoria, uretritis, quemaduras solares en la piel, sinusitis, neumonitis, encefalitis, meningitis, miocarditis, nefritis, osteomielitis, miositis, hepatitis, gastritis, enteritis, dermatitis, gingivitis, apendicitis, pancreatitis, colecistitis, agammaglobulinemia, psoriasis, alergia, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, colitis ulcerosa, enfermedad de Sjogren, rechazo de injerto de tejido, rechazo hiperagudo de órganos trasplantados, asma, rinitis alérgica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad poliglandular autoinmunitaria (también conocida como síndrome poliglandular autoinmunitario), alopecia autoinmunitaria, anemia perniciosa, glomerulonefritis, dermatomiositis, esclerosis múltiple, esclerodermia, vasculitis, estados hemolíticos autoinmunitarios y trombocitopénicos, síndrome de Goodpasture, aterosclerosis, enfermedad de Addison, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, diabetes, choque séptico, lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide, artritis psoriásica, artritis juvenil, osteoartritis, púrpura trombocitopénica idiopática crónica, macroglobulinemia de Waldenstrom, miastenia grave, tiroiditis de Hashimoto, dermatitis atópica, enfermedad articular degenerativa, vitíligo, hipopituitarismo autoinmunitario, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Behcet, esclerodermia, micosis fungoide, respuestas inflamatorias agudas (tal como síndrome de dificultad respiratoria aguda y lesión por isquemia/reperfusión) y enfermedad de Graves.

8. Compuesto según la reivindicación 1, o sal fisiológicamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de lupus en un sujeto.