



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11) Número de publicación: **2 361 338**

51) Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01)

**C07D 401/04** (2006.01)

**A61K 31/444** (2006.01)

**A61P 37/00** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**C07D 213/64** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96) Número de solicitud europea: **06813771 .0**

96) Fecha de presentación : **25.08.2006**

97) Número de publicación de la solicitud: **1919905**

97) Fecha de publicación de la solicitud: **14.05.2008**

54

Título: **Pirid-2-onas 3,5-disustituidas útiles como inhibidores de la familia Tec de tirosina quinasas no ligadas a receptor.**

30

Prioridad: **29.08.2005 US 712457 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.06.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.06.2011**

73

Titular/es:  
**VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED**  
**130 Waverly Street**  
**Cambridge, Massachusetts 02139, US**

72

Inventor/es: **Charrier, Jean-Damien;**  
**Ramaya, Sharn;**  
**Durrant, Steven;**  
**Jiménez, Juan-Miguel;**  
**Golec, Julian, M.C. y**  
**Mortimore, Michael**

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 361 338 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

Pirid-2-onas 3,5-disustituidas útiles como inhibidores de la familia tec de tirosina quinasas no ligadas a receptor

### Campo técnico de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos útiles como inhibidores de proteína quinasas. La invención también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden los compuestos de la invención y procedimientos de uso de las composiciones en el tratamiento de diversas enfermedades. La invención también proporciona procedimientos para preparar los compuestos de la invención

### Antecedentes de la invención

10 La familia Tec de tirosina quinasas no ligadas a receptor desempeña un papel esencial en la transmisión de señales a través de receptores de antígenos tales como los receptores TCR, BCR y Fcε (revisado en Miller, y col., Current Opinion in Immunology 14:331-340 (2002)). Las quinasas de familia Tec resultan esenciales en la activación de linfocitos T. Tres miembros de la familia Tec, Itk, Rlk y Tec, se activan corriente abajo del acoplamiento con el receptor de antígeno en los linfocitos T y transmiten señales hacia los efectores corriente abajo, incluyendo PLC-γ. La eliminación de Itk en ratones da lugar a una menor proliferación inducida por receptor de linfocitos T (TCR) y secreción de las citocinas IL-2, IL-4, IL-5, IL-10 e IFN-γ. (Shaeffer y col., Science 284; 638-641 (1999)), Fowell y col., Immunity 1; 399-409 (1999), Schaeffer y col. Nature Immunology 2, 12; 1183-1188 (2001)). Los síntomas inmunológicos del asma alérgica está atenuados en ratones Itk-/. La inflamación pulmonar, infiltración eosinófila y la producción mucosa se ven drásticamente reducidas en ratones Itk-/- como respuesta a la prueba de provocación con el alérgeno OVA (Mueller y col., Journal of Immunology 170: 5056-5063 (2003)). También se ha asociado Itk a la dermatitis atópica. Se ha comprobado que este gen se expresa de manera más intensa en linfocitos T de sangre periférica de pacientes con dermatitis atópica grave y/o moderada que en controles o en pacientes con dermatitis atópica leve (Matsumoto y col., Internation archives of Allergy and Immunology 129: 327-340 (2002)).

25 Las quinasas de la familia Tec también son esenciales para el desarrollo y activación de linfocitos B. Los pacientes con mutaciones en Btk presentan un bloqueo fuerte en el desarrollo de linfocitos B, lo que da lugar a la práctica ausencia de linfocitos B y de plasmocitos, a niveles muy reducidos de Ig y a una fuerte inhibición de la respuesta humoral para el reclutamiento de antígenos (revisado en Vihinen y col., Frontiers in Bioscience 5: d917-928).

30 Las quinasas Tec también desempeñan un papel en la activación de mastocitos a través del receptor IgE de alta afinidad (FcεRI). Itk y Btk se expresan en mastocitos y se activan por medio de entrecruzamiento de FcεRI (Kawakami y col., Journal of Immunology; 3556-3562 (1995)). Los mastocitos murinos deficientes en Btk presentan desgranulación reducida y producción reducida de citocinas pro-inflamatorias después del entrecruzamiento de FcεRI (Kawakami y col., Journal of leukocyte biology 65: 286-290). La deficiencia de Btk también da lugar a una disminución de las funciones del efector macrófago (Mukhopadhyay y col., Journal of Immunology; 168, 2914-2921 (2002)).

35 Por consiguiente, existe una gran necesidad de desarrollar compuestos útiles como inhibidores de proteína quinasas. En particular, sería deseable desarrollar compuestos que sean útiles como inhibidores de proteína quinasas de la familia Tec (por ejemplo, Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx/Txk/RIk).

El documento WO 02/079192 A1 describe compuestos que inhiben las enzimas tirosina quinasas haciéndolas de este modo útiles como agentes anticancerígenos. Estos compuestos incluyen una estructura de bencimidazol-1H-piridin-2-ona.

### Sumario de la invención

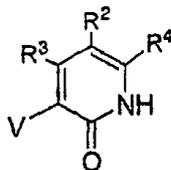
45 La presente invención se refiere a compuestos y a composiciones útiles como inhibidores de la proteína quinasa. Los compuestos de la presente invención, y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, resultan eficaces como inhibidores proteína quinasa. En determinadas realizaciones, estos compuestos resultan eficaces como inhibidores proteína quinasa de la familia Tec (por ejemplo, Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/RIk). Estos compuestos presentan la fórmula I, como se ha definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

50 Estos compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos resultan útiles para el tratamiento o la prevención de una diversidad de enfermedades, trastornos o afecciones, incluyendo pero sin limitación, enfermedad autoinmunitaria, inflamatoria, proliferativa o hiper proliferativa o una enfermedad con intervención inmunológica. Estos compuestos y composiciones también resultan útiles en procedimientos para evitar la agregación de plaquetas inducida por trombina. Los compuestos proporcionados por medio de la presente invención también resultan útiles para el estudio de quinasas en fenómenos de tipo biológico y patológico; el estudio de mecanismos de transducción de señal intracelulares con intervención de dichas quinasas; y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de quinasas.

55

**Descripción detallada de la invención**

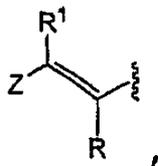
La presente invención proporciona compuestos de Fórmula I:



Fórmula I

- 5 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R<sup>2</sup> es un anillo de arilo de 6 miembros o un anillo de heteroarilo de 6 miembros que tiene 0-2 átomos de nitrógeno, estando dicho anillo opcionalmente sustituido hasta con cinco J<sup>R2</sup>; cada R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es independientemente H, halógeno o alifático C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 0-5 presencias de halógeno, OH, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN, NHCH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o alifático C<sub>1-2</sub> opcionalmente sustituido 0-5 veces con F;

V es



- en la que V está opcional e independientemente sustituido con 0-2 presencias de halógeno, alifático C<sub>1-2</sub>, haloalifático C<sub>1-2</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> o CN;
- 15 R es H o alifático C<sub>1-6</sub> no sustituido;  
R<sup>1</sup> es independientemente H, halógeno, CN, NO<sub>2</sub> o alifático C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 0-4 presencias de halógeno, alifático C<sub>1-2</sub>, CF<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN, NHCH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub> o N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;
- Z es (T)<sub>n-Q</sub>;
- 20 T es una cadena alifática C<sub>1-6</sub>, en la que hasta tres unidades de metileno de la cadena están reemplazadas opcional e independientemente por -NR<sup>5</sup>-, -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -CS- o -CO-; T está opcionalmente sustituido con 0-3 J<sup>T</sup>;
- Q es un anillo monocíclico, de 3-8 miembros, saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o es un sistema de anillo bicíclico, de 8-12 miembros, saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado que tiene 0-5 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; Q está opcionalmente sustituido con 0-5 J<sup>Q</sup>;
- 30 n es 0 ó 1;  
R<sup>5</sup> es H, alifático C<sub>1-6</sub>, cicloalifático C<sub>3-6</sub>, fenilo, bencilo, CO(alifático C<sub>1-4</sub>) o -SO<sub>2</sub>(alifático C<sub>1-6</sub>), estando cada R<sup>5</sup> está opcionalmente sustituido con 0-5 grupos J<sup>R5</sup>;
- cada uno de J<sup>T</sup> y J<sup>R5</sup> es independientemente H, cicloalifático C<sub>3-6</sub>, alifático C<sub>1-6</sub>, halógeno, NO<sub>2</sub>, CN, -NH<sub>2</sub>, -NH(alifático C<sub>1-4</sub>), -N(alifático C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -OH, -O(alifático C<sub>1-4</sub>), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(alifático C<sub>1-4</sub>), -O(haloalifático C<sub>1-4</sub>) o halo(alifático C<sub>1-4</sub>);
- 35 cada uno de J<sup>R2</sup>, J<sup>Q</sup>, J<sup>X</sup> y J<sup>Y</sup> es independientemente halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, U, -(U)<sub>m</sub>-(arilo C<sub>6-10</sub>), -(U)<sub>m</sub>-(heteroarilo de 5-12 miembros), -(U)<sub>m</sub>-(heterociclilo de 3-12 miembros), -(U)<sub>m</sub>-(cicloalifático C<sub>3-10</sub>), -OR<sup>0</sup>, -SR<sup>0</sup>, -N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-OR<sup>0</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-SR<sup>0</sup>, -NR<sup>0</sup>C(O)R<sup>0</sup>, NR<sup>0</sup>C(S)R<sup>0</sup>, -NR<sup>0</sup>C(O)N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>0</sup>C(S)N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>0</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>0</sup>, -NR<sup>0</sup>NR<sup>0</sup>C(O)R<sup>0</sup>, -NR<sup>0</sup>NR<sup>0</sup>C(O)N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>0</sup>NR<sup>0</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>0</sup>, -C(O)C(O)R<sup>0</sup>, -C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>0</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>0</sup>, -C(O)R<sup>0</sup>, -C(S)R<sup>0</sup>, -C(O)N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>, -C(S)N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O), N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>0</sup>, -C(O)N(OR<sup>0</sup>)R<sup>0</sup>, -C(NOR<sup>0</sup>)R<sup>0</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>0</sup>, -S(O)<sub>3</sub>R<sup>0</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>, -S(O)R<sup>0</sup>, -NR<sup>0</sup>SO<sub>2</sub>N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>0</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>0</sup>, -N(OR<sup>0</sup>)R<sup>0</sup>, -C(=NH)-N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)<sub>2</sub>R<sup>0</sup>, -PO(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>, -OPO(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>, =O, =S, =NHHR<sup>0</sup>, =NN(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>, =NNHC(O)R<sup>0</sup>, =NNHCO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), =NNHSO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), =NOH o =NR<sup>0</sup>; estando cada J<sup>R2</sup>, J<sup>Q</sup>, J<sup>X</sup> y J<sup>Y</sup> opcional e independientemente sustituido con 0-5 R<sup>X</sup>;
- 45 U es una cadena de alquilideno C<sub>1-10</sub>, en la que hasta tres unidades de metileno de la cadena están reemplazadas independientemente por -NR<sup>0</sup>-, -O-, -S-, -SO-, SO<sub>2</sub>- o -CO-;
- m es 0 ó 1  
cada R<sup>X</sup> es independientemente halógeno, NO<sub>2</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, NH(alifático C<sub>1-4</sub>), N(alifático C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, OH,

5 O(alifático C<sub>1-4</sub>), O(haloalifático C<sub>1-4</sub>), CO(alifático C<sub>1-4</sub>), CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(alifático C<sub>1-4</sub>), alifático C<sub>1-6</sub>, haloalifático C<sub>1-4</sub>, fenilo, -O(Ph), heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalifático C<sub>3-8</sub>, heterociclilo de 5-8 miembros, -alifático C<sub>1-6</sub>-(Ph), -alquil C<sub>1-6</sub>-(heteroarilo de 5-6 miembros), -alquil C<sub>1-6</sub>-(cicloalifático C<sub>3-8</sub>), -alquil C<sub>1-8</sub>-(heterociclilo de 5-8 miembros) o una cadena de alquilideno C<sub>1-10</sub> en la que hasta 2 unidades de metileno de la cadena están opcionalmente reemplazadas con O, N o S; estando cada R<sup>x</sup> opcional e independientemente sustituido con 0-5 J<sup>0</sup>;

10 cada R<sup>0</sup> es independientemente H, alifático C<sub>1-6</sub>, haloalifático C<sub>1-4</sub>, CO(alifático C<sub>1-4</sub>), CO<sub>2</sub>(alifático C<sub>1-4</sub>), -SO<sub>2</sub>(alifático C<sub>1-4</sub>), -SO<sub>2</sub>(fenilo), fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterociclilo de 5-8 miembros, cicloalifático C<sub>3-8</sub>, -alifático C<sub>1-6</sub>-(Ph), -alquil C<sub>1-6</sub>-(heteroarilo de 5-6 miembros), -alquil C<sub>1-6</sub>-(heterociclilo de 5-8 miembros), -alquil C<sub>1-6</sub>-(cicloalifático C<sub>3-8</sub>); o una cadena de alquilideno C<sub>1-10</sub> en la que hasta 2 unidades de metileno de la cadena están opcionalmente reemplazadas por O, N o S; estando dicho R<sup>0</sup> opcionalmente sustituido con 0-5 J<sup>0</sup>;

15 o dos R<sup>0</sup>, sobre el mismo sustituyente o sobre sustituyentes distintos, tomados junto con el átomo o átomos a los que está unido cada R<sup>0</sup>, forman un anillo monocíclico o bicíclico, de 3-8 miembros, saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; estando dicho anillo opcional e independientemente sustituido con 0-4 presencias de halógeno, NO<sub>2</sub>, CN, alifático C<sub>1-4</sub>, NH<sub>2</sub>, NH(alifático C<sub>1-4</sub>), N(alifático C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, OH, O(alifático C<sub>1-4</sub>), CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(alifático C<sub>1-4</sub>), O(haloalifático C<sub>1-4</sub>) o haloalifático C<sub>1-4</sub>, en los que cada uno de los grupos alifático C<sub>1-4</sub> de R<sup>0</sup> está no sustituido; cada J<sup>0</sup> es independientemente halógeno, NO<sub>2</sub>, CN, alifático C<sub>1-4</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alifático C<sub>1-4</sub>), -N(alifático C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -OH, -O(alifático C<sub>1-4</sub>), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(alifático C<sub>1-4</sub>), -O(haloalifático C<sub>1-4</sub>) o halo(alifático C<sub>1-4</sub>), en los que cada uno de los grupos J<sup>0</sup> alifático C<sub>1-4</sub> de R<sup>0</sup> está no sustituido.

25 Los compuestos de la presente invención incluyen los descritos de manera general anteriormente, y se ilustran adicionalmente mediante las clases, subclases y especies divulgadas en el presente documento. Como se usa en el presente documento, se aplican las siguientes definiciones a menos que se especifique lo contrario. Para los fines de la presente invención, los elementos químicos se definen de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75<sup>a</sup> ed. De manera adicional, se describen los principios generales de la química orgánica en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5<sup>a</sup> ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley y Sons, Nueva York: 2001.

30 Como se describe en el presente documento, un intervalo de número de átomos especificado incluye cualquier número entero contenido en el intervalo. Por ejemplo, un grupo que tiene 1-4 átomos puede tener 1, 2, 3 ó 4 átomos.

35 Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tal como se ha ilustrado anteriormente de manera general, o como se ejemplifica mediante las clases, subclases y especies particulares de la invención. Debe apreciarse que la expresión "opcionalmente sustituido" se usa indistintamente con la expresión "sustituido o no sustituido". En general, el término "sustituido", vaya o no vaya acompañado por la expresión "opcionalmente", se refiere a la sustitución de radicales de hidrógeno en una estructura dada por el radical de un sustituyente especificado. A menos que se especifique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada una de las posiciones susceptibles de sustitución del grupo, y cuando se puede sustituir más de una posición en una estructura dada con más de un sustituyente elegido entre un grupo especificado, el sustituyente puede tener la misma o diferente posición. Preferentemente, las combinaciones de sustituyentes que incluye la presente invención son las que tienen como resultado la formación de compuestos estables o químicamente viables.

45 El término "estable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando son sometidos a condiciones que permiten su producción, detección y preferentemente su recuperación, purificación y uso para uno o más de los fines desvelados en el presente documento. En algunas realizaciones, un compuesto estable o un compuesto viable químicamente es uno que no sufra alteración importante cuando se somete a una temperatura de 40 °C o menos, en ausencia de humedad o de otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

50 El término "alifático" o "grupo alifático", como se usa en el presente documento, significa una cadena de hidrocarburo, lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o no sustituida, que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación y que tiene un único punto de unión con el resto de la molécula. A menos que se especifique lo contrario, los grupos alifáticos contienen 1-20 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-10 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-8 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos, y en otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. Los grupos alifáticos apropiados incluyen, pero sin limitación, grupos alquilo, alqueno o alquino, lineales o ramificados, sustituidos o no sustituido. Los ejemplos específicos incluyen metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, sec-butilo, vinilo, n-butenilo, etinilo y terc-butilo.

60 El término "cicloalifático" (o "carbociclo" o "carbociclilo" o "cicloalquilo") se refiere a un hidrocarburo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> monocíclico o a un hidrocarburo C<sub>8</sub>-C<sub>12</sub> bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más

unidades de insaturación, pero que no es aromático, que presenta un único punto de unión con el resto de la molécula, en el que cualquier anillo individual de dicho sistema de anillo bicíclico tiene 3-7 miembros. Los grupos cicloalifáticos apropiados incluyen, pero sin limitación, grupos cicloalquilo y cicloalqueno. Los ejemplos específicos incluyen ciclohexilo, ciclopropeno y ciclobutilo. El término "heterociclo", "heterociclilo", "heterocicloalifático" o "heterocíclico", como se usa en el presente documento, se refiere a sistemas de anillo no aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico en el que uno o más miembros de anillo son un heteroátomo seleccionado independientemente. En algunas realizaciones, el grupo "heterociclo", "heterociclilo", "heterocicloalifático" o "heterocíclico" presenta 14 miembros de anillo, de los cuales uno o más miembros de anillo es un heteroátomo que se selecciona independientemente entre oxígeno, nitrógeno o fósforo, y cada anillo del sistema contiene de 3 a 7 miembros de anillo.

Los heterociclos apropiados incluyen, pero sin limitación, 3-1H-bencimidazol-2-ona, 3-(1-alquil)-bencimidazol-2-ona, 2-tetrahidrofuranilo, 3-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidrotiofenilo, 3-tetrahidrotiofenilo, 2-morfolino, 3-morfolino, 4-morfolino, 2-tiomorfolino, 3-tiomorfolino, 4-tiomorfolino, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-tetrahidropiperazinilo, 2-tetrahidropiperazinilo, 3-tetrahidropiperazinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 1-pirazolinilo, 2-pirazolinilo, 3-pirazolinilo, 4-pirazolinilo, 1-imidazolidinilo, 2-imidazolidinilo, 4-imidazolidinilo, 5-imidazolidinilo, indolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, benzotiolano, benzoditiano y 1,3-dihidro-imidazol-2-ona.

Los grupos cíclicos (por ejemplo, cicloalifático y heterociclos) pueden estar linealmente condensados, con puente o ser espiro-cíclicos.

El término "heteroátomo" significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (incluyendo, cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o; un nitrógeno de un anillo heterocíclico susceptible de sustitución, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR<sup>+</sup> (como en pirrolidinilo con sustitución de N)).

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

La expresión "completamente insaturado", cuando se refiere a un anillo, significa un anillo aromático.

Los términos "alcoxi" o "tioalquilo", como se usan en el presente documento, se refieren a un grupo alquilo, como se ha definido previamente, unido a la cadena carbonada principal a través de un átomo de oxígeno ("alcoxi") o de azufre ("tioalquilo").

Los términos "haloalquilo", "haloalqueno", "haloalifático" y "haloalcoxi" significan alquilo, alqueno o alcoxi, según sea el caso, sustituido con uno o más átomos de halógeno. Los términos "halógeno", "halo" y "hal" significan F, Cl, Br o I.

El término "arilo", usado solo o como parte de un resto más grande como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas de anillo monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros, en los que al menos un anillo del sistema es aromático y en los que cada anillo del sistema contiene de 3 a 7 miembros de anillo. El término "arilo" se puede usar de manera intercambiable con la expresión "anillo de arilo". El término "arilo" también se refiere a sistemas de anillo de heteroarilo como se define a continuación.

El término "heteroarilo", usado solo o como parte de un resto de mayor tamaño como en "heteroaralquilo" o "heteroarilalcoxi", se refiere a sistemas monocíclicos, bicíclicos y tricíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros de anillo, en los que al menos un anillo del sistema es aromático, al menos un anillo del sistema contiene uno o más heteroátomos, y en los que cada anillos del sistema contiene de 3 a 7 miembros de anillo. El término "heteroarilo" se puede usar de manera intercambiable con la expresión "anillo de heteroarilo" o el término "heteroaromático". Los anillos de heteroarilo apropiados incluyen, pero sin limitación, 2-furanilo, 3-furanilo, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, bencimidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, N-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, piridazinilo (por ejemplo, 3-piridazinilo), 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, tetrazolilo (por ejemplo, 5-tetrazolilo), triazolilo (por ejemplo, 2-triazolilo y 5-triazolilo), 2-tienilo, 3-tienilo, benzofurilo, benzotiofenilo, indolilo (por ejemplo, 2-indolilo), pirazolilo (por ejemplo, 2-pirazolilo), isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, purinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, quinolinilo (por ejemplo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo) e isoquinolinilo (por ejemplo 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo o 4-isoquinolinilo).

La expresión "cadena de alquilideno" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que puede estar completamente saturada o presentar una o más unidades de insaturación y tiene dos puntos de unión con el resto de la molécula.

La expresión "grupo protector", como se usa en el presente documento, se refiere a un agente usado para bloquear temporalmente uno o más sitios reactivos deseados en un compuesto multi-funcional. En determinadas realizaciones, el grupo protector tiene una o más, o preferentemente todas, de las siguientes características: a)

reacciona selectivamente con buen rendimiento para dar un sustrato protegido que es estable a las reacciones que tiene lugar en uno o más de los otros sitios reactivos; y b) puede ser retirado de manera selectiva con buen rendimiento por parte de los reactivos que no atacan al grupo funcional regenerado. Los ejemplos de grupos protectores se detallan en Greene, T.W., Wuts, P.G. en "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera edición, John Wiley y Sons, Nueva York: 1999.

En algunas realizaciones, una cadena de alquilo o alifático puede estar interrumpida opcionalmente con otro átomo o grupo. Esto significa que, opcionalmente, se puede sustituir una unidad de metileno de la cadena de alquilo o alifática por dicho otro átomo o grupo. Los ejemplos de tales átomos o grupos incluyen, pero sin limitación, -NR-, -O-, -S-, -CO<sub>2</sub>-, -OC(O)-, -C(O)CO-, -C(O)-, -C(O)NR-, -C(=N-CN), -NRCO-, -NRC(O)O-, -SO<sub>2</sub>NR-, -NRSO<sub>2</sub>-, -NRC(O)NR-, -OC(O)NR-, -NRSO<sub>2</sub>NR-, -SO- o -SO<sub>2</sub>-, en las que R es como se ha definido en el presente documento. A menos que se especifique lo contrario, las sustituciones opcionales forman un compuesto químicamente estable. Las interrupciones opcionales pueden tener lugar tanto en el interior de la cadena como en el extremo de la cadena; es decir, tanto en el punto de unión como también en el extremo terminal. También es posible que dos o más sustituciones se encuentren en posición adyacente, una con respecto a la otra, dentro de la cadena, siempre que tenga como resultado un compuesto químicamente estable.

A menos que se especifique lo contrario, si la sustitución o la interrupción tienen lugar en el extremo terminal, el átomo de sustitución se encuentra unido a un H del extremo terminal. Por ejemplo, si -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> fuera interrumpido opcionalmente con -O-, el compuesto resultante podría ser -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH.

A menos que se indique lo contrario, las estructuras mostradas en el presente documento también incluyen todas las formas de estructura isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)); por ejemplo, las configuraciones R y S de cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace (Z) y (E) e isómeros conformacionales (Z) y (E). Por tanto, isómeros estereoquímicos sencillos así como mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos también se encuentran dentro del alcance de la invención.

A menos que se indique lo contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención se encuentran dentro del alcance de la invención.

De manera adicional, a menos que se indique lo contrario, las estructuras mostradas también incluyen compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, compuestos que tienen las presentes estructuras, exceptuando la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de carbono por carbono enriquecido con <sup>13</sup>C o <sup>14</sup>C, se encuentran dentro del alcance de la invención. Tales compuestos resultan útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos.

#### Abreviaturas

Se usan las siguientes abreviaturas:

DMF	Dimetilformamida
DCM	Diclorometano
Ac	Acetilo
THF	Tetrahidrofurano
DMF	Dimetilformamida
EtOAc	Acetato de etilo
DMSO	Dimetilsulfóxido
MeCN	Acetonitrilo
TFA	Acido trifluoroacético
TCA	Acido tricloroacético
ATP	Adenosín trifosfato
NMP	N-metilpirrolidona
m-CPBA	Acido m-cloroperoxibenzoico
NMO	N-óxido de N-metilmorfolina
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
PCC	Clorocromato de piridinio
EtOH	Etanol
HOBT	Hidroxibenzotriazol
Ph	Fenilo
Me	Metilo
Et	Etilo
HEPES	Acido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetanosulfónico
BSA	Albúmina de suero bovino
DTT	Ditiotreitol
RMN	Resonancia magnética nuclear
TLC	Cromatografía en capa fina

HPLC	Cromatografía de líquidos de alta resolución
CLEM	Cromatografía de líquidos-espectrometría de masas
Tr	Tiempo de retención

En otra realización, Z es  $(T)_n-Q$ .

En una realización, n es 1 y T es alifático  $C_{1-3}$  interrumpido opcionalmente con una presencia de 0,  $NR^5$  o S. En otra realización, n es 0.

- 5 En algunas realizaciones, Q es arilo  $C_{6-10}$ , cicloalifático  $C_{3-10}$ , heteroarilo de 5-14 miembros o heterociclilo de 5-14 miembros. En algunas realizaciones, Q es arilo  $C_{6-10}$  o heteroarilo de 5-14 miembros. En otras realizaciones, Q es arilo de 6 miembros o heteroarilo de 5-6 miembros. En algunas realizaciones, Q es heteroarilo de 6 miembros. En otras realizaciones, Q es fenilo. En algunas realizaciones, Q es imidazopiridina.

- 10 En algunas realizaciones, Q está sustituido con 0-5 grupos  $J^Q$ . En algunas realizaciones, 0-3 grupos  $J^Q$ ; en algunas realizaciones, 0-1 grupos  $J^Q$ .

En algunas realizaciones, cada  $J^Q$  se selecciona independientemente entre CN, halo, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ ,  $-OR^0$ ,  $-N(R^0)_2$ ,  $-SR^0$ ,  $-(alquilo\ C_{1-6})-OR^0$ ,  $-(alquilo\ C_{1-6})-N(R^0)_2$ ,  $-(alquilo\ C_{1-6})-SR^0$ ,  $-(U)_m$ -(arilo  $C_{6-10}$ ),  $-(U)_m$ -(heteroarilo de 5-6 miembros),  $-(U)_m$ -(heterociclilo de 3-12 miembros),  $(U)_m$ -(cicloalifático  $C_{3-10}$ ),  $-C(O)OR^0$ ,  $-NR^0COR^0$ ,  $-COR^0$ ,  $-CON(R^0)_2$ ,  $-SO_2R^0$  y  $-SO_2N(R^0)_2$ ;

- 15 U es un alquilo  $C_{1-10}$ , en el que 0-1 unidades de metileno están reemplazados por  $-NR^0$ ,  $-O$  o  $-S$   
M es 0 ó 1.

- 20 En otras realizaciones,  $J^Q$  es CN, halo, alquilo  $C_{1-6}$ , haloalquilo  $C_{1-4}$ ,  $-OR^0$ ,  $-N(R^0)_2$ ,  $-SR^0$ ,  $-NH$ -(alquilo  $C_{1-6}$ )-(heterociclilo de 3-8 miembros),  $-O$ -(alquilo  $C_{1-6}$ )-(heterociclilo de 3-8 miembros), heterociclilo de 3-8 miembros,  $-C(O)OR^0$ ,  $-NR^0COR^0$ ,  $-COR^0$ ,  $-CON(R^0)_2$ ,  $-SO_2R^0$  o  $-SO_2N(R^0)_2$ . En algunas realizaciones,  $J^Q$  es  $-N(R^0)_2$ ,  $OR^0$  o heterociclilo de 5-8 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones,  $J^Q$  es  $-NO_2$ . En algunas realizaciones, dicho heterociclilo de 5-8 miembros contiene 0-2 átomos de nitrógeno. En algunas realizaciones,  $J^Q$  es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre piperidinilo, piperazinilo y pirrolidinilo.

En algunas realizaciones, cada  $J^Q$  está opcional e independientemente sustituido con 0-5  $R^X$ . En otras realizaciones, 0-3  $R^X$ ; y en otras realizaciones, 0-1  $R^X$ .

- 25 En algunas realizaciones de la presente invención,  $R^X$  se selecciona entre H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, sec-butilo, n-butilo, t-butilo, halógeno,  $NO_2$ , CN,  $NH_2$ ,  $NH$ (alifático  $C_{1-4}$ ),  $N$ (alifático  $C_{1-4}$ )<sub>2</sub>, OH, O(alifático  $C_{1-4}$ ),  $CO_2H$ ,  $OCF_3$ ,  $CF_3$ ,  $COCH_3$ ,  $-(alquilo\ C_{1-4})_{0-1}-O(alquilo\ C_{1-4})$ ,  $-(alquilo\ C_{1-4})_{0-1}-O(alquilo\ C_{1-4})OH$ ,  $-(alquilo\ C_{1-4})_{0-1}-NH(alquilo\ C_{1-4})$ ,  $-(alquilo\ C_{1-4})_{0-1}-N(alquilo\ C_{1-4})_2$ ,  $-(alquilo\ C_{1-4})_{0-1}-NH_2$  y  $-(alquilo\ C_{1-4})_{0-1}$ -(heterociclilo de 3-7 miembros).

- 30 En algunas realizaciones,  $R^X$  es  $S(O)_2CH_3$ .

En algunas realizaciones, cada  $R^X$  está opcional e independientemente sustituido con 0-5  $J^0$ ; en algunas realizaciones, 0-3  $J^0$ ; en algunas realizaciones, 0-1  $J^0$ .

- 35 En algunas realizaciones de esta invención,  $R^0$  se selecciona entre H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, sec-butilo, n-butilo, t-butilo,  $COCH_3$ ,  $-(alquilo\ C_{1-4})-O(alquilo\ C_{1-4})$ ,  $-(alquilo\ C_{1-4})-O(alquilo\ C_{1-4})OH$ ,  $-(alquilo\ C_{1-4})-NH(alquilo\ C_{1-4})$ ,  $-(alquilo\ C_{1-4})-N(alquilo\ C_{1-4})_2$ ,  $-(alquilo\ C_{1-4})-NH_2$  y  $-(alquilo\ C_{1-4})_{0-1}$ -(heterociclilo de 3-7 miembros).

En algunas realizaciones, cada  $R^0$  está opcional e independientemente sustituido con 0-5  $J^0$ ; en algunas realizaciones, 0-3  $J^0$ ; en algunas realizaciones, 0-1  $J^0$ ;

En algunas realizaciones, cada  $R^3$  y  $R^4$  es independientemente H. En determinadas realizaciones,  $R^3$  y  $R^4$  son los dos H.

- 40 En algunas realizaciones,  $R^2$  es un monociclilo de 5-8 miembros. En otras realizaciones,  $R^2$  es un cicloalifático  $C_{3-8}$ . En algunas realizaciones,  $R^2$  es un anillo de arilo o heteroarilo de 5-6 miembros. En otras realizaciones,  $R^2$  es un anillo de arilo de 6 miembros o heteroarilo de 6 miembros que tiene 0-2 átomos de nitrógeno. En otras realizaciones,  $R^2$  es un anillo de fenilo, piridilo, pirazinilo o pirimidilo.

- 45 En determinadas realizaciones,  $R^2$  está opcionalmente sustituido con 0-5  $J^{R2}$ ; en algunas realizaciones, 0-3  $J^{R2}$ ; en algunas realizaciones, 0-1  $J^{R2}$ .

En algunas realizaciones,  $J^{R2}$  es independientemente oxo o halo. En determinadas realizaciones,  $J^{R2}$  se selecciona independientemente entre alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo,  $-alquil\ C_{1-6}$ -(fenilo), heteroarilo de 5-6 miembros,  $-alquil\ C_{1-6}$ -(heteroarilo de 5-6 miembros), heterociclilo de 3-8 miembros,  $-alquil\ C_{1-6}$ -(heterociclilo de 3-8 miembros), haloalquilo  $C_{1-4}$ ,  $-OR^0$ ,  $-N(R^0)_2$ ,  $-SR^0$ ,  $NO_2$ , CN,  $-(alquilo\ C_{1-6})-OR^0$ ,  $-(alquilo\ C_{1-6})-N(R^0)_2$ ,  $-(alquilo\ C_{1-6})-SR^0$ ,  $-C(O)OR^0$ ,  $-NR^0COR^0$ ,  $-COR^0$ ,  $-$

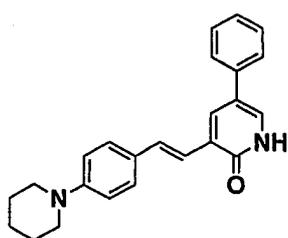
CON(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>0</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub> y una cadena de alquilideno C<sub>1-6</sub> en la que hasta tres unidades de metileno de la cadena están reemplazados independientemente por -NR<sup>0</sup>, -O-, -S-, -SO-, SO<sub>2</sub>- o -CO-. En otras realizaciones, J<sup>R2</sup> se selecciona entre -OR<sup>0</sup>, -N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>, -SR<sup>0</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-OR<sup>0</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub> o -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-SR<sup>0</sup>.

En algunas realizaciones, cada J<sup>R2</sup> está opcional e independientemente sustituido con 0-5 R<sup>X</sup>; en algunas realizaciones, 0-3 R<sup>X</sup>; en algunas realizaciones, 0-1 R<sup>X</sup>.

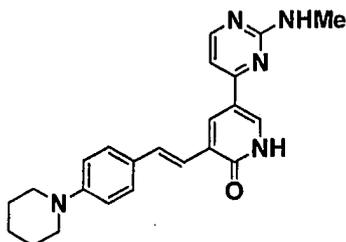
En algunas realizaciones, las variables son como las que se muestran en los compuestos de la Tabla 1.

En una realización, la invención consiste en los compuestos mostrados en la Tabla 1.

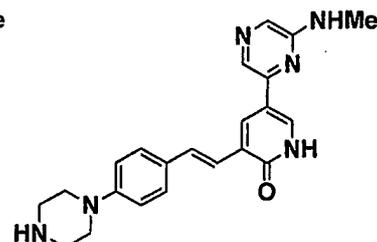
Tabla 1



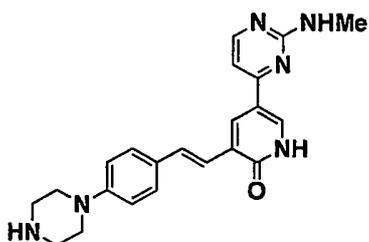
I.1



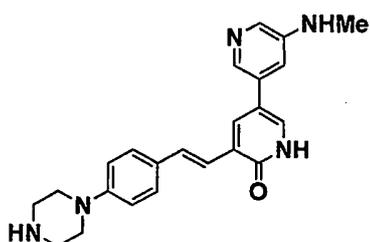
I.2



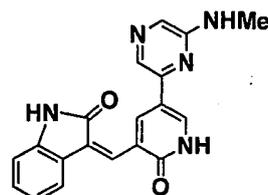
I.3



I.4

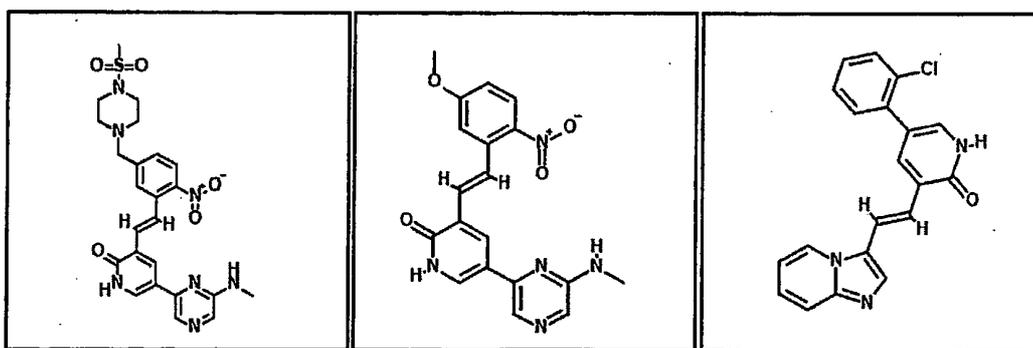


I.5



I.6 Ejemplo de referencia

10



I.7

I.8

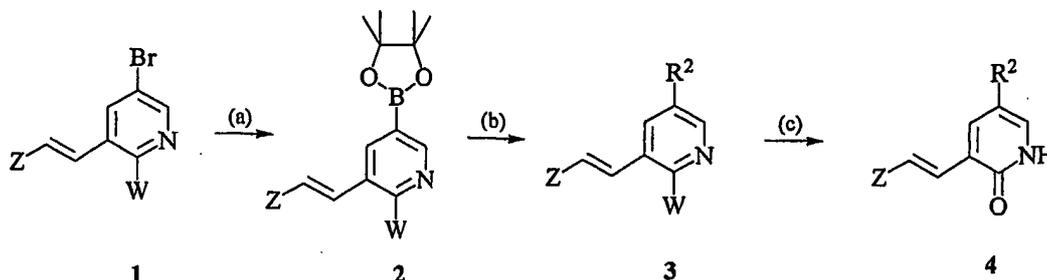
I.9

#### Metodología sintética general

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar, en general, mediante procedimientos tales como los que se muestran en los siguientes esquemas y en los siguientes ejemplos preparativos.

15

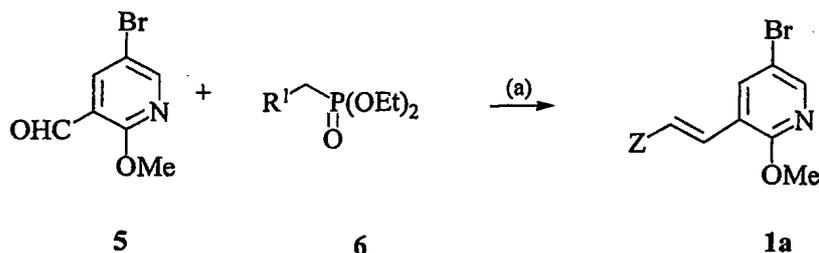
## Esquema 1



**Reactivos y condiciones:** (a) bis(pinacolato)diboro, Pd(OAc)<sub>2</sub>, KOAc, DMF, 80 °C; (b) R<sup>2</sup>-Hal, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac., tolueno, ETOH, reflujo; (c) HCl ac./dioxano, reflujo.

- 5 El esquema 1 anterior muestra una ruta sintética general que se usa para preparar los compuestos **4** de la presente invención, en los que Z y R<sup>2</sup> son como se han descrito anteriormente. Los compuestos de fórmula **4** se pueden preparar a partir de intermedios **1** en los que W es un átomo de flúor o un grupo alcoxi. Los compuestos de fórmula **2** se forman mediante reacción del bromuro **1** con bis(pinacolato)diboro en presencia de paladio como catalizador. La formación de derivados **3** se consigue mediante tratamiento de los derivados **2** de éster borónico con un haluro en presencia de paladio como catalizador, mediante el uso de procedimientos de acoplamiento de Suzuki que resultan bien conocidos en la técnica. La reacción se puede efectuar con una variedad de haluros sustituidos R<sup>2</sup>-Hal. Las des-protección de **3** en condiciones ácidas conduce a la formación de **4**.

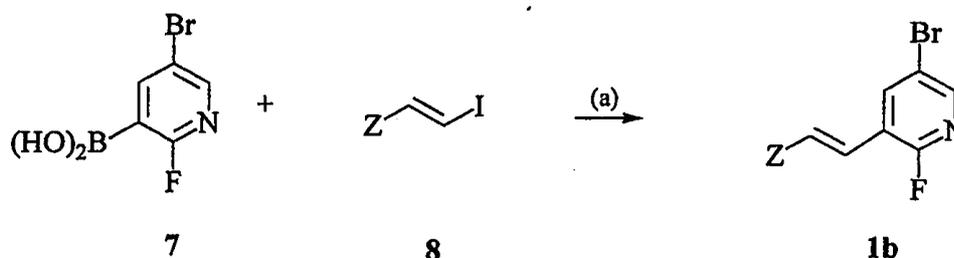
## Esquema 2



- 15 **Reactivos y condiciones:** (a) tBuOk, THF, 0 °C a ta

El esquema 2 anterior muestra una ruta sintética general que se usa para preparar los compuestos **1a** (que se pueden usar como punto de partida del Esquema 1). Los compuestos de fórmula **1a** se pueden preparar mediante la reacción de un aldehído **5** (J. Het. Chem, 1985, (22), 1583-1592) con un fosfonato **6**, en presencia de una base. La reacción puede efectuarse con una variedad de fosfonatos.

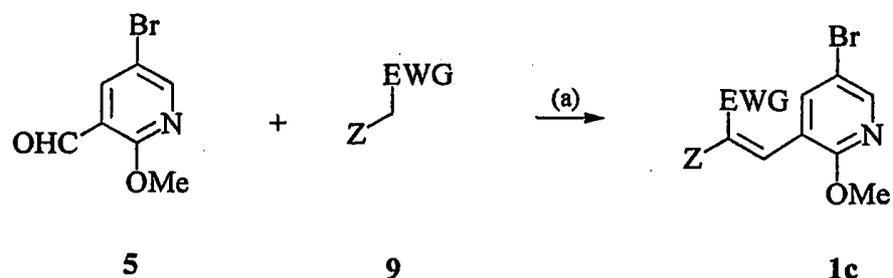
## Esquema 3



**Reactivos y condiciones:** (a) Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac., tolueno, EtOH, 120 °C.

- 25 El esquema 3 anterior muestra una ruta sintética general que se usa para preparar los compuestos **1b** (que se pueden usar como punto de partida del Esquema 1). Los compuestos de fórmula **1b** se pueden preparar mediante reacción de ácido borónico **7** (J. Org. Chem, 2003, (68), 3352-3355) con yodoalqueno **8**, en presencia de paladio como catalizador. La reacción puede efectuarse con una variedad de haloalquenos sustituidos.

## Esquema 4

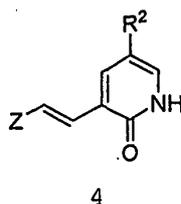


**Reactivos y condiciones:** (a) piperidina, EtOH, 80 °C

5 El esquema 4 anterior muestra una ruta sintética general que se usa para preparar los compuestos 1c (que se pueden usar como punto de partida en el Esquema 1). Los compuestos de fórmula 1c se pueden preparar mediante una reacción aldófilica entre un aldehído 5 (J. Het. Chem, 1985, (22), 1583-1592) y un resto activo de metileno del compuesto 9 (en el que EWG es un grupo atrayente de electrones), en presencia de una base débil. La reacción puede efectuarse con una variedad de compuestos que posean un resto activo de metileno.

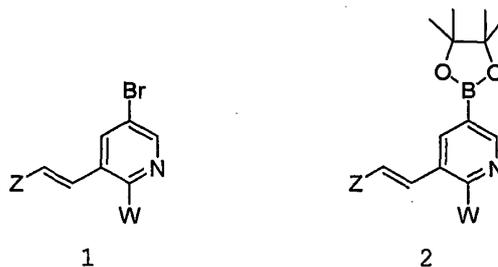
10 Por consiguiente, la presente invención también proporciona un procedimiento para preparar el compuesto de la presente invención.

Una realización de la presente invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 4:

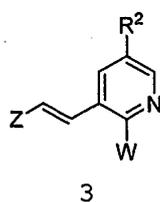


que comprende

15 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 1 con un precursor apropiado de éster de ácido borónico en condiciones de acoplamiento de Pd para formar un compuesto de fórmula 2;



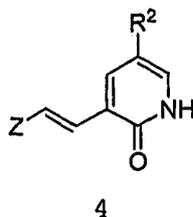
20 b) acoplar el compuesto de fórmula 2, en el que Z es como se ha definido en el presente documento y W es F o alcoxi, con R<sup>2</sup>-hal, en la que R<sup>2</sup> es como se ha definido en el presente documento y hal es un halógeno, para formar un compuesto de fórmula 3:



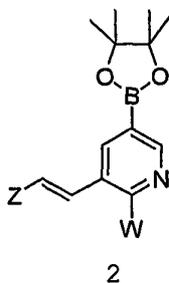
- en la que  $R^2$ , W y Z son como se han definido en el presente documento;
- c) calentar el compuesto de fórmula 3 en condiciones ácidas para formar un compuesto de fórmula 4 en la que Z y  $R^2$  son como se han definido en el presente documento.

5 En algunas realizaciones, el éster borónico se sustituye por un ácido borónico. Los procedimientos para preparar ácidos borónicos y ésteres de pinacol de ácido borónico son bien conocidos por los expertos en la materia.

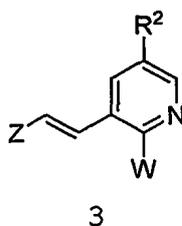
Otra realización de la presente invención proporciona un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula 4:



que comprende  
hacer reaccionar un compuesto de fórmula 2;

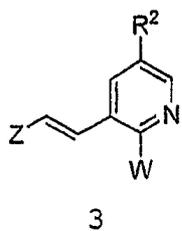


10 en la que Z es como se ha definido en el presente documento y W es F o alcoxi, con  $R^2$ -hal, en el que  $R^2$  es como se ha definido en el presente documento y hal es halógeno, para formar un compuesto de fórmula 3:

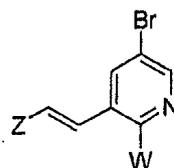


15 en la que  $R^2$ , W y Z son como se han definido en el presente documento.

Otra realización proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 3:



20 en la que  $R^2$ , Z y W son como se han definido en el presente documento; que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula 1, en condiciones apropiadas, con  $R^2$ -hal; en la que  $R^2$  es como se ha definido en el presente documento y hal es un halógeno, para formar un compuesto de fórmula 3;



1

en la que Z y W son como se han definido en el presente documento;

Las condiciones apropiadas para el acoplamiento de dos grupos arilo halo-sustituídos son bien conocidas por los expertos en la materia.

## 5 Composiciones farmacéuticas

Como se ha descrito anteriormente, la presente invención proporciona compuestos que son inhibidores de proteína quinasas, y por tanto los presentes compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones que incluyen, pero sin limitación, enfermedades autoinmunitarias, inflamatorias, proliferativas o hiperproliferativas o enfermedades con intervención inmunológica. Por consiguiente, en otro aspecto de la presente invención, se proporcionan composiciones farmacéuticamente aceptables, comprendiendo estas composiciones cualquiera de los compuestos como se han descrito en el presente documento y comprendiendo opcionalmente un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, estas composiciones pueden comprender además opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales.

También se apreciará que determinados compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre para el tratamiento o, cuando resulte apropiado, como uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables. De acuerdo con la presente invención, un derivado aceptable farmacéuticamente incluye, pero sin limitación, sales, ésteres, sales de tales ésteres farmacéuticamente aceptables o cualquier otro aducto, sal o derivado de los mismos, que tras la administración a un paciente que lo necesite, sea capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto como se ha descrito en el presente documento de otro modo, o un metabolito o resto del mismo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que son, dentro del alcance del buen criterio médico, apropiadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y de animales inferiores sin que ello suponga toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similar no deseada y que se corresponden con una proporción razonable de riesgo/beneficio. Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal no tóxica o sal de un éster de un compuesto de la presente invención que, tras administración a un receptor, sea capaz de proporcionar, bien directa o indirectamente, un compuesto de la presente invención o un metabolito activo desde el punto de vista de inhibición o un resto del mismo. Como se usa en el presente documento, la expresión "metabolito activo desde el punto de vista de inhibición o resto del mismo" significa que un metabolito o resto del mismo es también un inhibidor de una proteína quinasa de la familia Tec (por ejemplo, Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk).

Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge y col., describen sales farmacéuticamente aceptables con detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen las procedentes de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos apropiados. Son ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables las sales de un grupo amino formadas 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 mediante el uso de otros procedimientos usados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, sulfato de laurilo, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluensulfonato, undecanoato, valerato y similares. Las sales procedentes de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalino térreos, de amonio y de  $N^+$  (alquilo  $C_{1-4}$ ). La presente invención también prevé la cuaternización de cualquier grupo que contiene nitrógeno básico de los compuestos desvelados en el presente documento. Se pueden obtener productos solubles en agua o en aceite o dispersables por medio de dicha cuaternización. Las sales representativas de metales alcalinos o alcalino térreos incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando resulta apropiado, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de amina formados usando contra-iones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

Como se ha descrito anteriormente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención

comprenden adicionalmente un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, que, como se usa en el presente documento, incluye todo y cada uno de los disolventes, diluyentes u otro vehículo líquido, coadyuvantes de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, apropiados para la forma de dosificación particular deseada. Remington's Pharmaceutical Sciences, Decimosexta Edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) desvela diversos vehículos usados para formular composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para su preparación. Exceptuando que en la medida en que cualquier medio de vehículo convencional es incompatible con los compuestos de la invención, tal como por la producción de cualquier efecto biológico no deseado o interacción de otro modo de manera negativa con cualquier otro componente o componentes de la composición farmacéuticamente aceptable, se contempla que su uso se encuentra dentro del alcance de la presente invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas de suero, tales como albúmina de suero humano, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico o sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos saturados de origen vegetal, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogeno fosfato disódico, hidrogeno fosfato potásico, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinil pirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloques de polietileno-polioxipropileno, lanolina anhidra, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa sódica, etil celulosa y acetato de celulosa; tragacanto en forma de polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras supositorias; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tales como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones de tampón de fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como lauril sulfato sódico y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de revestimiento, edulcorantes, agentes aromatizantes y perfumantes, conservantes y anti-oxidantes también pueden estar presentes en la composición, de acuerdo con el criterio de la persona que lleva a cabo la formulación.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden administrar a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (tal como en polvo, pomada o gotas), bucal, como una pulverización oral o nasal, o similar, dependiendo de la gravedad de la infección objeto de tratamiento. En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral o parenteral en dosificaciones de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg y preferentemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, de peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen, pero sin limitación, emulsiones farmacéuticamente aceptables, micro-emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires. Además de los compuestos activos, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua y otros disolventes, agentes de solubilización 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 semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales pueden también incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

Se pueden formular preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones estériles inyectables acuosas u oleaginosas, de acuerdo con la técnica conocida usando agentes humectantes o dispersantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación estéril inyectable también puede ser una solución, suspensión o emulsión estéril inyectable, en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, una solución de 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución isotónica de cloruro sódico. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para tal fin se pueden emplear aceites fijos suaves que incluyen mono- o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de composiciones inyectables.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por medio de filtración a través de un filtro que retiene bacterias o por medio de la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril o en otro medio inyectable estéril antes de su uso.

Con el fin de prolongar el efecto del compuesto de la presente invención, suele ser deseable ralentizar la absorción del compuesto a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede conseguir por medio del uso de una suspensión líquida de un material cristalino o amorfo con baja solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende por tanto de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño de cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, se consigue una absorción retardada de un compuesto administrado por vía parenteral disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo de aceite. Las formas inyectables de

liberación retardada se preparan conformando matrices micro-encapsuladas del compuesto en polímero bio-degradables tal como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la proporción del compuesto con respecto a polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del compuesto. Los ejemplos de otros polímeros bio-degradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). También se preparan formulaciones inyectables de liberación retardada atrapando el compuesto en liposomas o micro-emulsiones que sean compatibles con los tejidos corporales.

Preferentemente, las composiciones para administración rectal o vaginal son supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de la presente invención con excipientes o vehículos apropiados no irritantes tales como manteca de cacao, polietilenglicol o cera supositoria que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y por tanto se funden en el recto o en la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas sólidas farmacéuticas, se mezcla el compuesto activo con al menos un excipiente o vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable tal como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o a) cargas o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos; gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agaragar, carbonato cálcico, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato sódico, e) agentes retardadores de la solución 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 sódico y mezclas de los mismos. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación puede también comprender agentes tamponantes.

También se pueden emplear composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas duras o blandas usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con revestimientos o cubiertas tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes de opacidad y también pueden ser de una composición que únicamente libere el principio o los principios activos o, preferentemente, en una parte concreta del tracto intestinal, opcionalmente, de modo retardado. Los ejemplos de composiciones de intercalado que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. También se pueden emplear composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas duras o blandas usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como también polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los compuestos activos también se pueden encontrar en forma micro-encapsulada con uno o más excipientes como se ha comentado anteriormente. Las formas sólidas de dosificación de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con revestimientos y cubiertas tales como revestimientos entéricos, revestimientos de liberación controlada y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En dichas formas sólidas de dosificación el compuesto activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación también pueden comprender, como resulta normal en la práctica, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes de formación de comprimidos y otros coadyuvantes de formación de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa micro-cristalina. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tampón. De manera opcional, pueden contener agentes de opacidad y pueden ser de una composición que libere únicamente el principio o principios activos o, preferentemente, en una parte concreta del tracto intestinal, opcionalmente, de modo retardado. Los ejemplos de composiciones de intercalado que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas farmacéuticas para administración tópica o transdérmica del compuesto de la presente invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y con cualquier conservante o tampón necesario según se requiera. Las formulaciones oftálmicas, gotas para los oídos y gotas para los ojos también quedan contempladas dentro del alcance de la presente invención. De manera adicional, la presente invención contempla el uso de parches trans-dérmicos, que presentan la ventaja añadida de proporcionar un aporte controlado del compuesto al organismo. Dichas formas de dosificación se pueden preparar disolviendo o suministrando el compuesto en el medio apropiado. También se pueden usar potenciadores de la absorción para aumentar al flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad se puede controlar bien proporcionando una membrana de control de la velocidad o bien dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

#### Procedimientos de tratamiento

Como se ha descrito anteriormente de manera general, los compuestos de la presente invención resultan útiles como inhibidores de proteína quinasas. En una realización, los compuestos y composiciones de la invención son inhibidores de una o más de las quinasas de la familia Tec (por ejemplo, Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk) y por

tanto, los compuestos y las composiciones resultan particularmente útiles para el tratamiento o la atenuación de la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno cuando está implicada la activación de una o más quinasas de la familia Tec (por ejemplo, Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk) en la enfermedad, afección o trastorno. Cuando la activación de la familia Tec (por ejemplo, Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk) está implicada en una enfermedad, afección o trastorno particular, la enfermedad, afección o trastorno también puede denominarse “enfermedad mediada por la familia Tec (por ejemplo, Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk)” o síntoma de enfermedad.

Por consiguiente, en otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento para tratar o atenuar la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno en el que la activación de una o más de la familia Tec (por ejemplo, Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk) está implicada en el estado de la enfermedad.

En algunas realizaciones, dicha enfermedad mediada por la familia Tec es una enfermedad mediada por Itk. En determinadas realizaciones de la presente invención, una “cantidad eficaz” del compuesto o de la composición aceptable farmacéuticamente es la cantidad eficaz para la enfermedad mediada por la familia Tec (por ejemplo, Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk). Los compuestos y las composiciones se pueden administrar usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para el tratamiento o la atenuación de la gravedad de la enfermedad mediada por la familia Tec (por ejemplo, Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk).

La cantidad exacta que se requiere variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, edad, y condición general del sujeto, gravedad de la infección, agente particular, su modo de administración y similares. Preferentemente, los compuestos de la invención se formulan en una forma unitaria de dosificación por cuestiones de facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La expresión “forma farmacéutica unitaria”, como se usa en el presente documento, se refiere a una unidad físicamente discreta de un agente apropiado para el paciente a tratar. No obstante, debe entenderse que el uso diario total de los compuestos y de las composiciones de la presente invención se decidirá de acuerdo con el facultativo a cargo dentro del alcance del criterio médico sensato. El nivel de dosis eficaz específico para cualquier paciente u organismo particular depende de una diversidad de factores que incluyen el trastorno a tratar y la gravedad del mismo; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, ruta de administración y velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; medicamentos usados en combinación o de forma coincidente con el compuesto específico empleado y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. El término “paciente”, como se usa en el presente documento, significa un animal, preferentemente un mamífero, y más preferentemente un ser humano.

La expresión “afección mediada por tirosina quinasas de la familia Tec”, como se usa en el presente documento significa cualquier enfermedad u otra afección adversa en la que se sabe que las quinasas de la familia Tec desempeñan un papel. Tales afecciones incluyen, sin limitación, enfermedades autoinmunitarias, inflamatorias, proliferativas e hiperproliferativas y enfermedades con intervención inmunológica incluyendo rechazo de órganos o tejidos trasplantados y Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA).

Por ejemplo, las afecciones mediadas por tirosina quinasas de la familia Tec incluyen enfermedades del tracto respiratorio incluyendo, sin limitación, enfermedades obstructivas de las vías respiratorias reversibles que incluyen asma, tal como asma bronquial, alérgico, intrínseco, extrínseco y provocado por polvo, particularmente asma inveterada o crónico (por ejemplo, hiper-reactividad de vías respiratorias frente a asma tardía) y bronquitis. De manera adicional, la enfermedades de las tirosina quinasas de la familia Tec incluyen, sin limitación, las afecciones caracterizadas por inflamación de la membrana de la mucosa nasal, incluyendo rinitis aguda, rinitis atrófica, alérgica y rinitis crónica incluyendo rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis seca y rinitis medicamentosa; rinitis membranosa incluyendo rinitis cruposa, fibrinosa y pseudomembranosa y rinitis escrofulosa, rinitis estacional incluyendo rinitis nerviosa (rinitis polínica) y rinitis vasomotora, sarcoidosis, pulmón de campesino y enfermedades relacionadas, pulmón fibroide y neumonía intersticial idiopática.

Las afecciones mediadas por tirosina quinasas de la familia Tec también incluyen enfermedades de los huesos y articulaciones que incluyen, sin limitación, (formación de paño sinovial en) artritis reumática, espondiloartropatías seronegativas (incluyendo espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y enfermedad de Reiter), enfermedad de Behcet, síndrome de Sjogren y esclerosis generalizada.

Las afecciones mediadas por quinasas de la familia Tec también incluyen enfermedades y trastornos de la piel, incluyendo, sin limitación, psoriasis, esclerosis generalizada, dermatitis atópica, dermatitis de contacto y otras dermatitis eczematosas, dermatitis seborreica, líquen plano, pénfigo, pénfigo vesicular, epidermolísis ampollosa, urticaria, angiodermas, vasculitis, eritemas, eosinofilia cutánea, uveítis, alopecia areata y conjuntivitis primaveral.

Las afecciones mediadas por tirosina quinasas de la familia Tec también incluyen enfermedades y trastornos del tracto gastrointestinal incluyendo, sin limitación, celiaquía, proctitis, gastroenteritis eosinófila, mastocitosis, pancreatitis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, alergias relacionadas con alimentos que presentan efectos remotos desde el intestino, por ejemplo, migraña, rinitis y eczema.

Las afecciones mediadas por tirosina quinasas de la familia Tec también incluyen enfermedades y trastornos de

5 otros tejidos y enfermedades multi-orgánicas incluyendo, sin limitación, esclerosis múltiple, aterosclerosis, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), lupus eritematoso, lupus eritematoso diseminado, tiroiditis de Hashimoto, miastenia grave, diabetes de tipo I, síndrome nefrótico, fascitis eosinófila, síndrome de hiper IgE, lepra lepromatosa, linfoma de Sezary y púrpura trombocitopénica idiopática, reestenosis posterior a angioplastia, tumores (por ejemplos leucemia y linfomas), arterioesclerosis y lupus eritematoso diseminado.

Las afecciones mediadas por tirosina quinasas de la familia Tec también incluyen rechazo de aloinjerto incluyendo, sin limitación, rechazo de aloinjerto agudo y crónico posterior a, por ejemplo, trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel y córnea; y enfermedad de injerto contra huésped.

#### Terapias de combinación

10 También se apreciará que los compuestos y las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden emplear en terapias de combinación, es decir, los compuestos y las composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden administrar simultáneamente con, antes de, o después de, uno o más procedimientos terapéuticos o médicos deseados adicionales. La combinación particular de terapias (productos terapéuticos o procedimientos) a emplear en un régimen de combinación tendrá en cuenta la compatibilidad de los productos terapéuticos y/o procedimientos deseados y del efecto terapéutico deseado a conseguir. También se apreciará que las terapias empleadas pueden conseguir un efecto deseado para tratar el mismo trastorno (por ejemplo, el compuesto de la invención se puede administrar de forma simultánea con otro agente usado para tratar el mismo trastorno) o pueden conseguir efectos distintos (por ejemplo, control de cualquier efecto perjudicial). Como se usa en el presente documento, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar o evitar una enfermedad o afección particular, se conocen como "apropiados para la enfermedad o afección, objeto de tratamiento".

25 Por ejemplo, se pueden combinar agentes quimioterapéuticos u otros agentes antiproliferativos con los compuestos de la presente invención para tratar enfermedades proliferativas y cáncer. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos conocidos incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, otras terapias o agentes anticancerígenos que se pueden usar en combinación con los agentes anti-cancerígenos de la invención incluyen cirugía, radioterapia (en la mayoría de ejemplos, radiación gamma, radioterapia de haz de neutrones, radioterapia de haz de electrones, terapia de protones, braquiterapia e isótopos radiactivos sistémicos, por nombrar algunos), terapia endocrina, modificadores de respuesta biológica (interferones, interleucinas y factor de necrosis tumoral (TNF) por nombrar algunos), hipertermia y crioterapia, agentes de atenuación de efectos perjudiciales (por ejemplo, anti-eméticos) y otros fármacos quimioterapéuticos aprobados que incluyen, pero sin limitación, fármacos alquilantes (mecloretamina, clorambucilo, ciclofosfamida, melfalán, ifosfamida), antimetabolitos (metotrexato), antagonistas de purina y antagonistas de pirimidina (6-mercaptopurina, 5-fluorouracilo, citarabina, gemcitabina), toxinas fusiformes (vinblastina, vincristina, vinorelbina, paclitaxel), podofilotoxinas (etopósido, irinotecán y topotecán), antibióticos (doxorubicina, bleomicina y mitomicina), nitrosoureas (carmustina, lomustina), iones inorgánicos (cisplatino, carboplatino), enzimas (asparaginasa) y hormonas (tamoxifeno, leuprolide, flutamida y megestrol), Gleevec™, adriamicina, dexametasona y ciclofosfamida. Para un análisis más completo de las terapias de cáncer actuales, véase <http://www.nci.nih.gov/>, un listado de medicamentos oncológicos aprobados por la FDA en <http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm>, y The Merck Manual, 17ª ed., 1999.

40 Otros ejemplos de agentes con los que se pueden combinar los inhibidores de la presente invención incluyen, sin limitación: tratamientos para la enfermedad de Alzheimer tales como Aricept® y Exelon®; tratamientos para la enfermedad de Parkinson tales como L-DOPA/carbidopa, entacapona, ropinrol, pramipexol, bromocriptina, pergolida, trihexefendilo y amantadina; agentes para el tratamiento de la esclerosis múltiple (MS) tales como interferón beta (por ejemplo, Avonex® y Rebit®), Copaxone® y mitoxantrona; tratamientos para el asma tales como albuterol y Singulair®; agentes para el tratamiento de la esquizofrenia tales como zyprexa, risperidona, seroquel y haloperidol; agentes anti-inflamatorios tales como corticosteroides, agentes de bloqueo de TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida y sulfasalazina; agentes inmuno-moduladores e inmuno-supresores tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato de mofetilo, interferones, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina y sulfasalazina; factores neurotrópicos tales como inhibidores de acetilcolinesterasa, inhibidores de MAO, interferones, agentes anticonvulsivos, agentes de bloqueo de canales iónicos, riluzol, agentes anti-Parkinson; agentes para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como agentes de bloqueo beta, inhibidores de ACE, diuréticos, nitratos, agentes de bloqueo del canal de calcio y estatinas; agentes para el tratamiento de enfermedades hepáticas tales como corticosteroides, colestiramina, interferones y agentes antivirales; agentes para el tratamiento de trastornos sanguíneos tales como corticosteroides, agentes anti-leucémicos y factores de desarrollo; y agentes para el tratamiento de trastornos de inmunodeficiencia tales como gamma globulina.

55 La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de la presente invención no será mayor que la cantidad que se administraría normalmente en una composición que comprendiera ese agente terapéutico como único principio activo. Preferentemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones desveladas en el presente documento variará de aproximadamente 50 % a 100 % de la cantidad normalmente presente en una composición que comprenda ese agente como único principio terapéuticamente activo.

60

Dispositivos médicos

Los compuestos de la presente invención o sus composiciones farmacéuticamente aceptables también se pueden incorporar en composiciones para revestimiento de dispositivos médicos implantables, tales como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, endoprótesis vasculares y catéteres. Por consiguiente, la presente invención, en otro aspecto, incluye una composición para revestir un dispositivo implantable que comprende un compuesto de la presente invención como se ha descrito anteriormente de forma general, y en clases y subclases del presente documento, y un vehículo apropiado para revestir dicho dispositivo implantable. En otro aspecto más, la presente invención incluye un dispositivo implantable revestido con una composición que comprende un compuesto de la presente invención como se ha descrito anteriormente de forma general, y en clases y subclases del presente documento, y un vehículo apropiado para revestir dicho dispositivo implantable.

Las endoprótesis vasculares, por ejemplo, se han usado para superar la reestenosis (re-estrechamiento de la pared vascular tras lesión). No obstante, los pacientes que usan endoprótesis vasculares u otros dispositivos implantables corren riesgo de formación de coágulos o de activación de plaquetas. Estos efectos no deseados se pueden evitar o mitigar mediante pre-revestimiento del dispositivo con una composición farmacéuticamente aceptable que comprenda un inhibidor de quinasa. Se describen revestimientos apropiados y la preparación general de dispositivos implantables revestidos en las patentes de EE.UU. 6.099.562; 5.886.026 y 5.304.121. Típicamente, los revestimientos son materiales poliméricos bio-compatibles tales como un polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, acetato de etilvinilo y mezclas de los mismos. De manera opcional, los revestimientos pueden estar cubiertos además por un revestimiento superior apropiado de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para conferir a la composición características de liberación controlada.

Usos in vitro

La actividad de un compuesto utilizado en la presente invención como inhibidor de una quinasa de la familia Tec (por ejemplo, Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk) se puede ensayar *in vitro*, *in vivo* o en una línea celular. Los ensayos *in vitro* incluyen ensayos que determinan la inhibición bien de la actividad de fosforilación o de la actividad de la ATPasa de la quinasa activada de la familia Tec (por ejemplo, Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk). Los ensayos *in vitro* alternativos cuantifican la capacidad del inhibidor para unirse a una quinasa de la familia Tec (por ejemplo, Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk). La unión del inhibidor se puede medir por radio-marcaje del inhibidor antes de la unión, aislamiento del complejo inhibidor/familia Tec (por ejemplo, Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk) y determinación de la cantidad de radio y marcador unido. De manera alternativa, se puede determinar la unión del inhibidor llevando a cabo un experimento de competición en el que se incuban nuevos inhibidores con una quinasa de la familia Tec (por ejemplo, Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk) unida a radioligandos conocidos.

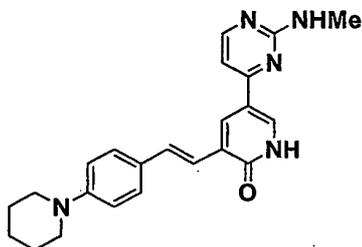
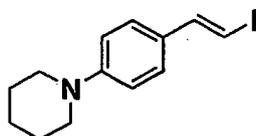
La expresión "inhibir de forma medible", como se usa en el presente documento, significa un cambio medible en la actividad de una quinasa de la familia Tec (por ejemplo, Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk) entre una muestra que comprende dicha composición y una quinasa de la familia Tec (por ejemplo, Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk) y una muestra equivalente que comprende una quinasa de la familia Tec (por ejemplo, Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk) en ausencia de dicha composición.

Muestra biológica

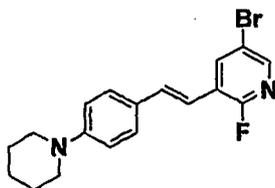
Otro aspecto de la invención se refiere a la inhibición *in vitro* de la actividad de proteína quinasa en una muestra biológica, comprendiendo dicho procedimiento poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicho compuesto. La expresión "muestra biológica", como se usa en el presente documento, significa una muestra *in vitro* o *ex vivo* e incluye, sin limitación, cultivos celulares o extractos de los mismos; material procedente de biopsia obtenido de un mamífero o extracto del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos. En algunas realizaciones, dicha proteína quinasa es una quinasa de la familia Tec (por ejemplo, Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk).

La inhibición de la actividad de la quinasa de la familia Tec (por ejemplo, Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk) en una muestra biológica es útil para una diversidad de fines que resultan conocidos por los expertos en la materia. Ejemplos de dichos fines incluyen, pero sin limitación, transfusión de sangre, trasplante de órganos, almacenamiento de especies biológicas y ensayos biológicos.

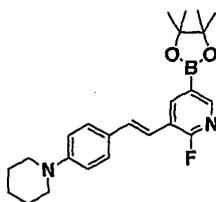
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar en general por medio de procedimientos conocidos por los expertos en la materia para compuestos análogos o por medio de los procedimientos descritos en los Ejemplos siguientes.

**Ejemplos****Ejemplo 1****3-(4-(Piperidin-1-il)estiril)-5-2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona. I.2**5 **Procedimiento 1****1-(4-((E)-2-yodovinil)fenil)piperidina**

Se añadió 1-(4-etinilfenil)piperidina (3,49 g, 18,8 mmol) en THF seco (100 ml) a una suspensión de hidruro cloruro de bis(ciclopentadienil)circonio (IV) (5,09 g, 19,76 mmol) en THF (50 ml) a ta en una atmósfera de nitrógeno en oscuridad. Después de 1 h, se añadió yodo (3,65 g, 23,7 mmol). Después de 2 h más, se añadió con cuidado una solución acuosa saturada de sulfito de sodio (50 ml) y la mezcla de reacción se repartió entre agua (30 ml) y EtOAc (100 ml). La fase orgánica se separó, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (EtOAc al 5 % en EP) dio como resultado el compuesto del título (3,08 g, 52 %) en forma de sólido sin color. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,61 (2H, m), 1,70 (4H, m), 3,20 (4H, m), 6,54 (1H, d), 6,83 (2H, d), 7,19 (2H, d), 7,31 (1H, d).

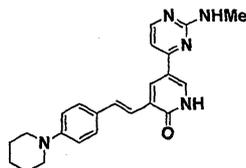
15 **Procedimiento 2****3-(4-(Piperidin-1-il)estiril)-5-bromo-2-fluoropiridina**

A una solución de 1-(4-((E)-2-yodovinil)fenil)piperidina (687 mg, 2,19 mmol) y ácido 5-bromo-2-metoxipiridin-3-il-3-borónico (578 mg, 2,63 mmol) en EtOH (8 ml) y tolueno (36 ml) se le añadió carbonato de sodio (627 mg, 5,92 mmol) en agua (18 ml). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla de reacción durante 40 minutos y después se añadió *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (127 mg, 0,11 mmol) a la mezcla sometida a reflujo durante 15 minutos. Se añadieron EtOAc (50 ml) y agua (20 ml), y después de la extracción, se secó la fase orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (EtOAc al 5 % en EP) dio el compuesto del título (198 mg, 25 %) en forma de sólido de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,62 (2H, m), 1,70 (4H, m), 3,28 (4H, m), 6,87 (1H, d), 6,91 (2H, d), 7,15 (1H, d), 7,43 (2H, d), 8,08 (2H, d).

**Procedimiento 3****3-(4-(Piperidin-1-il)estiril)-2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina**

- 5 Un matraz de 50 ml se cargó con 3-(4-(piperidin-1-il)estiril)-5-bromo-2-fluoropiridina (521 mg, 1,44 mmol), KOAc (428 mg, 4,36 mmol), bis(pinacolato)diboro (403 mg, 1,59 mmol) y PdCl<sub>2</sub> (dppf) (30 mg, 42,7 μmol) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió dioxano anhidro (30 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 120 °C durante 16 h. Se añadieron EtOAc (30 ml) y agua (50 ml) y se separaron las fases. La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc del 15 % al 50 % en EP), dando el compuesto del título (435 mg, 83 %) en forma de sólido de color amarillo.

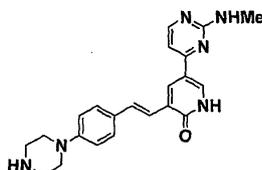
#### Procedimiento 4



#### **3-(4-(Piperidin-1-il)estiril)-5-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona. I.2**

- 10 Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 3-(4-(piperidin-1-il)estiril)-2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (199 mg, 0,49 mmol), 4-cloro-N-metilpirimidin-2-amina (146 mg, 1,016 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (59 mg, 50,9 μmol). Después, se añadieron tolueno (20 ml), EtOH (10 ml) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ac. 2 M (1,53 ml, 3,05 mmol) y se sumergió la mezcla de reacción en un baño de aceite a 120 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (30 ml) y agua (50 ml), y la fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y después se filtró sobre sílice (gradiente de MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Después de la evaporación de los volátiles, el residuo se disolvió en dioxano (8 ml) y agua (3 ml), y se añadió HCl concentrado (0,66 ml). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 70 min y después se evaporó. La purificación por HPLC preparativa de fase inversa (eluyendo con TFA ac./MeCN) dio el compuesto del título (40 mg, 21 %) en forma de sólido de color amarillo.
- 15

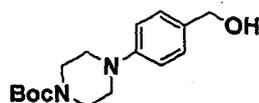
#### Ejemplo 2



20

#### **3-(4-(Piperazin-1-il)estiril)-5-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2(1H)-ona. I.4**

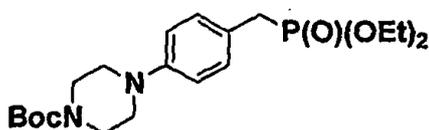
#### Procedimiento 5



#### **4-(4-(Hidroximetil)fenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo**

- 25 Se disolvió ácido 4-(4-(*terc*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)benzoico (10 g, 32,64 mmol) en THF anhidro (200 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C y se añadió BH<sub>3</sub> THF (1 M en THF, 65,3 ml, 65,3 mmol) durante 15 minutos. La reacción se mantuvo a esta temperatura y después de 3 h se añadió otra porción de BH<sub>3</sub> THF (1 M en THF, 10 ml, 10 mmol). Después de 2 h, se añadió MeOH (30 ml) y la reacción se calentó a ta. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (150 ml) y salmuera (200 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (100 ml) y los productos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (150 ml) y después se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y se filtraron. En la concentración de la solución, el compuesto del título (8,57 g, 90 %) precipitó en forma de sólido de color blanco y se recogió por filtración. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,51 (9H, s), 8,14 (4H, t), 3,62 (4H, t), 4,62 (2H, d), 6,94 (2H, d), 7,31 (2H, d).
- 30

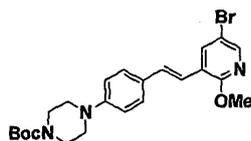
#### Procedimiento 6



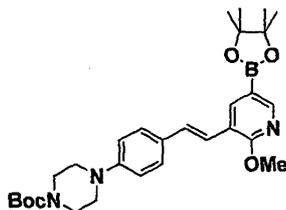
35

**(4-(4-(*tert*-Butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)metilfosfonato de dietilo**

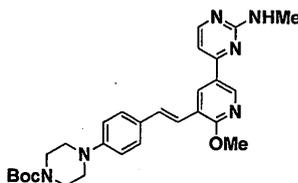
Se añadió cloruro de tionilo (1 ml) a una solución de 4-(4-(hidroximetil)fenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,2 g, 4,10 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (45 ml). Después de 40 min., la reacción se concentró. Después, se añadió fosfito de trietilo (15 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 170 °C. Después de 90 minutos, la reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyendo con EtOAc), dando el compuesto del título (1,63 g, 96 %) en forma de aceite incoloro.

**Procedimiento 7****4-(4-((*E*)-2-(5-Bromo-2-metoxipiridin-3-il)vinil)fenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo**

A 5-bromo-2-metoxipiridin-3-carbaldehído (1,5 g, 6,95 mmol) y 4-(4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)fenil)metilfosfonato de dietilo (2,39 g, 5,79 mmol) en THF anhidro (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno se les añadió *tert*-butóxido potásico (1,30 g, 11,6 mmol) a ta durante 5 min. Después de 3 h, se añadió otra porción de aldehído (160 mg, 0,74 mmol). Después de 30 min más, la reacción se concentró y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna (EtOAc al 30 % en EP), dando el compuesto del título (2,27 g, 83 %) en forma de un aceite de color amarillo. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,51 (9H, s), 3,24 (4H, t), 3,68 (4H, t), 4,00 (3H, s), 7,02 (2H, d), 7,11 (2H, m), 7,49 (2H, d), 7,89 (1H, s), 8,07 (1H, s).

**Procedimiento 8****4-(4-((*E*)-2-(2-Metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)vinil)fenil)piperazin-2-carboxilato de *tert*-butilo**

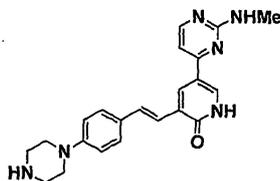
A una mezcla de 4-(4-((*E*)-2-(5-bromo-2-metoxipiridin-3-il)vinil)fenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (2,07 g, 4,36 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,22 g, 4,80 mmol), acetato potásico (1,29 g, 13,1 mmol) y PdCl<sub>2</sub> (dppf) (91 mg, 0,13 mmol) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió dioxano anhidro (60 ml) y se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (50 ml) y los productos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El residuo se filtró a través de un lecho corto de sílice (con EtOAc al 50 % en EP). Durante la concentración, el compuesto del título (1,90 g, 84 %) precipitó en forma de sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 1,38 (12H, s), 1,50 (9H, s), 3,20 (4H, t), 3,63 (4H, t), 4,09 (3H, s), 6,95 (2H, d), 7,02 (2H, m), 8,17 (1H, s), 8,56 (1H, s).

**Procedimiento 9****4-(4-((*E*)-2-(2-Metoxi-5-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-3-il)vinil)fenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo**

A 4-(4-((*E*)-2-(2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)vinil)fenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (191 mg, 0,37 mmol) y 4-cloro-N-metilpirimidin-2-amina (79 mg, 0,55 mmol) en tolueno (4 ml) y etanol (2 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió carbonato potásico acuoso 2 M seguido de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (17 mg, 14,6 μmol). Se calentó la mezcla de reacción a 120 °C durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (30 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se

concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc), dando el compuesto del título (168 mg, 91 %) en forma de sólido de color amarillo.

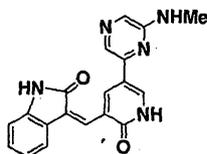
#### Procedimiento 10



#### 5 **3-(4-(Piperazin-1-il)estiril)-5-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-2-(1H)-ona. I.4**

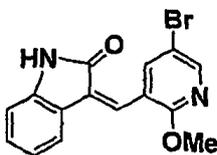
Se añadió clorhidrato de piridina (2 g) a 4-(4-((E)-2-(2-metoxi-5-(2-(metilamino)pirimidin-4-il)piridin-3-il)vinil)fenil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (168 mg, 0,33 mmol) y la mezcla se calentó a 150 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se disolvió en MeOH (30 ml) y se añadió bicarbonato sódico sólido hasta que paró el burbujeo. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró. La purificación por cromatografía en columna (gradiente DCM/MeOH/NH<sub>3</sub>) dio el compuesto del título (122 mg, 94 %) en forma de sólido amarillo.

#### Ejemplo 3 (Ejemplo de referencia)



#### **3-((1,2-Dihidro-5-(6-(metilamino)pirazin-2-il)-2-oxopiridin-3-il)metilen)indolin-2-ona. I.6**

#### Procedimiento 11



15

#### **3-((5-Bromo-2-metoxipiridin-3-il)metilen)indolin-2-ona**

A una solución de indolinona (130 mg, 0,98 mmol) en etanol (5 ml) se le añadió 5-bromo-2-metoxipiridin-3-carbaldehído (J. Het. Chem., 1985, (22), 1583-1592) (200 mg, 0,98 mmol), 1 equiv. seguido de piperidina (0,194 ml, 1,9 mmol, 2 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. El precipitado que se formó se recogió por filtración y se lavó con etanol, dando el compuesto del título (180 mg, 55 %).

20



#### **3-((1,2-Dihidro-5-(6-(metilamino)pirazin-2-il)-2-oxopiridin-3-il)metilen)indolin-2-ona. I.6**

Se preparó a partir de 3-((5-bromo-2-metoxipiridin-3-il)metilen)indolin-2-ona usando procedimientos similares a los descritos en el Procedimiento 8-10.

25

Una diversidad de otros compuestos de Fórmula I se han preparado por procedimientos sustancialmente similares a los que se han descrito en el presente documento en los Ejemplos 1 a 3. Los datos de caracterización para estos compuestos están resumidos a continuación en la Tabla 2 e incluyen los datos de HPLC, CL/EM (observado) y RMN <sup>1</sup>H.

Los datos de RMN  $^1\text{H}$  se resumieron en la Tabla 2 y se comprobó que eran coherentes con la estructura. Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  se registraron a 400 MHz, usando un instrumento Bruker DPX 400 en DMSO deuterado, a menos que se indique lo contrario.

- 5 Las muestras de CLEM se analizaron en un espectrómetro de masas MicroMass Quattro Micro que funcionaba en modo EM sencillo con ionización por electronebulización. Se introdujeron muestras en el espectrómetro de masas usando cromatografía. La fase móvil para todos los análisis de espectrometría de masas consistió en acetato de amonio 10 mM a pH 7 y una mezcla 1:1 de acetonitrilo-metanol, las condiciones de gradiente de columna fueron de acetonitrilo del 5%-100%-metanol durante un tiempo de gradiente de 4,5 min y un tiempo de desarrollo de 6,2 min en un columna ACE C8 3,0 x 75 mm. El caudal fue de 1,0 ml/min. Como se usa en el presente documento, el término
- 10 "Tr (min)" se refiere al tiempo de retención de CLEM, en minutos, asociado al compuesto.

Los números de compuesto corresponden a los números de compuesto que se recogen en la Tabla 1.

Tabla 2. Datos de caracterización para los compuestos seleccionados de fórmula I

Nº. compuesto	M+1 (obs)	Tr (min)	RMN $^1\text{H}$
I.1	357,1	11,05	(CDCl <sub>3</sub> ) 1,60-1,68 (2H, m), 1,70-1,80 (4H, m), 3,22-3,30 (4H, m), 6,98 (1H, br s), 7,01 (2H, s), 7,22 (1H, d), 7,39 (1H, t), 7,43-7,54 (7H, m), 7,60 (1H, s), 7,95 (1H, s)
I.2	388,2	11,05	1,52-1,65 (6H, m), 2,86 (3H, s), 3,20 (4H, t), 6,93 (2H, d), 7,00 (1H, d), 7,07-7,09 (2H, m), 7,39 (2H, d), 7,65 (1H, d), 8,12 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,30 (1H, s)
I.3	389,4	7,09	2,89 (3H, s), 2,94 (4H, t), 3,18 (4H, t), 6,94 (2H, s), 7,09 (1H, d, 16,5 Hz), 7,11 (1H, m), 7,42 (2H, d), 7,70 (1H, d, 16,5 Hz), 7,80 (1H, s), 8,01 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,31 (1H, s)
I.4	389,5	7,24	2,82 (4H, t), 2,89 (3H, m), 3,10 (4H, t), 6,93 (2H, d), 7,03 (1H, d), 7,08 (2H, m), 7,42 (2H, d), 7,66 (1H, d, 16,5 Hz), 8,14 (1H, s), 8,28 (1H, m), 8,31 (1H, s)
I.5	388,4	6,93	2,79 (3H, m), 2,87-2,90 (4H, m), 3,15-3,21 (4H, m), 6,94 (2H, d), 7,03 (1H, t), 7,07 (1H, d), 7,42 (2H, d), 7,64 (1H, d), 7,71 (1H, d), 7,89 (1H, d), 8,01 (1H, d), 8,03 (1H, d)
I.6	346,3	7,02	2,81 (3H, d), 6,89 (2H, d), 7,10-7,18 (1H, m), 7,25 (1H, t), 7,57 (1H, s), 7,75 (1H, d), 7,81 (1H, s), 8,20 (1H, s), 8,33 (1H, d), 8,86 (1H, d), 10,63 (1H, s a)
I.7	526	8,21	2,48-2,57 (4H, m), 2,86-2,91 (6H, m), 3,11-3,19 (4H, m), 3,69 (2H, s), 7,10-7,16 (1H, m), 7,10 (1H, d), 7,48 (1H, dd), 7,81 (1H, s), 7,83-7,87 (1H, m), 7,80 (1H, d), 8,14 (1H, d), 8,19 (1H, d), 8,21 (1H, s), 8,45 (1H, d), 12,25 (0,5H, s a)
I.8	380	8,60	2,89 (3H, d, J = 4,7 Hz), 3,75 (3H, s), 7,05 (1H, dd), 7,08-7,17 (1H, m), 7,28 (1H, d), 7,34 (1H, d), 7,81 (1H, s), 8,03 (1H, d), 8,13 (1H, d), 8,19 (1H, s), 8,32 (1H, d), 8,41 (1H, d), 11,98 (0,5 H, s a)
I.9	348	3,40	7,42-7,58 (6H, m), 7,606-7,64 (1H, m), 7,85 (1H, t), 7,93 (1H, d), 8,02 (1H, d), 8,07 (1H, d), 8,55 (1H, s), 9,01 (1H, d), 12,23 (1H, s a)

#### Ejemplo 4: Ensayo de inhibición de Itk

- 15 Los compuestos de la presente invención se pueden evaluar como inhibidores de quinasa Itk humana usando bien un ensayo basado en radiactividad o bien un ensayo espectrofotométrico. En general, los compuestos de la invención, incluyendo los compuestos de la Tabla 1, son eficaces para la inhibición de Itk. De manera específica, los compuestos I.1 a I.5 y el compuesto I.7 tienen un valor de  $K_i < 1 \mu\text{M}$  y los compuestos de I.6 y I.8 tienen un valor de  $K_i > 1 \mu\text{M}$ .

Ensayo de inhibición de Itk: Ensayo basado en radiactividad

Los ensayos se llevaron a cabo en una mezcla de HEPES 100 mM (pH 7,5), MgCl<sub>2</sub> 10 mM, NaCl 25 mM, BSA 0,01 % y DTT 1 mM. Las concentraciones finales de sustrato fueron de [ $\gamma$ -<sup>33</sup>P]ATP 15  $\mu$ M (400  $\mu$ Ci <sup>33</sup>P ATP/ $\mu$ mol ATP, Amersham Pharmacia Biotech / Sigma Chemicals) y péptido 2  $\mu$ M (proteína SAM68  $\Delta$ 332-443). Se llevaron a cabo los ensayos a 25 °C en presencia de Itk 30 nM. Se preparó una solución tampón madre de ensayo que contenía todos los reactivos enumerados anteriormente, a excepción de ATP y el compuesto de ensayo de interés. Se introdujeron 50  $\mu$ l de solución madre en un placa de 96 pocillos seguido de adición de 1,5  $\mu$ l de diluciones en serie del compuesto de ensayo que contenían DMSO madre (típicamente comenzando desde una concentración final de 15  $\mu$ M con diluciones en serie 2 veces) por duplicado (concentración final de DMSO 1,5 %). Se pre-incubó la placa durante 10 minutos a 25 °C y se inició la reacción por medio de la adición de 50  $\mu$ l de [ $\gamma$ -<sup>33</sup>P]ATP (concentración final de 15  $\mu$ M).

Se detuvo la reacción trascurridos 10 minutos por medio de la adición de 50  $\mu$ l de una mezcla de TCA/ATP (TCA 20 %, ATP 0,4 mM). Se sometió a pre-tratamiento una placa Unifilter GF/C de 96 pocillos (Perkin Elmer Life Sciences, Cat. N°. 6005174) con 50  $\mu$ l de agua Mili Q antes de la adición de toda la mezcla de reacción (150  $\mu$ l). Se lavó la placa con 200  $\mu$ l de agua Mili Q seguido de 200  $\mu$ l de una mezcla de TCA/ATP (TCA 5 %, ATP 1 mM). Se repitió este ciclo de lavado otras 2 veces. Tras el secado, se añadieron 30  $\mu$ l de cóctel de centelleo líquido Optiphase "SuperMix" (Perkin Elmer) al pocillo antes del conteo de centelleo (1450 Microbeta Liquid Scintillation Counter, Wallac).

Se calcularon los datos de CI50 a partir de análisis de regresión no lineal del dato de la tasa inicial usando un paquete de programa informático Prism (GraphPad Prism versión 3,0 cx para Macintosh, GraphPad Software, San Diego, California, EE.UU.). Los ensayos se llevaron a cabo en una mezcla de MOPS 20 mM (pH 7,0), MgCl<sub>2</sub> 10 mM, BSA 0,1 % y DTT 1mM. Las concentraciones finales de sustrato en el ensayo fueron de [ $\gamma$ -<sup>33</sup>P]ATP 7,5  $\mu$ M (400  $\mu$ Ci <sup>33</sup>P ATP/  $\mu$ mol ATP, Amersham Pharmacia Biotech / Sigma Chemicals) y péptido 3  $\mu$ M (proteína SAM68  $\Delta$ 1332-443). Se llevaron a cabo los ensayos a 25 °C en presencia de Itk 50 nM. Se preparó una solución tampón madre de ensayo que contenía todos los reactivos enumerados anteriormente, a excepción de ATP y el compuesto de ensayo de interés. Se introdujeron 50  $\mu$ l de la solución madre en una placa de 96 pocillos seguido de la adición de 2  $\mu$ l de diluciones seriadas del compuesto de ensayo que contenían DMSO madre (típicamente comenzando desde una concentración final de 50  $\mu$ M con diluciones seriadas 2 veces) por duplicado (concentración final de DMSO 2 %). Se pre-incubó la placa durante 10 minutos a 25 °C y se inició la reacción por medio de la adición de 50  $\mu$ l de [ $\gamma$ -<sup>33</sup>P]ATP (concentración final de 7,5  $\mu$ M).

Se detuvo la reacción trascurridos 10 minutos por medio de la adición de 100  $\mu$ l de ácido fosfórico 0,2 M + TWEEN 20 0,01 %. Se sometió a pre-tratamiento una placa filtrante de fosfo celulosa de multi-pantalla de 96 pocillos (Millipore, Cat N°. MAPHNOB50) con 100  $\mu$ l de ácido fosfórico 0,2 M + TWEEN 20 0,01 % antes de la adición de 170  $\mu$ l de la mezcla de ensayo cuya reacción se había detenido. Se lavó la placa con 4 x 200  $\mu$ l de ácido fosfórico 0,2 M + TWEEN 20 0,01 %. Tras el secado, se añadieron 30  $\mu$ l de cóctel de centelleo líquido Optiphase "SuperMix" (Perkin Elmer) al pocillo antes del conteo de centelleo (1450 Microbeta Liquid Scintillation Counter, Wallac).

Se calcularon los datos de Ki(app) a partir de análisis de regresión no lineal de los datos de tasa inicial usando un paquete de programa informático Prism (GraphPad Prism versión 3,0 cx para Macintosh, GraphPad Software, San Diego, California, EE.UU.)

40 Ensayo de inhibición Itk : Ensayo espectrofotométrico

Se pueden explorar los compuestos con respecto a su capacidad para inhibir Itk usando un ensayo enzimático acoplado convencional (Fox y col., Protein. Sci., (1998) 7, 2249).

Los ensayos se llevaron a cabo en una mezcla de MOPS 20 mM (pH 7,0), MgCl<sub>2</sub> 10 mM, BSA 0,1 %, DTT 1 mM, fosfoenolpiruvato 2,5 mM, NADH 300  $\mu$ M, piruvato quinasa 30  $\mu$ g/ml y lactato deshidrogenasa 10  $\mu$ g/ml. Las concentraciones finales de sustrato en el ensayo fueron de ATP 100  $\mu$ M (Sigma Chemicals) y péptido 3  $\mu$ M (SAM68 biotinilado  $\Delta$ 332-443). Los ensayos se llevaron a cabo a 25 °C y en presencia de Itk 100 nM.

Se preparó una solución tampón madre de ensayo que contenía todos los reactivos enumerados anteriormente, a excepción de ATP y el compuesto de ensayo de interés. Se colocaron 60  $\mu$ l de solución madre en una placa de 96 pocillos seguido de la adición de 2  $\mu$ l de diluciones seriadas del compuesto de ensayo que contienen DMSO madre (típicamente comenzando por una concentración final de 15  $\mu$ M). Se preincubó la placa durante 10 minutos a 25 °C y se inició la reacción mediante la adición de 5  $\mu$ l de ATP. Las velocidades de reacción iniciales se determinaron con un lector de placa Molecular Devices SepetraMax Plus durante un periodo de tiempo de 10 minutos. Se calcularon los datos de CI50 y Ki por medio de análisis de regresión no lineal usando el paquete de programa informático Prism (GraphPad Prism versión 3,0 cx para Macintosh, GraphPad Software, San Diego, California, EE.UU.).

55 Ejemplo 5: Ensayo de inhibición de Btk

Se pueden evaluar los compuestos de la presente invención como inhibidores de quinasa Btk humana usando un ensayo basado en radiactividad.

Ensayo de inhibición de Btk : Ensayo basado en radiactividad

Se llevaron a cabo los ensayos en una mezcla de MOPS 20 mM (pH 7,0), MgCl<sub>2</sub> 10 mM, BSA 0,1 % y DTT 1 mM. Las concentraciones finales de sustrato en el ensayo fueron de [ $\gamma$ -<sup>33</sup>P]ATP 50  $\mu$ M (200  $\mu$ Ci <sup>33</sup>P ATO /  $\mu$ mol ATP, Amersham Pharmacia Biotech, Amersham, UK / Sigma Chemicals) y péptido 2  $\mu$ M (SAM68  $\Delta$ 332-443). Los ensayos se llevaron a cabo a 25 °C y en presencia de Btk 25 nM. Se preparó una solución tampón madre de ensayo que contenía todos los reactivos enumerados anteriormente, a excepción del péptido y el compuesto de ensayo de interés. Se introdujeron 75  $\mu$ l de solución madre en una placa de 96 pocillos seguido de la adición 2  $\mu$ l de diluciones seriadas del compuesto de interés que contenían DMSO madre (típicamente comenzando desde una concentración final de 15  $\mu$ M) por duplicado (concentración final de DMSO de 2 %). Se pre-incubó la placa durante 15 minutos a 25 °C y se inició la reacción por medio de la adición de 25  $\mu$ l de péptido (concentración final de 2  $\mu$ M). Se determinaron las cuentas de fondo por medio de la adición de 100  $\mu$ l de ácido fosfórico 0,2 M + TWEEN 0,01 % a los pocillos de control que contenían tampón madre de ensayo y DMSO antes de la iniciación con el péptido.

Se detuvo la reacción trascurridos 10 minutos por medio de la adición de 100  $\mu$ l de ácido fosfórico 0,2 M + TWEEN 0,01 %. Se sometió a pre-tratamiento una placa filtrante de fosfoelulosa multi-pantalla de 96 pocillos (Millipore, Cat n°. MAPHNOB50) con 100  $\mu$ l de ácido fosfórico 0,2 M + TWEEN 20 0,01 % antes de la adición de 170  $\mu$ l de la mezcla de ensayo en la que se había detenido la reacción. Se lavó la placa con 4 x 200  $\mu$ l de ácido fosfórico 0,2 M + TWEEN 20 0,01 %. Tras el secado, se añadieron 30  $\mu$ l de un cóctel líquido de centelleo Optiphase "SuperMix" (Perkin Elmer) al pocillo antes del conteo de centelleo (1450 Microbeta Liquid Scintillation Counter, Wallac).

Tras retirar los valores medios de fondo para todos los puntos de datos, se calcularon los datos de Ki(app) a partir de análisis de regresión no lineal usando un paquete de programa informático Prism (GraphPad Prism versión 3.0 cx para Macintosh, GraphPad Software, San Diego, California, EE.UU.)

**Ejemplo 6: Ensayo de inhibición de RLK**

Se registró la capacidad de los compuestos para inhibir Rlk usando un ensayo enzimático acoplado convencional (Fox y col., Protein Sci., (1998) 7, 2249). Los ensayos se llevaron a cabo en una mezcla de MOPS 20 mM (pH 7,0), MgCl<sub>2</sub> 10 mM, BSA 0,1 % y DTT 1mM. Las concentraciones de sustrato finales en el ensayo fueron de ATP 100  $\mu$ M (Sigma Chemicals) y péptido 10  $\mu$ M (Poli Glu:Tyr 4:1). Los ensayos se llevaron a cabo a 30 °C y en presencia de Rlk 40 nM. Las concentraciones finales de los componentes del sistema enzimático acoplado fueron fosfoenolpiruvato 2,5 mM, NADH 300  $\mu$ M, piruvato quinasa 30  $\mu$ g/ml y lactato deshidrogenasa 10  $\mu$ g/ml.

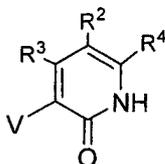
Se preparó una solución tampón madre de ensayo que contenía todos los reactivos enumerados anteriormente, a excepción de ATP y el compuesto de ensayo de interés. Se introdujeron 60  $\mu$ l de solución madre en una placa de 96 pocillos seguido de la adición de 2  $\mu$ l de diluciones seriadas del compuesto de ensayo que contenían DMSO madre (típicamente comenzando desde una concentración final de 7,5  $\mu$ M). Se pre-incubó la placa durante 10 minutos a 30 °C y se inició la reacción por medio de la adición de 5  $\mu$ l de ATP. Se determinaron las velocidades de reacción iniciales con un lector de placa Molecular Devices SpectraMax Plus durante un tiempo de 10 minutos. Se calcularon los valores de los datos de CI50 y Ki a partir de análisis de regresión no lineal usando un paquete de programa informático Prism (GraphPad Prism versión 3.0 cx para Macintosh, GraphPad Software, San Diego, California, EE.UU.).

**Ejemplo 7:**

Se sometió a ensayo el compuesto I.9 en ensayos similares a los descritos en el presente documento y se encontró que inhibía las quinasas FLT-3, JAK2 y JAK3.

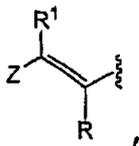
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



Fórmula I

- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que  
 R<sup>2</sup> es un anillo de arilo de 6 miembros o un anillo de heteroarilo de 6 miembros que tiene 0-2 átomos de nitrógeno,  
 estando dicho anillo opcionalmente sustituido hasta con cinco J<sup>R2</sup>;  
 cada R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es independientemente H, halógeno o alifático C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 0-5 presencias de  
 10 halógeno, OH, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN, NHCH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> o alifático C<sub>1-2</sub> opcionalmente sustituido 0-5  
 veces con F;  
 V es



- o; en la que V está opcional e independientemente sustituido con 0-2 presencias de halógeno, alifático C<sub>1-2</sub>,  
 haloalifático C<sub>1-2</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> o CN.  
 15 R es H o alifático C<sub>1-6</sub> no sustituido;  
 R<sup>1</sup> es independientemente H, halógeno, CN, NO<sub>2</sub> o alifático C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con 0-4 presencias de  
 halógeno, alifático C<sub>1-2</sub>, CF<sub>3</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN, NHCH<sub>3</sub>, SCH<sub>3</sub> o N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;  
 Z es (T)<sub>n</sub>-Q;  
 T es una cadena alifática C<sub>1-6</sub>, en la que hasta tres unidades de metileno de la cadena están reemplazadas opcional  
 e independientemente por -NR<sup>5</sup>-, -O-, -S-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -CS- o -CO-; T está opcionalmente sustituido con 0-3 J<sup>T</sup>;  
 Q es un anillo monocíclico, de 3-8 miembros, saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado que  
 tiene 0-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; o es un sistema de  
 anillo bicíclico, de 8-12 miembros, saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado que tiene 0-5  
 25 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; Q está opcionalmente sustituido  
 con 0-5 J<sup>Q</sup>;  
 n es 0 ó 1;  
 R<sup>5</sup> es H, alifático C<sub>1-6</sub>, cicloalifático C<sub>3-6</sub>, fenilo, bencilo, CO(alifático C<sub>1-4</sub>) o -SO<sub>2</sub>(alifático C<sub>1-6</sub>), estando cada R<sup>5</sup>  
 opcionalmente sustituido con 0-5 grupos J<sup>R5</sup>;  
 cada uno de J<sup>T</sup> y J<sup>R5</sup> es independientemente H, cicloalifático C<sub>3-6</sub>, alifático C<sub>1-6</sub>, halógeno, NO<sub>2</sub>, CN, -NH<sub>2</sub>, -  
 30 NH(alifático C<sub>1-4</sub>), -N(alifático C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -OH, -O(alifático C<sub>1-4</sub>), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(alifático C<sub>1-4</sub>), -O(haloalifático C<sub>1-4</sub>) o  
 halo(alifático C<sub>1-4</sub>);  
 cada uno de J<sup>R2</sup> y J<sup>Q</sup> es independientemente halógeno, -NO<sub>2</sub>, -CN, U, -(U)<sub>m</sub>-(arilo C<sub>6-10</sub>), -(U)<sub>m</sub>-(heteroarilo de 5-12  
 miembros), -(U)<sub>m</sub>-(heterociclilo de 3-12 miembros), -(U)<sub>m</sub>-(cicloalifático C<sub>3-10</sub>), -OR<sup>0</sup>, -SR<sup>0</sup>, -N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-OR<sup>0</sup>,  
 -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-SR<sup>0</sup>, -NR<sup>0</sup>C(O)R<sup>0</sup>, NR<sup>0</sup>C(S)R<sup>0</sup>, -NR<sup>0</sup>C(O)N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>0</sup>C(S)N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>, NR<sup>0</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>0</sup>, -  
 35 NR<sup>0</sup>NR<sup>0</sup>C(O)R<sup>0</sup>, -NR<sup>0</sup>NR<sup>0</sup>C(O)N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>0</sup>NR<sup>0</sup>CO<sub>2</sub>R<sup>0</sup>, -C(O)C(O)R<sup>0</sup>, -C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>0</sup>, -CO<sub>2</sub>R<sup>0</sup>, -C(O)R<sup>0</sup>, -C(S)R<sup>0</sup>, -  
 C(O)N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>, -C(S)N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>0</sup>, -C(O)N(OR<sup>0</sup>)R<sup>0</sup>, -C(NOR<sup>0</sup>)R<sup>0</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>0</sup>, -S(O)<sub>3</sub>R<sup>0</sup>, -SO<sub>2</sub>N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>, -  
 S(O)R<sup>0</sup>, -NR<sup>0</sup>SO<sub>2</sub>N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>, -NR<sup>0</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>0</sup>, -N(OR<sup>0</sup>)R<sup>0</sup>, -C(=NH)-N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)<sub>2</sub>R<sup>0</sup>, -PO(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>, -OPO(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>, =O, =S, =NHHR<sup>0</sup>,  
 =NN(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>, =NNHC(O)R<sup>0</sup>, =NNHCO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), =NNHSO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), =NOH o =NR<sup>0</sup>; estando cada J<sup>R2</sup> y J<sup>Q</sup>  
 opcional e independientemente sustituido con 0-5 R<sup>X</sup>;  
 40 U es una cadena de alquilideno C<sub>1-10</sub>, en la que hasta tres unidades de metileno de la cadena están reemplazadas  
 independientemente por -NR<sup>0</sup>-, -O-, -S-, -SO-, SO<sub>2</sub>- o -CO-;  
 m es 0 ó 1  
 cada R<sup>X</sup> es independientemente halógeno, NO<sub>2</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, NH(alifático C<sub>1-4</sub>), N(alifático C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, OH, O(alifático C<sub>1-4</sub>),  
 O(haloalifático C<sub>1-4</sub>), CO(alifático C<sub>1-4</sub>), CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(alifático C<sub>1-4</sub>), alifático C<sub>1-6</sub>, haloalifático C<sub>1-4</sub>, fenilo, -O(Ph),  
 45 heteroarilo de 5-6 miembros, cicloalifático C<sub>3-8</sub>, heterociclilo de 5-8 miembros, -alifático C<sub>1-6</sub>-(Ph), -alquil C<sub>1-6</sub>-  
 (heteroarilo de 5-6 miembros), -alquil C<sub>1-6</sub>-(cicloalifático C<sub>3-8</sub>), -alquil C<sub>1-8</sub>-(heterociclilo de 5-8 miembros) o una  
 cadena de alquilideno C<sub>1-10</sub> en la que hasta 2 unidades de metileno de la cadena están opcionalmente sustituidas  
 por O, N o S; estando cada R<sup>X</sup> opcional e independientemente sustituido con 0-5 J<sup>0</sup>;  
 cada R<sup>0</sup> es independientemente H, alifático C<sub>1-6</sub>, haloalifático C<sub>1-4</sub>, CO(alifático C<sub>1-4</sub>), CO<sub>2</sub>(alifático C<sub>1-4</sub>), -SO<sub>2</sub>(alifático  
 50 C<sub>1-4</sub>), -SO<sub>2</sub>(fenilo), fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros, heterociclilo de 5-6 miembros, cicloalifático C<sub>3-8</sub>, -alifático C<sub>1-6</sub>-

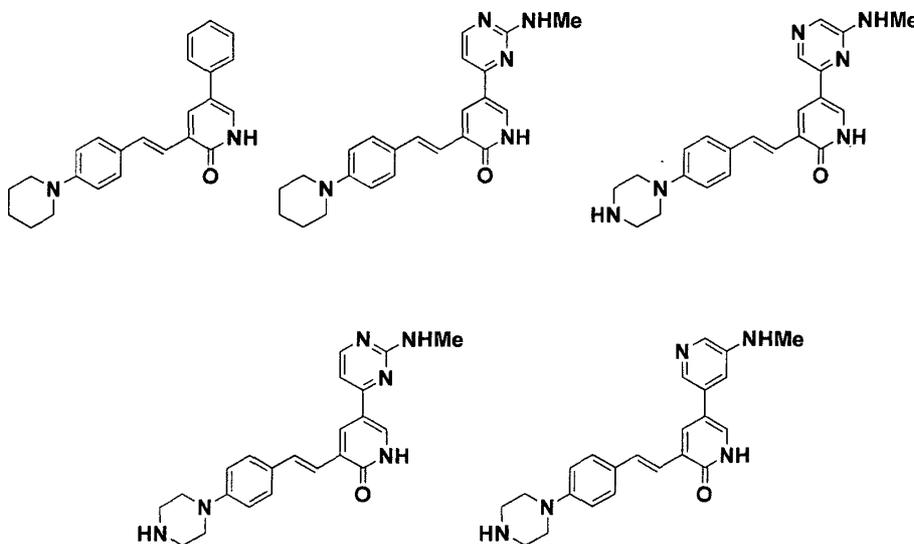
- (Ph), -alquil C<sub>1-6</sub>-(heteroarilo de 5-6 miembros), -alquil C<sub>1-6</sub>-(heterociclilo de 5-8 miembros), -alquil C<sub>1-6</sub>-(cicloalifático C<sub>3-8</sub>); o una cadena de alquilideno C<sub>1-10</sub> en la que hasta 2 unidades de metileno de la cadena están opcionalmente reemplazadas por O, N o S; estando dicho R<sup>0</sup> opcionalmente sustituido con 0-5 J<sup>0</sup>;
- 5 que está unido cada R<sup>0</sup>, forman un anillo monocíclico o bicíclico, de 3-8 miembros, saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado, que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre; estando dicho anillo opcional e independientemente sustituido con 0-4 presencias de halógeno, NO<sub>2</sub>, CN, alifático C<sub>1-4</sub>, NH<sub>2</sub>, NH(alifático C<sub>1-4</sub>), N(alifático C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, OH, O(alifático C<sub>1-4</sub>), CO<sub>2</sub>H, CO<sub>2</sub>(alifático C<sub>1-4</sub>), O(haloalifático C<sub>1-4</sub>) o haloalifático C<sub>1-4</sub>, en los que cada uno de los grupos alifático C<sub>1-4</sub> de R<sup>0</sup> está no
- 10 sustituido; cada J<sup>0</sup> es independientemente halógeno, NO<sub>2</sub>, CN, alifático C<sub>1-4</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NH(alifático C<sub>1-4</sub>), -N(alifático C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -OH, -O(alifático C<sub>1-4</sub>), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(alifático C<sub>1-4</sub>), -O(haloalifático C<sub>1-4</sub>) o halo(alifático C<sub>1-4</sub>), en los que cada uno de los grupos alifático C<sub>1-4</sub> está no sustituido.
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que n es 1 y T es alifático C<sub>1-3</sub> interrumpido opcionalmente con una presencia de O, NR<sup>5</sup> o S.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que n es 0.
4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que Q es arilo C<sub>6-10</sub>, cicloalifático C<sub>3-10</sub>, heteroarilo de 5-14 miembros o heterociclilo de 5-14 miembros.
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que Q es arilo C<sub>6-10</sub> o heteroarilo de 5-14 miembros.
- 20 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que Q es un arilo de 6 miembros o un heteroarilo de 5-6 miembros.
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que Q es un heteroarilo de 6 miembros.
8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que Q es fenilo.
9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que
- 25 Q está sustituido hasta con 3 grupos J<sup>Q</sup>; en el que cada J<sup>Q</sup> se selecciona independientemente entre CN, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>0</sup>, -(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>, -SR<sup>0</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-OR<sup>0</sup>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>, -(alquilo C<sub>1-6</sub>)-SR<sup>0</sup>, -(U)<sub>m</sub>-(arilo C<sub>6-10</sub>), -(U)<sub>m</sub>-(heteroarilo de 5-12 miembros), -(U)<sub>m</sub>-(heterociclilo de 3-12 miembros), -(U)<sub>m</sub>-(cicloalifático C<sub>3-10</sub>), -C(O)OR<sup>0</sup>, -NR<sup>0</sup>COR<sup>0</sup>, -COR<sup>0</sup>, -CON(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>0</sup> y -SO<sub>2</sub>N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>;
- 30 U es un alquilo C<sub>1-10</sub>, en el que 0-1 unidades de metileno están reemplazadas independientemente por -NR<sup>0</sup>, -, -O- o -S-;
- m es 0 ó 1.
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que cada J<sup>Q</sup> es CN, halo, alquilo C<sub>1-6</sub>, haloalquilo C<sub>1-4</sub>, -OR<sup>0</sup>, -N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>, SR<sup>0</sup>, -NH-(alquilo C<sub>1-6</sub>)-(heterociclilo de 3-8 miembros), -O-(alquilo C<sub>1-6</sub>)-(heterociclilo de 3-8 miembros), heterociclilo de 3-8 miembros, -C(O)OR<sup>0</sup>, NR<sup>0</sup>COR<sup>0</sup>, -COR<sup>0</sup>, -CON(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sup>0</sup> o -SON(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>, estando cada J<sup>Q</sup> opcional e independientemente sustituido con 0-5 R<sup>X</sup>.
- 35 11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que J<sup>Q</sup> es -N(R<sup>0</sup>)<sub>2</sub>, OR<sup>0</sup> o un heterociclilo de 5-8 miembros opcionalmente sustituido con 0-5 R<sup>X</sup>.
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el que J<sup>Q</sup> es un grupo seleccionado entre piperidinilo, piperazinilo y pirrolidinilo, estando dicho grupo opcionalmente sustituido con 0-5 R<sup>X</sup>.
- 40 13. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que R<sup>X</sup> se selecciona entre H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, sec-butilo, n-butilo, t-butilo, halógeno, NO<sub>2</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, NH(alifático C<sub>1-4</sub>), N(alifático C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, OH, O(alifático C<sub>1-4</sub>), CO<sub>2</sub>H, OCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, COCH<sub>3</sub>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>0-1</sub>-O(alquilo C<sub>1-4</sub>), -(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>0-1</sub>-O(alquilo C<sub>1-4</sub>)OH, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>0-1</sub>-NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>0-1</sub>-N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>0-1</sub>-NH<sub>2</sub> y -(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>0-1</sub> (heterociclilo de 3-7 miembros).
- 45 14. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que R<sup>0</sup> se selecciona entre H, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, sec-butilo, n-butilo, t-butilo, COCH<sub>3</sub>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-O(alquilo C<sub>1-4</sub>), -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-O(alquilo C<sub>1-4</sub>)OH, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-NH(alquilo C<sub>1-4</sub>), -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-N(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>2</sub>, -(alquilo C<sub>1-4</sub>)-NH<sub>2</sub> y -(alquilo C<sub>1-4</sub>)<sub>0-1</sub> (heterociclilo de 3-7 miembros).
15. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que cada R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> es independientemente H.
- 50 16. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que cada R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son los dos H.
17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sup>2</sup> es un anillo de fenilo, piridilo, pirazinilo o pirimidilo, estando dicho anillo opcionalmente sustituido hasta con cinco J<sup>R2</sup>.

18. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en el que cada  $J^{R2}$  es independientemente oxo o halo.

19. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en el que cada  $J^{R2}$  se selecciona independientemente entre alquilo  $C_{1-6}$ , fenilo, -alquil  $C_{1-6}$ -(fenilo), heteroarilo de 5-6 miembros, heterociclilo de 3-8 miembros, -alquil  $C_{1-6}$ -(heterociclilo de 3-8 miembros), haloalquilo  $C_{1-4}$ ,  $-OR^0$ ,  $-N(R^0)_2$ ,  $SR^0$ ,  $NO_2$ ,  $CN$ ,  $-(alquilo\ C_{1-6})-OR^0$ ,  $-(alquilo\ C_{1-6})-N(R^0)_2$ ,  $-(alquilo\ C_{1-6})-SR^0$ ,  $-C(O)R^0$ ,  $-NR^0COR^0$ ,  $-COR^0$ ,  $-CON(R^0)_2$ ,  $-SO_2R^0$ ,  $-SO_2N(R^0)_2$  y una cadena de alquilideno  $C_{1-6}$  en la que hasta tres unidades de metileno de la cadena están reemplazadas independientemente por  $-NR^0$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-SO-$ ,  $SO_2-$  o  $-CO-$ ; estando cada  $J^{R2}$  opcional e independientemente sustituido con 0-5  $R^X$ .

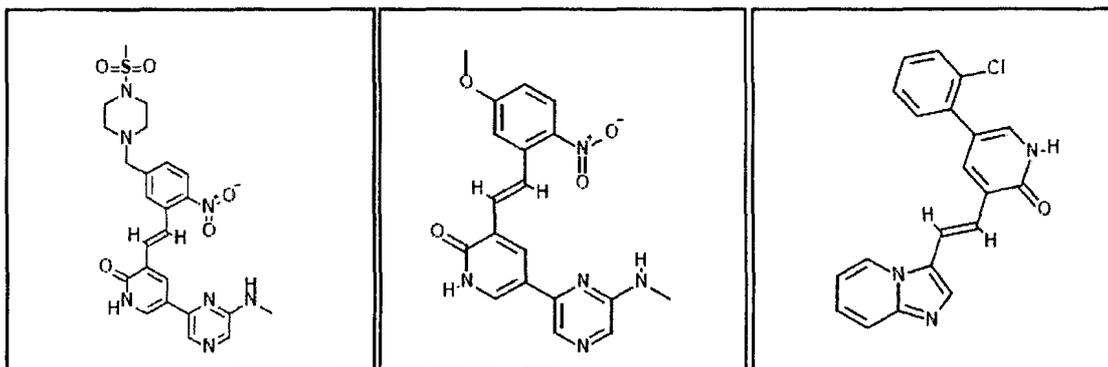
20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, en el que cada  $J^{R2}$  se selecciona entre  $-OR^0$ ,  $-N(R^0)_2$ ,  $-SR^0$ ,  $-(alquilo\ C_{1-6})-OR^0$ ,  $-(alquilo\ C_{1-6})-N(R^0)_2$  o  $-(alquilo\ C_{1-6})-SR^0$ ; estando cada  $J^{R2}$  opcional e independientemente sustituido con 0-5  $R^X$ .

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre los siguientes:



15

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre los siguientes:



23. Una composición que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-22 y un soporte, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

24. Un procedimiento in vitro para inhibir la actividad de proteína quinasa en una muestra biológica, que comprende poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-22.

25. Un procedimiento in vitro para inhibir la actividad de quinasas de la familia Tec (Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk) en una muestra biológica que comprende poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-22.

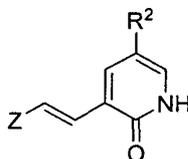
26. El procedimiento de la reivindicación 25, en el que la actividad de quinasa de la familia Tec es la de Itk quinasa.

27. El uso de un compuesto de las reivindicaciones 1-22 para la preparación de un medicamento para tratar enfermedades autoinmunitarias, inflamatorias, proliferativas o hiperproliferativas o una enfermedad con intervención inmunológica.

5 28. El uso de la reivindicación 27, en el que se usa un agente terapéutico adicional que se selecciona entre un agente para el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria, inflamatoria, proliferativa, hiper-proliferativa, una enfermedad con intervención inmunológica, rechazo de órganos o tejidos trasplantados y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), en el que dicho agente terapéutico adicional resulta apropiado para la enfermedad objeto de tratamiento; y dicho agente terapéutico adicional se administra junto con dicha composición como una forma farmacéutica única o separadamente de dicha composición como parte de una forma farmacéutica múltiple.

15 29. El uso de las reivindicaciones 27 y 28 en el que la enfermedad autoinmunitaria, inflamatoria, proliferativa o hiper-proliferativa o enfermedad con intervención inmunológica se selecciona entre asma, rinitis aguda, rinitis alérgica, atrófica, rinitis crónica, rinitis membranosa, rinitis estacional, sarcoidosis, pulmón de campesino, pulmón fibroide, neumonía intersticial idiopática, artritis reumatoide, espondiloartropatías seronegativas, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y enfermedad de Reiter, enfermedad de Behcet, síndrome de Sjogren, esclerosis generalizada, psoriasis, esclerosis generalizada, dermatitis atópica, dermatitis de contacto y otras dermatitis eczematosas, dermatitis seborreica, líquen plano, pénfigo, pénfigo vesicular, epidermolisis ampollosa, urticaria, angiodermas, vasculitis, eritemas, eosinofilia cutánea, uveitis, alopecia areata, conjuntivitis primaveral, celiacía, proctitis, gastroenteritis eosinófila, mastocitosis, pancreatitis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, alergias relacionadas con alimentos, esclerosis múltiple, arterioesclerosis, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), lupus eritematoso, lupus eritematoso diseminado, tiroiditis de Hashimoto, miastenia grave, diabetes de tipo I, síndrome nefrótico, fascitis eosinófila, síndrome de hiper IgE, lepra lepromatosa, síndrome de Sezary y púrpura trombocitopénica idiopática, reestenosis posterior a angioplastia, tumores, arterioesclerosis y lupus eritematoso diseminado, rechazo de aloinjerto, rechazo de aloinjerto agudo y crónico posterior a trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel y córnea; o enfermedad de injerto contra huésped, que comprende administrar a un paciente que lo necesite un compuesto de la reivindicación 1.

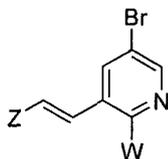
30. Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula 4:



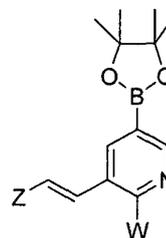
4

30 que comprende

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula 1 con un precursor apropiado de ácido borónico en condiciones de acoplamiento de Pd para formar un compuesto de fórmula 2;

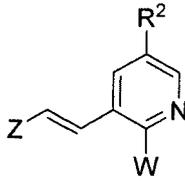


1



2

35 b) acoplar el compuesto de fórmula 2, en la que Z es como se ha definido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-22 y W es F o un alcoxi; con R²-hal, en la que R² está de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-22 y hal es halógeno, para formar un compuesto de fórmula 3:



3

- en la que  $R^2$ ,  $W$  y  $Z$  son como se han definido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-22;
- c) calentar el compuesto de fórmula 3 en condiciones ácidas para formar un compuesto de fórmula 4 en la que  $Z$  y  $R^2$  son como se han definido de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-22.