



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 363 269**

51 Int. Cl.:
C07D 401/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07842267 .2**

96 Fecha de presentación : **11.09.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2079726**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.07.2009**

54 Título: **Amidas sustituidas, procedimiento de preparación y procedimiento de utilización de las mismas.**

30 Prioridad: **11.09.2006 US 843833 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.07.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.07.2011

73 Titular/es: **CGI Pharmaceuticals, Inc.**
36 East Industrial Road
Branford, Connecticut 06405, US

72 Inventor/es: **Blomgren, Peter A.;**
Lee, Seung H.;
Mitchell, Scott A.;
Xu, Jianjun y
Schmitt, Aaron C.

74 Agente: **Curell Aguilá, Marcelino**

ES 2 363 269 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

Amidas sustituidas, procedimiento de preparación y procedimiento de utilización de las mismas.

5 La presente solicitud reivindica los derechos de la fecha de presentación de la solicitud provisional US número de serie 60/843.851 presentada el 11 de septiembre de 2006.

10 En la presente memoria se proporcionan determinadas amidas sustituidas y los compuestos relacionados, las composiciones que comprenden dichos compuestos, y los procedimientos de su utilización.

15 Las proteínas cinasas, la familia más grande de enzimas humanas, comprende más de 500 proteínas. La tirosina cinasa de Bruton (Btk) es un miembro de la familia Tec de tirosina cinasas, y es un regulador del desarrollo de células B temprano así como de la activación, señalización y supervivencia de las células B maduras.

20 La señalización de células B a través del receptor de células B (BCR) puede conducir a una amplia gama de resultados biológicos, que a su vez dependen de la fase de desarrollo de la célula B. La magnitud y duración de las señales del BCR deben regularse de manera precisa. La señalización mediada por BCR aberrante puede provocar la activación de células B desregulada y/o la formación de autoanticuerpos patógenos que conducen a múltiples enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias. La mutación de la Btk en seres humanos da como resultado agammaglobulinemia ligada a X (XLA). Esta enfermedad está asociada con la maduración alterada de células B, la disminución de la producción de inmunoglobulinas, respuestas inmunitarias independientes de células T comprometidas y la atenuación marcada de la señal de calcio sostenida tras la estimulación de BCR.

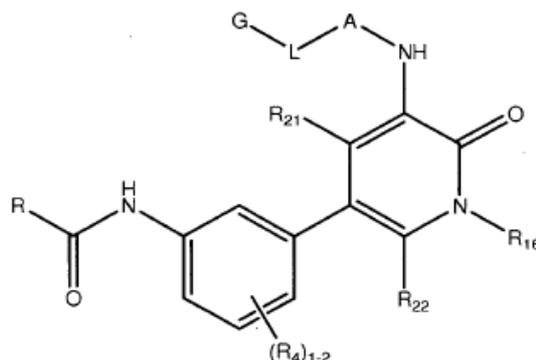
25 Se han establecido pruebas del papel de la Btk en trastornos alérgicos y/o enfermedad autoinmunitaria y/o enfermedad inflamatoria en modelos de ratón deficientes en Btk. Por ejemplo, en modelos preclínicos murinos tradicionales de lupus eritematoso sistémico (LES), se ha mostrado que la deficiencia en Btk da como resultado una mejora marcada de la evolución de la enfermedad. Además, los ratones deficientes en Btk también pueden ser resistentes al desarrollo de artritis inducida por colágeno y pueden ser menos susceptibles a la artritis inducida por *Staphylococcus*.

30 Una gran cantidad de pruebas confirma el papel de las células B y el sistema inmunitario humoral en la patogénesis de enfermedades inflamatorias y/o autoinmunitarias. Las terapias basadas en proteínas (tal como Rituxan) desarrolladas para reducir las células B, representan un enfoque para el tratamiento de varias enfermedades inflamatorias y/o autoinmunitarias. Debido al papel de la Btk en la activación de células B, los inhibidores de la Btk pueden ser útiles como inhibidores de la actividad patógena mediada por células B (tal como la producción de autoanticuerpos).

35 La Btk también se expresa en mastocitos y monocitos y ha mostrado ser importante para la función de estas células. Por ejemplo, la deficiencia en Btk en ratones está asociada con activación de mastocitos mediada por IgE alterada (disminución marcada de la liberación de TNF-alfa y otras citocinas inflamatorias), y la deficiencia en Btk en seres humanos está asociada con una producción de TNF-alfa muy reducida mediante monocitos activados.

40 Por tanto, la inhibición de la actividad Btk puede ser útil para el tratamiento de trastornos alérgicos y/o enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias tales como: LES, artritis reumatoide, vasculitis múltiple, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), miastenia grave, rinitis alérgica y asma. Además, se ha notificado que Btk desempeña un papel en apoptosis; por tanto, la inhibición de la actividad Btk puede ser útil para el cáncer, así como el tratamiento de la leucemia y el linfoma de células B.

Se proporciona por lo menos una entidad química seleccionada de entre compuestos de fórmula 1:



(fórmula 1)

50

y profármacos, complejos no covalentes, quelatos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos, en los que

R se selecciona de entre arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R₄ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxilo inferior opcionalmente sustituido, halógeno e hidroxilo.

R₂₁ y R₂₂ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno y alquilo inferior opcionalmente sustituido;

R₁₆ se selecciona de entre hidrógeno, ciano, cicloalquilo opcionalmente sustituido y alquilo inferior opcionalmente sustituido;

A se selecciona de entre heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido, piridazinilo opcionalmente sustituido; pirimidinilo opcionalmente sustituido; y pirazinilo opcionalmente sustituido;

L se selecciona de entre alquileo C₀-C₄ opcionalmente sustituido, -O-alquileo C₀-C₄ opcionalmente sustituido, -(alquileo C₀-C₄)(SO)-, -(alquileo C₀-C₄)(SO₂)-; y -(alquileo C₀-C₄)(C=O)-; y

G se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, nitro, alquilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamimidoílo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

Se proporciona una composición farmacéutica, que comprende por lo menos una entidad química descrita en la presente memoria, junto con por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable elegido de portadores, adyuvantes y excipientes.

Se proporciona una composición farmacéutica envasada, que comprende una composición farmacéutica descrita en la presente memoria; e instrucciones para utilizar la composición para tratar un paciente que padece una enfermedad sensible a la inhibición de la actividad Btk.

Se proporciona un método de tratamiento de un paciente que presenta una enfermedad sensible a la inhibición de la actividad Btk, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de por lo menos una entidad química descrita en la presente memoria.

Se proporciona un método de tratamiento de un paciente que presenta una enfermedad seleccionada de entre cáncer, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, reacciones inflamatorias agudas y trastornos alérgicos que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de por lo menos una entidad química descrita en la presente memoria.

Se proporciona un procedimiento para aumentar la sensibilidad de las células cancerosas a la quimioterapia, que comprende administrar a un paciente que se somete a quimioterapia con un agente quimioterápico una cantidad de por lo menos una entidad química descrita en la presente memoria suficiente para aumentar la sensibilidad de las células cancerosas al agente quimioterápico.

Se proporciona un procedimiento para reducir el error de medicación y aumentar el cumplimiento terapéutico de un paciente que está tratándose para una enfermedad sensible a la inhibición de la actividad Btk, comprendiendo el procedimiento proporcionar una preparación farmacéutica envasada descrita en la presente memoria en la que las instrucciones incluyen adicionalmente información de contraindicaciones y reacciones adversas relativa a la composición farmacéutica envasada.

Se proporciona un procedimiento para inhibir hidrólisis de ATP, comprendiendo el procedimiento poner en contacto células que expresan Btk con por lo menos una entidad química descrita en la presente memoria en una cantidad suficiente para reducir de manera detectable el nivel de hidrólisis de ATP *in vitro*.

Se proporciona un procedimiento para determinar la presencia de Btk en una muestra, que comprende poner en contacto la muestra con por lo menos una entidad química descrita en la presente memoria en condiciones que permiten la detección de actividad Btk, detectar un nivel de actividad Btk en la muestra, y a partir de esto determinar la presencia o ausencia de la Btk en la muestra.

Tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, se pretende en general que las siguientes palabras y frases presenten los significados expuestos a continuación, excepto en la medida en que el contexto en el que se utilicen indique lo contrario. Las siguientes abreviaturas y términos presentan los significados indicados de principio a fin:

Tal como se utiliza en la presente memoria, cuando aparece cualquier variable más de una vez en una fórmula química, su definición en cada aparición es independiente de su definición en todas las demás apariciones. Según el

significado habitual de “un/una” y “el/la” en patentes, la referencia, por ejemplo, a “una” cinasa o “la” cinasa incluye una o más cinasas.

5 Un guión (“-”) que no está entre dos letras o símbolos se utiliza para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, $-\text{CONH}_2$ se une a través del átomo de carbono.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión “por lo menos una entidad química” es intercambiable con la expresión “un compuesto”.

10 Mediante “opcional” u “opcionalmente” se hace referencia a que el acontecimiento o circunstancia descritos posteriormente pueden producirse o no, y que la descripción incluye ejemplos en los que se produce el acontecimiento o circunstancia y ejemplos en los que no. Por ejemplo, “alquilo opcionalmente sustituido” comprende tanto “alquilo” como “alquilo sustituido” tal como se define a continuación. Los expertos en la materia apreciarán, con respecto a cualquier grupo que contiene uno o más sustituyentes, que tales grupos no pretenden introducir ninguna sustitución o ningún patrón de sustitución que sea estéricamente poco práctico, sintéticamente no viable y/o inherentemente inestable.

20 “Alquilo” comprende una cadena lineal o cadena ramificada que presenta el número indicado de átomos de carbono, habitualmente desde 1 hasta 20 átomos de carbono, por ejemplo de 1 a 8 átomos de carbono, tal como de 1 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ comprende alquilo de cadena tanto lineal como ramificada de desde 1 hasta 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 3-metilpentilo y similares. Alquileno es otro subconjunto de alquilo, que se refiere a los mismos residuos que alquilo, pero que presenta dos puntos de unión. Los grupos alquileno presentarán habitualmente desde 2 hasta 20 átomos de carbono, por ejemplo de 2 a 8 átomos de carbono, tal como desde 2 hasta 6 átomos de carbono. Por ejemplo, alquileno C_0 indica un enlace covalente y alquileno C_1 es un grupo metileno. Cuando se menciona un residuo alquilo que presenta un número específico de carbonos, se pretende comprender todos los isómeros geométricos que presentan ese número de carbonos; por tanto, por ejemplo, “butilo” pretende incluir n-butilo, sec-butilo, isobutilo y t-butilo; “propilo” incluye n-propilo e isopropilo. “Alquilo inferior” se refiere a grupos alquilo que presentan de uno a cuatro carbonos.

30 “Cicloalquilo” indica un grupo de anillo hidrocarbonado saturado, que presenta el número especificado de átomos de carbono, habitualmente desde 3 hasta 7 átomos de carbono de anillo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo así como grupos de anillo saturado en forma de jaula y con puentes tales como norbornano.

35 Mediante “alcoxilo” se hace referencia a un grupo alquilo del número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de oxígeno tal como, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, sec-butoxilo, terc-butoxilo, pentoxilo, 2-pentiloxilo, isopentoxilo, neopentoxilo, hexoxilo, 2-hexoxilo, 3-hexoxilo, 3-metilpentoxilo y similares. Los grupos alcoxilo presentarán habitualmente desde 1 hasta 6 átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno. “Alcoxilo inferior” se refiere a grupos alcoxilo que presentan de uno a cuatro carbonos.

40 “Acilo” se refiere a los grupos (alquil)- $\text{C}(\text{O})-$; (cicloalquil)- $\text{C}(\text{O})-$; (aril)- $\text{C}(\text{O})-$; (heteroaril)- $\text{C}(\text{O})-$; y (heterocicloalquil)- $\text{C}(\text{O})-$, en el que el grupo se une a la estructura original a través de la funcionalidad carbonilo y en el que el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo son tal como se describen en la presente memoria. Los grupos acilo presentan el número indicado de átomos de carbono, estando el carbono del grupo ceto incluido en los átomos de carbono numerados. Por ejemplo un grupo acilo C_1 es un grupo acetilo que presenta la fórmula $\text{CH}_3(\text{C}=\text{O})-$.

50 Por “alcoxicarbonilo” se entiende un grupo éster de fórmula (alcoxil)($\text{C}=\text{O}$)- unido a través del carbono del carbonilo en el que el grupo alcoxilo presenta el número indicado de átomos de carbono. Por tanto un grupo alcoxicarbonilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ es un grupo alcoxilo que presenta desde 1 hasta 6 átomos de carbono unido a través de su oxígeno a un enlace carbonilo.

55 Por “amino” se entiende el grupo $-\text{NH}_2$.

El término “aminocarbonilo” se refiere al grupo $-\text{CONR}^b\text{R}^c$, en el que R^b se selecciona de entre H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y R^c se selecciona de entre hidrógeno y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido; o

60 R^b y R^c tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido que incluye opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados de O, N y S en el anillo de heterocicloalquilo;

65 en el que cada grupo sustituido se sustituye independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, arilo, heteroarilo, aril-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, heteroaril-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, -O-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, -O-alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$ -fenilo, -alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$ -OH, -O-haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, halógeno, -OH, $-\text{NH}_2$, -alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$

NH₂, -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄-fenilo), -NH(alquil C₁-C₄-fenilo), ciano, nitro, oxo (como sustituyente para cicloalquilo o heterocicloalquilo), -CO₂H, -C(O)O-alquilo C₁-C₄, -CON(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -CONH(alquilo C₁-C₄), -CONH₂, -NHC(O)(alquilo C₁-C₄), -NHC(O)(fenilo), -N(alquil C₁-C₄)C(O)(alquilo C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)C(O)(fenilo), -C(O)alquilo C₁-C₄, -C(O)C₁-C₄-fenilo, -C(O)-haloalquilo C₁-C₄, -OC(O)alquilo C₁-C₄, -SO₂(alquilo C₁-C₄), -SO₂(fenilo), -SO₂(haloalquilo C₁-C₄), -SP₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₄), -SO₂NH(fenilo), -NHSO₂(alquilo C₁-C₄), -NHSO₂(fenilo) y -NHSO₂(haloalquilo C₁-C₄).

“Ariilo” comprende:

- 10 anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros, por ejemplo, benceno;
- sistemas de anillos bicíclicos en el que por lo menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, naftaleno, indano y tetralina; y
- 15 sistemas de anillos tricíclicos en el que por lo menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, fluoreno.

Por ejemplo, arilo incluye anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros condensados con un anillo de heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que contiene 1 o más heteroátomos elegidos de N, O y S. Para tales sistemas de anillos bicíclicos condensados en los que sólo uno de los anillos es un anillo aromático carbocíclico, el punto de unión puede estar en el anillo aromático carbocíclico o el anillo de heterocicloalquilo. Los radicales bivalentes formados a partir de los derivados de benceno sustituido y que presentan las valencias libres en los átomos de anillo se denominan radicales de fenileno sustituido. Los radicales bivalentes derivados de radicales hidrocarbonados policíclicos univalentes cuyos nombres terminan en “ililo” mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo de carbono con la valencia libre se nombran añadiendo “-ideno” al nombre del correspondiente radical univalente, por ejemplo, un grupo naftilo con dos puntos de unión se denomina naftilideno. Ariilo, sin embargo, no comprende ni coincide de ninguna manera con heteroarilo, definido separadamente a continuación. Por tanto, si uno o más anillos aromáticos carbocíclicos se condensa con un anillo aromático de heterocicloalquilo, el sistema de anillos resultante es heteroarilo, no arilo, tal como se define en la presente memoria.

El término “ariloxilo” se refiere al grupo -O-arilo.

El término “halo” incluye fluoro, cloro, bromo y yodo, y el término “halógeno” incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

35 “Haloalquilo” indica alquilo tal como se definió anteriormente que presenta el número especificado de átomos de carbono, sustituido con 1 o más átomos de halógeno, hasta el número máximo permisible de átomos de halógeno. Los ejemplos de haloalquilo comprenden de manera no limitativa, trifluorometilo, difluorometilo, 2-fluoroetilo y pentafluoroetilo.

40 “Heteroarilo” comprende:

anillos monocíclicos aromáticos de 5 a 7 miembros que contienen uno o más, por ejemplo, desde 1 hasta 4, o en determinadas formas de realización, desde 1 hasta 3, heteroátomos elegidos de N, O y S, siendo los átomos de anillo restantes carbono; y

45 anillos de heterocicloalquilo bicíclicos que contienen uno o más, por ejemplo, desde 1 hasta 4, o en determinadas formas de realización, desde 1 hasta 3, heteroátomos elegidos de N, O y S, siendo los átomos de anillo restantes carbono y en el que por lo menos un heteroátomo está presente en un anillo aromático.

50 Por ejemplo, heteroarilo incluye un anillo aromático de heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros, condensado con un anillo de cicloalquilo de 5 a 7 miembros. Para tales sistemas de anillos de heteroarilo bicíclicos condensados, en los que sólo uno de los anillos contiene uno o más heteroátomos, el punto de unión puede estar en el anillo heteroaromático o en el anillo de cicloalquilo. Cuando el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo supera 1, esos heteroátomos no son adyacentes entre sí. En determinadas formas de realización, el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo no es superior a 2. En determinadas formas de realización, el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es superior a 1. Los ejemplos de grupos heteroarilo comprenden de manera no limitativa (tal como se numera a partir de la posición de enlace asignada con prioridad 1), 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2,3-pirazinilo, 3,4-pirazinilo, 2,4-pirimidinilo, 3,5-pirimidinilo, 2,3-pirazolinilo, 2,4-imidazolinilo, isoxazolinilo, oxazolinilo, tiazolinilo, tiadiazolinilo, tetrazolinilo, tienilo, benzotiofenilo, furanilo, benzofuranilo, benzoimidazolinilo, indolinilo, piridizínilo, triazolilo, quinolinilo, pirazolilo y 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina. Los radicales bivalentes derivados de radicales de heteroarilo univalentes cuyos nombres terminan en “ililo” mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo con la valencia libre se nombran añadiendo “-ideno” al nombre del correspondiente radical univalente, por ejemplo, un grupo piridilo con dos puntos de unión es un piridilideno. Heteroarilo no comprende ni coincide con arilo tal como se definió anteriormente.

Heteroarilo sustituido también incluye sistemas de anillos sustituidos con uno o más sustituyentes de óxido(-O⁻), tales como N-óxidos de piridinilo.

5 En el término “heteroarilalquilo,” heteroarilo y alquilo son tal como se define en la presente memoria, y el punto de unión está en el grupo alquilo. Este término comprende de manera no limitativa piridilmetilo, tiofenilmetilo y (pirrolil)1-etilo.

10 Por “heterocicloalquilo” se entiende un anillo alifático individual, habitualmente con de 3 a 7 átomos de anillo, que contiene por lo menos 2 átomos de carbono además de 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, así como combinaciones que comprenden por lo menos uno de los heteroátomos anteriores. Los grupos heterocicloalquilo adecuados incluyen, por ejemplo (tal como se numera a partir de la posición de enlace asignada con prioridad 1), 2-pirrolinilo, 2,4-imidazolidinilo, 2,3-pirazolidinilo, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo y 2,5-piperazinilo. También se contemplan grupos morfolinilo, incluyendo 2-morfolinilo y 3-morfolinilo (numerados asignándole al oxígeno prioridad 1). Heterocicloalquilo sustituido también incluye sistemas de anillos sustituidos con uno o más restos oxo, tales como N-óxido de piperidinilo, N-óxido de morfolinilo, 1-oxo-1-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-1-tiomorfolinilo y sistemas de anillos que comprenden uno o más grupos -SO-o -SO₂-.

“Carbamimidoílo” se refiere al grupo -C(=NH)-NH₂.

20 “Carbamimidoílo sustituido “ se refiere al grupo -C(=NR^e)-NR^fR^g en el que R^e, R^f y R^g se elige independientemente de: hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, siempre que por lo menos uno de R^e, R^f y R^g no sea hidrógeno y en el que alquilo, cicloalquilo, acrilo, heterocicloalquilo y heteroarilo sustituidos se refieren respectivamente a alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo en los que uno o más átomos de hidrógeno (tal como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) se sustituyen por un sustituyente seleccionado independientemente de entre:

30 - R^a, -OR^b, -O(alquilo C₁-C₂)O- (por ejemplo, metilenodioxo-), -SR^b, guanidina, guanidina en la que uno o más de los hidrógenos de la guanidina se sustituyen con un grupo alquilo inferior, -NR^bR^c, halógeno, ciano, nitro, -COR^b, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -OCOR^b, -OCO₂R^a, -OCNR^bR^c, -NR^cCOR^b, -NR^cCO₂R^a, -NR^cCONR^bR^c, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -NR^cCOR^b, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^bR^c y -NR^cSO₂R^a,

35 en los que R^a se selecciona de entre alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^b se selecciona de entre H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

40 R^c se elige independientemente de hidrógeno y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido; o

R^b y R^c, y el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

45 en el que cada grupo opcionalmente sustituido no está sustituido o está sustituido independientemente con uno o más, tal como uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₄, acrilo, heteroarilo, aril-alquilo C₁-C₄-, heteroaril-alquilo C₁-C₄-, haloalquilo C₁-C₄-, -O-alquilo C₁-C₄-, -O-alquil C₁-C₄-fenilo, -alquil C₁-C₄-OH, -O- haloalquilo C₁-C₄, halógeno, -OH, -NH₂, -alquil C₁-C₄-NH₂, -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄-fenilo), -NH(alquil C₁-C₄-fenilo), ciano, nitro, oxo (como sustituyente para cicloalquilo o heterocicloalquilo), -CO₂H, -C(O)O-alquilo C₁-C₄, -CON(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -CONH(alquilo C₁-C₄), -CONH₂, -NHC(O)(alquilo C₁-C₄), -NHC(O)(fenilo), -N(alquil C₁-C₄)C(O)(alquilo C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)C(O)(fenilo), -C(O)alquilo C₁-C₄, -C(O)C₁-C₄-fenilo, -C(O)-haloalquilo C₁-C₄, -OC(O)alquilo C₁-C₄, -SO₂(alquilo C₁-C₄), -SO₂(fenilo), -SO₂(haloalquilo C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₄), -SO₂NH(fenilo), -NHSO₂(alquilo C₁-C₄), -NHSO₂(fenilo) y -NHSO₂(haloalquilo C₁-C₄).

55 Tal como se utiliza en la presente memoria, “modulación” se refiere a un cambio en la actividad cinasa como una respuesta directa o indirecta a la presencia de compuestos de fórmula 1, con relación a la actividad de la cinasa en ausencia del compuesto. El cambio puede ser un aumento en la actividad o una disminución en la actividad, y puede deberse a la interacción directa del compuesto con la cinasa, o deberse a la interacción del compuesto con uno o más de otros factores que a su vez afectan a la actividad cinasa. Por ejemplo, la presencia del compuesto puede, por ejemplo, aumentar o disminuir la actividad cinasa uniéndose directamente a la cinasa, provocando (directa o indirectamente) otro factor para aumentar o disminuir la actividad cinasa, o aumentando o disminuyendo (directa o indirectamente) la cantidad de cinasa presente en la célula u organismo.

60 El término “sulfanilo” incluye los grupos: -S-(alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido), -S-(arilo opcionalmente sustituido), -S-(heteroarilo opcionalmente sustituido) y -S-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido). Por tanto, sulfanilo incluye el grupo alquilsulfanilo C₁-C₆.

El término "sulfínico" incluye los grupos: -S(O)-H, -S(O)-(alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido), -S(O)-arilo opcionalmente sustituido), -S(O)-(heteroarilo opcionalmente sustituido), -S(O)-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido) y -S(O)-(amino opcionalmente sustituido).

5 El término "sulfónico" incluye los grupos: -S(O₂)-H, -S(O₂)-(alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(arilo opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(heteroarilo opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(alcoxilo opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(ariloxilo opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(heteroariloxilo opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(heterociclioxilo opcionalmente sustituido); y -S(O₂)-(amino opcionalmente sustituido).

10 El término "sustituido", tal como se utiliza en la presente memoria, hace referencia a que uno cualquiera o más hidrógenos en el grupo o átomo designado se sustituye con una selección del grupo indicado, siempre que no se supere la valencia normal del átomo designado. Cuando un sustituyente es oxo (es decir, =O) entonces se sustituyen 2 hidrógenos en el átomo. Combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles sólo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables o productos intermedios sintéticos útiles. Un compuesto estable o una estructura estable pretende implicar un compuesto que es suficientemente fuerte para sobrevivir al aislamiento de una mezcla de reacción, y la formulación posterior como un agente que presenta por lo menos utilidad práctica. A menos que se especifique lo contrario, los sustituyentes se nombran incluidos en la estructura de núcleo. Por ejemplo, debe entenderse que cuando (cicloalquil)alquilo se enumera como un posible sustituyente, el punto de unión de este sustituyente en la estructura de núcleo está en la parte de alquilo.

15 Los términos alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo "sustituido", a menos que se defina expresamente lo contrario, se refieren respectivamente a alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo en los que uno o más átomos de hidrógeno (tal como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) se sustituyen por un sustituyente seleccionado independientemente de entre:

25 - R^a, -OR^b, -O(alquilo C₁-C₂)O- (por ejemplo, metilendioxi-), -SR^b, guanidina, guanidina en la que uno o más de los hidrógenos de la guanidina se sustituyen con un grupo alquilo inferior, -NR^bR^c, halógeno, ciano, nitro, oxo, -COR^b, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -OCOR^b, -OCO₂R^a, -OCONR^bR^c, -NR^cCOR^b, -NR^cCO₂R^a, -NR^cCONR^bR^c, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -NR^cCOR^b, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^bR^c y -NR^cSO₂R^a,

30 en los que R^a se selecciona de entre alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

35 R^b se selecciona de entre H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R^c se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido; o

40 R^b y R^c, y el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

45 en el que cada grupo opcionalmente sustituido no está sustituido o está sustituido independientemente con uno o más, tal como uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₄, arilo, heteroarilo, aril-alquilo C₁-C₄, heteroaril-alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, -O-alquilo C₁-C₄, -O-alquil C₁-C₄-fenilo, -alquil C₁-C₄-OH, -O-haloalquilo-C₁-C₄, halógeno, -OH, -NH₂, -alquil C₁-C₄-NH₂, -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄-fenilo), -NH(alquil C₁-C₄-fenilo), ciano, nitro, oxo (como sustituyente para cicloalquilo o heterocicloalquilo), -CO₂H, -C(O)O-alquilo C₁-C₄, -CON(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -CONH(alquilo C₁-C₄), -CONH₂, -NHC(O)(alquilo C₁-C₄), -NHC(O)(fenilo), -N(alquil C₁-C₄)C(O)(alquilo C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)C(O)(fenilo), -C(O)alquilo C₁-C₄, -C(O)C₁-C₄-fenilo, -C(O)-haloalquilo C₁-C₄, -OC(O)alquilo C₁-C₄, -SO₂(alquilo C₁-C₄), -SO₂(fenilo), -SO₂(haloalquilo C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₄), -SO₂NH(fenilo), -NHSO₂(alquilo C₁-C₄), -NHSO₂(fenilo) y -NHSO₂(haloalquilo C₁-C₄).

55 La expresión "acilo sustituido" se refiere a los grupos (alquilo sustituido)-C(O)-; (cicloalquilo sustituido)-C(O)-; (arilo sustituido)-C(O)-; (heteroarilo sustituido)-C(O)-; y (heterocicloalquilo sustituido)-C(O)-, en el que el grupo se une a la estructura original a través de la funcionalidad carbonilo y en el que el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo sustituidos, se refieren respectivamente a alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo en los que uno o más átomos de hidrógeno (tal como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) se sustituyen por un sustituyente seleccionado independientemente de entre:

60 - R^a, -OR^b, -O(alquilo C₁-C₂)O- (por ejemplo, metilendioxi-), -SR^b, guanidina, guanidina en la que uno o más de los hidrógenos de la guanidina se sustituyen con un grupo alquilo inferior, -NR^bR^c, halógeno, ciano, nitro, -COR^b, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -OCOR^b, -OCO₂R^a, -OCONR^bR^c, -NR^cCOR^b, -NR^cCO₂R^a, -NR^cCONR^bR^c, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -NR^cCOR^b, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^bR^c y -NR^cSO₂R^a,

65 en los que R^a se selecciona de entre alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^b se selecciona de entre H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

5 R^c se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido; o

R^b y R^c, y el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

10 en los que cada grupo opcionalmente sustituido no está sustituido o está sustituido independientemente con uno o más, tal como uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₄, arilo, heteroarilo, aril-alquilo C₁-C₄-, heteroaril-alquilo C₁-C₄-, haloalquilo C₁-C₄-, -O-alquilo C₁-C₄-, -O-alquil C₁-C₄-fenilo, -alquil C₁-C₄-OH, -O-haloalquilo C₁-C₄, halógeno, -OH, -NH₂, -alquil C₁-C₄-NH₂, -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄-fenilo), -NH(alquil C₁-C₄-fenilo), ciano, nitro, oxo (como sustituyente para cicloalquilo o heterocicloalquilo), -CO₂H, -C(O)O-alquilo C₁-C₄, -CON(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -CONH(alquilo C₁-C₄), -CONH₂,
15 -NHC(O)(alquilo C₁-C₄), -NHC(O)(fenilo), -N(alquil C₁-C₄)C(O)(alquilo C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)C(O)(fenilo), -C(O)alquilo C₁-C₄, -C(O)C₁-C₄-fenilo, -C(O)-haloalquilo C₁-C₄, -OC(O)alquilo C₁-C₄, -SO₂(alquilo C₁-C₄), -SO₂(fenilo), -SO₂(haloalquilo C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₄), -SO₂NH(fenilo), -NHSO₂(alquilo C₁-C₄), -NHSO₂(fenilo), y -NHSO₂(haloalquilo C₁-C₄).

20 La expresión "alcoxilo sustituido" se refiere a alcoxilo en el que el constituyente alquilo está sustituido (es decir, -O-(alquilo sustituido) en el que "alquilo sustituido" se refiere a alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno (tal como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) se sustituyen por un sustituyente seleccionado independientemente de entre:

25 - R^a, -OR^b, -O(alquilo C₁-C₂)O- (por ejemplo, metilendioxido), -SR^b, guanidina, guanidina en la que uno o más de los hidrógenos de la guanidina se sustituyen con un grupo alquilo inferior, -NR^bR^c, halógeno, ciano, nitro, -COR^b, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -OCOR^b, -OCO₂R^a, -OCONR^bR^c, -NR^cCOR^b, -NR^cCO₂R^a, -NR^cCONR^bR^c, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -NR^cCOR^b, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^bR^c y -NR^cSO₂R^a,

30 en los que R^a se selecciona de entre alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^b se selecciona de entre H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

35 R^c se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido; o

R^b y R^c y el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

40 en el que cada grupo opcionalmente sustituido no está sustituido o está sustituido independientemente con uno o más, tal como uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₄, arilo, heteroarilo, aril-alquilo C₁-C₄, heteroaril-alquilo C₁-C₄-, haloalquilo C₁-C₄-, -O-alquilo C₁-C₄-, -O-alquil C₁-C₄-fenilo, alquil C₁-C₄-OH, -O-haloalquilo C₁-C₄, halógeno, -OH, -NH₂, -alquil C₁-C₄-NH₂, -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄-fenilo), -NH(alquil C₁-C₄-fenilo), ciano, nitro, oxo (como sustituyente para cicloalquilo o heterocicloalquilo), -CO₂H, -C(O)O-alquilo C₁-C₄, -CON(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -CONH(alquilo C₁-C₄), -CONH₂,
45 -NHC(O)(alquilo C₁-C₄), -NHC(O)(fenilo), -N(alquil C₁-C₄)C(O)(alquilo C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)C(O)(fenilo), -C(O)alquilo C₁-C₄, -C(O)C₁-C₄-fenilo, -C(O)-haloalquilo C₁-C₄, -OC(O)alquilo C₁-C₄, -SO₂(alquilo C₁-C₄), -SO₂(fenilo), -SO₂(haloalquilo C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₄), -SO₂NH(fenilo), -NHSO₂(alquilo C₁-C₄), -NHSO₂(fenilo) y -NHSO₂(haloalquilo C₁-C₄). En algunas formas de realización, un grupo alcoxilo sustituido es "polialcoxilo" u -O-(alquilo opcionalmente sustituido)-(alcoxilo opcionalmente sustituido), e incluye grupos tales como -OCH₂CH₂OCH₃, y residuos de éteres de glicol tales como polietilenglicol y -O(CH₂CH₂O)_xCH₃, en el que x es un número entero de 2-20, tal como 2-10, y por ejemplo, 2-5. Otro grupo alcoxilo sustituido es hidroxialcoxilo u -OCH₂(CH₂)_yOH, en el que y es un número entero de 1-10, tal como 1-4.

55 La expresión "alcoxicarbonilo sustituido" se refiere al grupo (alquilo sustituido)-O-C(O)-en el que el grupo se une a la estructura original a través de la funcionalidad carbonilo y en el que sustituido se refiere a alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno (tal como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) se sustituyen por un sustituyente seleccionado independientemente de entre:

60 - R^a, -OR^b, -O(alquilo C₁-C₂)O- (por ejemplo, metilendioxido), -SR^b, guanidina, guanidina en la que uno o más de los hidrógenos de la guanidina se sustituyen con un grupo alquilo inferior, -NR^bR^c, halógeno, ciano, nitro, -COR^b, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -OCOR^b, -OCO₂R^a, -OCONR^bR^c, -NR^cCOR^b, -NR^cCO₂R^a, -NR^cCONR^bR^c, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -NR^cCOR^b, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^bR^c y -NR^cSO₂R^a,

65 en los que R^a se selecciona de entre alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^b se selecciona de entre H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R^c se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido; o

R^b y R^c, y el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

en el que cada grupo opcionalmente sustituido no está sustituido o está sustituido independientemente con uno o más, tal como uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₄, arilo, heteroarilo, aril-alquilo C₁-C₄, heteroaril-alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, -O-alquilo C₁-C₄, -O-alquil C₁-C₄-fenilo, -alquil C₁-C₄-OH, -O-haloalquilo C₁-C₄, halógeno, -OH, -NH₂, -alquil C₁-C₄-NH₂, -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄-fenilo), -NH(alquil C₁-C₄-fenilo), ciano, nitro, oxo (como sustituyente para cicloalquilo o heterocicloalquilo), -CO₂H, -C(O)O-alquilo C₁-C₄, -CON(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -CONH(alquilo C₁-C₄), -CONH₂, -NHC(O)(alquilo C₁-C₄), -NHC(O)(fenilo), -N(alquil C₁-C₄)C(O)(alquilo C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)C(O)(fenilo), -C(O)alquilo C₁-C₄, -C(O)C₁-C₄ fenilo, -C(O)-haloalquilo C₁-C₄, -OC(O)alquilo C₁-C₄, -SO₂(alquilo C₁-C₄), -SO₂(fenilo), -SO₂(haloalquilo C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₄), -SO₂NH(fenilo), -NHSO₂(alquilo C₁-C₄), -NHSO₂(fenilo) y -NHSO₂(haloalquilo C₁-C₄).

La expresión "amino sustituido" se refiere al grupo -NHR^d o -NR^dR^d en el que cada R^d se elige independientemente de: hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo, sulfínico y sulfónico, siempre que sólo un R^d puede ser hidroxilo, y en el que alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo sustituidos se refieren respectivamente a alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo en los que uno o más átomos de hidrógeno (tal como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) se sustituyen por un sustituyente seleccionado independientemente de entre:

- R^a, -OR^b, -O(alquilo C₁-C₂)-O (por ejemplo, metilenodioxo), -SR^b, guanidina, guanidina en la que uno o más de los hidrógenos de la guanidina se sustituyen con un grupo alquilo inferior, -NR^bR^c, halógeno, ciano, nitro, -COR^b, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -OCOR^b, -OCO₂R^a, -OCOR^bR^c, -NR^cCOR^b, -NR^cCO₂R^a, -NR^cCONR^bR^c, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -NR^cCOR^b, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^bR^c y -NR^cSO₂R^a,

en los que R^a se selecciona de entre alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^b se selecciona de entre H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R^c se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido; o

R^b y R^c, y el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

en los que cada grupo opcionalmente sustituido no está sustituido o está sustituido independientemente con uno o más, tal como uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₄, arilo, heteroarilo, aril-alquilo C₁-C₄, heteroaril-alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, -O-alquilo C₁-C₄, -O-alquil C₁-C₄-fenilo, -alquil C₁-C₄-OH, -O-haloalquilo C₁-C₄, halógeno, -OH, -NH₂, -alquil C₁-C₄-NH₂, -N(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)(alquil C₁-C₄-fenilo), -NH(alquil C₁-C₄-fenilo), ciano, nitro, oxo (como sustituyente para cicloalquilo o heterocicloalquilo), -CO₂H, -C(O)O-alquilo C₁-C₄, -CON(alquil C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -CONH(alquilo C₁-C₄), -CONH₂, -NHC(O)(alquilo C₁-C₄), -NHC(O)(fenilo), -N(alquil C₁-C₄)C(O)(alquilo C₁-C₄), -N(alquil C₁-C₄)C(O)(fenilo), -C(O)alquilo C₁-C₄, -C(O)fenilo C₁-C₄, -C(O)-haloalquilo C₁-C₄, -OC(O)alquilo C₁-C₄, -SO₂(alquilo C₁-C₄), -SO₂(fenilo), -SO₂(haloalquilo C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₄), -SO₂NH(fenilo), -NHSO₂(alquilo C₁-C₄), -NHSO₂(fenilo) y -NHSO₂(haloalquilo C₁-C₄); y

en los que acilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo, alcoxicarbonilo, sulfínico y sulfónico son tal como se definen en la presente memoria.

La expresión "amino sustituido" también se refiere a N-óxidos de los grupos -NHR^d, y NR^dR^d cada uno tal como se describió anteriormente. Los N-óxidos pueden prepararse mediante tratamiento del correspondiente grupo amino con, por ejemplo, peróxido de hidrógeno o ácido m-cloroperoxibenzoico. Resultarán evidentes para el experto en la materia con las condiciones de reacción para llevar a cabo la N-oxidación.

Los compuestos de fórmula 1 comprenden de manera no limitativa, isómeros ópticos de compuestos de fórmula 1, racematos y otras mezclas de los mismos. En estas situaciones, los enantiómeros o diastereómeros individuales, es decir, las formas opcionalmente activas, pueden obtenerse mediante síntesis asimétrica o mediante resolución de los racematos. La resolución de los racematos puede realizarse, por ejemplo, mediante procedimientos convencionales tales como cristalización en presencia de un agente de resolución, o cromatografía, utilizando, por ejemplo una columna de cromatografía de líquidos a alta presión (HPLC) quiral. Además, los compuestos de fórmula

1 incluyen formas Z y E (o formas cis y trans) de compuestos con dobles enlaces carbono-carbono. Cuando los compuestos de fórmula 1 existen en diversas formas tautoméricas, las entidades químicas de la presente invención incluyen todas las formas tautoméricas del compuesto. Los compuestos de fórmula 1 también incluyen formas cristalinas incluyendo polimorfos y clatratos.

Las entidades químicas de la presente invención comprenden de manera no limitativa compuestos de fórmula 1 y todas las formas farmacéuticamente aceptables de los mismos. Las formas farmacéuticamente aceptables de los compuestos mencionados en la presente memoria incluyen profármacos, complejos no covalentes, quelatos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos. En determinadas formas de realización, los compuestos descritos en la presente memoria están en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Por tanto, las expresiones "entidad química" y "entidades químicas" también comprenden profármacos, complejos no covalentes, quelatos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables y mezclas.

Las "sales farmacéuticamente aceptables" comprenden de manera no limitativa sales con ácidos inorgánicos, tales como clorhidrato, fosfato, difosfato, bromhidrato, sulfato, sulfinato, nitrato y sales de este tipo; así como sales con un ácido orgánico, tales como malato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, acetato, lactato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, 2-hidroxietilsulfonato, benzoato, salicilato, estearato y alcanato tal como acetato, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n\text{-COOH}$ en el que n es 0-4 y sales de este tipo. De manera similar, los cationes farmacéuticamente aceptables comprenden de manera no limitativa sodio, potasio, calcio, aluminio, litio y amonio.

Además, si el compuesto de fórmula 1 se obtiene como una sal de adición de ácido, la base libre puede obtenerse basificando una disolución de la sal de ácido. Por el contrario, si el producto es una base libre, una sal de adición, particularmente una sal de adición farmacéuticamente aceptable, puede producirse disolviendo la base libre en un disolvente orgánico adecuado y tratando la disolución con un ácido, según procedimientos convencionales para preparar sales de adición de ácido a partir de los compuestos de base. Los expertos en la materia apreciarán diversas metodologías sintéticas que pueden utilizarse para preparar sales de adición farmacéuticamente aceptables no tóxicas.

Tal como se observó anteriormente, los profármacos están asimismo comprendidos en el alcance de las entidades químicas, por ejemplo derivados de éster o amida de los compuestos de fórmula 1. El término "profármacos" incluye cualquier compuesto que se convierte en los compuestos de fórmula 1 cuando se administra a un paciente, por ejemplo, tras el procesamiento metabólico del profármaco. Los ejemplos de profármacos comprenden de manera no limitativa acetato, formiato y benzoato y derivados de grupos funcionales de este tipo (tales como grupos amina o alcohol) en los compuestos de fórmula 1.

El término "solvato" se refiere a la entidad química formada mediante la interacción de un disolvente y un compuesto. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables, tales como hidratos, incluyendo monohidratos y hemihidratos.

El término "quelato" se refiere a la entidad química formada mediante la coordinación de un compuesto con un ion metálico en dos (o más) puntos.

La expresión "complejo no covalente" se refiere a la entidad química formada mediante la interacción de un compuesto y otra molécula en la que un enlace covalente no se forma entre el compuesto y la molécula. Por ejemplo, la complejación puede producirse a través de interacciones de van der Waals, puentes de hidrógeno e interacciones electrostáticas (también denominada enlace iónico).

La expresión "puente de hidrógeno" se refiere a una forma de asociación entre un átomo electronegativo (también conocido como aceptor de puente de hidrógeno) y un átomo de hidrógeno unido a un segundo átomo relativamente electronegativo (también conocido como donador de puente de hidrógeno). El donador y los aceptores de puente de hidrógeno adecuados se entienden bien en la química médica (G. C. Pimentel y A. L. McClellan, *The Hydrogen Bond*, Freeman, San Francisco, 1960; R. Taylor y O. Kennard, "Hydrogen Bond Geometry in Organic Crystals", *Accounts of Chemical Research*, 17, págs. 320-326 (1984)).

Tal como se utiliza en la presente memoria los términos "grupo", "radical" o "fragmento" son sinónimos y pretenden indicar fragmentos o grupos funcionales de moléculas que pueden unirse a un enlace u otros fragmentos de moléculas.

La expresión "agente activo" se utiliza para indicar una entidad química que presenta actividad biológica. En determinadas formas de realización, un "agente activo" es un compuesto que presenta utilidad farmacéutica. Por ejemplo un agente activo puede ser un agente terapéutico anticancerígeno.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" de una entidad química de esta invención significa una cantidad eficaz, cuando se administra a un paciente humano o no humano, para proporcionar un beneficio terapéutico tal como mejora de síntomas, ralentización de la evolución de enfermedad, o prevención de enfermedad, por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad suficiente para reducir los síntomas de una

enfermedad sensible a la inhibición de la actividad Btk. En algunas formas de realización, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para reducir síntomas del cáncer, los síntomas de un trastorno alérgico, los síntomas de una enfermedad autoinmunitaria y/o inflamatoria, o los síntomas de una reacción inflamatoria aguda. En algunas formas de realización una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para reducir el número de células cancerosas detectables en un organismo, ralentizar de manera detectable, o parar el crecimiento de un tumor canceroso. En algunas formas de realización, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para contraer un tumor canceroso. En determinadas circunstancias un paciente que padece cáncer puede no presentar síntomas de estar afectado. En algunas formas de realización, una cantidad terapéuticamente eficaz de una entidad química es una cantidad suficiente para prevenir un aumento significativo o reducir de manera significativa el nivel detectable de células cancerosas o marcadores de cáncer en los tejidos, suero o sangre del paciente. En procedimientos descritos en la presente memoria para tratar trastornos alérgicos y/o enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias y/o reacciones inflamatorias agudas, una cantidad terapéuticamente eficaz también puede ser una cantidad suficiente, cuando se administra a un paciente, para ralentizar de manera detectable la evolución de la enfermedad, o prevenir que el paciente al que se administra la entidad química presente síntomas de los trastornos alérgicos y/o enfermedad autoinmunitaria y/o inflamatoria y/o respuesta inflamatoria aguda. En determinados procedimientos descritos en la presente memoria para tratar trastornos alérgicos y/o enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias y/o reacciones inflamatorias agudas, una cantidad terapéuticamente eficaz también puede ser una cantidad suficiente para producir una reducción detectable en la cantidad de un tipo de célula o proteína marcadora en el suero o sangre del paciente. Por ejemplo, en algunas formas de realización una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad de una entidad química descrita en la presente memoria suficiente para reducir de manera significativa la actividad de las células B. En otro ejemplo, en algunas formas de realización una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad de una entidad química descrita en la presente memoria suficiente para reducir de manera significativa el número de células B. En otro ejemplo, en algunas formas de realización una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad de una entidad química descrita en la presente memoria suficiente para reducir el nivel de anticuerpos anti-receptor de acetilcolina en la sangre de un paciente con la enfermedad miastenia grave.

El término “inhibición” indica una reducción significativa en la actividad inicial de un proceso o actividad biológica. “Inhibición de la actividad Btk” se refiere a una reducción en la actividad Btk como una respuesta directa o indirecta a la presencia de por lo menos una entidad química descrita en la presente memoria, con respecto a la actividad Btk en ausencia de la por lo menos una entidad química. La reducción en actividad puede deberse a la interacción directa del compuesto con Btk, o deberse a la interacción de la(s) entidad(es) química(s) descrita(s) en la presente memoria con uno o más de otros factores que a su vez afectan a la actividad Btk. Por ejemplo, la presencia de la(s) entidad(es) química(s) puede reducir la actividad Btk mediante la unión directamente a la Btk, provocando (directa o indirectamente) otro factor para reducir la actividad Btk, o reduciendo (directa o indirectamente) la cantidad de Btk presente en la célula u organismo.

La inhibición de la actividad Btk también se refiere a la inhibición observable de la actividad Btk en un ensayo bioquímico convencional para la actividad Btk, tal como el ensayo de hidrólisis de ATP descrito a continuación. En algunas formas de realización, la entidad química descrita en la presente memoria presenta un valor de CI_{50} inferior a o igual a 1 micromolar. En algunas formas de realización, la entidad química presenta un valor de CI_{50} inferior a o igual a menos de 100 nanomolar. En algunas formas de realización, la entidad química presenta un valor de CI_{50} inferior a o igual a 10 nanomolar.

“Inhibición de la actividad de células B” se refiere a una reducción en la actividad de células B como una respuesta directa o indirecta a la presencia de por lo menos una entidad química descrita en la presente memoria, con respecto a la actividad de células B en ausencia de la por lo menos una entidad química. La reducción en actividad puede deberse a la interacción directa del compuesto con Btk o con uno o más de otros factores que a su vez afectan a la actividad de células B.

La inhibición de la actividad de células B también se refiere a la inhibición observable de la expresión de CD86 en un ensayo convencional tal como el ensayo descrito a continuación. En algunas formas de realización, la entidad química descrita en la presente memoria presenta un valor de CI_{50} inferior a o igual a 10 micromolar. En algunas formas de realización, la entidad química presenta un valor de CI_{50} inferior a o igual a menos de 1 micromolar. En algunas formas de realización, la entidad química presenta un valor de CI_{50} inferior a o igual a 500 nanomolar.

“Actividad de células B” también incluye activación, redistribución, reorganización u ocupación de uno o más diversos receptores de membrana de células B, o inmunoglobulinas unidas a membrana, por ejemplo, IgM, IgG e IgD. La mayoría de las células B también presentan receptores de membrana para la parte Fc de la IgG en forma de o bien complejos antígeno-anticuerpo o bien IgG agregada. Las células B también portan receptores de membrana para los componentes activados de complemento, por ejemplo, C3b, C3d, C4 y C1q. Estos diversos receptores de membrana e inmunoglobulinas unidas a membrana presentan movilidad de membrana y puede experimentar redistribución y ocupación que puede iniciar la transducción de señales.

La actividad de células B también incluye la síntesis o producción de anticuerpos o inmunoglobulinas. Las inmunoglobulinas se sintetizan mediante la serie de células B y presentan unidades estructurales y características estructurales comunes. Cinco clases de inmunoglobulina, es decir, IgG, IgA, IgM, IgD e IgE, se reconocen basándose en diferencias estructurales de sus cadenas pesadas incluyendo la longitud y secuencia de aminoácidos de la cadena polipeptídica. Los anticuerpos frente a un antígeno dado pueden detectarse en todas o varias clases de inmunoglobulinas o pueden limitarse a una única clase o subclase de inmunoglobulina. Los autoanticuerpos o anticuerpos autoinmunitarios pueden pertenecer igualmente a una o varias clases de inmunoglobulinas. Por ejemplo, los factores reumatoides (anticuerpos frente a IgG) se reconocen en la mayoría de los casos como una inmunoglobulina IgM, pero también pueden consistir en IgG o IgA.

Además, la actividad de células B también pretende incluir una serie de acontecimientos que conducen a una expansión clonal de células B (proliferación) a partir de los linfocitos B precursores y diferenciación en células plasmáticas que sintetizan anticuerpos que tiene lugar junto con la unión a antígeno y con señales de citocina a partir de otras células.

“Inhibición de la proliferación de células B” se refiere a la inhibición de la proliferación de células B anómalas, tales como células B cancerosas, por ejemplo células B de linfoma y/o inhibición de células B no enfermas normales. La expresión “inhibición de la proliferación de células B” indica cualquier reducción significativa en el número de células B, o bien *in vitro* o bien *in vivo*. Por tanto una inhibición de la proliferación de células B *in vitro* sería cualquier reducción significativa en el número de células B en una muestra *in vitro* puesta en contacto con por lo menos una entidad química descrita en la presente memoria en comparación a una muestra apareada no puesta en contacto con la(s) entidad(es) química(s).

La inhibición de la proliferación de células B también se refiere a la inhibición observable de proliferación de células B en un ensayo de incorporación de timidina convencional para determinar la proliferación de células B, tal como el ensayo descrito en la presente memoria. En algunas formas de realización, la entidad química presenta un valor de CI_{50} inferior a o igual a 10 micromolar. En algunas formas de realización, la entidad química presenta un valor de CI_{50} inferior a o igual a menos de 1 micromolar. En algunas formas de realización, la entidad química presenta un valor de CI_{50} inferior a o igual a 500 nanomolar.

Una “alergia” o “trastorno alérgico” se refiere a hipersensibilidad adquirida frente a una sustancia (alérgeno). Los estados alérgicos incluyen eccema, rinitis alérgica o coriza, fiebre del heno, asma bronquial, urticaria (ronchas) y alergia a alimentos, y otros estados atópicos.

“Asma” se refiere a un trastorno del sistema respiratorio caracterizado por inflamación, estrechamiento de las vías respiratorias y reducción de reactividad de las vías respiratorias a los agentes inhalados. El asma se asocia frecuente, aunque no exclusivamente, con síntomas alérgicos o atópicos.

Por “significativo/a” se entiende cualquier cambio detectable que es estadísticamente significativo en una prueba paramétrica convencional de significación estadística tal como la prueba de la T de Student, en la que $p < 0,05$.

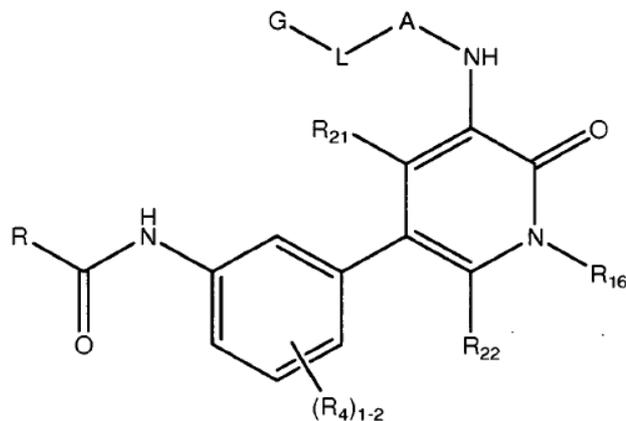
Una “enfermedad sensible a la inhibición de la actividad Btk” es una enfermedad en la que la inhibición de Btk cinasa proporciona un beneficio terapéutico tal como una mejora de los síntomas, reducción de la evolución de la enfermedad, prevención o retardo del comienzo de la enfermedad, o inhibición de la actividad aberrante de determinados tipos de células (monocitos, células B y mastocitos).

“Tratamiento” o “tratar” significa cualquier tratamiento de una enfermedad en un paciente, incluyendo:

- a) prevenir la enfermedad, es decir, hacer que no se desarrollen los síntomas clínicos de la enfermedad;
- b) inhibir la enfermedad;
- c) ralentizar o detener el desarrollo de síntomas clínicos; y/o
- d) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de los síntomas clínicos.

“Paciente” se refiere a un animal, tal como un mamífero, que ha sido o será objeto de tratamiento, observación o experimento. Los procedimientos de la invención pueden ser útiles en tanto aplicaciones veterinarias como en el tratamiento de seres humana. En algunas formas de realización, el paciente es un mamífero; en algunas formas de realización el paciente es un ser humano; y en algunas formas de realización el paciente se selecciona de entre gatos y perros.

Se proporciona por lo menos una entidad química seleccionada de entre compuestos de fórmula 1:



(fórmula 1)

y profármacos, complejos no covalentes, quelatos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos,

5

en los que

R se selecciona de entre arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

10

R₄ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxilo inferior opcionalmente sustituido, halógeno e hidroxilo.

R₂₁ y R₂₂ se eligen independientemente de hidrógeno y alquilo inferior opcionalmente sustituido;

15

R₁₆ se selecciona de entre hidrógeno, ciano, cicloalquilo opcionalmente sustituido y alquilo inferior opcionalmente sustituido;

A se selecciona de entre heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido, piridazinilo opcionalmente sustituido; pirimidinilo opcionalmente sustituido; y pirazinilo opcionalmente sustituido;

20

L se selecciona de entre alquileno C₀-C₄ opcionalmente sustituido, -O-alkileno C₀-C₄ opcionalmente sustituido, -(alquileno C₀-C₄)(SO)-, -(alquileno C₀-C₄)(SO₂)-; y -(alquileno C₀-C₄)(C=O)-; y

25

G se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, nitro, alquilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamimidoilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

30

En determinadas formas de realización, R se selecciona de entre 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo y 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo sustituido elegido de 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo mono, di y trisustituido en los que los sustituyentes se eligen independientemente de hidroxilo, alquilo inferior, sulfonilo, halógeno, alcoxilo inferior y heteroarilo.

35

En determinadas formas de realización, R se selecciona de entre 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo y 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo sustituido elegido de 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo mono, di y trisustituido en los que los sustituyentes son alquilo inferior.

En determinadas formas de realización, R se selecciona de entre 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo.

40

En determinadas formas de realización, R se selecciona de entre 5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilo y 5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilo sustituido elegido de 5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilo mono, di y trisustituido en los que los sustituyentes se eligen independientemente de alquilo inferior.

En determinadas formas de realización, R se selecciona de entre 5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilo.

45

En determinadas formas de realización, R se selecciona de entre 6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-ilo y benzo[b]tiofen-2-ilo.

50

En determinadas formas de realización, R es fenilo sustituido elegido de fenilo mono, di y trisustituido en el que los sustituyentes se eligen independientemente de hidroxilo, alquilo inferior, sulfonilo, sulfonilo, nitro, amino opcionalmente sustituido, alcoxilo inferior, alquilo inferior sustituido con uno o más halógenos, alcoxilo inferior

sustituido con uno o más halógenos, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, alquilo inferior sustituido con alcoxilo inferior, y heteroarilo.

- 5 En determinadas formas de realización, R es fenilo sustituido con heterocicloalquilo (por ejemplo, piperidin-1-ilo).
- 5 En determinadas formas de realización, R es fenilo sustituido elegido de fenilo mono, di y trisustituido en el que los sustituyentes se eligen independientemente de hidroxilo, alquilo inferior, sulfonilo, halógeno, alcoxilo inferior y heteroarilo.
- 10 En determinadas formas de realización, R es 4-alquilo inferior-fenilo. En determinadas formas de realización, R es 4-terc-butil-fenilo.
- 15 En determinadas formas de realización, R es piridinilo sustituido elegido de piridinilo mono, di y trisustituido en el que los sustituyentes se eligen independientemente de hidroxilo, alquilo inferior, sulfanilo, sulfonilo, amino opcionalmente sustituido, alcoxilo inferior, alquilo inferior sustituido con uno o más halógenos, alcoxilo inferior sustituido con uno o más halógenos, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, alquilo inferior sustituido con alcoxilo inferior, y heteroarilo.
- 20 En determinadas formas de realización, R es 6-alquilo inferior-piridinilo. En determinadas formas de realización, R es 6-terc-butil-piridinilo.
- 20 En determinadas formas de realización, L se selecciona de entre alquileno C₀-C₄ opcionalmente sustituido, -O-alquileno C₀-C₄ opcionalmente sustituido, -(alquileno C₀-C₄)(SO₂)-; y -(alquileno C₀-C₄)(C=O)-.
- 25 En determinadas formas de realización, L se selecciona de entre alquileno C₀-C₄ opcionalmente sustituido y -(alquileno C₀-C₄)(C=O)-.
- 25 En determinadas formas de realización, L es un enlace covalente. En determinadas formas de realización, L es -(C=O)-.
- 30 En determinadas formas de realización, G se selecciona de entre hidrógeno, cicloalquilo opcionalmente sustituido y alquilo opcionalmente sustituido. En determinadas formas de realización, G se selecciona de entre hidrógeno, cicloalquilo opcionalmente sustituido y alquilo inferior opcionalmente sustituido. En determinadas formas de realización, G se selecciona de entre hidrógeno, cicloalquilo y alquilo inferior. En determinadas formas de realización, G se selecciona de entre hidrógeno, ciclopropilo, metilo y terc-butilo.
- 35 En determinadas formas de realización, G se selecciona de entre
- 40 - NR₇R₈ en el que R₇ y R₈ se eligen independientemente de hidrógeno, cicloalquilo opcionalmente sustituido y alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido; o en el que R₇ y R₈, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un nitrógeno de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido que contiene heterocicloalquilo que incluye además opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales elegidos de N, O y S; y alcoxilo inferior y alcoxilo inferior sustituido con uno o más hidroxilos.
- 45 En determinadas formas de realización, G se selecciona de entre
- 45 - NR₇R₈ en el que R₇ y R₈ se eligen independientemente de hidrógeno, cicloalquilo opcionalmente sustituido y alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido;
- 50 piperazin-1-ilo opcionalmente sustituido;
- 50 piperidin-1-ilo opcionalmente sustituido;
- 50 pirolidinilo opcionalmente sustituido; y
- 55 alcoxilo inferior sustituido con uno o más hidroxilos.
- 55 En determinadas formas de realización, G se selecciona de entre
- 60 - NH-ciclopropilo;
- 60 - NR₇R₈ en el que R₇ y R₈ se eligen independientemente de hidrógeno y alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos de OH, alcoxilo (C₁-C₄), amino, NH(alquilo C₁-C₄) y N(alquilo C₁-C₄)₂; y
- 65 - OCH₂CH₂OH.

En determinadas formas de realización, G se selecciona de entre

morfolin-4-ilo;

5 4-alquilo inferior-piperazin-1-ilo;

4-hidroxi-piperidin-1-ilo;

10 4-alquilo inferior-piperazin-1-ilo en el que dicho alquilo está sustituido con uno o más sustituyentes elegidos de CN, OH y SO₂-alquilo inferior;

4-alquilo inferior-piperidin-1-ilo en el que dicho alquilo está sustituido con OH;

15 4-hidroxi-4-alquilo inferior-piperidin-1-ilo;

3-carboxamido-piperidin-1-ilo;

4-morfolino-piperidin-1-ilo,

20 pirrolidin-1-ilo;

3-hidroxi-3-alquilo inferior-pirrolidin-1-ilo; y

pirrolidin-2-ilo.

25 En determinadas formas de realización, G se selecciona de entre

morfolin-4-ilo,

30 4-metil-piperazin-1-ilo,

4-etil-piperazin-1-ilo,

35 4-isopropil-piperazin-1-ilo,

4-hidroxi-piperidin-1-ilo,

4-HOCH₂CH₂-piperazin-1-ilo,

40 4-NCCH₂CH₂-piperazin-1-ilo,

4-SO₂(Me)CH₂CH₂-piperazin-1-ilo,

45 4-HOCH₂-piperidin-1-ilo,

4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-ilo;

3-carboxamido-piperidin-1-ilo,

50 4-morfolino-piperidin-1-ilo,

pirrolidin-1-ilo,

3-hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-ilo, y

55 pirrolidin-2-ilo.

60 En determinadas formas de realización, R₄ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxilo inferior opcionalmente sustituido, ciano, halógeno e hidroxilo. En determinadas formas de realización, R₄ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxilo inferior opcionalmente sustituido, halógeno e hidroxilo. En determinadas formas de realización, R₄ se selecciona de entre metilo, trifluorometilo, difluorometilo, metoxilo, trifluorometoxilo, difluorometoxilo y flúor. En determinadas formas de realización, R₄ es metilo.

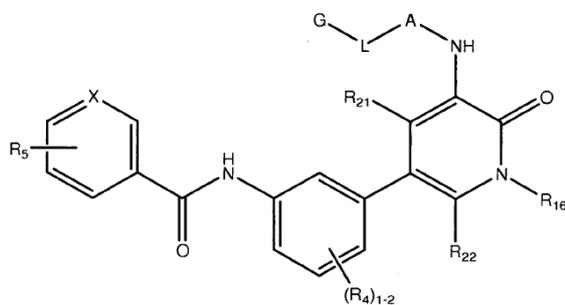
En determinadas formas de realización, R_{22} se selecciona de entre hidrógeno y alquilo inferior. En determinadas formas de realización, R_{22} se selecciona de entre hidrógeno y metilo. En determinadas formas de realización, R_{22} es hidrógeno.

5 En determinadas formas de realización, R_{16} se selecciona de entre hidrógeno, alquilo inferior, y alquilo inferior sustituido con un grupo elegido de alcoxilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido y acilo opcionalmente sustituido.

10 En determinadas formas de realización, R_{16} se selecciona de entre hidrógeno y alquilo inferior. En determinadas formas de realización, R_{16} se selecciona de entre hidrógeno, metilo y etilo. En determinadas formas de realización, R_{16} se selecciona de entre metilo y etilo. En determinadas formas de realización, R_{16} es metilo.

15 En determinadas formas de realización, R_{21} se selecciona de entre hidrógeno y alquilo inferior. En determinadas formas de realización, R_{21} se selecciona de entre hidrógeno y metilo. En determinadas formas de realización, R_{21} es hidrógeno.

Se proporciona también por lo menos una entidad química seleccionada de entre compuestos de fórmula 2:



(fórmula 2)

20 y profármacos, complejos no covalentes, quelatos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos, en los que R_4 , R_{16} , R_{22} , R_{21} , A, L y G son tal como se describen para los compuestos de fórmula 1 o tal como se definen en una cualquiera de las formas de realización anteriores, y en los que

25 R_5 se selecciona de entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo inferior, sulfonilo, amino opcionalmente sustituido, alcoxilo inferior, alquilo inferior sustituido con uno o más halógenos, alcoxilo inferior sustituido con uno o más halógenos, alquilo inferior sustituido con hidroxilo, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

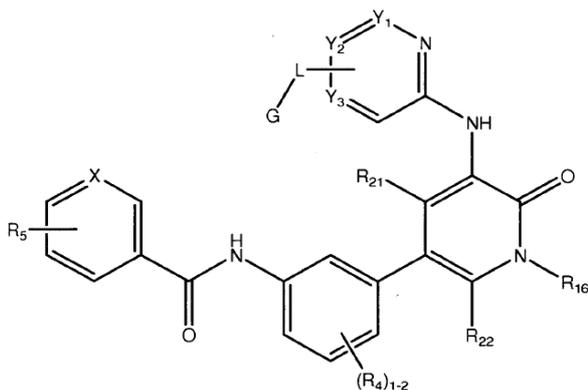
X se selecciona de entre N y CH.

30 En determinadas formas de realización, X es CH.

En determinadas formas de realización, X es N.

35 En determinadas formas de realización, R_5 se selecciona de entre hidrógeno, piperidinilo opcionalmente sustituido y alquilo inferior. En determinadas formas de realización, R_5 se selecciona de entre hidrógeno, piperidinilo opcionalmente sustituido, iso-propilo y terc-butilo. En determinadas formas de realización, R_5 es terc-butilo.

Se proporciona también por lo menos una entidad química seleccionada de entre compuestos de fórmula 3:



(fórmula 3)

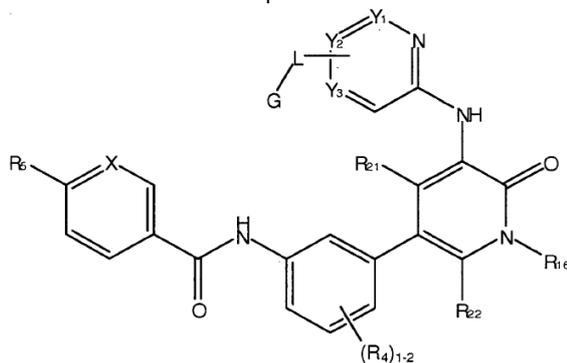
40

y profármacos, complejos no covalentes, quelatos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos, en los que R_4 , R_{16} , R_{22} , R_{21} , L y G son tal como se describen para los compuestos de fórmula 1 o tal como se definen en una cualquiera de las formas de realización anteriores, X y R_5 son tal como se describen para los compuestos de fórmula 2 o tal como se definen en una cualquiera de las formas de realización anteriores, y en los que

Y_1 , Y_2 e Y_3 se eligen independientemente de N y CH, siempre que uno de Y_1 , Y_2 e Y_3 sea N.

En determinadas formas de realización, Y_1 es N e Y_2 e Y_3 son CH. En determinadas formas de realización, Y_2 es N e Y_1 e Y_3 son CH. En determinadas formas de realización, Y_3 es N e Y_2 e Y_1 son CH.

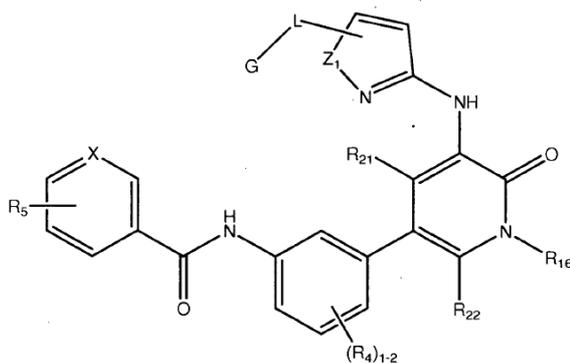
Se proporciona también por lo menos una entidad química seleccionada de entre compuestos de fórmula 4:



(fórmula 4)

y profármacos, complejos no covalentes, quelatos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos, en los que R_4 , R_{16} , R_{22} , R_{21} , L y G son tal como se describen para los compuestos de fórmula 1 o tal como se definen en una cualquiera de las formas de realización anteriores, X y R_5 son tal como se describen para los compuestos de fórmula 2 o tal como se definen en una cualquiera de las formas de realización anteriores, e Y_1 , Y_2 e Y_3 son tal como se describen para los compuestos de fórmula 3 o tal como se definen en una cualquiera de las formas de realización anteriores.

Se proporciona también por lo menos una entidad química seleccionada de entre compuestos de fórmula 5:



(fórmula 5)

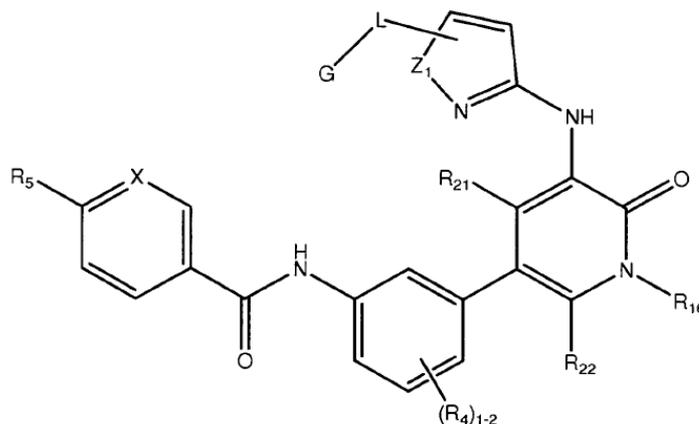
y profármacos, complejos no covalentes, quelatos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos, en los que R_4 , R_{16} , R_{22} , R_{21} , L y G son tal como se describen para los compuestos de fórmula 1 o tal como se definen en una cualquiera de las formas de realización anteriores, X y R_5 son tal como se describen para los compuestos de fórmula 2 o tal como se definen en una cualquiera de las formas de realización anteriores, y en los que

Z_1 se selecciona de entre O, S y NR_{10} , y

R_{10} se selecciona de entre hidrógeno y alquilo inferior opcionalmente sustituido.

En determinadas formas de realización, Z_1 es O. En determinadas formas de realización, Z_1 es S. En determinadas formas de realización, Z_1 es NR_{10} . En determinadas formas de realización, R_{10} se selecciona de entre hidrógeno y alquilo inferior. En determinadas formas de realización, R_{10} se selecciona de entre hidrógeno y metilo.

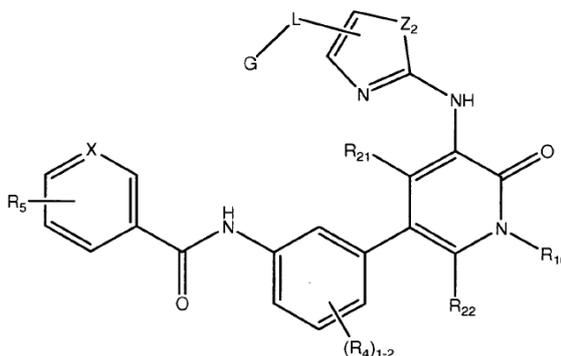
Se proporciona también por lo menos una entidad química seleccionada de entre compuestos de fórmula 6:



(fórmula 6)

5 y profármacos, complejos no covalentes, quelatos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos, en los que R_4 , R_{16} , R_{22} , R_{21} , L y G son tal como se describen para los compuestos de fórmula 1 o tal como se definen en una cualquiera de las formas de realización anteriores, X y R_5 son tal como se describen para los compuestos de fórmula 2 o tal como se definen en una cualquiera de las formas de realización anteriores, y Z_1 es tal como se describe para los compuestos de fórmula 5 o tal como se define en una cualquiera de las formas de realización anteriores.

10 Se proporciona también por lo menos una entidad química seleccionada de entre compuestos de fórmula 7:



(fórmula 7)

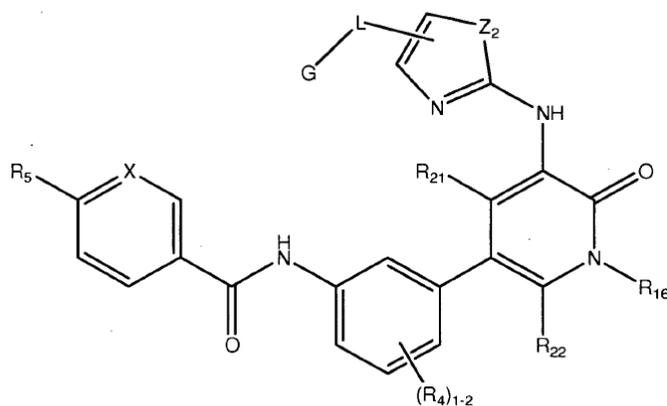
15 y profármacos, complejos no covalentes, quelatos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos, en los que R_4 , R_{16} , R_{22} , R_{21} ; L y G son tal como se describen para los compuestos de fórmula 1 o tal como se definen en una cualquiera de las formas de realización anteriores, X y R_5 son tal como se describen para los compuestos de fórmula 2 o tal como se definen en una cualquiera de las formas de realización anteriores, y en los que

20 Z_2 se selecciona de entre O, S y NR_{11} ; y

R_{11} se selecciona de entre hidrógeno y alquilo inferior opcionalmente sustituido.

25 En determinadas formas de realización, Z_2 es O. En determinadas formas de realización, Z_2 es S. En determinadas formas de realización, Z_2 es NR_{11} . En determinadas formas de realización, R_{11} se selecciona de entre hidrógeno y alquilo inferior. En determinadas formas de realización, R_{11} se selecciona de entre hidrógeno y metilo.

Se proporciona también por lo menos una entidad química seleccionada de entre compuestos de fórmula 8:



(fórmula 8)

y profármacos, complejos no covalentes, quelatos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos, en los que R_4 , R_{16} , R_{22} , R_{21} , L y G son tal como se describen para los compuestos de fórmula 1 o tal como se definen en una cualquiera de las formas de realización anteriores, X y R_5 son tal como se describen para los compuestos de fórmula 2 o tal como se definen en una cualquiera de las formas de realización anteriores, y Z_2 es tal como se describe para los compuestos de fórmula 7 o tal como se define en una cualquiera de las formas de realización anteriores.

En determinadas formas de realización, el compuesto de fórmula 1 se selecciona de entre

4-terc-butil-N-{2-metil-3-[1-metil-6-oxo-5-(tiazol-2-ilamino)-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-benzamida;

4-terc-butil-N-{2-metil-3-[1-metil-5-(oxazol-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-benzamida;

4-terc-butil-N-2-metil-3-[1-metil-5-(5-metil-tiazol-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-benzamida;

4-terc-butil-N-{2-metil-3-[1-metil-5-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-benzamida;

4-terc-butil-N-{3-[5-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-metil-fenil}-benzamida;

4-terc-butil-N-{2-metil-3-[1-metil-5-(5-metil-isotiazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-benzamida;

{3-[5-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-metil-fenil}-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico;

4-terc-butil-N-{2-metil-3-[1-metil-5-(5-metil-isoxazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-benzamida

4-terc-butil-N-{2-metil-3-[1-metil-6-oxo-5-(piridazin-3-ilamino)-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-benzamida;

4-terc-butil-N-{3-[5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-metil-fenil}-benzamida;

4-terc-butil-N-{2-metil-3-[1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-benzamida;

4-terc-butil-N-{3-[5-(5-terc-butil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-metil-fenil}-benzamida;

4-terc-butil-N-{2-metil-3-[1-metil-6-oxo-5-(pirazin-2-ilamino)-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-benzamida;

4-terc-butil-N-(2-metil-3-(1-metil-5-(6-morfolinopiridazin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)benzamida;

N-(2-metil-3-(1-metil-5-(6-morfolinopiridazin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;

4-terc-butil-N-(2-metil-3-(1-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridazin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)benzamida;

N-(2-metil-3-(1-metil-5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridazin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;

4-terc-butil-N-(3-(5-(6-(dimetilamino)piridazin-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)benzamida;

- N-(2-metil-3-(1-metil-6-oxo-5-(pirimidin-4-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 5 4-terc-butil-N-(2-metil-3-(5-(6-morfolinopiridazin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-(5-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridazin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)benzamida;
- 10 4-terc-butil-N-(2-metil-3-(1-metil-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidrotiazolo[5,4-c]piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)benzamida;
- N-(2-metil-3-(1-metil-5-(2-(2-morfolino-2-oxoetil)tiazol-4-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 15 4-terc-butil-N-(3-(5-(5-(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)tiazol-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-(5-(1-isopropil-5-(morfolino-4-carbonil)-1H-pirrol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)benzamida;
- 20 1-(1-metil-3-(1-metil-5-(2-metil-3-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamido)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-1H-pirazol-5-carbonil)piperidin-3-carboxamida;
- 25 4-terc-butil-N-(3-(5-(5-(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)benzamida;
- 4-terc-butil-N-(3-(5-(6-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridazin-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)benzamida;
- 30 4-terc-butil-N-(3-(5-(6-(4-etilpiperazin-1-il)piridazin-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)benzamida;
- N-(3-(5-(6-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridazin-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 35 4-terc-butil-N-(3-(5-(5-(3-hidroxi-3-metil-pirrolidin-1-carbonil)-tiazol-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-metil-fenil)-benzamida;
- 40 metilamida del ácido 2-{5-[3-(4-terc-butil-benzoilamino)-2-metil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-ilamino}-tiazol-5-carboxílico;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-{1-metil-5-[1-metil-5-(morfolino-4-carbonil)-1H-pirazol-3-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-fenil)-benzamida;
- 45 {3-[5-(5-amino-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-metil-fenil}-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico;
- {3-[5-(5-amino-1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-metil-fenil}-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico;
- 50 4-terc-butil-N-{3-[5-(6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-metil-fenil}-benzamida;
- 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[1-metil-6-oxo-5-(5-pirrolidin-2-il-1H-pirazol-3-ilamino)-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-benzamida;
- 55 (3-{5-[6-(4-etilpiperazin-1-il)-piridazin-3-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-2-metil-fenil)-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico;
- 60 [3-(5-{6-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-piridazin-3-ilamino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-metil-fenil]-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico;
- 4-terc-butil-N-[3-(5-{6-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-piridazin-3-ilamino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-metil-fenil]-benzamida;
- 65 4-terc-butil-N-{3-[5-(6-dietilamino-piridazin-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-metil-fenil}-benzamida;

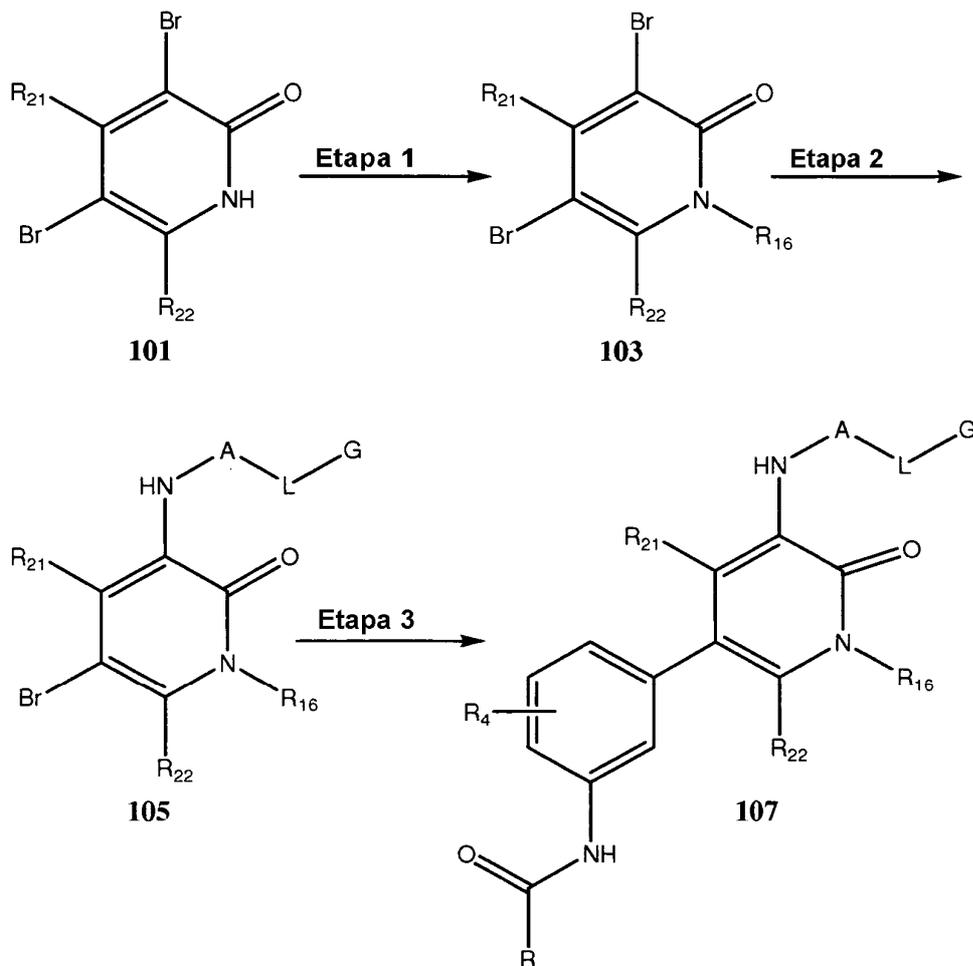
- {3-[5-(6-dietilamino-piridazin-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il]-2-metil-fenil}-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico;
- 5 N-(3-(5-(6-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridazin-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofeno-2-carboxamida;
- (3-{5-[6-(4-etil-piperazin-1-il)-piridazin-3-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-metil-fenil)-amida del ácido 5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofeno-2-carboxílico;
- 10 {2-metil-3-[1-metil-5-(6-morfolin-4-ilmetil-piridazin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico;
- 15 N-(3-(5-(6-(4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il)piridazin-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofeno-2-carboxamida;
- 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[1-metil-5-(6-morfolin-4-ilmetil-piridazin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-benzamida;
- 20 4-terc-butil-N-(2-metil-3-(1-metil-5-(6-((4-metilpiperazin-1-il)metil)piridazin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)benzamida;
- [3-(5-{6-[(isopropilmetil-amino)-metil]-piridazin-3-ilamino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-metil-fenil]-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;
- 25 4-terc-butil-N-[3-(5-{6-[(isopropil-metil-amino)-metil]-piridazin-3-ilamino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-metil-fenil]-benzamida;
- [3-(5-{6-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-piridazin-3-ilamino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-metil-fenil]-amida del ácido 5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofeno-2-carboxílico;
- 30 4-terc-butil-N-(3-{5-[6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-piridazin-3-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 35 (3-{5-[6-(4-hidroxipiperidin-1-il)-piridazin-3-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-2-metil-fenil)-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico;
- (3-{5-[6-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-piridazin-3-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-metil-fenil)-amida del ácido 5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofeno-2-carboxílico;
- 40 {3-[5-(6-dietilamino-piridazin-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-metil-fenil}-amida del ácido 5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofeno-2-carboxílico;
- (2-metil-3-{1-metil-5-[6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridazin-3-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico;
- 45 4-terc-butil-N-(3-{5-[6-(2-hidroxi-etoxi)-piridazin-3-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-metilfenil)-benzamida;
- 50 N-(2-metil-3-{5-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridazin-3-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-4-piperidin-1-il-benzamida;
- (3-{5-[6-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-piridazin-3-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-metil-fenil)-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico;
- 55 [3-(5-{6-[4-(2-cianoetil)-piperazin-1-il]-piridazin-3-ilamino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-metil-fenil]-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico;
- 60 4-terc-butil-N-(3-{5-[6-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-piridazin-3-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-metil-fenil)-benzamida;
- 4-terc-butil-N-[3-(5-{6-[4-(2-ciano-etil)-piperazin-1-il]-piridazin-3-ilamino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-metil-fenil]-benzamida;
- 65 (2-metil-3-{1-metil-5-[6-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-piridazin-3-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-amida del ácido 5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofeno-2-carboxílico;

- 4-terc-butil-N-[3-(5-[6-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-piridazin-3-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-metil-fenil]-benzamida;
- 5 [3-(5-[6-[4-(2-metanosulfonil-etil)-piperazin-1-il]-piridazin-3-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-metil-fenil]-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico;
- 10 {3-[5-(6-ciclopropilamino-piridazin-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-metil-fenil}-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico;
- 15 [3-(5-[6-[4-(2-ciano-etil)-piperazin-1-il]-piridazin-3-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-metil-fenil]-amida del ácido 5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofeno-2-carboxílico;
- {3-[5-(6-ciclopropilamino-piridazin-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-metil-fenil}-amida del ácido 5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofeno-2-carboxílico;
- 20 (2-metil-3-[5-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridazin-3-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil)-amida del ácido 5-terc-butil-pirazin-2-carboxílico;
- {2-metil-3-[5-(6-morfolin-4-il-piridazin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico;
- 25 [3-(5-[6-[(isopropil-metil-amino)-metil]-piridazin-3-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-metil-fenil]-amida del ácido 5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofeno-2-carboxílico;
- {2-metil-3-[1-metil-5-(6-morfolin-4-il-metil-piridazin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-amida del ácido 5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofeno-2-carboxílico;
- 30 4-terc-butil-N-[3-(5-[6-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-piridazin-3-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-metil-fenil]-benzamida;
- [3-(5-[6-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-piridazin-3-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-metil-fenil]-amida del ácido 5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofeno-2-carboxílico;
- 35 (3-[5-[6-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-piridazin-3-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-metil-fenil)-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico;
- 4-terc-butil-N-(3-[5-[6-(4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-il)-piridazin-3-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-metil-fenil)-benzamida;
- 40 4-(etil-metil-amino)-N-[2-metil-3-[5-(6-morfolin-4-il-piridazin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil]-benzamida;
- 4-terc-butil-N-(2-metil-3-[5-[6-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-piridazin-3-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil)-benzamida;
- 45 (2-metil-3-[5-[6-(4-morfolin-4-il-piperidin-1-il)-piridazin-3-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil)-amida del ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico;
- 4-terc-butil-N-{2,4-difluoro-5-[5-(6-morfolin-4-il-piridazin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-benzamida;
- 50 {2-metil-3-[5-(6-morfolin-4-il-piridazin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-amida del ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico;
- 6-terc-butil-N-{2-metil-3-[5-(6-morfolin-4-il-piridazin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-nicotinamida;
- 55 {2-metil-3-[5-(6-morfolin-4-il-piridazin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-amida del ácido 6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]pirano-2-carboxílico;
- 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[5-(6-morfolin-4-il-piridazin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-2-nitrobenzamida;
- 60 5-terc-butil-N-(2-metil-3-(5-(6-morfolinopiridazin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)picolinamida;
- 4,4-dimetil-N-(2-metil-3-(5-(6-morfolinopiridazin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)isocromano-7-carboxamida;
- 65 4-terc-butil-N-(2-metil-3-(1-metil-5-(6-morfolinopiridazin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)benzamida; y

4-terc-butil-N-(2-metil-3-(5-(6-morfolinopiridazin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)benzamida.

5 Procedimientos para obtener los nuevos compuestos descritos en la presente memoria resultarán evidentes para los expertos ordinarios en la materia, describiéndose procedimientos adecuados, por ejemplo, en el esquema de reacción y ejemplos a continuación, y en las referencias citadas en la presente memoria.

Esquema de reacción 1



10

Haciendo referencia al esquema de reacción 1, etapa 1, a una suspensión de 3,5-dibromo-1H-piridin-2-ona y carbonato de potasio en polvo en un disolvente inerte tal como DMF se le añade un exceso (tal como aproximadamente 1,1 equivalentes) de un compuesto de fórmula R₁₆-Q en la que Q es un grupo saliente, tal como halógeno. Se agita la mezcla a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante aproximadamente 18 h. Se aísla el producto, un compuesto de fórmula 103 y opcionalmente se purifica .

15

Haciendo referencia al esquema de reacción 1, etapa 2, a una disolución de un compuesto de fórmula 103 en un disolvente inerte tal como tolueno se le añade un exceso (tal como aproximadamente 1,2 equivalentes) de un compuesto de fórmula NH₂-A-L-G, aproximadamente 0,07 equivalentes de 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo racémico, aproximadamente 0,05 equivalentes de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), y un exceso (tal como aproximadamente 1,4 equivalentes) de carbonato de cesio. Se calienta la mezcla a aproximadamente 120°C durante aproximadamente 6 h. Se aísla el producto, un compuesto de fórmula 105 y opcionalmente se purifica.

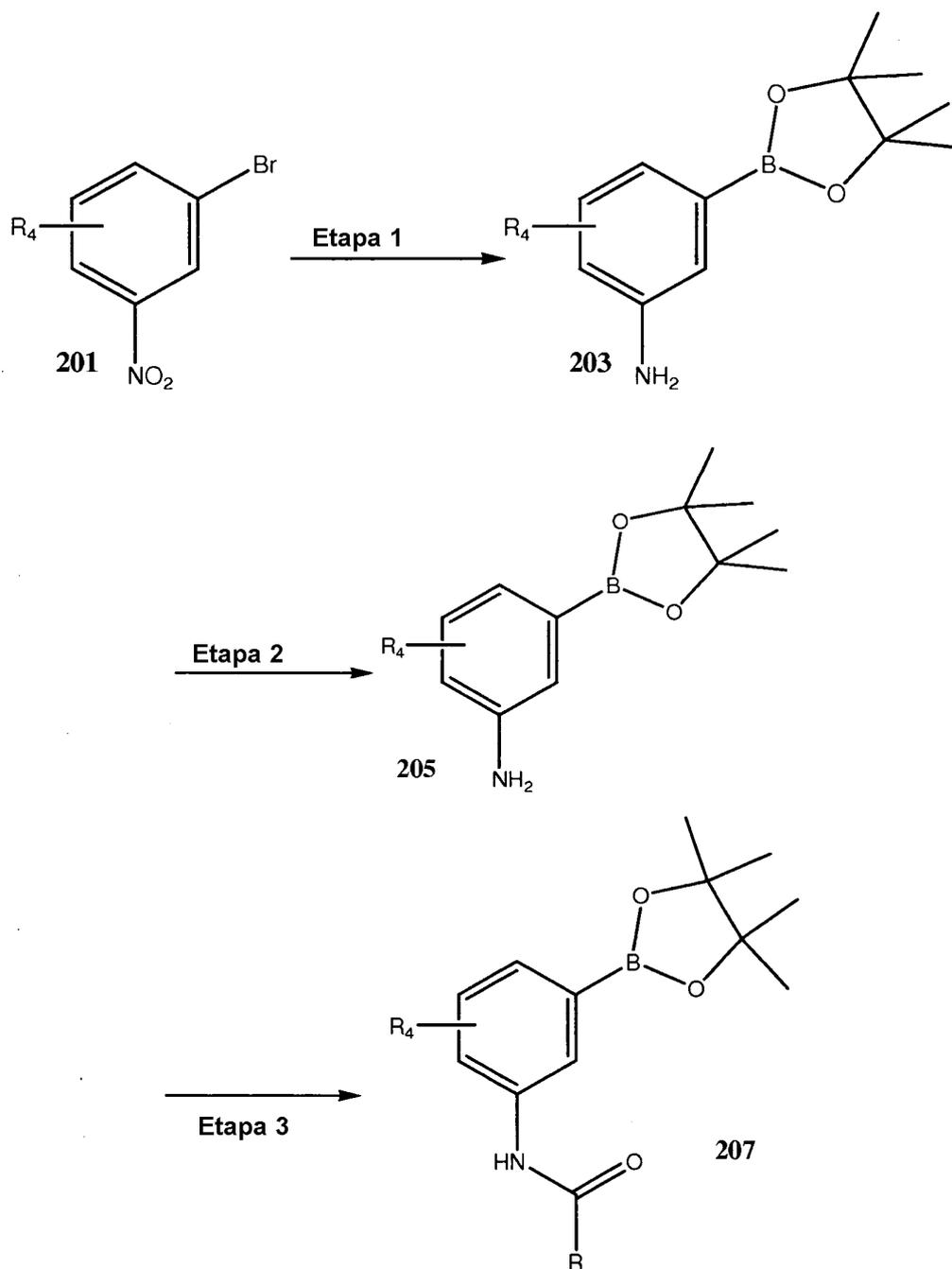
20

Haciendo referencia al esquema de reacción 1, etapa 3, calienta una mezcla de un compuesto de fórmula 105 y un exceso (tal como aproximadamente 1,1 equivalentes) de un compuesto de fórmula 207, mostrado a continuación en el esquema de reacción 2; 0,1 equivalentes de tetrakis(trifenilfosfina)paladio; y una base tal como carbonato de sodio en un disolvente tal como 1,2-dimetoxietano acuoso en un reactor de microondas sellado durante 5 minutos (135°C, 300 W). Se aísla el producto, un compuesto de fórmula 107 y opcionalmente se purifica.

25

30

Esquema de reacción 2



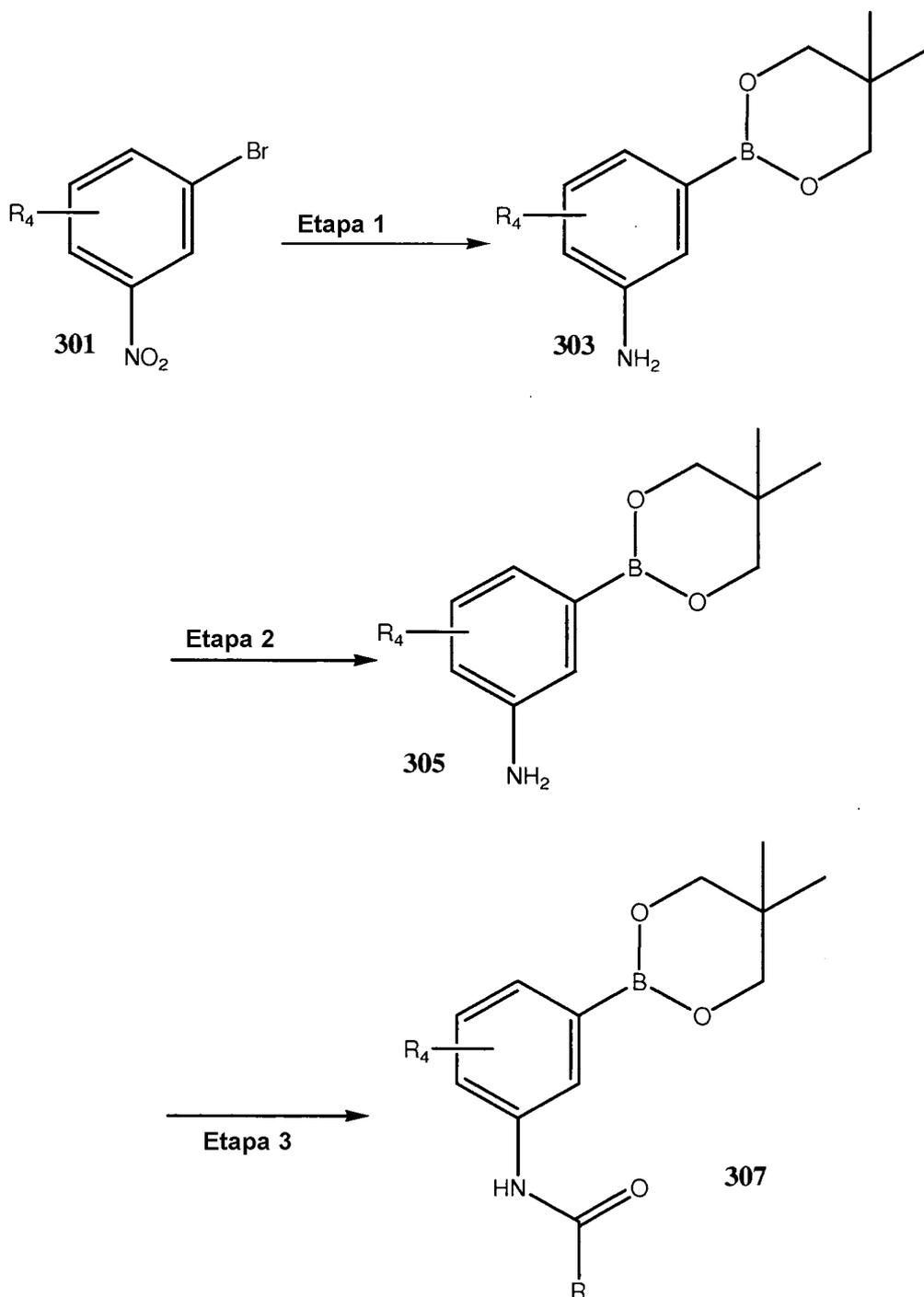
Haciendo referencia al esquema de reacción 2, etapa 1, a una suspensión de un compuesto de fórmula 201, bis(pinacolato)diboro, y una base tal como acetato de potasio se le añaden aproximadamente 0,03 equivalentes del complejo [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1). Se calienta la reacción a aproximadamente 85°C durante aproximadamente 20 h. Se aísla el producto, un compuesto de fórmula 203 y opcionalmente se purifica.

Haciendo referencia al esquema de reacción 2, etapa 2, se añade paladio al 10% sobre carbono a una mezcla de un compuesto de fórmula 203 en un disolvente prótico polar tal como metanol. A la mezcla se le añade gas de hidrógeno. Se agita la reacción a presión de balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante aproximadamente 13 h. Se aísla el producto, un compuesto de fórmula 205, y opcionalmente se purifica.

Haciendo referencia al esquema de reacción 2, etapa 3, se añade en porciones una disolución de aproximadamente un equivalente de un compuesto de $RCOC_1$ en un disolvente inerte tal como diclorometano a una disolución de un

compuesto de fórmula 205 y una base tal como trietilamina en un disolvente inerte tal como diclorometano. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 h. Se aísla el producto, un compuesto de fórmula 207 y opcionalmente se purifica.

Esquema de reacción 3



5

10

Haciendo referencia al esquema de reacción 3, etapa 1, se calienta a reflujo una mezcla de un compuesto de fórmula 301; un exceso (tal como de aproximadamente 1,2 equivalentes) de bis(glicolato de neopentilo)diboro; y aproximadamente 0,3 equivalentes de [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]dicloropaladio, complejo 1:1 con diclorometano; y una base tal como acetato de potasio en un disolvente inerte tal como dioxano, durante aproximadamente 3 h. El producto, un compuesto de fórmula 303, se aísla y opcionalmente se purifica.

Haciendo referencia al esquema de reacción 3, etapa 2, se trata una mezcla de un compuesto de fórmula 303 y paladio al 10% sobre carbono en un disolvente inerte tal como acetato de etilo y metanol con 40 psi de hidrógeno durante aproximadamente 2 h a temperatura ambiente. El producto, un compuesto de fórmula 305, se aísla y opcionalmente se purifica.

Haciendo referencia al esquema de reacción 3, etapa 3, se trata gota a gota una disolución de un compuesto de fórmula 305 y una base, tal como trietilamina en un disolvente inerte tal como THF con aproximadamente un equivalente de un cloruro de ácido de fórmula RCOCl y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante aproximadamente 15 min. El producto, un compuesto de fórmula 307, se aísla y opcionalmente se purifica.

En algunas formas de realización, las entidades químicas descritas en la presente memoria se administran como una formulación o composición farmacéutica. Por consiguiente, la invención proporciona formulaciones farmacéuticas que comprenden por lo menos una entidad química seleccionada de entre compuestos de fórmula 1 y profármacos, complejos no covalentes, quelatos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos, junto con por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable elegido de portadores, adyuvantes y excipientes.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables deben presentar una pureza suficientemente alta y una toxicidad suficientemente baja para hacerlos adecuados para su administración al animal que está tratándose. El vehículo puede ser inerte o puede presentar beneficios farmacéuticos. La cantidad de vehículo empleada junto con la entidad química es suficiente para proporcionar una cantidad práctica de material para su administración por dosis unitaria de la entidad química.

Portadores farmacéuticamente aceptables a modo de ejemplo o componentes de los mismos son azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y metilcelulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; lubricantes sólidos, tales como ácido esteárico y estearato de magnesio; sulfato de calcio; aceites sintéticos; aceites vegetales, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva y aceite de maíz; polioles tales como propilenglicol, glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ácido algínico; disoluciones de tampón fosfato; emulsionantes, tales como TWEEN; agentes humectantes, tales como laurilsulfato de sodio; agentes colorantes; agentes aromatizantes; agentes de preparación de comprimidos; estabilizantes; antioxidantes; conservantes; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; y disoluciones de tampón fosfato.

Pueden incluirse agentes activos opcionales en una composición farmacéutica, que no interfieren sustancialmente con la actividad de la entidad química de la presente invención.

Se mezclan concentraciones eficaces de por lo menos una entidad química seleccionada de entre compuestos de fórmula 1 y profármacos, complejos no covalentes, quelatos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos, con un vehículo farmacéutico aceptable adecuado. En casos en los que la entidad química presenta una solubilidad insuficiente, pueden utilizarse procedimientos para solubilizar compuestos. Tales procedimientos los conocen los expertos en la materia e comprenden de manera no limitativa la utilización de codisolventes, tales como dimetilsulfóxido (DMSO), la utilización de tensioactivos, tales como TWEEN, o la disolución en bicarbonato de sodio acuoso.

Tras el mezclado o la adición de la entidad química descrita en la presente memoria, la mezcla resultante puede ser una disolución, suspensión, emulsión o similar. La forma de la mezcla resultante depende de varios factores, incluyendo el modo de administración previsto y la solubilidad de la entidad química en el vehículo elegido. La concentración eficaz para mejorar los síntomas de la enfermedad tratada puede determinarse empíricamente.

Las entidades químicas descritas en la presente memoria pueden administrarse por vía oral, por vía tópica, por vía parenteral, por vía intravenosa, mediante inyección intramuscular, mediante inhalación o pulverizador, por vía sublingual, por vía transdérmica, mediante administración bucal, por vía rectal, como una disolución oftálmica o mediante otros medios, en formulaciones unitarias de dosificación.

Las formulaciones de dosificación adecuadas para la utilización oral incluyen, por ejemplo, comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Pueden prepararse composiciones destinadas a la utilización oral según cualquier procedimiento conocido en la materia para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes, tales como agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar preparaciones agradables y farmacéuticamente elegantes. En algunas formas de realización, las formulaciones orales contienen de desde el 0,1 hasta el 99% de por lo menos una entidad química descrita en la presente memoria. En algunas formas de realización, las formulaciones orales contienen por lo menos un 5% (% en peso) de por lo menos una entidad química descrita en la presente memoria. Algunas formas de realización contienen de desde el 25% hasta el 50% o desde el 5% hasta 75 % de por lo menos una entidad química descrita en la presente memoria.

Las composiciones administradas por vía oral incluyen también disoluciones líquidas, emulsiones, suspensiones, polvos, gránulos, elixires, tinturas, jarabes y similares. Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de tales composiciones se conocen bien en la materia. Las formulaciones orales pueden
5 contener conservantes, agentes aromatizantes, agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina, agentes de enmascaramiento del sabor y agentes colorantes.

Los componentes típicos de portadores para jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones incluyen etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, sacarosa líquida, sorbitol y agua. Pueden formularse jarabes y elixires con agentes
10 edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones pueden contener también un demulcente.

Pueden incorporarse entidades químicas descritas en la presente memoria en preparaciones líquidas orales tales como elixires, jarabes, emulsiones, disoluciones o suspensiones acuosas u oleosas, por ejemplo. Además, pueden
15 presentarse formulaciones que contienen estas entidades químicas como un producto seco para su constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su utilización. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa, glucosa/azúcar, jarabe, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio y grasas comestibles hidrogenadas), agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitano o goma arábiga), vehículos
20 no acuosos, que pueden incluir aceites comestibles (por ejemplo, aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres silílicos, propilenglicol y alcohol etílico), y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo y ácido sórbico).

Para una suspensión, los agentes de suspensión típicos incluyen metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, AVICEL
25 RC-591, tragacanto y alginato de sodio; los agentes humectantes típicos incluyen lecitina y polisorbato 80; y los conservantes típicos incluyen metilparabeno y benzoato de sodio.

Las suspensiones acuosas contienen el/los material(es) activo(s) en mezcla con excipientes adecuados para la
30 fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidropropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga; agentes humectantes o de dispersión; fosfátidos que se producen de manera natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena
35 larga, por ejemplo heptadecaetilenoicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como sustituto de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo sustituto de polietilensorbitano. Las suspensiones acuosas pueden contener también uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo.

Pueden formularse suspensiones oleosas suspendiendo los principios activos en un aceite vegetal, por ejemplo
40 aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes, tales como los expuestos anteriormente, y agentes aromatizantes para proporcionar preparaciones orales agradables. Estas composiciones pueden conservarse
45 mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar también en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral,
50 por ejemplo parafina líquida o mezclas de estos. Agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas que se producen de manera natural, por ejemplo goma arábiga o goma tragacanto, fosfátidos que se producen de manera natural, por ejemplo soja, lecitina y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitano, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietilensorbitano.

Polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de
55 agua proporcionan el principio activo en mezcla con un agente humectante o de dispersión, agente de suspensión y uno o más conservantes. Se muestran a modo de ejemplo, agentes de suspensión y agentes humectantes o de dispersión adecuados mediante los ya mencionados anteriormente.

Los comprimidos comprenden normalmente adyuvantes farmacéuticamente aceptables convencionales como
60 diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, manitol, lactosa y celulosa; aglutinantes tales como almidón, gelatina y sacarosa; disgregantes tales como almidón, ácido algínico y croscarmelosa; lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Pueden utilizarse deslizantes tales como dióxido de silicio para mejorar las características de flujo de la mezcla de polvo. Pueden añadirse agentes colorante, tales como los
65 colorantes FD&C, para mejorar el aspecto. Agentes edulcorantes y aromatizantes, tales como aspartamo, sacarina, mentol, menta y aromas de frutas, pueden ser adyuvantes útiles para comprimidos masticables. Las cápsulas

(incluyendo formulaciones de liberación sostenida y de liberación en el tiempo) comprenden normalmente uno o más diluyentes sólidos dados a conocer anteriormente. La selección de componentes portadores depende a menudo de consideraciones secundarias tales como sabor, coste y estabilidad en almacenamiento.

5 Tales composiciones pueden recubrirse también mediante procedimientos convencionales, normalmente con recubrimientos dependientes del tiempo o del pH, de manera que la entidad química se libera en el tubo digestivo en las proximidades de la aplicación tópica deseada, o a diversos tiempos para extender la acción deseada. Tales formas farmacéuticas incluyen normalmente, pero no se limitan a, uno o más de acetato-ftalato de celulosa, acetato-ftalato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, recubrimientos de Eudragit, ceras y laca.

10 También pueden presentarse formulaciones para la utilización oral como cápsulas de gelatina duras en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blandas en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio de aceite, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

15 Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según la técnica conocida utilizando los agentes de suspensión y agentes humectantes o de dispersión adecuados que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una suspensión o disolución inyectable estéril en un vehículo parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos aceptables que pueden emplearse están agua, disolución de Ringer y disolución de cloruro de sodio isotónica. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos, estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo insípido incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, ácidos grasos tales como ácido oleico pueden ser útiles en la preparación de inyectables.

20 Las entidades químicas descritas en la presente memoria pueden administrarse por vía parenteral en un medio estéril. La administración parenteral incluye inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, intramuscular, intratecal o técnicas de infusión. Las entidades químicas descritas en la presente memoria, dependiendo del vehículo y la concentración utilizada, pueden o bien suspenderse o bien disolverse en el vehículo. Ventajosamente, pueden disolverse adyuvantes tales como anestésicos locales, conservantes y agentes tamponantes en el vehículo. En muchas composiciones para administración parenteral, el portador comprende por lo menos el 90% en peso de la composición total. En algunas formas de realización, el portador para administración parenteral se selecciona de entre propilenglicol, oleato de etilo, pirrolidona, etanol y aceite de sésamo.

25 Las entidades químicas descritas en la presente memoria pueden administrarse también en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas normales pero líquido a la temperatura rectal y por tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles.

30 Las entidades químicas descritas en la presente memoria pueden formularse para aplicación local o tópica, tal como para aplicación tópica a la piel y las membranas mucosas, tal como en el ojo, en forma de geles, cremas y lociones y para aplicación al ojo. Las composiciones tópicas pueden estar en cualquier forma incluyendo, por ejemplo, disoluciones, cremas, pomadas, geles, lociones, leches, limpiadores, cremas hidratantes, pulverizadores, parches cutáneos y similares.

35 Tales disoluciones pueden formularse como disoluciones isotónicas al 0,01% - 10%, pH 5-7, con sales apropiadas. Las entidades químicas descritas en la presente memoria pueden formularse también para administración transdérmica como un parche transdérmico.

40 Pueden mezclarse composiciones tópicas que comprenden por lo menos una entidad química descrita en la presente memoria con una variedad de materiales portadores bien conocidos en la materia, tales como, por ejemplo, agua, alcoholes, gel de aloe vera, alantoína, glicerina, aceites de vitamina A y E, aceite mineral, propilenglicol, propionato de miristilo PPG-2 y similares.

45 Otros materiales adecuados para su utilización en portadores tópicos incluyen, por ejemplo, emolientes, disolventes, humectantes, espesantes y polvos. Ejemplos de cada uno de estos tipos de materiales, que puede utilizarse individualmente o como mezclas de uno o más materiales, son los siguientes:

50 Los emolientes representativos incluyen alcohol estearílico, monorricinooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, propano-1,2-diol, butano-1,3-diol, aceite de visón, alcohol cetílico, isoestearato de iso-propilo, ácido esteárico, palmitato de iso-butilo, estearato de isocetilo, alcohol oleílico, laurato de isopropilo, laurato de hexilo, oleato de decilo, octadecan-2-ol, alcohol isocetílico, palmitato de cetilo, dimetilpolisiloxano, sebacato de di-n-butilo, miristato de iso-propilo, palmitato de iso-propilo, estearato de iso-propilo, estearato de butilo, polietilenglicol, trietilenglicol, lanolina, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de maní, aceite de ricino, alcoholes de lanolina acetilados, petróleo, aceite mineral, miristato de butilo, ácido isoesteárico, ácido palmítico, linoleato de isopropilo, lactato de Laurilo, lactato de miristilo, oleato de decilo y miristato de miristilo; propelentes, tales como propano,

5 butano, iso-butano, dimetil éter, dióxido de carbono y óxido nitroso; disolventes, tales como alcohol etílico, cloruro de metileno, iso-propanol, aceite de ricino, monoetil éter de etilenglicol, monobutil éter de dietilenglicol, monoetil éter de dietilenglicol, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, tetrahidrofurano; humectantes, tales como glicerina, sorbitol, 2-pirrolidona-5-carboxilato de sodio, colágeno soluble, ftalato de dibutilo y gelatina; y polvos, tales como caliza, talco, tierra de Fuller, caolín, almidón, gomas, dióxido de silicio coloidal, poliacrilato de sodio, esmectitas de tetraalquilamonio, esmectitas de trialquilarilamonio, silicato de aluminio y magnesio químicamente modificado, arcilla montmorillonita modificada de manera orgánica, silicato de aluminio hidratado, sílice pirogénica, polímero de carboxivinilo, carboximetil celulosa sódica y monoestearato de etilenglicol.

10 Las entidades químicas descritas en la presente memoria pueden administrarse también por vía tópica en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina y fosfatidilcolinas.

15 Otras composiciones útiles para lograr la administración sistémica de la entidad química incluyen formas farmacéuticas sublinguales, bucales y nasales. Tales composiciones comprenden normalmente una o más sustancias de carga solubles tales como sacarosa, sorbitol y manitol, y aglutinantes tales como goma arábiga, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. También pueden incluirse agentes deslizantes, lubricantes, edulcorantes, colorantes, antioxidantes y aromatizantes dados a conocer anteriormente.

20 Pueden proporcionarse normalmente composiciones para inhalación en forma de una disolución, suspensión o emulsión que pueden administrarse como un polvo seco o en forma de un aerosol utilizando un propelente convencional (por ejemplo, diclorodifluorometano o triclorofluorometano).

25 Las composiciones de la presente invención pueden comprender también opcionalmente un potenciador de la actividad. El potenciador de la actividad puede elegirse de una amplia variedad de moléculas que funcionan de diferentes formas para potenciar o ser independientes de los efectos terapéuticos de las entidades químicas descritas en la presente memoria. Las clases particulares de potenciadores de la actividad incluyen potenciadores de la penetración en la piel y potenciadores de la absorción.

30 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener también agentes activos adicionales que pueden elegirse de una amplia variedad de moléculas, que pueden funcionar de diferentes formas para potenciar los efectos terapéuticos de por lo menos una entidad química descrita en la presente memoria. Estos otros agentes activos opcionales se emplean normalmente en las composiciones de la invención a un nivel que oscila desde el 0,01% hasta el 15%. Algunas formas de realización contienen desde el 0,1% hasta el 10% en peso de la composición. Otras formas de realización contienen desde el 0,5% hasta el 5% en peso de la composición.

35 La invención incluye formulaciones farmacéuticas envasadas. Tales formulaciones envasadas incluyen una composición farmacéutica que comprende por lo menos una entidad química seleccionada de entre compuestos de fórmula 1 y profármacos, complejos no covalentes, quelatos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos, e instrucciones para utilizar la composición para tratar a un mamífero (normalmente un paciente humano). En algunas formas de realización, las instrucciones son para utilizar la composición farmacéutica tratar a un paciente que padece una enfermedad sensible a la inhibición de la actividad Btk y/o la inhibición de la actividad de células B. La invención puede incluir proporcionar información de prescripción; por ejemplo a un paciente o profesional sanitario, o como un marcador en una formulación farmacéutica envasada. La información de prescripción puede incluir por ejemplo información sobre reacciones adversas y contraindicaciones, eficacia, dosificación y administración referente a la formulación farmacéutica.

40 En todo lo anterior, las entidades químicas pueden administrarse solas, como mezclas o en combinación con otros agentes activos.

45 Por consiguiente, la invención incluye un método de tratamiento de un paciente, por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano, que presenta una enfermedad sensible a la inhibición de la actividad Btk, que comprende administrar al paciente que presenta tal enfermedad, una cantidad eficaz de por lo menos una entidad química seleccionada de entre compuestos de fórmula 1 y profármacos, complejos no covalentes, quelatos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos.

50 Hasta el punto en el que Btk está implicada en la enfermedad, el alivio de la enfermedad, los síntomas de la enfermedad, el tratamiento preventivo y profiláctico Están dentro del alcance de esta invención. En algunas formas de realización, las entidades químicas descritas en la presente memoria pueden inhibir también otras cinasas, de manera que el alivio de la enfermedad, los síntomas de la enfermedad, el tratamiento preventivo y profiláctico de estados asociados con estas cinasas están también dentro del alcance de esta invención.

55 Los métodos de tratamiento incluyen también inhibir la actividad Btk y/o inhibir la actividad de células B, inhibiendo la hidrólisis o unión de ATP mediante Btk o mediante algún otro mecanismo, *in vivo*, en un paciente que padece una enfermedad sensible a la inhibición de la actividad Btk, administrando una concentración eficaz de por lo menos una

entidad química seleccionada de entre compuestos de fórmula 1 y profármacos, complejos no covalentes, quelatos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos. Un ejemplo de una concentración eficaz sería la concentración suficiente para inhibir la actividad Btk *in vitro*. Puede determinarse experimentalmente una concentración eficaz, por ejemplo sometiendo a ensayo la concentración en sangre de la entidad química o, teóricamente, calculando la biodisponibilidad.

En algunas formas de realización, el estado sensible a la inhibición de la actividad Btk y/o actividad de células B es cáncer, un trastorno alérgico y/o una enfermedad inflamatoria y/o autoinmunitaria, y/o una reacción inflamatoria aguda.

La invención incluye un método de tratamiento de un paciente que presenta cáncer, un trastorno alérgico y/o una enfermedad inflamatoria y/o autoinmunitaria, y/o una reacción inflamatoria aguda, administrando una cantidad eficaz de por lo menos una entidad química seleccionada de entre compuestos de fórmula 1 y profármacos, complejos no covalentes, quelatos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos.

En algunas formas de realización, los estados y las enfermedades que pueden verse afectadas utilizando las entidades químicas descritas en la presente memoria comprenden de manera no limitativa:

trastornos alérgicos, incluyendo pero sin limitarse a eczema, rinitis alérgica o coriza, fiebre del heno, asma bronquial, urticaria (ronchas) y alergia a alimentos, y otros estados atópicos;

enfermedades inflamatorias y/o autoinmunitarias, incluyendo pero sin limitarse a psoriasis, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Sjogren, rechazo de injerto de tejido y rechazo hiperagudo de órganos transplantados, asma, lupus eritematoso sistémico (glomerulonefritis asociada), dermatomiositis, esclerosis múltiple, esclerodermia, vasculitis (asociada a ANCA y otras vasculitis), estados trombocitopénicos y hemolíticos autoinmunitarios, síndrome de Goodpasture (y hemorragia pulmonar y glomerulonefritis asociada), aterosclerosis, artritis reumatoide, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) crónica, enfermedad de Addison, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, diabetes mellitus (tipo 1), choque séptico, miastenia grave, colitis ulcerosa, anemia aplásica, enfermedad celiaca, granulomatosis de Wegener y otras enfermedades en las que las células y los anticuerpos surgen de y se dirigen contra los propios tejidos del individuo;

reacciones inflamatorias agudas, incluyendo pero sin limitarse a quemaduras solares cutáneas, enfermedad pélvica inflamatoria, enfermedad inflamatoria del intestino, uretritis, uveítis, sinusitis, neumonía, encefalitis, meningitis, miocarditis, nefritis, osteomielitis, miositis, hepatitis, gastritis, enteritis, dermatitis, gingivitis, apendicitis, pancreatitis y colocistitis, y

cáncer, incluyendo pero sin limitarse a tumores malignos hematológicos, tales como linfoma de células B y leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica y aguda, leucemia de células pilosas, enfermedad de Hodgkin, linfoma de no Hodgkin, mieloma múltiple y otras enfermedades que se caracterizan por cáncer de la sangre o el sistema linfático.

Btk es un inhibidor conocido de la apoptosis en linfomas de células B. La apoptosis defectuosa contribuye a la patogénesis y resistencia farmacológica de linfomas y leucemias humanas. Por tanto, se proporciona además un procedimiento de promoción o inducción de la apoptosis en células que expresan Btk que comprende poner en contacto la célula con por lo menos una entidad química seleccionada de entre compuestos de fórmula 1, profármacos, complejos no covalentes, quelatos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos.

La invención proporciona métodos de tratamiento en los que por lo menos una entidad química seleccionada de entre compuestos de fórmula 1, profármacos, complejos no covalentes, quelatos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos, es el único agente activo administrado a un paciente y también incluye procedimientos de tratamiento en los que por lo menos una entidad química seleccionada de entre compuestos de fórmula 1 y profármacos, complejos no covalentes, quelatos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos, se administra a un paciente en combinación con uno o más agentes activos adicionales.

Por tanto, en una forma de realización la invención proporciona un método de tratamiento del cáncer, un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmunitaria y/o inflamatoria, y/o una reacción inflamatoria aguda, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de por lo menos una entidad química seleccionada de entre compuestos de fórmula 1 y profármacos, complejos no covalentes, quelatos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos, junto con un segundo agente activo, que puede ser útil para tratar un cáncer, un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmunitaria y/o inflamatoria, y/o una reacción inflamatoria aguda. Por ejemplo el segundo agente puede ser un agente antiinflamatorio. El tratamiento con el segundo agente activo puede ser antes de, concomitante con, o después del tratamiento con por lo menos una entidad química seleccionada de entre compuestos de fórmula 1 y profármacos, complejos no covalentes, quelatos,

5 solvatos, sales farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos. En determinadas formas de realización, por lo menos una entidad química seleccionada de entre compuestos de fórmula 1 y profármacos, complejos no covalentes, quelatos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos, se combina con otro agente activo en una única forma farmacéutica. Los agentes terapéuticos antitumorales adecuados que pueden utilizarse en combinación con por lo menos una entidad química descrita en la presente memoria comprenden de manera no limitativa agentes quimioterápicos, por ejemplo mitomicina C, carboplatino, taxol, cisplatino, paclitaxel, etopósido, doxorubicina o una combinación que comprende por lo menos uno de los agentes quimioterápicos anteriores. Los agentes antitumorales radioterápicos también pueden utilizarse solos o en combinación con agentes quimioterápicos.

10 Las entidades químicas descritas en la presente memoria pueden ser útiles como agentes de quimiosensibilización, y, por tanto, pueden ser útiles en combinación con otros fármacos quimioterápicos, en particular, fármacos que inducen apoptosis.

15 Se proporciona también en la presente memoria un procedimiento para aumentar la sensibilidad de las células cancerosas a la quimioterapia, que comprende administrar a un paciente que se somete a quimioterapia un agente quimioterápico junto con por lo menos una entidad química seleccionada de entre compuestos de fórmula 1 y profármacos, complejos no covalentes, quelatos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos, en una cantidad suficiente para aumentar la sensibilidad de las células cancerosas al agente quimioterápico.

20 Los ejemplos de otros fármacos quimioterápicos que pueden utilizarse en combinación con entidades químicas descritas en la presente memoria incluyen inhibidores de la topoisomerasa I (camptotesina o topotecan), inhibidores de la topoisomerasa II (por ejemplo daunomicina y etopósido), agentes de alquilación (por ejemplo ciclofosfamida, melfalán y BCNU), agentes dirigidos contra tubulina (por ejemplo taxol y vinblastina), y agentes biológicos (por ejemplo anticuerpos tales como anticuerpo anti-CD20, IDEC 8, inmunotoxinas y citocinas), inhibidores de la tirosina cinasa (por ejemplo, Gleevac), y similares.

25 Se incluyen en la presente memoria métodos de tratamiento en los que por lo menos una entidad química seleccionada de entre compuestos de fórmula 1 y profármacos, complejos no covalentes, quelatos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos, se administra en combinación con un agente antiinflamatorio. Los agentes antiinflamatorios incluyen pero no se limitan a AINE, inhibidores de la enzima ciclooxigenasa específicos de COX-2 y no específicos, compuestos de oro, corticosteroides, metotrexato, receptor del factor de necrosis tumoral (TNF), antagonistas de receptores, inmunosupresores y metotrexato.

30 Los ejemplos de AINE comprenden de manera no limitativa ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno y naproxeno sódico, diclofenaco, combinaciones de diclofenaco sódico y misoprostol, sulindaco, oxaprozina, diflunisal, piroxicam, indometacina, etodolac, fenoprofeno cálcico, cetoprofeno, nabumetona sódica, sulfasalazina, tolmetina sódica e hidroxicloroquina. Los ejemplos de AINE también incluyen inhibidores específicos de COX-2 (es decir, un compuesto que inhibe la COX-2 con una CI_{50} que es por lo menos 50 veces menor que la CI_{50} para la COX-1) tal como celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib, etoricoxib y/o rofecoxib.

35 En otra forma de realización, el agente antiinflamatorio es un salicilato. Los salicilatos incluyen pero no se limitan a ácido acetilsalicílico o aspirina, salicilato de sodio y salicilatos de magnesio y colina.

40 El agente antiinflamatorio también puede ser un corticosteroide. Por ejemplo, el corticosteroide puede seleccionarse de entre cortisona, dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, fosfato sódico de prednisolona y prednisona.

45 En otras formas de realización el agente terapéutico antiinflamatorio es un compuesto de oro tal como tiomalato sódico de oro o auranofina.

50 La invención también incluye formas de realización en las que el agente antiinflamatorio es un inhibidor metabólico tal como un inhibidor de la dihidrofolato reductasa, tal como metotrexato o un inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa, tal como leflunomida.

55 Otras formas de realización de la invención se refieren a combinaciones en las que por lo menos un compuesto antiinflamatorio es un anticuerpo monoclonal anti-C-5 (tal como eculizumab o pexelizumab), un antagonista del TNF, tal como entanercept, o infliximab, que es un anticuerpo monoclonal anti-TNF alfa.

60 Aún otras formas de realización de la invención se refieren a combinaciones en las que por lo menos un agente activo es un compuesto inmunosupresor tal como metotrexato, leflunomida, ciclosporina, tacrolimus, azatioprina o micofenolato de mofetilo.

65 Los niveles de dosificación en el intervalo de, por ejemplo, 0,1 mg a 140 mg por kilogramo de peso corporal por día puede ser útil en el tratamiento de los estados indicados anteriormente (de 0,5 mg a 7 g por paciente por día). La cantidad de principio activo que puede combinarse con el vehículo para producir una única forma farmacéutica

variará dependiendo del huésped tratado y el modo de administración particular. Las formas farmacéuticas unitarias adecuadas contendrán en general desde 1 mg hasta 500 mg de un principio activo.

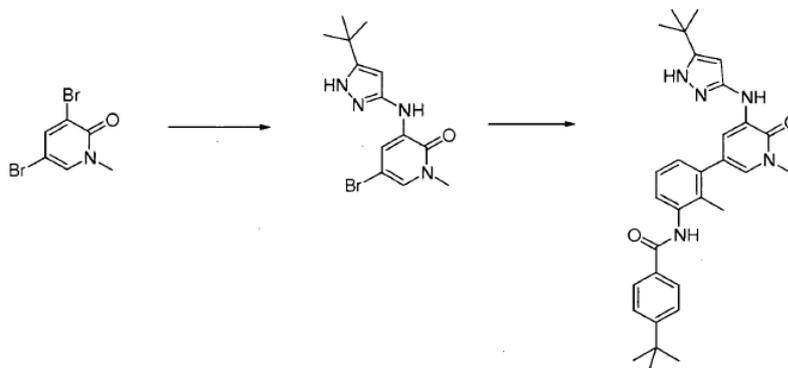
La frecuencia de dosificación también puede variar dependiendo del compuesto utilizado y la enfermedad particular tratada. En algunas formas de realización, por ejemplo, para el tratamiento de un trastorno alérgico y/o enfermedad autoinmunitaria y/o inflamatoria, se utiliza un régimen de dosificación de 4 veces al día o menos. En algunas formas de realización, se utiliza un régimen de dosificación de 1 ó 2 veces al día. Se apreciará, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración y la tasa de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular en el paciente que se somete a tratamiento.

Puede utilizarse una forma marcada de un compuesto de la invención como agente de diagnóstico para identificar y/u obtener memoria. Los compuestos de la invención pueden utilizarse adicionalmente para validar, optimizar y normalizar los bioensayos.

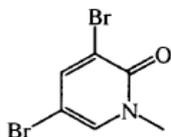
Por "marcado" en la presente memoria se entiende que el compuesto está marcado o bien directa o bien indirectamente con un marcador que proporciona una señal detectable, por ejemplo, radioisótopo, etiqueta fluorescente, enzima, anticuerpos, partículas tales como partículas magnéticas, etiqueta quimioluminiscente o moléculas de unión específica, etc. Las moléculas de unión específica incluyen pares, tales como biotina y estreptavidina, digoxina y antidigoxina etc. Para los elementos de unión específica, el elemento complementario normalmente estará marcado con una molécula que proporciona la detección, según métodos conocidos, tal como se explicó de manera resumida anteriormente. La marca puede proporcionar directa o indirectamente una señal detectable.

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

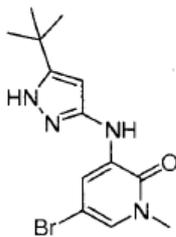
Ejemplo 1



3,5-Dibromo-1-metil-1H-piridin-2-ona

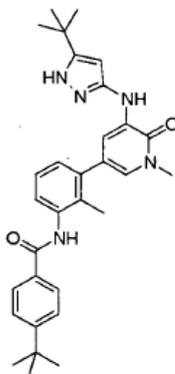


Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 l provisto de un agitador magnético con 3,5-dibromo-1H-piridin-2-ona (7,0 g, 27,7 mmoles), DMF anhidra (280 ml) y carbonato de potasio en polvo (-350 de malla, 8,4 g, 61,1 mmoles), y se agitó la suspensión durante 15 min. a temperatura ambiente. Tras este tiempo, se añadió yoduro de metilo (4,3 g, 30,5 mmoles) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 18 h más. Entonces se diluyó la mezcla de reacción con agua (200 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía ultrarrápida en sílice proporcionando un rendimiento de 84% (6,2 g) de 3,5-dibromo-1-metil-1H-piridin-2-ona como un sólido blanquecino; p.f. 87-88°C; EM (ESI+) m/z 266 (M+H).



5-Bromo-3-(5-tert-butyl-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1H-piridin-2-ona

5 A una disolución de 3,5-dibromo-1-metil-1H-piridin-2-ona (267 mg; 1,0 mmoles) en dioxano (10 ml) se le añadió 5-
 10 terc-butil-1H-pirazol-3-ilamina (167 mg; 1,2 mmoles), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (87 mg, 0,15 mmoles),
 tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (70 mg, 0,10 mmoles) y entonces se le añadió carbonato de cesio (977 mg, 3
 mmoles). Entonces se calentó el matraz a 120°C durante 6 h con un condensador de reflujo. Se enfrió la mezcla
 hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Se adsorbió la fase
 orgánica bruta sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂:MeOH 9:1)
 proporcionando 5-bromo-3-(5-tert-butil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1H-piridin-2-ona como un sólido blanco (250
 mg).

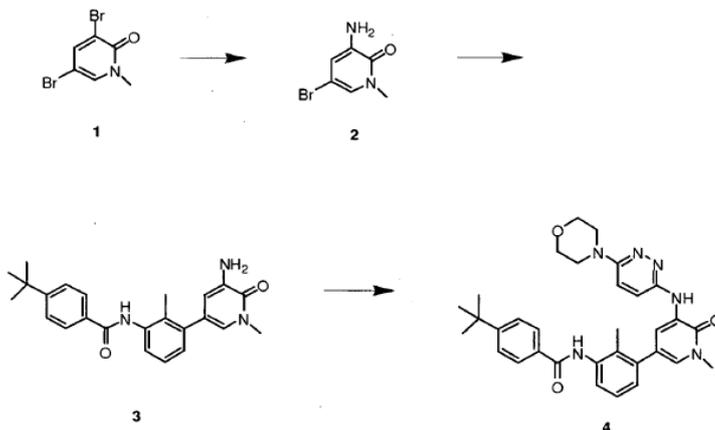


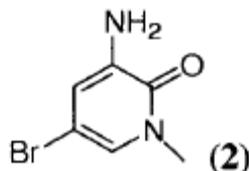
4-Terc-butil-N-{3-[5-(5-tert-butil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-metilfenil}-benzamida

15 Se calentó una mezcla de 5-bromo-3-(5-tert-butil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-1H-piridin-2-ona (125 mg; 0,38
 mmoles), 4-tert-butil-N-[2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-benzamida (180 mg; 0,46
 mmoles), tetrakis-(trifenilfosfino)paladio (24 mg; 0,02 mmoles), carbonato de sodio (400 mg; 1,2 mmoles) y 1,2-
 20 dimetoxietano (4 ml) y agua (4 ml) en un reactor de microondas sellado durante 5 min. (135°C, 300 W). Se diluyó la
 mezcla con acetato de etilo, se adsorbió sobre gel de sílice y se sometió a cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂:MeOH
 9:1) dando 4-tert-butil-N-{3-[5-(5-tert-butil-1H-pirazol-3-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-metil-fenil}-
 benzamida como un sólido tostado (205 mg).

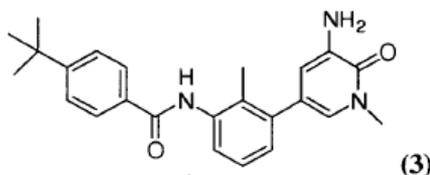
Ejemplo 2

25 **4-Terc-butil-N-(2-metil-3-(1-metil-5-(6-morfolinopiridazin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)benzamida (4)**



3-Amino-5-bromo-1-metil-1H-piridin-2-ona (2)

5 Se cargó un tubo sellado de 48 ml provisto de una barra de agitación magnética con imina de la benzofenona (0,43 g, 2,4 mmoles), 3,5-dibromo-1-metil-1H-piridin-2-ona (1) (0,51 g, 2,0 mmoles), Pd(OAc)₂ (0,025 g, 0,040 mmoles), rac-BINAP (0,082 g, 0,13 mmoles) y Cs₂CO₃ (0,92 g, 2,8 mmoles) en dioxano (15 ml). Después de desgasificar la mezcla durante 15 min., se calentó a 95°C durante 16 h. Entonces, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió en H₂O (10 ml). A esto se le añadió diclorometano y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3 x 10 ml), y se lavaron los extractos orgánicos combinados con H₂O (5 ml) y salmuera (5 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. Se disolvió el producto bruto en HCl 1 N/MeOH (3 ml) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Entonces, a la mezcla de reacción se le añadieron NaHCO₃ sat. (10 ml) y diclorometano (10 ml), y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano, y se lavaron las fases orgánicas combinadas con H₂O (5 ml) y salmuera (5 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. Se purificó la mezcla bruta mediante cromatografía en columna, gradiente de MeOH al 0-10% en diclorometano/éter (1/1), produciendo 0,22 g (54%) de 3-amino-5-bromo-1-metil-1H-piridin-2-ona (2) como un sólido.

N-[3-(5-Amino-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-metil-fenil]-4-terc-butil-benzamida (3)

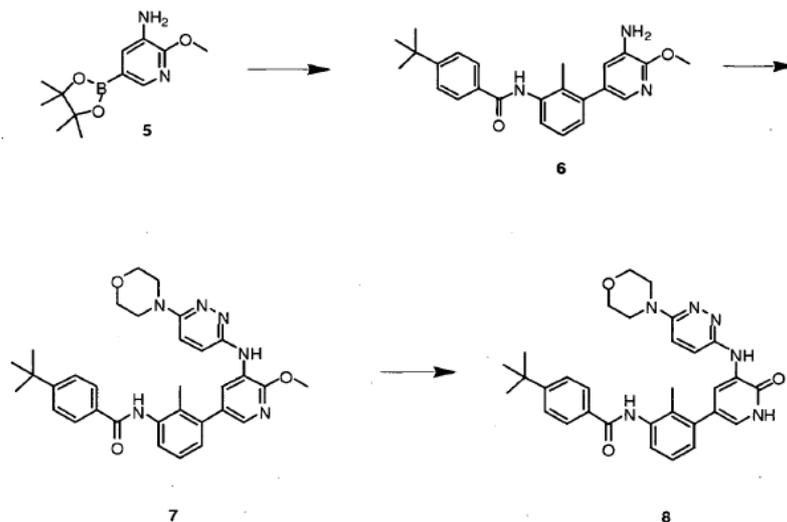
20 Se cargó un tubo sellado de 48 ml provisto de una barra de agitación magnética con 3-amino-5-bromo-1-metil-1H-piridin-2-ona (2) (0,10 g, 0,50 mmoles), 4-terc-butil-N-[2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-benzamida (0,24 g, 0,70 mmoles), y Pd(PPh₃)₄ (0,030 g, 0,025 mmoles) en DME (10 ml) y Na₂CO₃ 1 N (5 ml). Después de desgasificar la mezcla durante 15 min., se calentó a 95°C durante 16 h. Entonces, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió en H₂O (10 ml). A esto se le añadió diclorometano y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano, y se lavaron las fases orgánicas combinadas con H₂O (5 ml) y salmuera (5 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. Se purificó la mezcla bruta mediante cromatografía en columna, gradiente de MeOH al 0-10% en diclorometano/éter (1/1), produciendo 0,14 g (68%) de N-[3-(5-amino-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metil-fenil]-4-terc-butil-benzamida (3) como un sólido.

4-Terc-butil-N-(2-metil-3-(1-metil-5-(6-morfolinopiridazin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)benzamida (4)

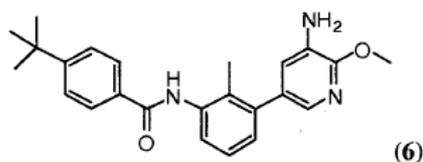
35 Se cargó un tubo sellado de 48 ml provisto de una barra de agitación magnética con N-[3-(5-amino-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-metil-fenil]-4-terc-butil-benzamida (3) (0,39 g, 1,0 mmoles), 4-(6-cloropiridazin-3-il)morfolina (0,30 g, 1,5 mmoles), Pd₂(dba)₃ (0,064 g, 0,070 mmoles), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0,058 g, 0,10 mmoles) y Cs₂CO₃ (652 g, 2,0 mmoles) en dioxano (10 ml). Después de desgasificar la mezcla durante 15 min., se calentó a 95°C durante 16 h. Entonces, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió en H₂O (10 ml). A esto se le añadió diclorometano (10 ml) y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3 x 10 ml), y se lavaron los extractos orgánicos combinados con H₂O (5 ml) y salmuera (5 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. Se purificó la mezcla bruta mediante cromatografía en columna, gradiente de MeOH al 0-33% en diclorometano, produciendo 0,210 g (38%) de 4-terc-butil-N-(2-metil-3-(1-metil-5-(6-morfolinopiridazin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)benzamida (4) como un sólido: CL-EM m/z 553,3365 (M⁺).

Ejemplo 3

4-Terc-butil-N-(2-metil-3-(5-(6-morfolinopiridazin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)benzamida (8)

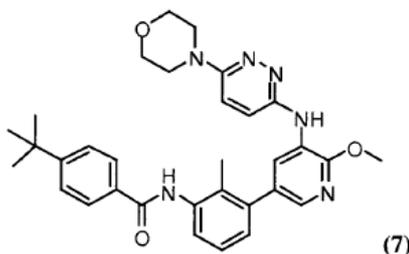


5 N-(3-(5-Amino-6-metoxipiridin-3-il)-2-metilfenil)-4-terc-butilbenzamida (6)



Se cargó un tubo sellado de 48 ml provisto de una barra de agitación magnética con 2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-amina (5) (1,0 g, 4,0 mmoles), N-(3-bromo-2-metilfenil)-4-terc-butilbenzamida (1,8 g, 5,0 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfino)paladio (0,20 g, 0,20 mmoles) en DME (10 ml) y carbonato de sodio 1 N (10 ml). Después de degasificar la mezcla durante 15 min., se calentó a 95°C durante 16 h. Entonces, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió en H₂O (10 ml). A esto se le añadió diclorometano (20 ml) y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3 x 10 ml), y se lavaron los extractos orgánicos combinados con H₂O (5 ml) y salmuera (5 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. Se purificó la mezcla bruta mediante cromatografía en columna, gradiente de MeOH al 0-10% en diclorometano, produciendo 1,0 g (64%) de N-(3-(5-amino-6-metoxipiridin-3-il)-2-metilfenil)-4-terc-butilbenzamida (6) como un sólido.

4-Terc-butil-N-(3-(6-metoxi-5-(6-morfolinopiridazin-3-ilamino)piridin-3-il)-2-metilfenil)benzamida (7)



Se cargó un tubo sellado de 48 ml provisto de una barra de agitación magnética con N-(3-(5-amino-6-metoxipiridin-3-il)-2-metilfenil)-4-terc-butilbenzamida (6) (0,39 g, 1,0 mmoles), 4-(6-cloropiridazin-3-il)morfolina (0,30 g, 1,5 mmoles), Pd₂(dba)₃ (0,083 g, 0,10 mmoles), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0,075 g, 0,13 mmoles) y Cs₂CO₃ (0,65 g, 2,0 mmoles) en dioxano (15 ml). Después de degasificar la mezcla durante 15 min., se calentó a 95°C durante 16 h. Entonces, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se vertió en H₂O (10 ml). A esto se le añadió diclorometano (20 ml) y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3 x 10 ml), y se lavaron los extractos orgánicos combinados con H₂O (5 ml) y salmuera (5 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. Se purificó la mezcla bruta mediante cromatografía en columna, gradiente de MeOH al 0-33% en diclorometano, produciendo 0,12 g (22%) de 4-terc-butil-N-(3-(6-metoxi-5-(6-morfolinopiridazin-3-ilamino)piridin-3-il)-2-metilfenil)benzamida (7) como un sólido.

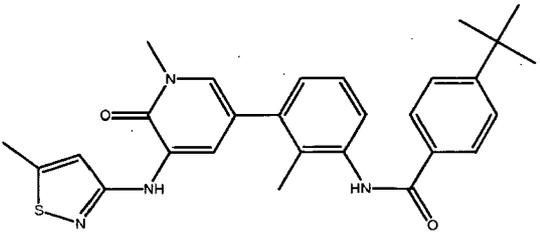
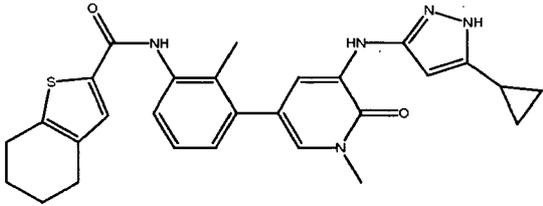
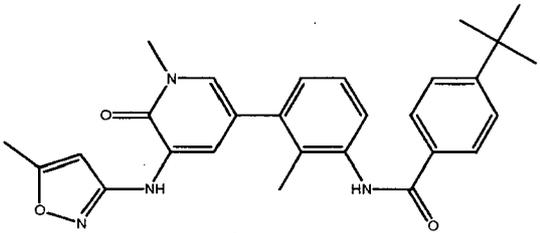
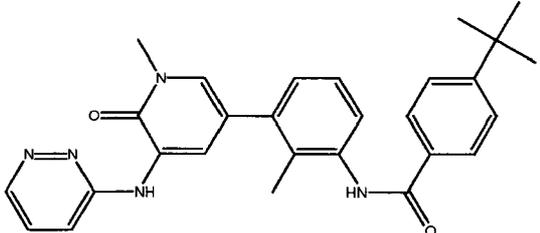
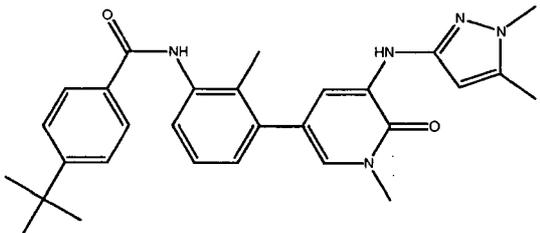
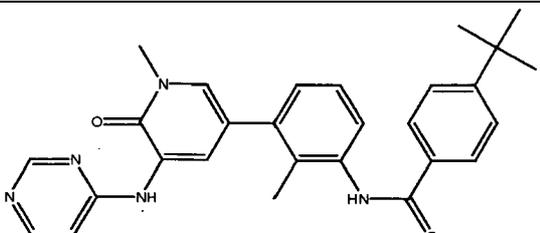
4-Terc-butil-N-(2-metil-3-(5-(6-morfolinopiridazin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)benzamida (8)

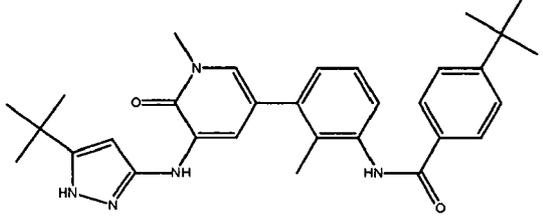
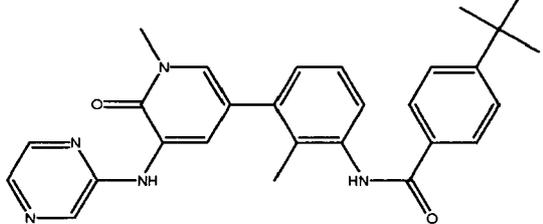
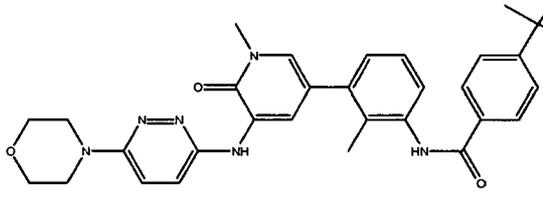
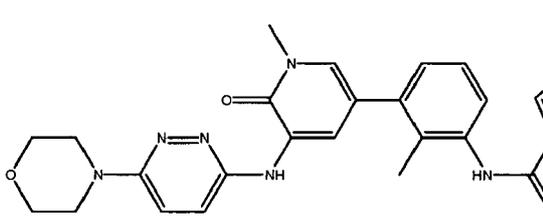
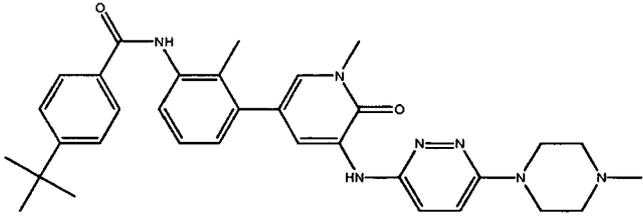
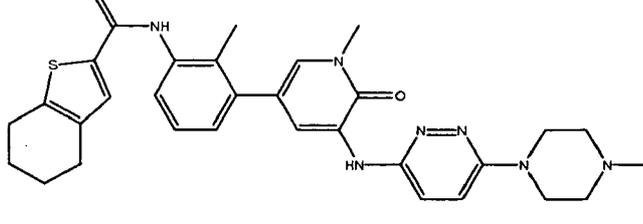
Se cargó un matraz de fondo redondo de 25 ml provisto de un agitador magnético con 4-terc-butil-N-(3-(6-metoxi-5-(6-morfolinopiridazin-3-ilamino)piridin-3-il)-2-metilfenil)benzamida (7) (0,10 g, 0,18 mmoles), dioxano (3 ml), H₂O (1 ml) y HCl conc. (0,3 ml). Después de someter a reflujo la mezcla de reacción durante 2 h, se basificó con NaOH 10 N (1 ml). Entonces se diluyó la mezcla con agua (5 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 5 ml), se lavó con H₂O (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a vacío. Se purificó la mezcla bruta mediante cromatografía en columna, gradiente de MeOH al 0-33% en diclorometano, produciendo 0,040 g (41%) de 4-terc-butil-N-(2-metil-3-(5-(6-morfolinopiridazin-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)benzamida (8) como un sólido: CL-EM m/z 552,2342 (M⁺).

Ejemplo 4

Se prepararon los compuestos siguientes utilizando procedimientos similares a los descritos en los ejemplos 1, 2 y 3.

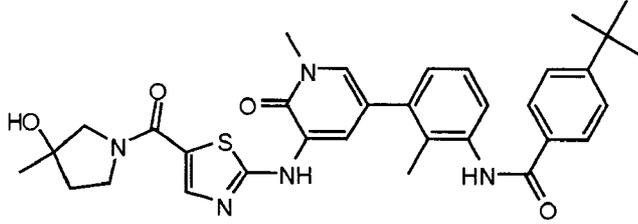
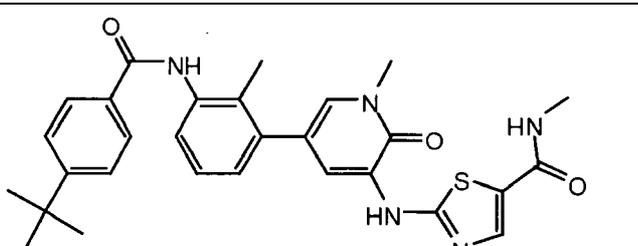
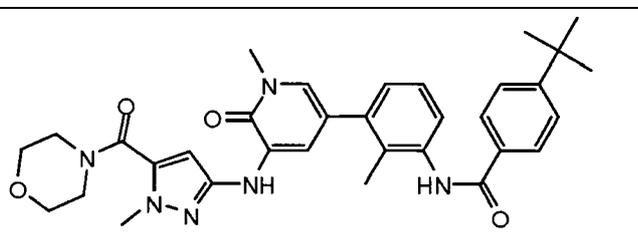
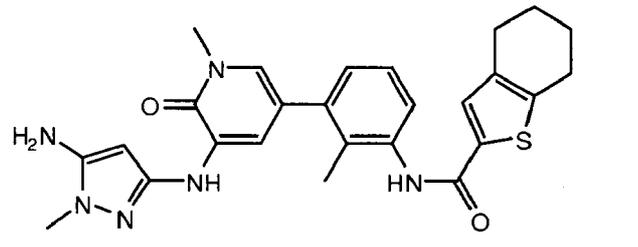
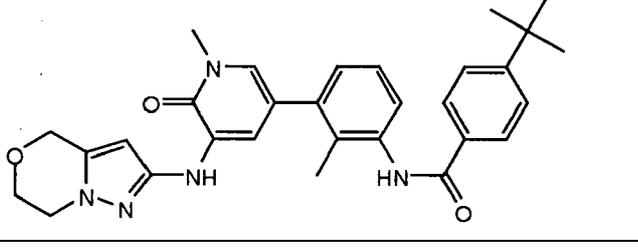
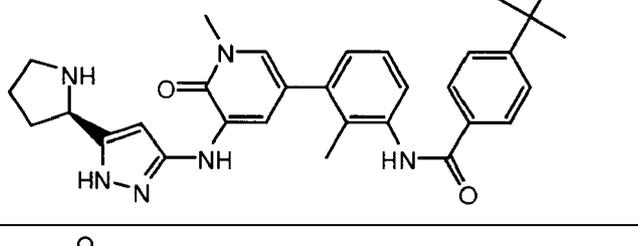
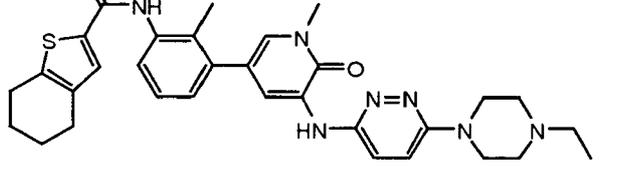
Estructura	PM	MH+ m/z
	472,9	473,15
	456,22	457,17
	486,21	487,15
	469,25	470,19
	495,26	496,21

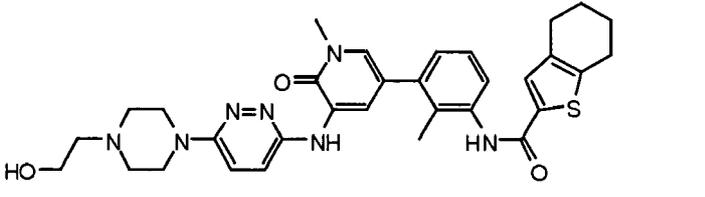
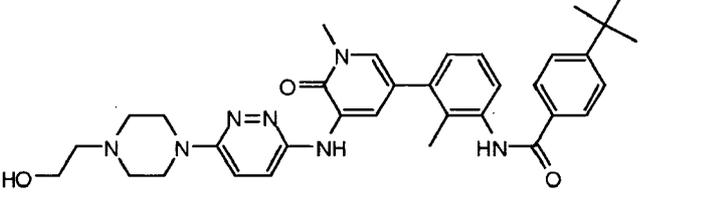
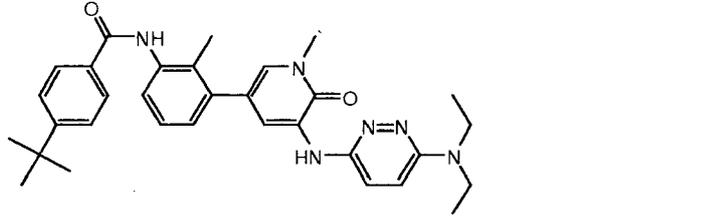
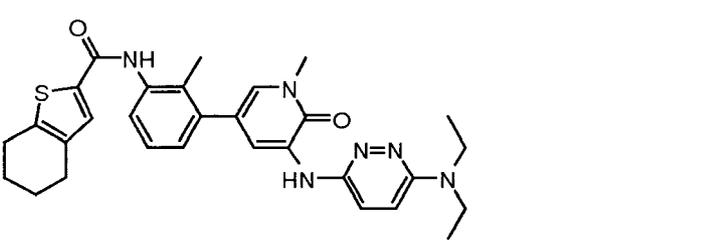
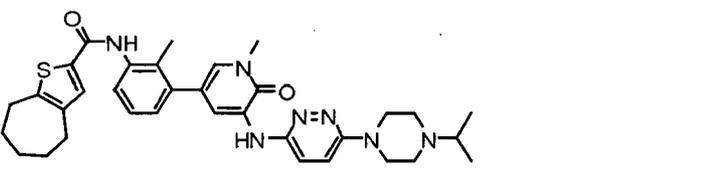
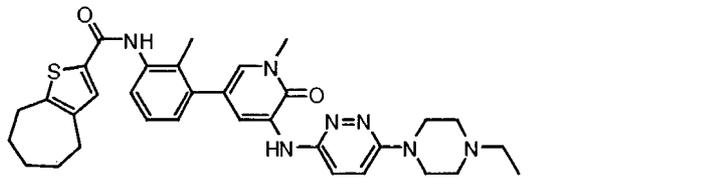
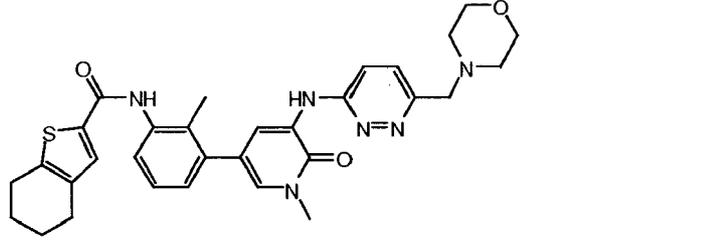
	486,21	487,18
	499,20	500,11
	470,23	471,20
	467,23	468,20
	483,26	484,26
	467,23	468,28

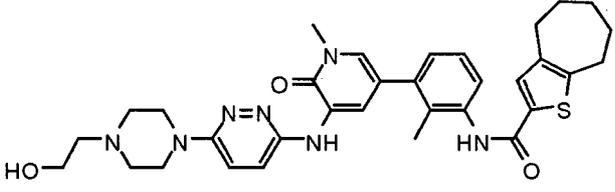
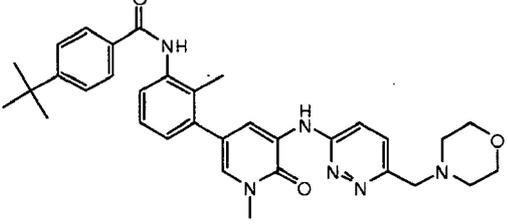
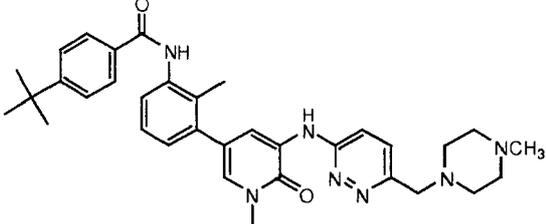
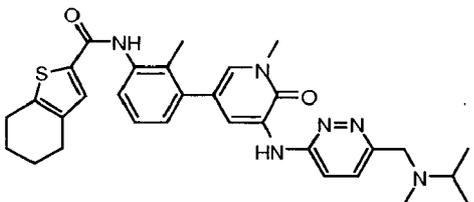
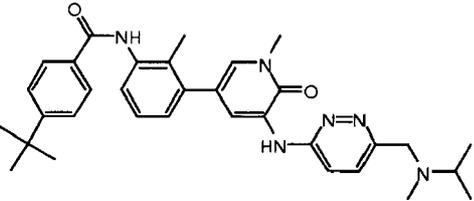
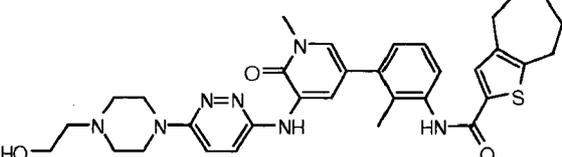
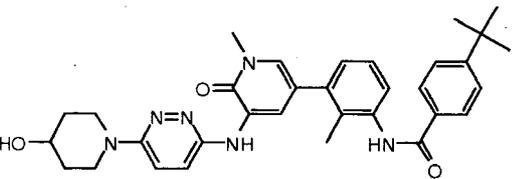
	511,29	512,11
	467,23	468,23
	552,3	553,4465
	556,2	557,3259
	565,3	566,438
	569,3	570,3961

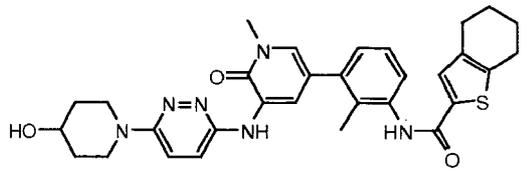
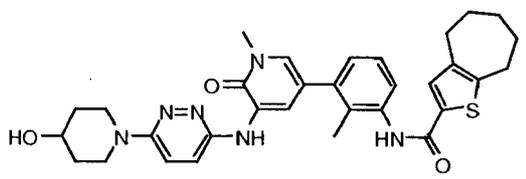
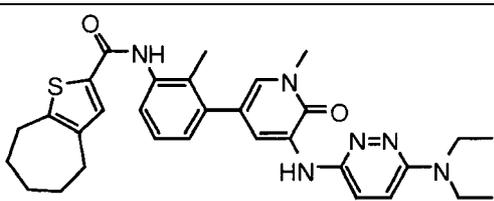
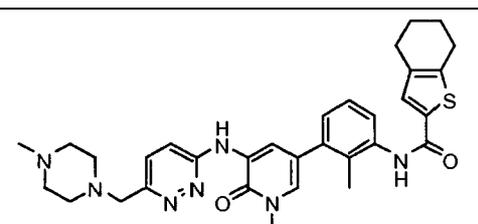
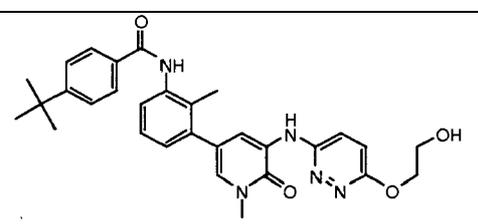
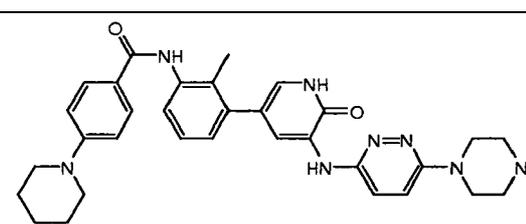
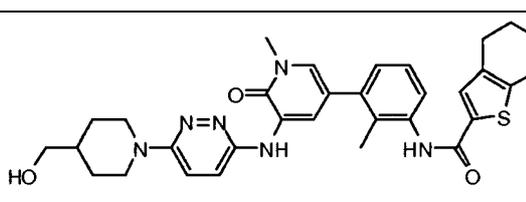
	510,3	511
	471,2	472,2588
	538,3	539,4
	551,3	552,2
	541,3	542,52
	603,2	603,44

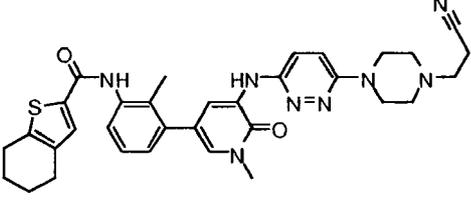
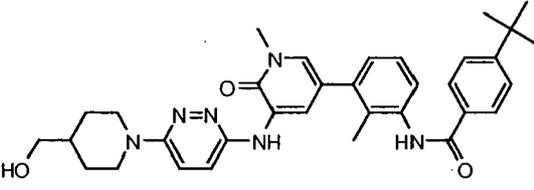
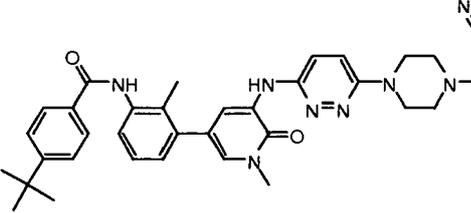
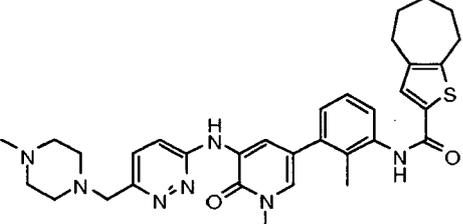
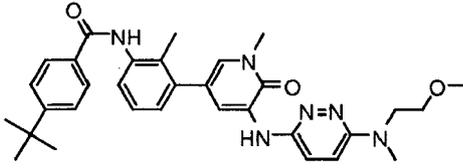
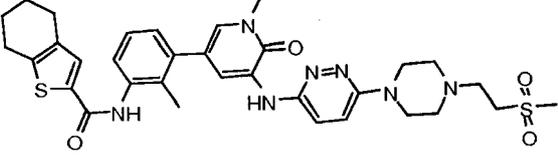
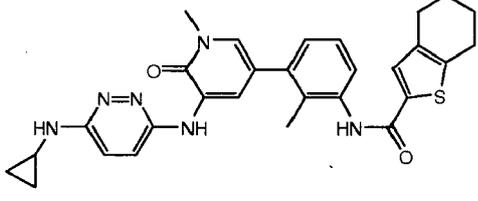
	599,3	600,28
	609,3	610,75
	627,3	628,52
	596,3	597,44
	593,3476	594,376
	579,3319	580,27
	597,2884	598,28

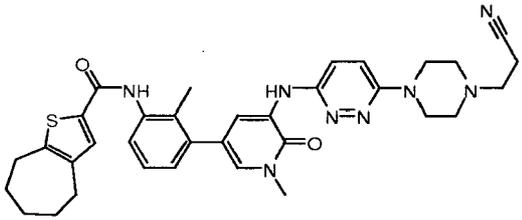
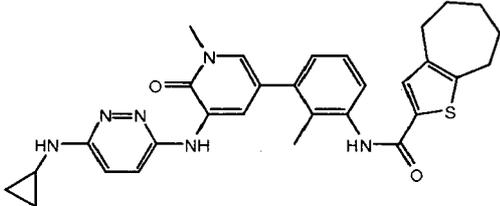
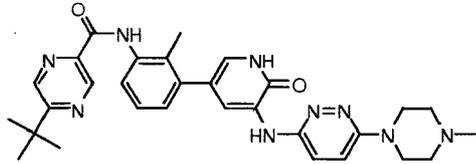
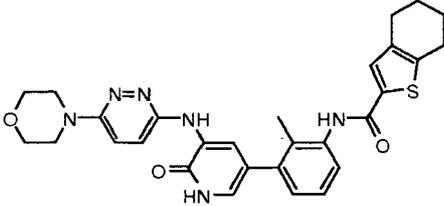
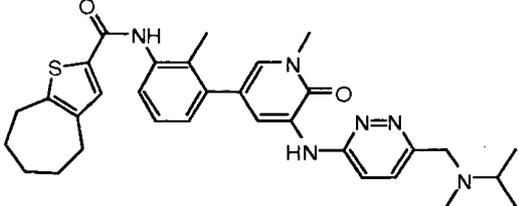
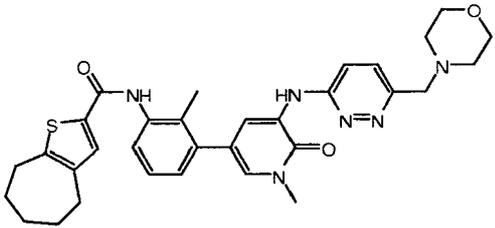
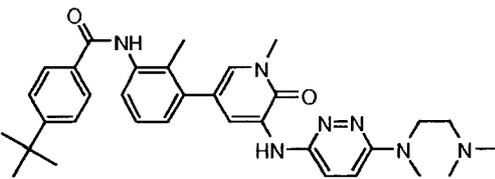
	599,26	600,5
	529,21	530,6
	582,30	583,4
	488,2	489,3
	511,26	512,3
	524,29	525,5
	583,27	584,2

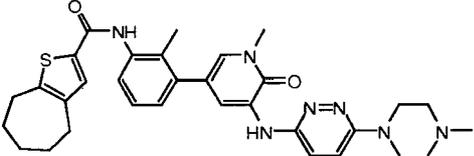
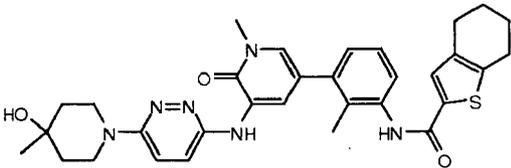
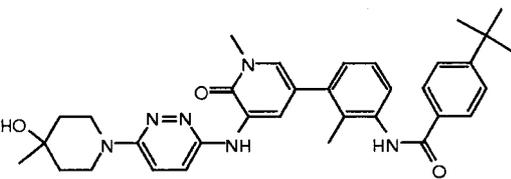
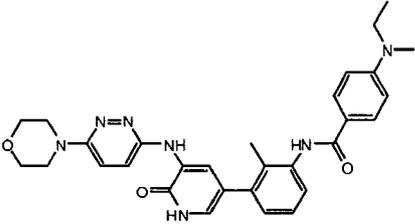
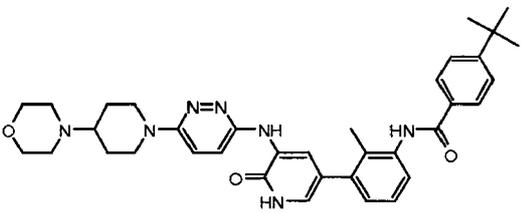
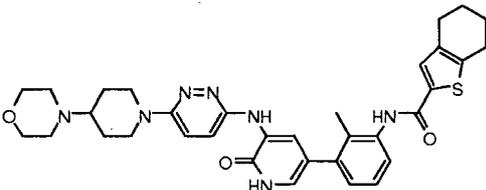
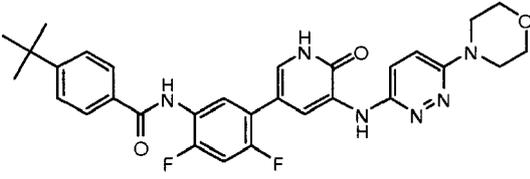
	599,27	600,1
	595,33	596,2
	538,31	539,1
	542,25	543,1
	611,3	612,2
	597,29	598,3
	570,24	571,13

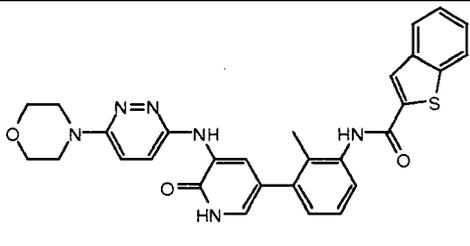
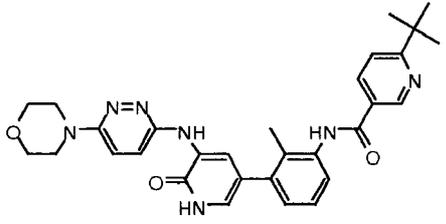
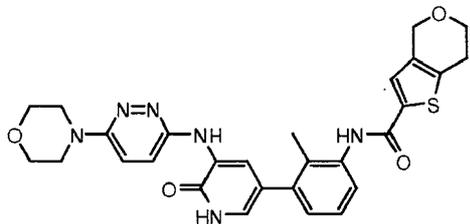
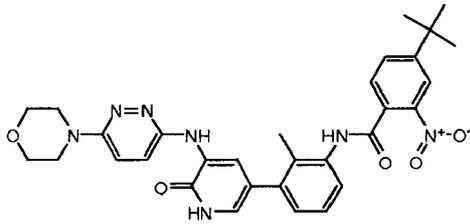
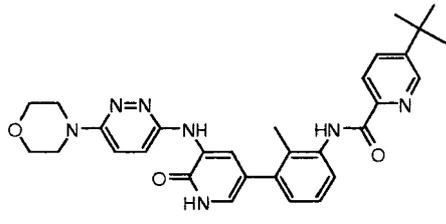
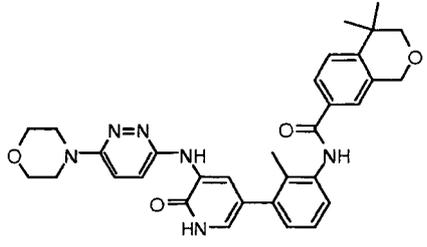
	531,19	532,08
	566,30	567,16
	579,33	580,2
	556,26	557,1
	552,32	553,2
	613,28	614,1
	566,3	567,1

	570,24	571,0
	584,26	585,0
	556,26	557,4
	583,27	584,2
	527,25	528,1
	578,31	580,0
	584,26	585,1

	608,27	609,1
	580,32	581,2
	604,33	605,2
	597,29	598,2
	554,30	555,2
	661,25	662,1
	526,22	527,2

	622,28	623,2
	540,23	541,2
	553,29	554,2
	542,21	543,1
	570,28	571,3
	584,26	585,2
	567,33	568,2

	585,29	586,2
	584,26	585,2
	580,32	581,2
	539,26	540,2
	621,34	622,2
	625,28	626,3
	560,23	561,1

	538,18	539,1
	539,26	540,2
	544,19	545,1
	583,25	584,2
	539,26	540,3
	566,26	567,0

Ejemplo 5**Ensayo de Btk bioquímico**

5

Un procedimiento generalizado para un ensayo de Btk cinasa bioquímico convencional que puede utilizarse para someter a prueba los compuestos dados a conocer en la presente solicitud es tal como se expone a continuación.

Se prepara una mezcla maestra sin enzima Btk que contiene tampón cinasa de señalización celular 1X (Tris-HCl 25 mM, pH 7,5, beta-glicerofosfato 5 mM, ditioneitol 2 mM, Na₃VO₄ 0,1 mM, MgCl₂ 10 mM), sustrato peptídico de PTK biotinilado 2 de Promega 0,5 μM y BSA al 0,01%. Se prepara una mezcla maestra con enzima Btk que contiene tampón cinasa de señalización celular 1X, sustrato peptídico de PTK biotinilado 2 0,5 μM, BSA al 0,01% y enzima Btk 100 ng/pocillo (0,06 mU/pocillo). Se prepara la enzima Btk tal como sigue: se subclonó Btk de tipo natural humana de longitud completa (número de registro NM-000061) con una cola de 6x His y V5 en C terminal en un vector pFastBac para preparar baculovirus que porta esta Btk etiquetada con epítipo. Se realiza la generación de baculovirus basándose en las instrucciones de Invitrogen detalladas en su protocolo publicado "Bac-to-Bac Baculovirus Expression Systems" (n.ºs de cat. 10359-016 y 10608-016). Se utiliza virus de 3^{er} pase para infectar células Sf9 para sobreexpresar la proteína Btk recombinante. Entonces se purifica la proteína Btk hasta la homogeneidad utilizando una columna de Ni-NTA. La pureza de la preparación de proteína final es mayor que el 95% basándose en la tinción con Sypro-Ruby sensible. Se prepara una disolución de ATP 200 μM en agua y se ajusta a pH 7,4 con NaOH 1 N. Se transfiere una cantidad de 1,25 μl de compuestos en DMSO al 5% a una placa de poliestireno Costar de ½ área de 96 pocillos. Se someten a prueba los compuestos individualmente y con una curva de respuesta a dosis de 11 puntos (la concentración de partida es de 10 μM; dilución 1:2). Se transfiere una cantidad de 18,75 μl de mezcla maestra sin enzima (como control negativo) y de mezcla maestra con enzima a pocillos apropiados en una placa de poliestireno Costar de ½ área de 96 pocillos. Se añaden 5 μl de ATP 200 μM a esa mezcla en la placa de poliestireno Costar de ½ área de 96 pocillos para una concentración de ATP final de 40 μM. Se permitió que la reacción incubara durante 1 hora a temperatura ambiente. Se detuvo la reacción con tampón de detección 1X de Perkin Elmer que contenía EDTA 30 mM, SA-APC 20 nM y PT66 Ab 1 nM. Se lee la placa utilizando fluorescencia con resolución temporal con un dispositivo Envision de Perkin Elmer utilizando un filtro de excitación de 330 nm, un filtro de emisión de 665 nm y un 2º filtro de emisión de 615 nm. Se calcularon a continuación los valores de CI₅₀.

Ejemplo 6

Ensayo de Btk en células Ramos

Otro procedimiento generalizado para un ensayo de Btk cinasa celular convencional que puede utilizarse para someter a prueba los compuestos dados a conocer en esta solicitud es tal como sigue.

Se incuban células Ramos a una densidad de 0,5x10⁷ células/ml en presencia de compuesto de prueba durante 1 h a 37°C. Entonces se estimulan las células incubando con F(ab)₂ anti-IgM humana 10 μg/ml durante 5 minutos a 37°C. Se sedimentan las células, se lisan y se realiza un ensayo de proteína en el lisado aclarado. Se someten cantidades de proteína iguales de cada muestra a SDS-PAGE e inmunotransferencia de tipo Western en cada caso con anticuerpo anti-fosfoBtk(Tyr223) (Cell Signaling Technology n.º 3531) para evaluar la autofosforilación de Btk o un anticuerpo anti-Btk (BD Transduction Labs n.º 611116) para controlar las cantidades totales de Btk en cada lisado.

Ejemplo 7

Ensayo de proliferación de células B

Un procedimiento generalizado para un ensayo de proliferación de células B celular convencional que puede utilizarse para someter a prueba los compuestos dados a conocer en esta solicitud es tal como sigue.

Se purifican las células B a partir de bazo de ratones Balb/c de 8-16 semanas de edad utilizando un kit de aislamiento de células B (Miltenyi Biotech, n.º de cat. 130-090-862). Se diluyen los compuestos de prueba en DMSO al 0,25% y se incuban con 2,5 x 10⁵ células B de bazo de ratón purificadas durante 30 min. antes de la adición de 10 μg/ml de un anticuerpo anti-IgM de ratón (Southern Biotechnology Associates n.º de cat. 1022-01) en un volumen final de 100 μl. Tras 24 h de incubación, se añade ³H-timidina 1 mCi y se incuban las placas 36 h más antes de la recogida utilizando el protocolo del fabricante para el sistema de ensayo de captación de SPA [³H]-timidina (Amersham Biosciences n.º RPNQ 0130). Se realiza el recuento mediante fluorescencia a base de perlas de SPA en un contador microbeta (Wallace Triplex 1450, Perkin Elmer).

Ejemplo 8

Ensayo de proliferación de las células T

Un procedimiento generalizado para un ensayo de proliferación de células T convencional que puede utilizarse para someter a prueba los compuestos dados a conocer en esta solicitud es tal como sigue.

Se purifican células T a partir de bazo de ratones Balb/c de 8-16 semanas de edad utilizando un kit de aislamiento de células pan-T (Miltenyi Biotech, n.º de cat. 130-090-861). Se diluyen los compuestos de prueba en DMSO 0,25% y se incuban con 2,5 x 10⁵ de células T de bazo de ratón purificadas en un volumen final de 100 μl en placas de fondo transparente plano cubiertas previamente durante 90 min. a 37°C con 10 μg/ml cada una de

anticuerpos anti-CD3 (BD n.º 553057) y anti-CD28 (BD n.º 553294). Tras 24 h de incubación, se añade ³H-timidina 1 µCi y se incuban las placas 36 h más antes de la recogida utilizando el protocolo del fabricante para el sistema de ensayo de captación de SPA [³H]-timidina (Amersham Biosciences n.º RPNQ 0130). Se realiza el recuento mediante fluorescencia a base de perlas de SPA en un contador microbeta (Wallace Triplex 1450, Perkin Elmer).

5

Ejemplo 9

Ensayo de inhibición CD86

10 Un procedimiento generalizado para un ensayo convencional para la inhibición de actividad de las células B que puede utilizarse para someter a prueba los compuestos dados a conocer en esta solicitud como se expone a continuación.

15 Se purifican esplenocitos de ratón totales a partir de bazo de ratones Balb/c de 8-16 semanas de edad mediante lisis de glóbulos rojos (BD Pharmingen n.º 555899). Se diluyen los compuestos de prueba en DMSO al 0,5% y se incuban con $1,25 \times 10^6$ esplenocitos en un volumen final de 200 µl en placas de fondo transparente plano (Falcon 353072) durante 60 min. a 37°C. Entonces se estimulan las células con la adición de IgM 15 µg/ml (Jackson ImmunoResearch 115-006-020) y se incuban durante 24 h a 37°C, CO₂ al 5%. Tras 24 h de incubación, se transfieren las células a placas de 96 pocillos de fondo transparente cónicas y se sedimentan mediante centrifugación a 1200 x g x 5 min. Se bloquean previamente las células mediante CD16/CD32 (BD Pharmingen n.º 553142), seguido por tinción triple con CD19-FTTC (BD Pharmingen n.º 553785), CD86-PE (BD Pharmingen n.º 553692) y 7AAD (BD Pharmingen n.º 51-68981E). Se clasifican las células en un dispositivo BD FACSCalibur y se selecciona la población CD19⁺/7AAD⁻. Se miden los niveles de expresión superficial de CD86 en la población seleccionada frente a la concentración de compuesto de prueba.

25

Ejemplo 10

Ensayo de supervivencia de células B de ALL

30 Se expone a continuación un procedimiento para un estudio de supervivencia de células B de ALL convencional utilizando una lectura mediante XTT para medir el número de células viables. Este ensayo puede utilizarse para someter a prueba los compuestos dados a conocer en esta solicitud para determinar su capacidad para inhibir la supervivencia de las células B de ALL en cultivo. Una línea de leucemia linfoblástica aguda de células B humana que puede utilizarse es la SUP-B 15, una línea de ALL de células pre-B humana disponible en la ATCC.

35

40 Se siembran en placa las células pre-B de ALL SUP-B 15 en múltiples placas de microtitulación de 96 pocillos en 100 µl de medio de Iscove + FBS al 20% a una concentración de 5×10^5 células/ml. Entonces se añaden los compuestos de prueba con una conc. final de DMSO al 0,4%. Se incuban las células a 37°C con CO₂ al 5% durante hasta 3 días. Tras 3 días se dividen las células 1:3 en placas de 96 pocillos nuevas que contenían el compuesto de prueba y se permitió que crecieran 3 días más. Tras cada periodo de 24 h, se añaden 50 µl de una disolución de XTT (Roche) a una de las placas de 96 pocillos duplicadas y se toman lecturas de absorbancia a las 2, 4 y 20 horas siguiendo las instrucciones del fabricante. Entonces se toma la lectura tomada con una DO para células tratadas sólo con DMSO dentro del intervalo lineal del ensayo (0,5-1,5) y se mide el porcentaje de células viables en los pocillos tratados con compuesto frente a las células tratadas sólo con DMSO.

45

Ejemplo 11

50 Se sometieron a prueba los compuestos dados a conocer en los ejemplos anteriores en el ensayo bioquímico de Btk descrito en la presente memoria (ejemplo 5) y algunos de esos compuestos mostraron un valor de CI₅₀ inferior a o igual a 1 micromolar. Algunos de esos compuestos mostraron un valor de CI₅₀ inferior a o igual a 100 nM. Algunos de esos compuestos mostraron un valor de CI₅₀ inferior a o igual a 10 nM.

55 Se sometieron a prueba algunos de los compuestos dados a conocer en los ejemplos anteriores en el ensayo de proliferación de células B (tal como se describió en el ejemplo 7) y mostraron un valor de CI₅₀ inferior a o igual a 10 micromolar. Algunos de esos compuestos mostraron un valor de CI₅₀ inferior a o igual a 1 micromolar. Algunos de esos compuestos mostraron un valor de CI₅₀ inferior a o igual a 500 nM en este ensayo.

60 Algunos de esos compuestos no inhibieron la proliferación de células T y presentaban valores de CI₅₀ superiores a o iguales a 5 micromolar cuando se sometió a ensayo en las condiciones descritas en la presente memoria (tal como se describió en el ejemplo 8).

Determinados compuestos dados a conocer en la presente memoria mostraron valores de CI₅₀ para la inhibición de la proliferación de células T que era por lo menos 3 veces, y en algunos casos 5 veces, o incluso 10 veces mayores que los valores de CI₅₀ de esos compuestos para la inhibición de la proliferación de células B.

65

Se sometieron a prueba algunos de los compuestos dados a conocer en la presente memoria en un ensayo para la inhibición de la actividad de células B (en las condiciones descritas en el ejemplo 9), y mostraron un valor de CI_{50} inferior a o igual a 10 micromolar. Algunos de esos compuestos mostraron un valor de CI_{50} inferior a o igual a 1 micromolar. Algunos de esos compuestos mostraron un valor de CI_{50} inferior a o igual a 500 nM en este ensayo.

5

Se sometieron a prueba algunos de los compuestos dados a conocer en la presente memoria en un ensayo de supervivencia celular de leucemia de células B (en las condiciones descritas en el ejemplo 10), y mostraron un valor de CI_{50} inferior a o igual a 10 micromolar.

10

Algunos de los compuestos dados a conocer en la presente memoria mostraron actividad tanto bioquímica como basada en células. Por ejemplo, algunos de los compuestos dados a conocer en la presente memoria mostraron un valor de CI_{50} inferior a o igual a 10 micromolar en el ensayo bioquímico de Btk descrito en la presente memoria (ejemplo 5) y un valor de CI_{50} inferior a o igual a 10 micromolar en por lo menos uno de los ensayos basados en células (distinto del ensayo de células T) descritos en la presente memoria (ejemplos 6, 7, 9 ó 10). Algunos de esos compuestos mostraron un valor de CI_{50} inferior a o igual a 1 micromolar en el ensayo bioquímico de Btk descrito en la presente memoria (ejemplo 5) y un valor de CI_{50} inferior a o igual a 10 micromolar en por lo menos uno de los ensayos basados en células (distinto del ensayo de células T) descritos en la presente memoria (ejemplos 6, 7, 9 ó 10). Algunos de esos compuestos mostraron un valor de CI_{50} inferior a o igual a 0,1 micromolar y un valor de CI_{50} inferior a o igual a 10 micromolar en por lo menos uno de los ensayos basados en células (distinto del ensayo de células T) descrito en la presente memoria (ejemplos 6, 7, 9 ó 10).

15

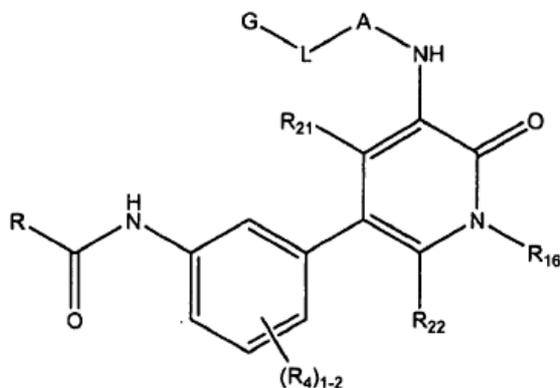
20

Aunque se han mostrado y descrito algunas formas de realización, pueden introducirse diversas modificaciones y substituciones en las mismas sin apartarse del espíritu y del alcance de la invención. Por ejemplo, para la interpretación de las reivindicaciones, no se pretende que las reivindicaciones expuestas a continuación en la presente memoria se interpreten de una manera más limitativa que el lenguaje literal de las mismas, y por tanto no se pretende que las formas de realización a título de ejemplo de la memoria se incluyan literalmente en las reivindicaciones. Por lo tanto, debe apreciarse que la presente invención se ha descrito a título ilustrativo y no limitativo del alcance de las reivindicaciones.

25

REIVINDICACIONES

1. Compuesto seleccionado de entre compuestos de la fórmula 1:



(fórmula 1)

5

y profármacos, complejos no covalentes, quelatos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos, en la que

10

R se selecciona de entre arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R₄ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, alcoxilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido, halógeno e hidroxilo;

15

R₂₁ y R₂₂ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido;

R₁₆ se selecciona de entre hidrógeno, ciano, cicloalquilo opcionalmente sustituido y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido;

20

A se selecciona de entre heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido, piridazinilo opcionalmente sustituido; pirimidinilo opcionalmente sustituido; y pirazinilo opcionalmente sustituido;

L se selecciona de entre alquileno C₀-C₄ opcionalmente sustituido, -O-alquileno C₀-C₄ opcionalmente sustituido, -(alquileno C₀-C₄)(SO)-, -(alquileno C₀-C₄)(SO₂)-; y -(alquileno C₀-C₄)(C=O)-; y

25

G se selecciona de entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxilo, nitro, alquilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamimidoilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

30

en el que los profármacos son acetato, formiato, y benzoato y derivados de grupos funcionales (tales como grupos amina o alcohol) en los compuestos de fórmula 1;

en el que quelato indica una entidad química formada por la coordinación de un compuesto a un ion metálico en dos o más puntos;

35

en el que complejo no covalente indica una entidad química formada por la interacción de un compuesto y otra molécula en el que no se forma un enlace covalente entre el compuesto y la molécula.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R se selecciona de entre

40

4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo,

4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo mono-, di- y trisustituido en el que los sustituyentes son alquilo C₁-C₄,

45

5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilo,

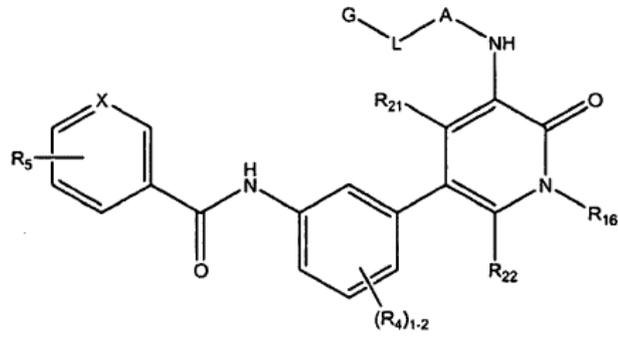
5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilo mono-, di- y trisustituido en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de entre alquilo C₁-C₄, 6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-2-ilo y benzo[b]tiofen-2-ilo,

50

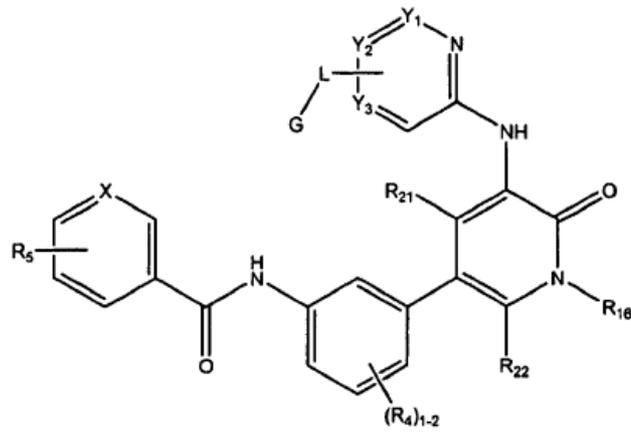
fenilo mono, di y trisustituido en el que los sustituyentes se seleccionan independientemente de entre hidroxilo, alquilo C₁-C₄, sulfonilo, halógeno, alcoxilo C₁-C₄, y heteroarilo, fenilo sustituido con heterocicloalquilo, y

6-alkil C₁-C₄-piridinilo.

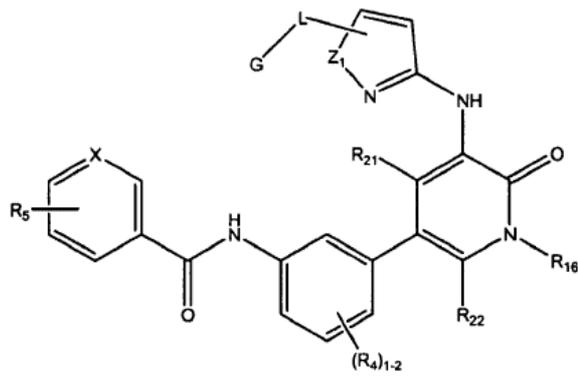
3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula 1 se selecciona de entre compuestos de fórmulas 2, 3, 5 y 7:



(fórmula 2)

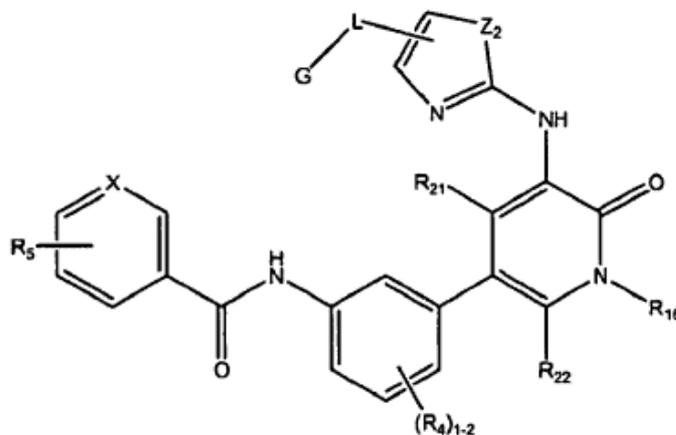


(fórmula 3)



(fórmula 5)

5

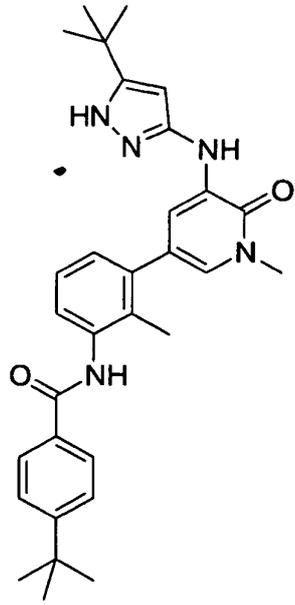


(fórmula 7)

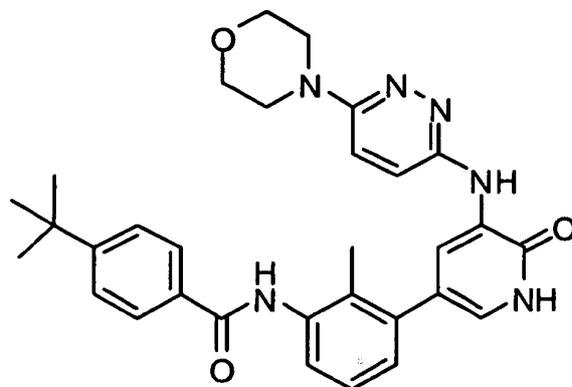
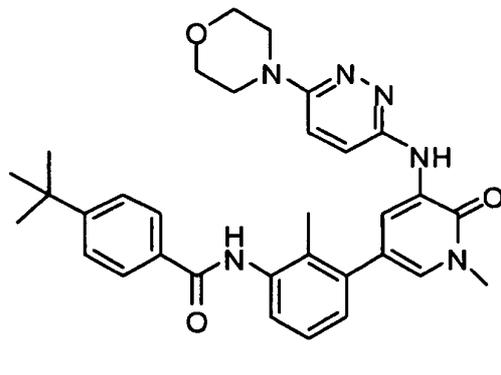
en las que

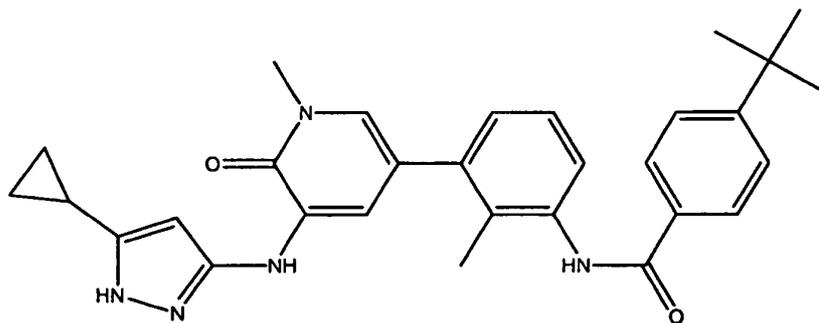
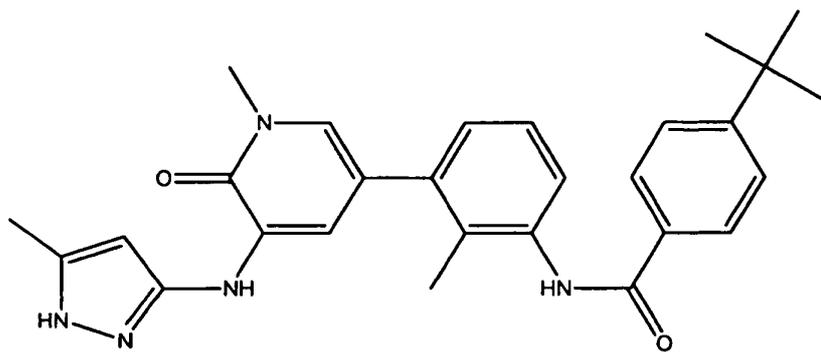
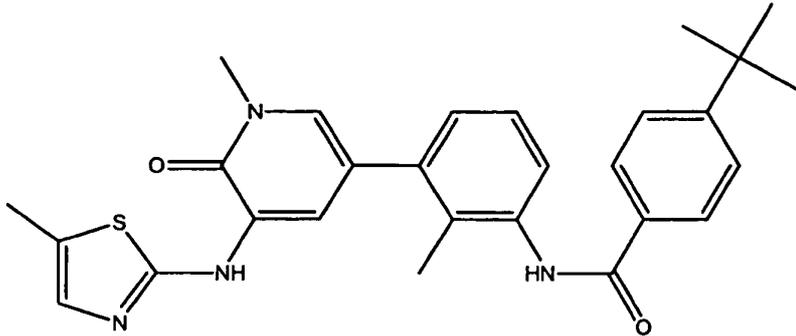
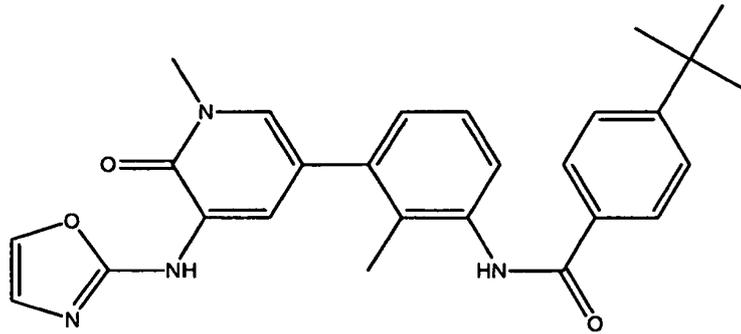
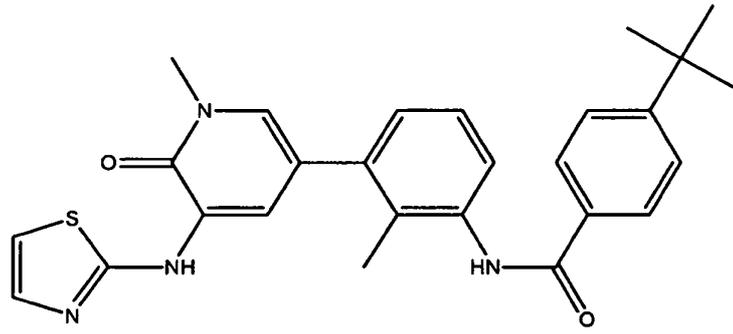
- 5 R₅ se selecciona de entre hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, sulfonilo, amino opcionalmente sustituido, alcoxilo C₁-C₄, alquilo C₁-C₄ sustituido con uno o más halógenos, alcoxilo C₁-C₄ sustituido con uno o más halógenos, alquilo C₁-C₄ sustituido con hidroxilo, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y
- 10 X se selecciona de entre N y CH;
- Y₁, Y₂ e Y₃ se seleccionan independientemente de entre N y CH, siempre que uno de Y₁, Y₂ e Y₃ sea N;
- Z₁ se selecciona de entre O, S y NR₁₀,
- 15 R₁₀ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido;
- Z₂ se selecciona de entre O, S y NR₁₁; y
- 20 R₁₁ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido.
4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que L es un enlace covalente o -(C=O)-.
5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que G se selecciona de entre hidrógeno;
- 25 cicloalquilo;
- alquilo C₁-C₄;
- NR₇R₈ en el que R₇ y R₈ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, cicloalquilo opcionalmente sustituido y alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido;
- 30 piperazin-1-ilo opcionalmente sustituido;
- piperidin-1-ilo opcionalmente sustituido;
- 35 pirrolidinilo opcionalmente sustituido; y
- alcoxilo C₁-C₄ sustituido con uno o más hidroxilos.
- 40 6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R₄ se selecciona de entre metilo, trifluorometilo, difluorometilo, metoxilo, trifluorometoxilo, difluorometoxilo y flúor.
7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R₂₂ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C₁-C₄, R₁₆ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C₁-C₄, y R₂ se selecciona de entre hidrógeno y alquilo C₁-C₄.
- 45 8. Compuesto según las reivindicaciones 3 a 7, en el que R₅ se selecciona de entre hidrógeno, piperidinilo opcionalmente sustituido y alquilo C₁-C₄.

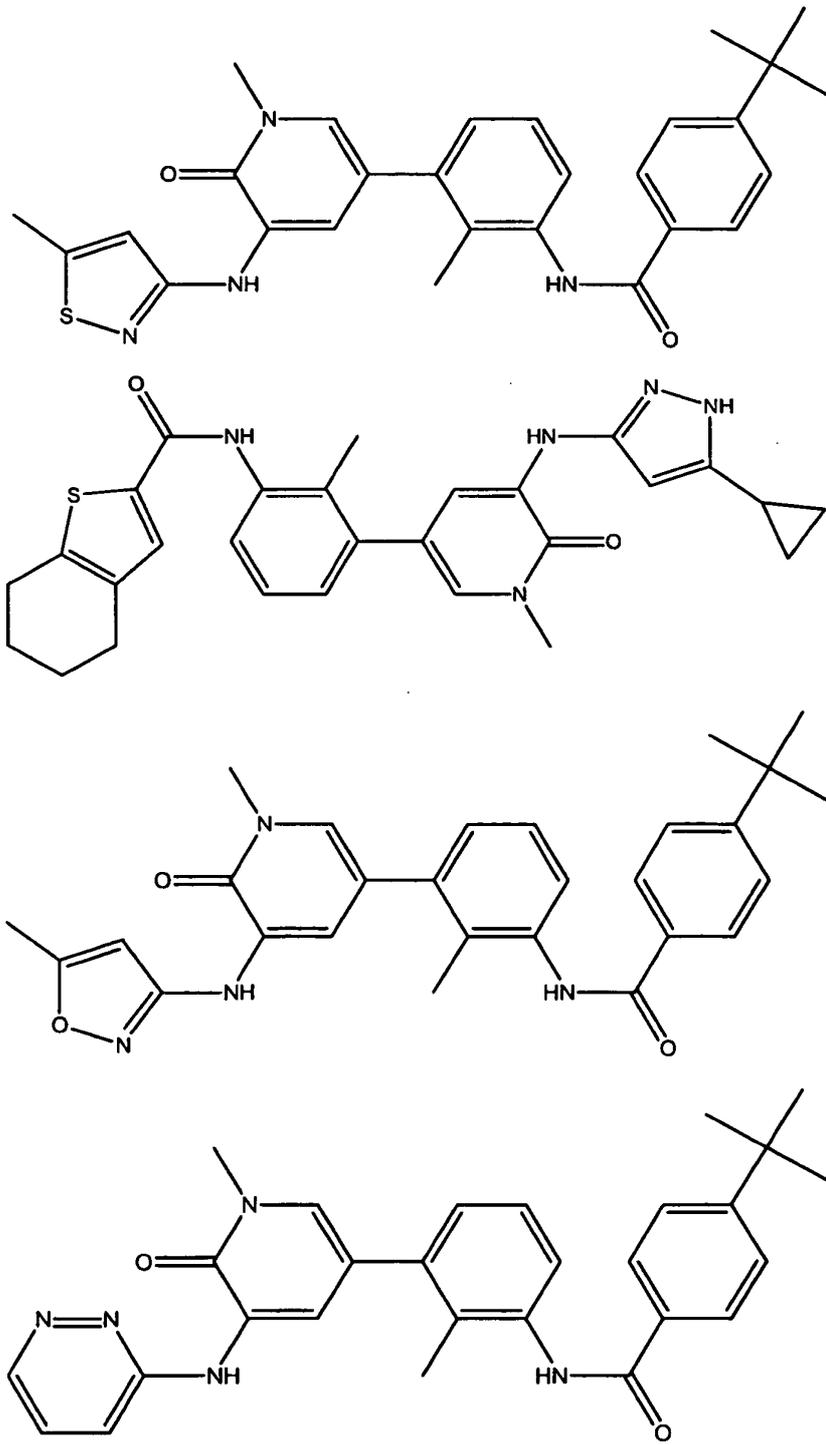
9. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula 1 se selecciona de entre el grupo de

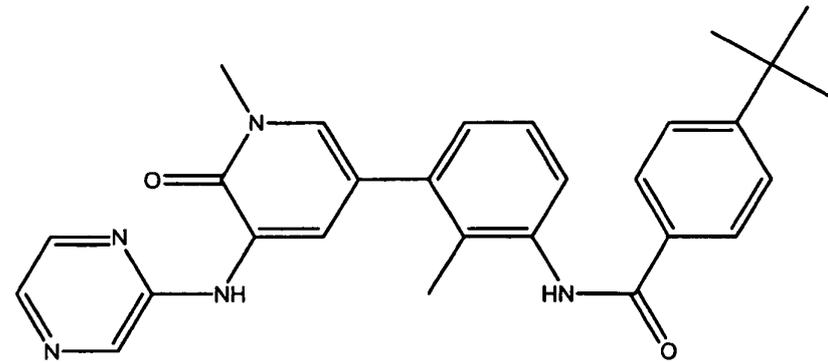
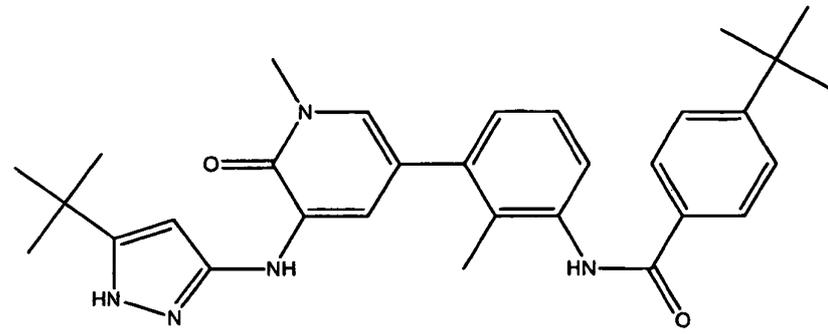
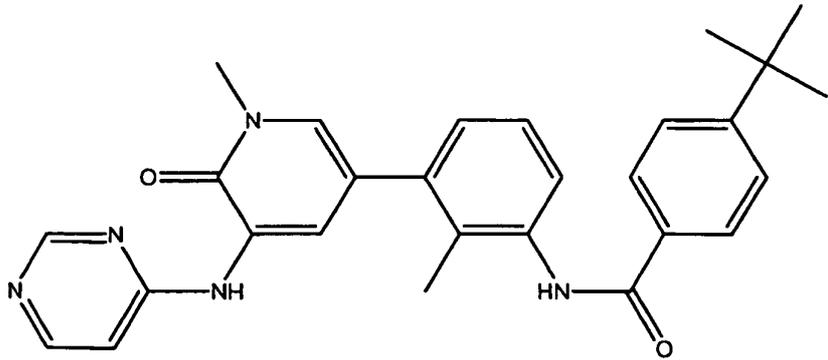
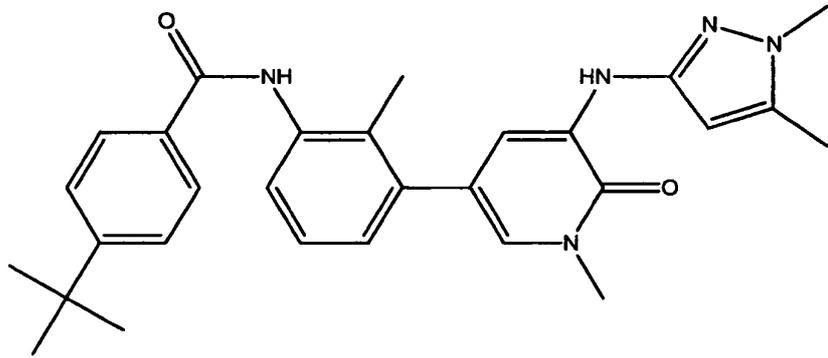


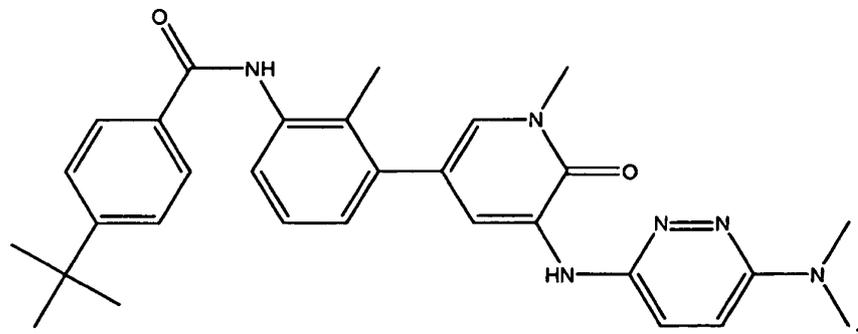
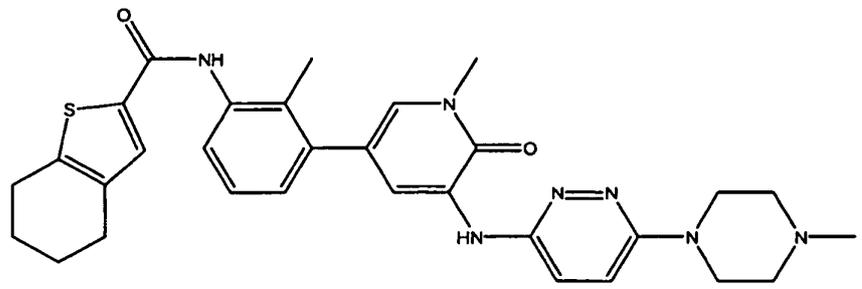
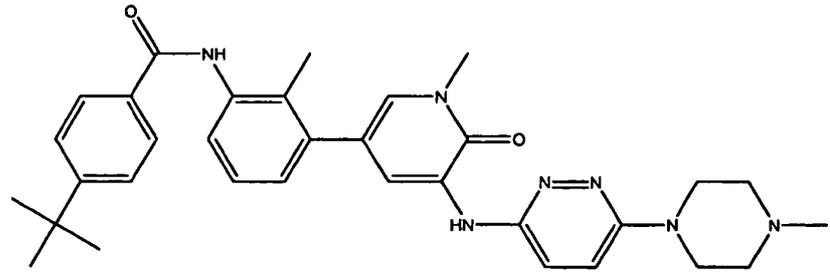
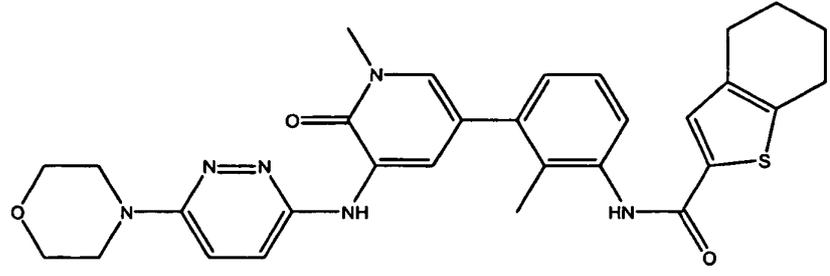
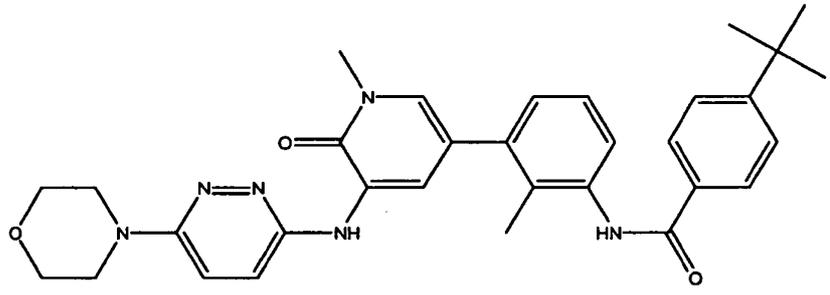
5

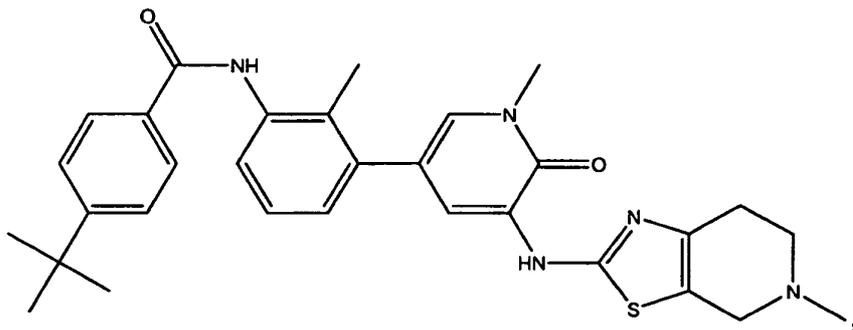
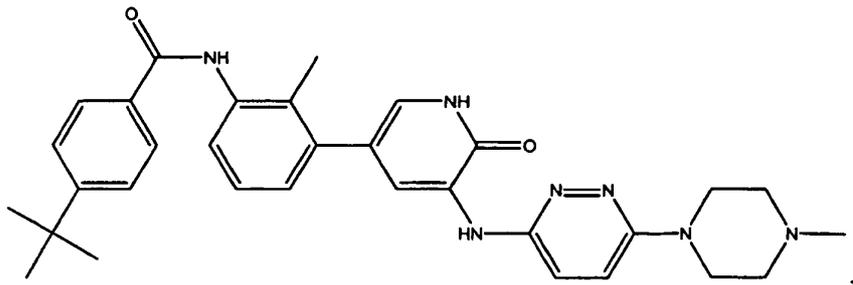
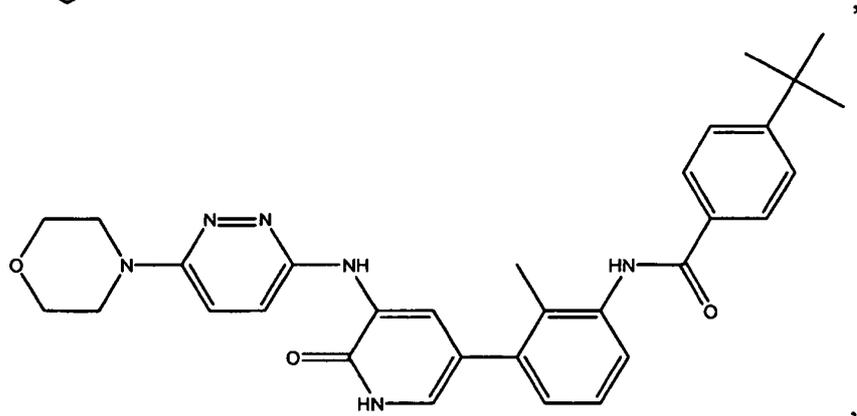
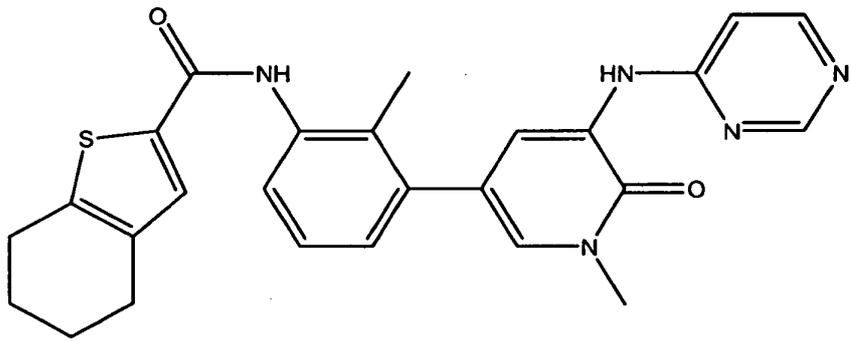


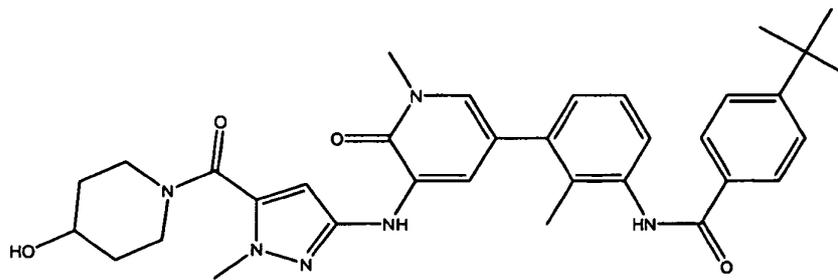
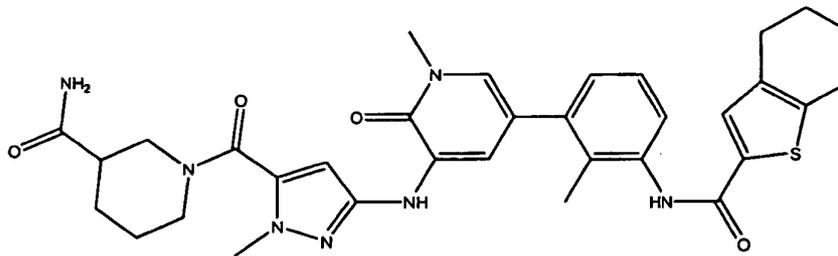
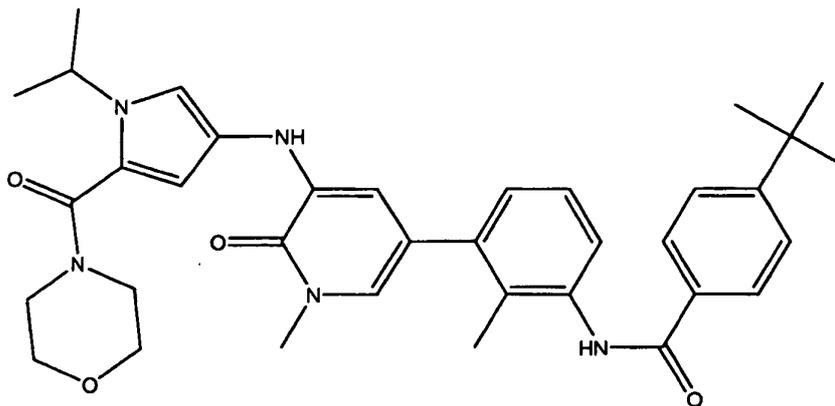
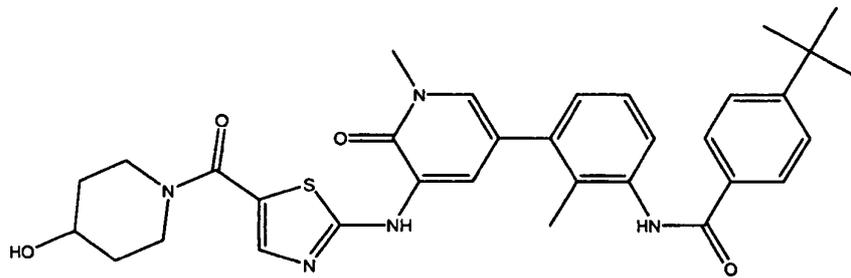
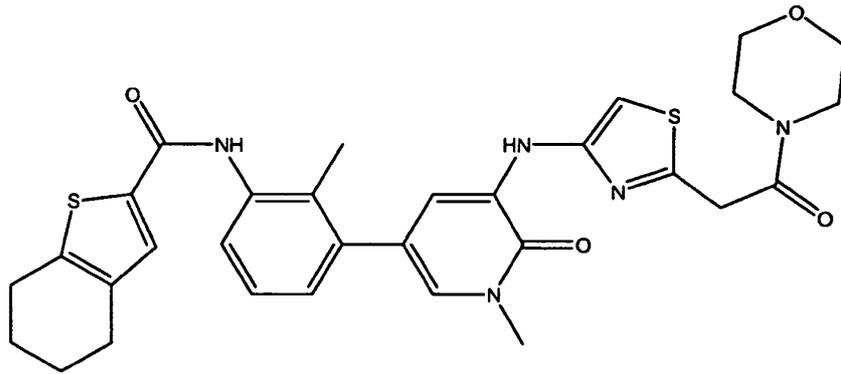


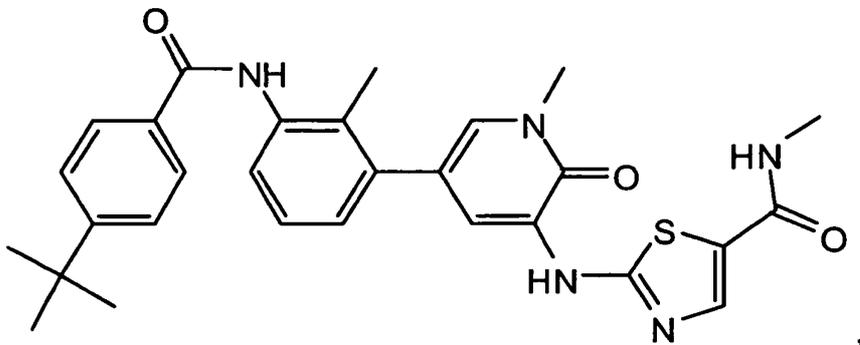
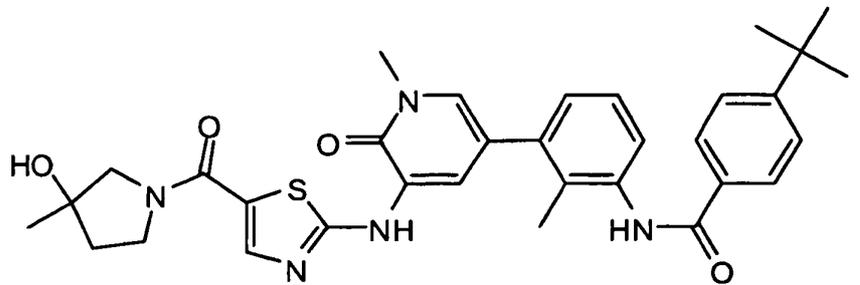
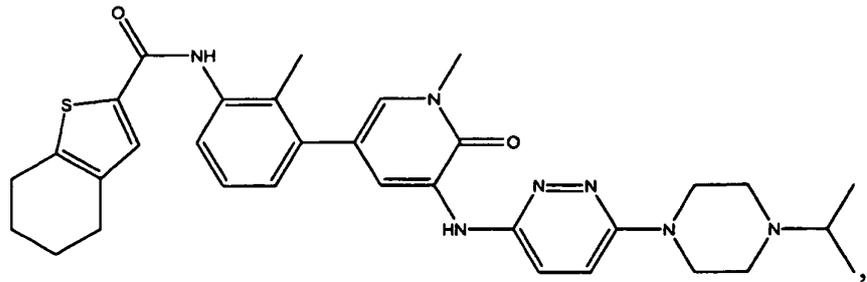
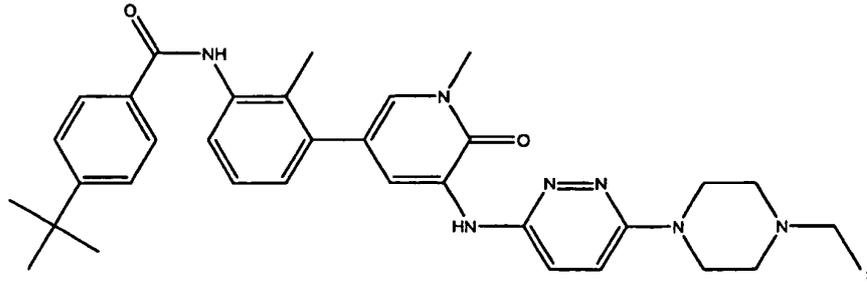
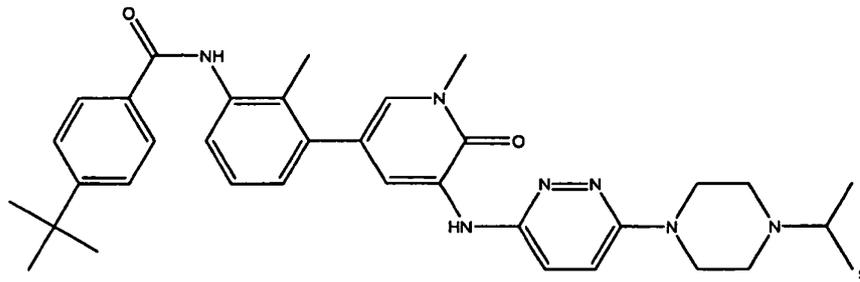


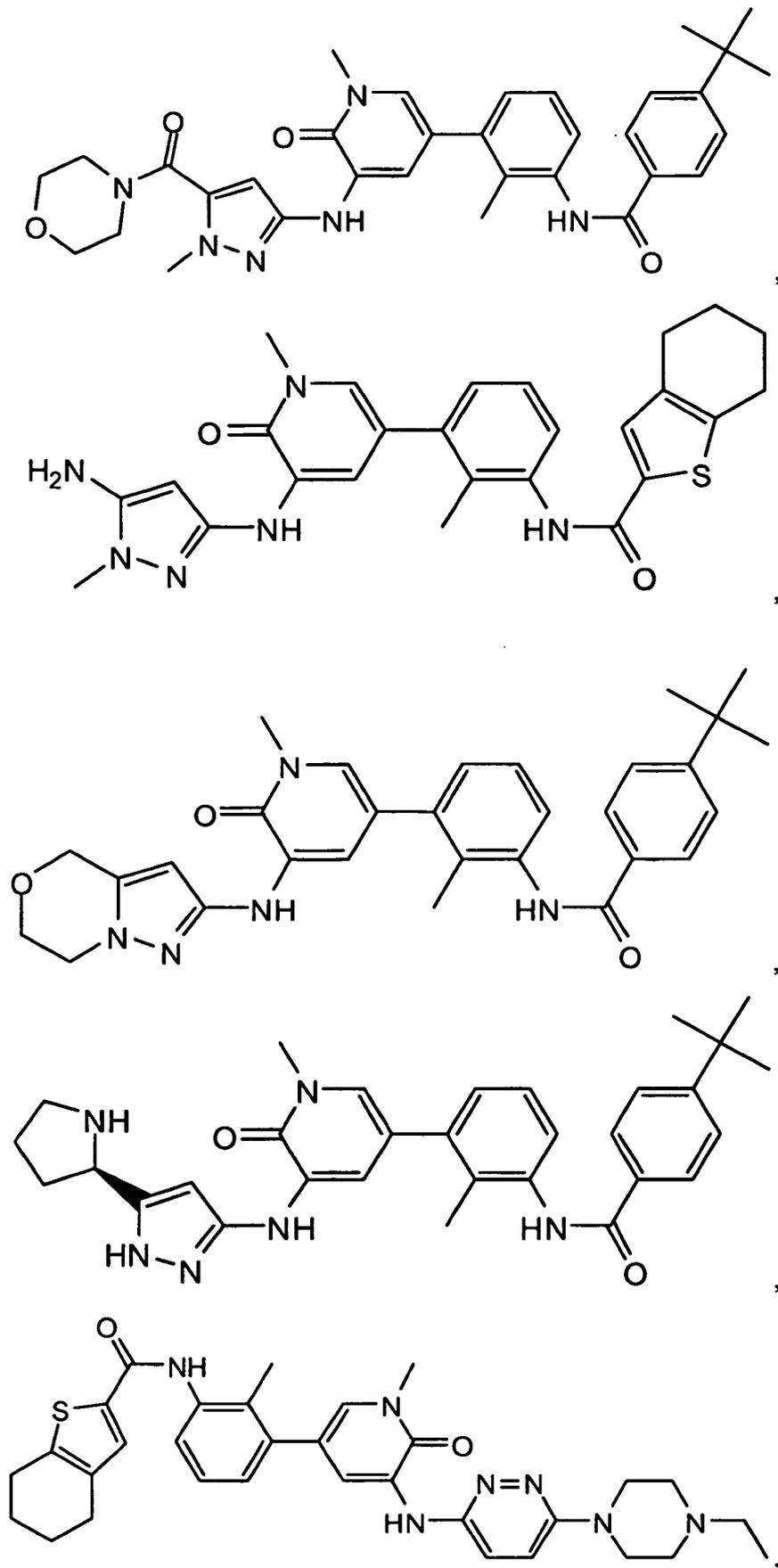


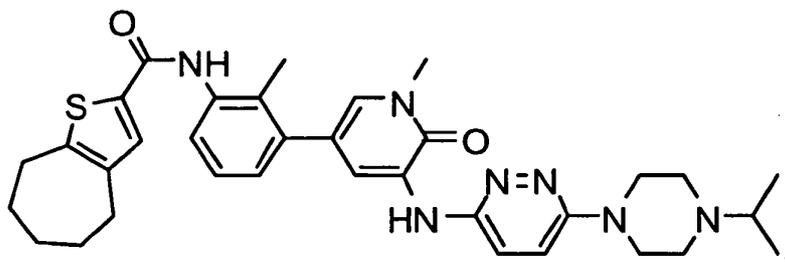
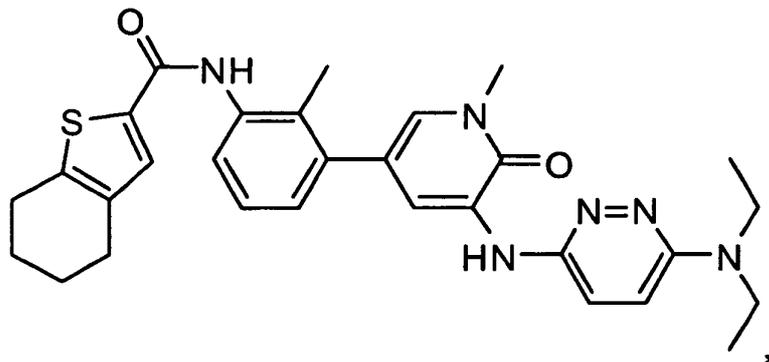
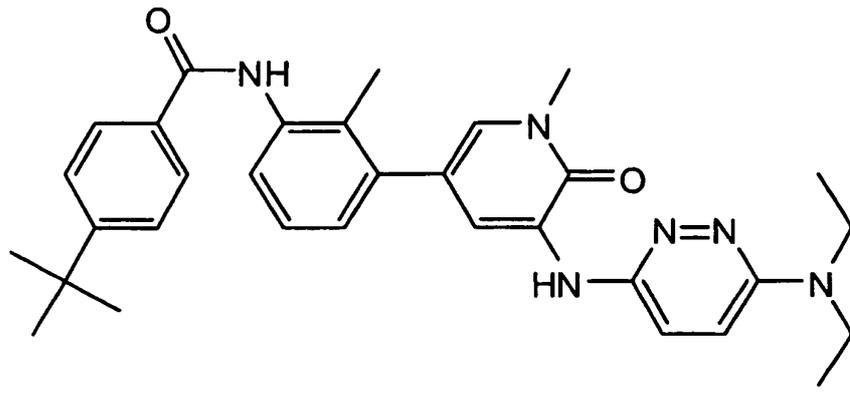
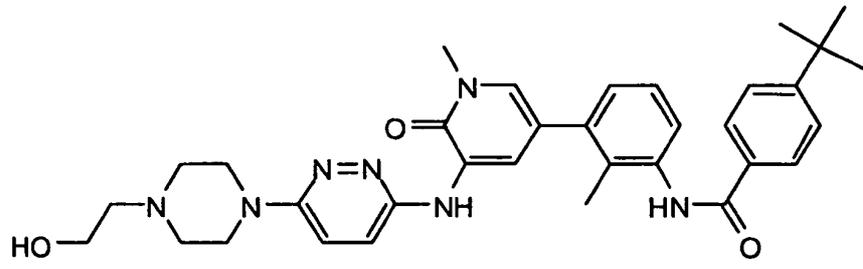
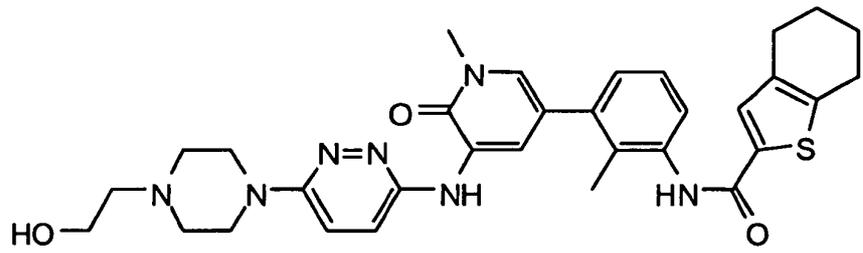


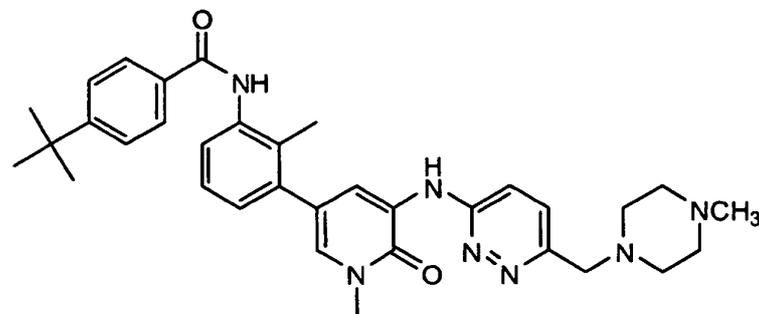
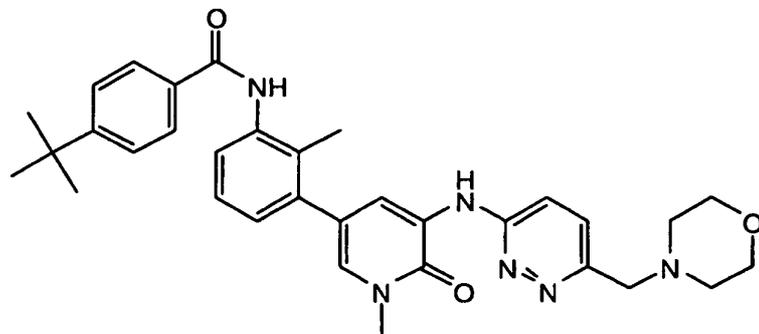
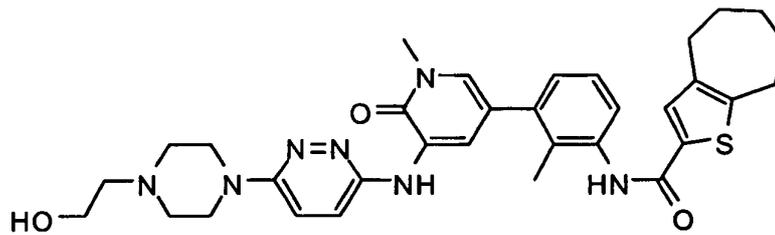
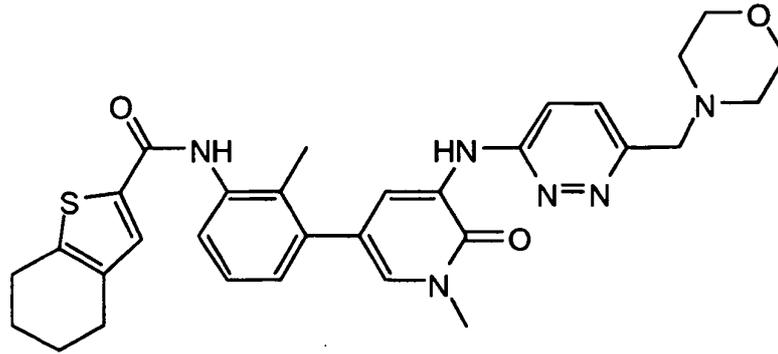
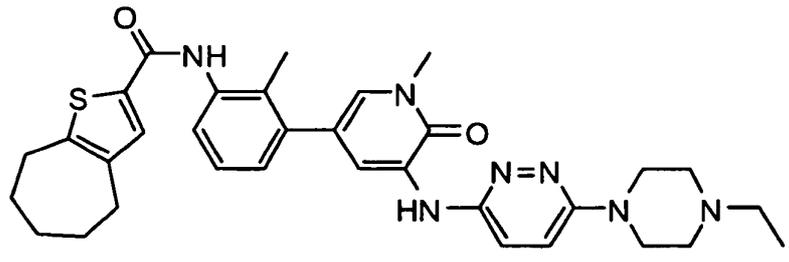


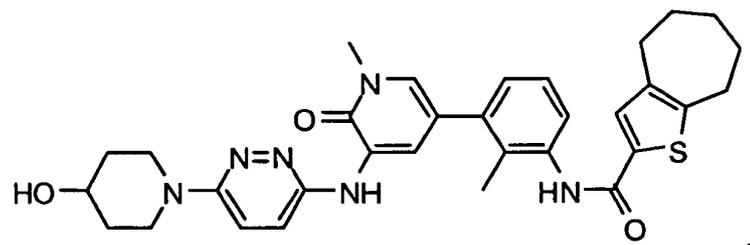
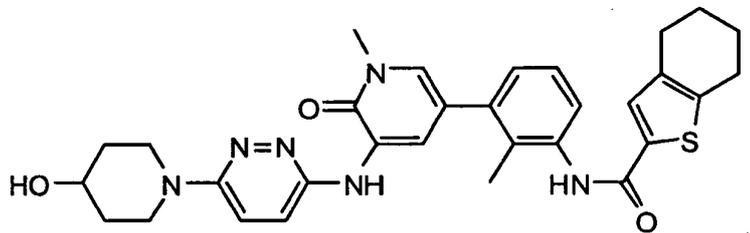
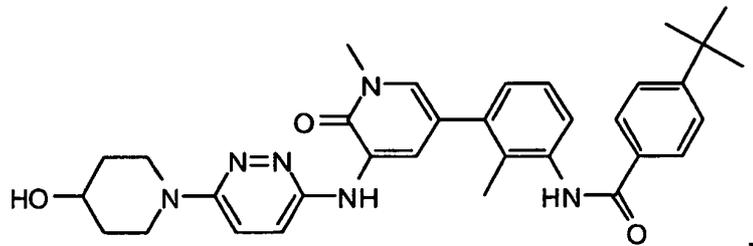
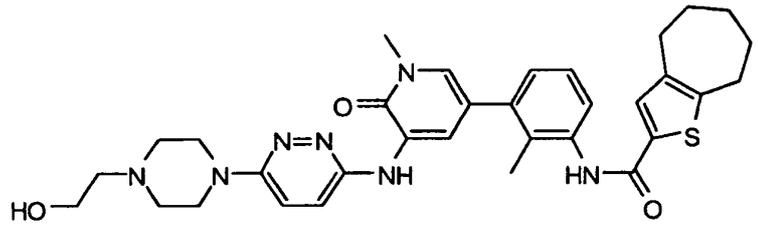
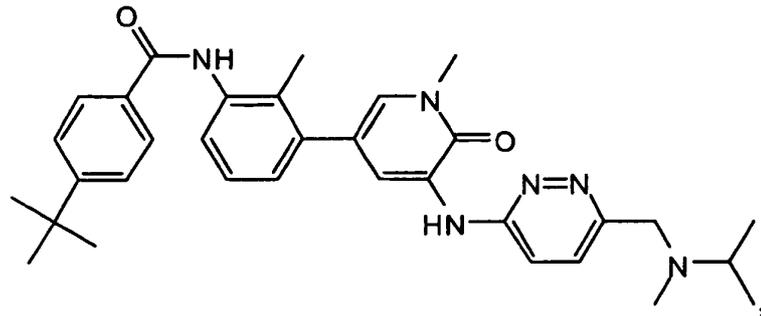
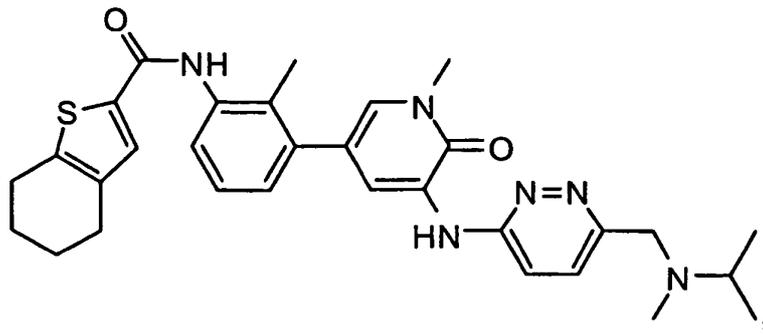




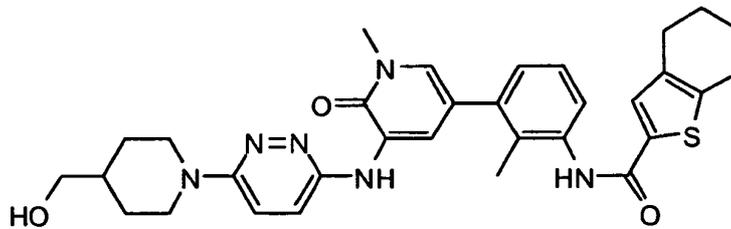
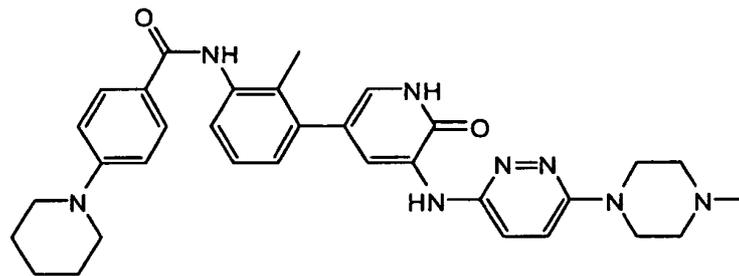
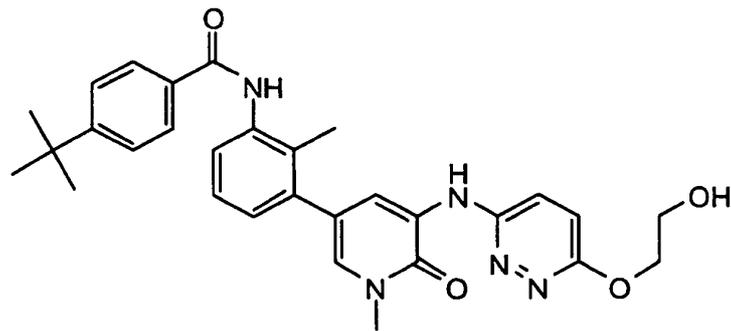
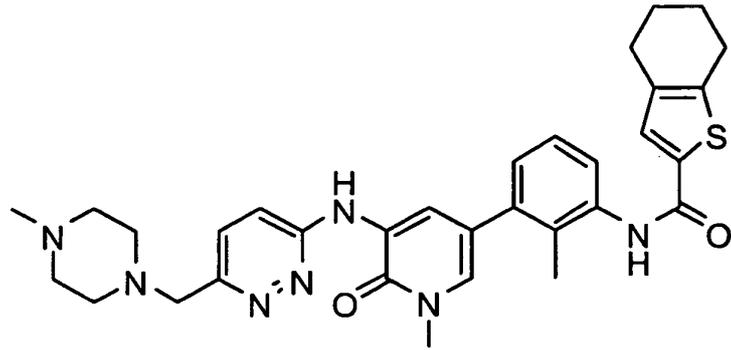
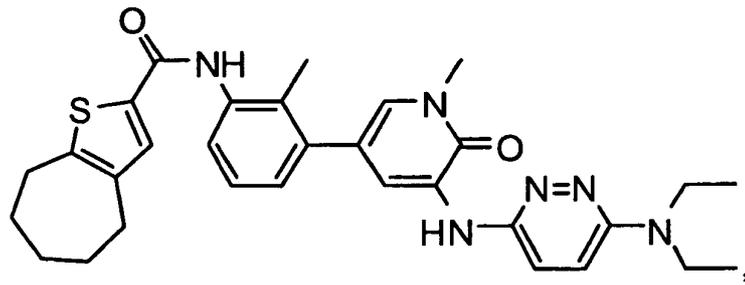


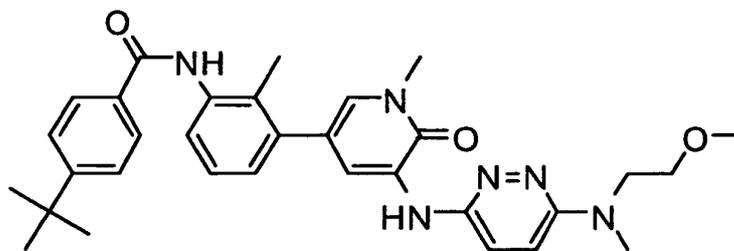
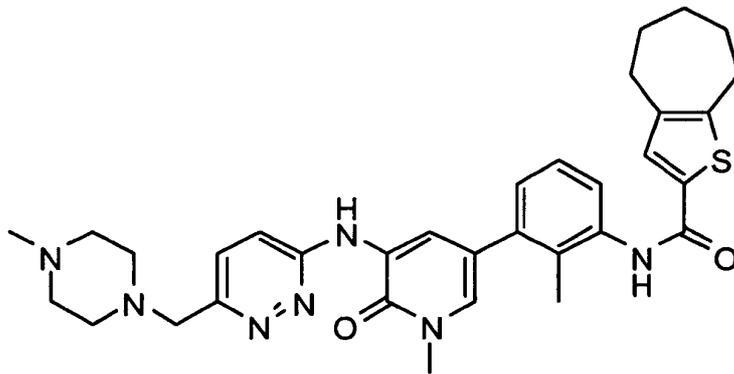
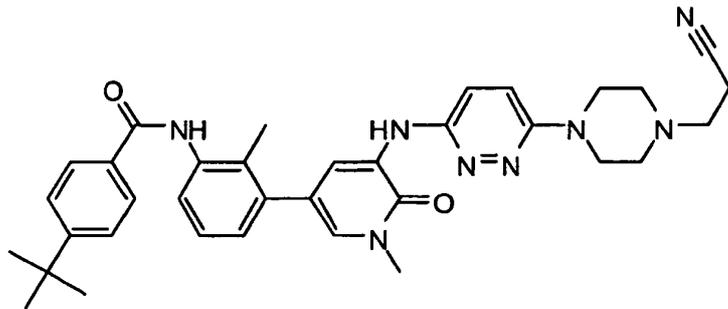
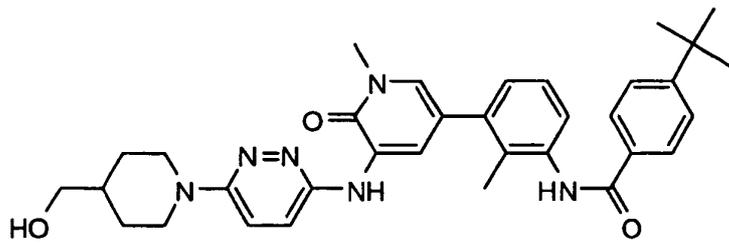
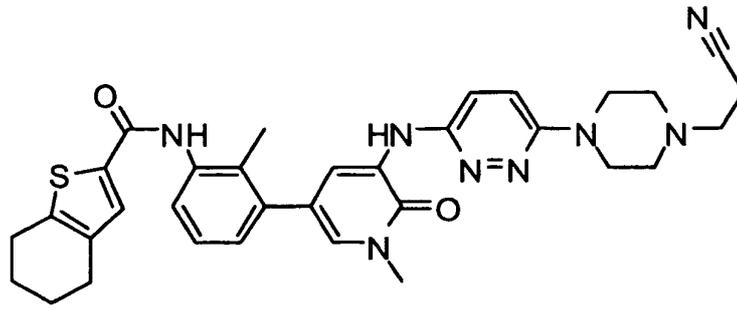


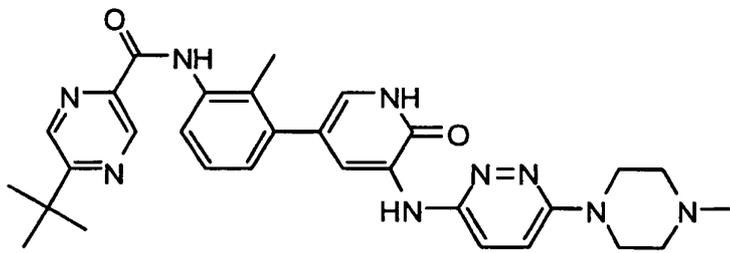
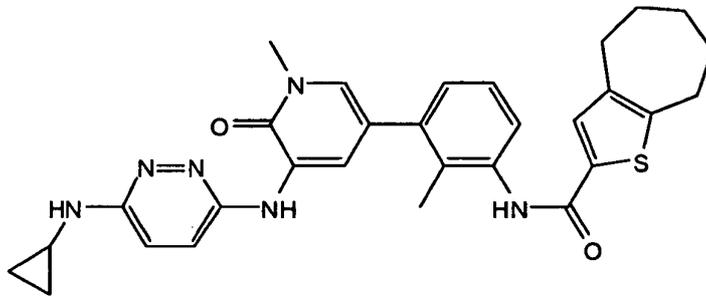
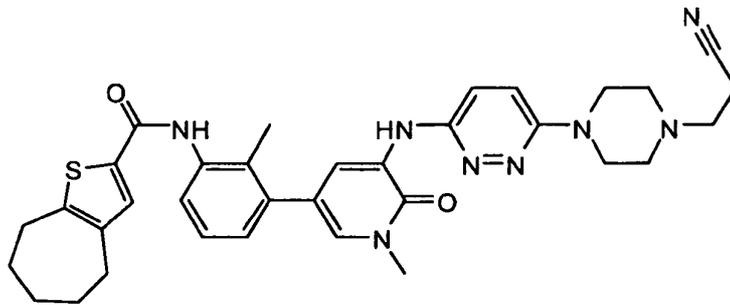
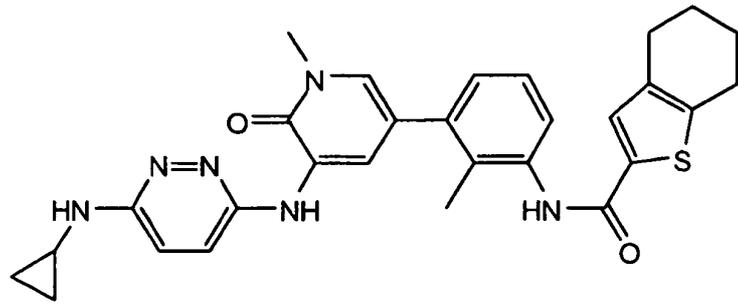
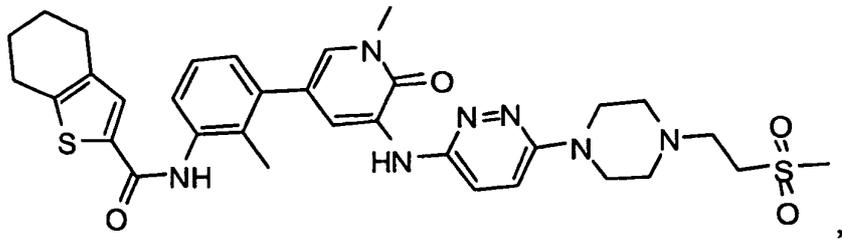


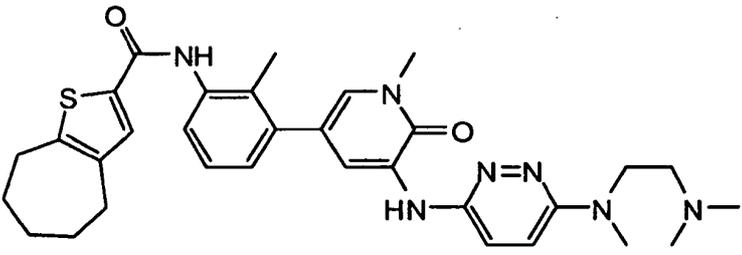
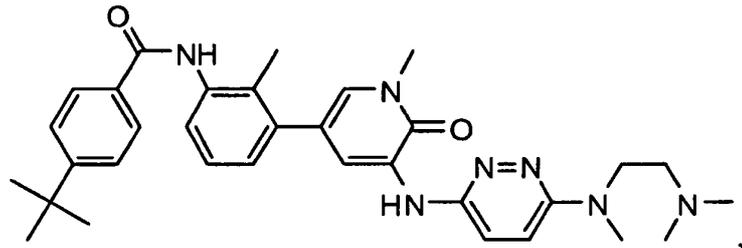
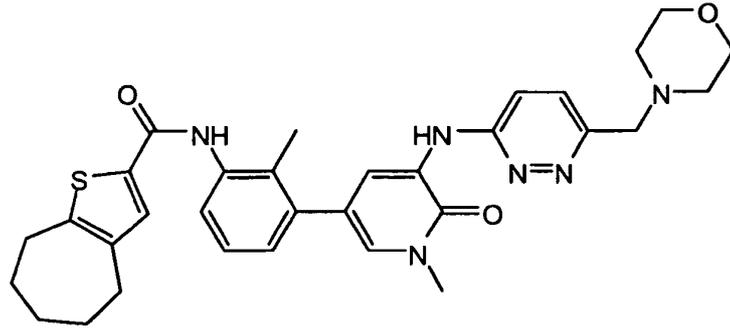
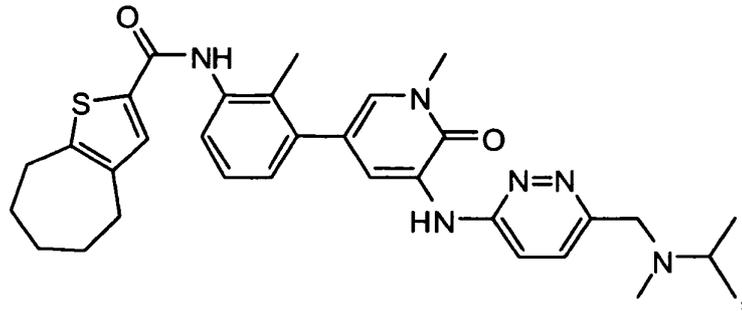
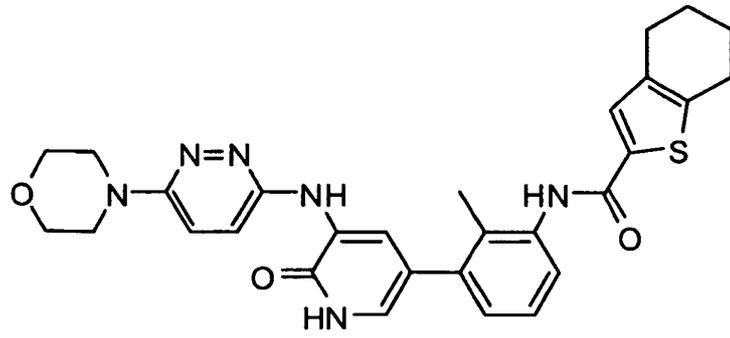


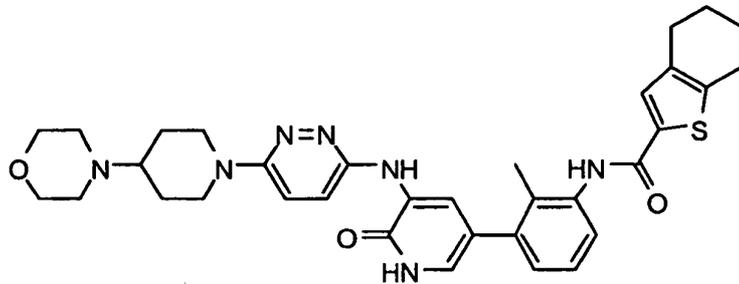
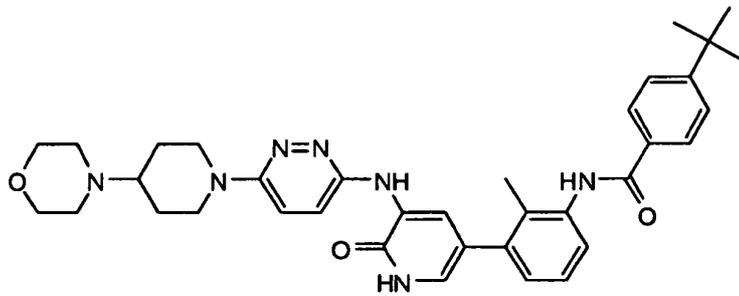
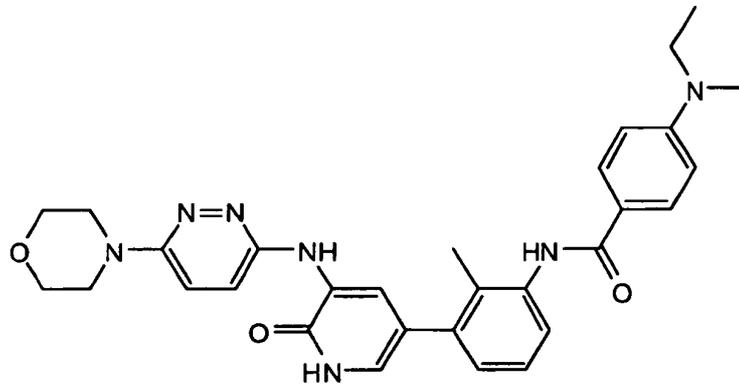
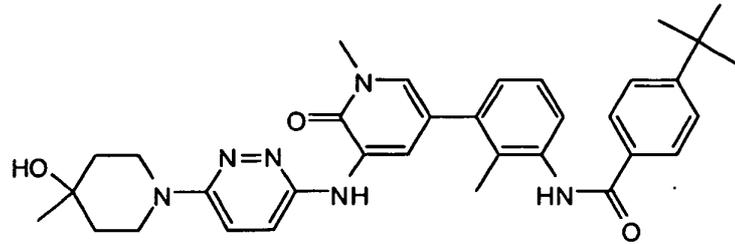
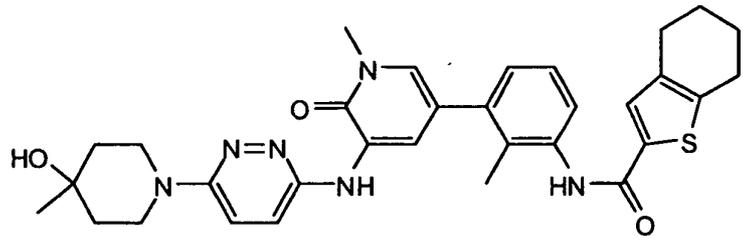
5

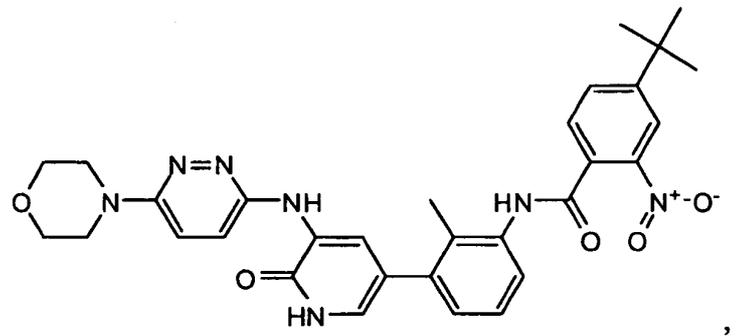
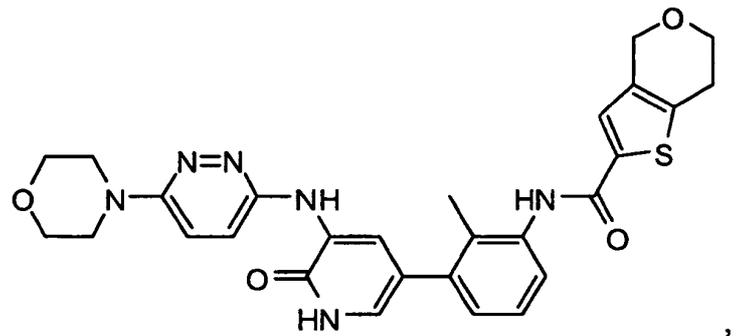
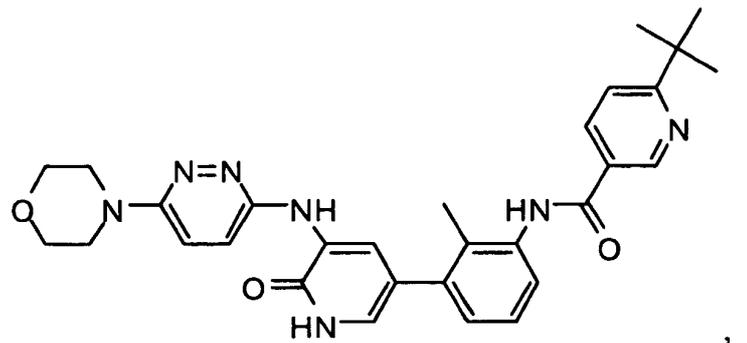
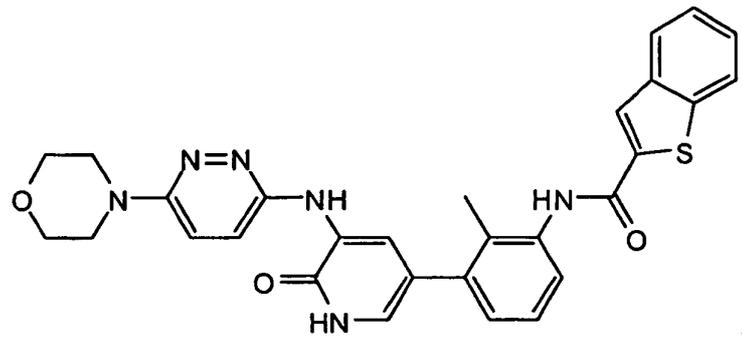
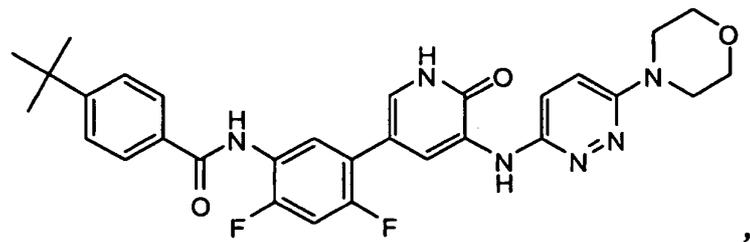


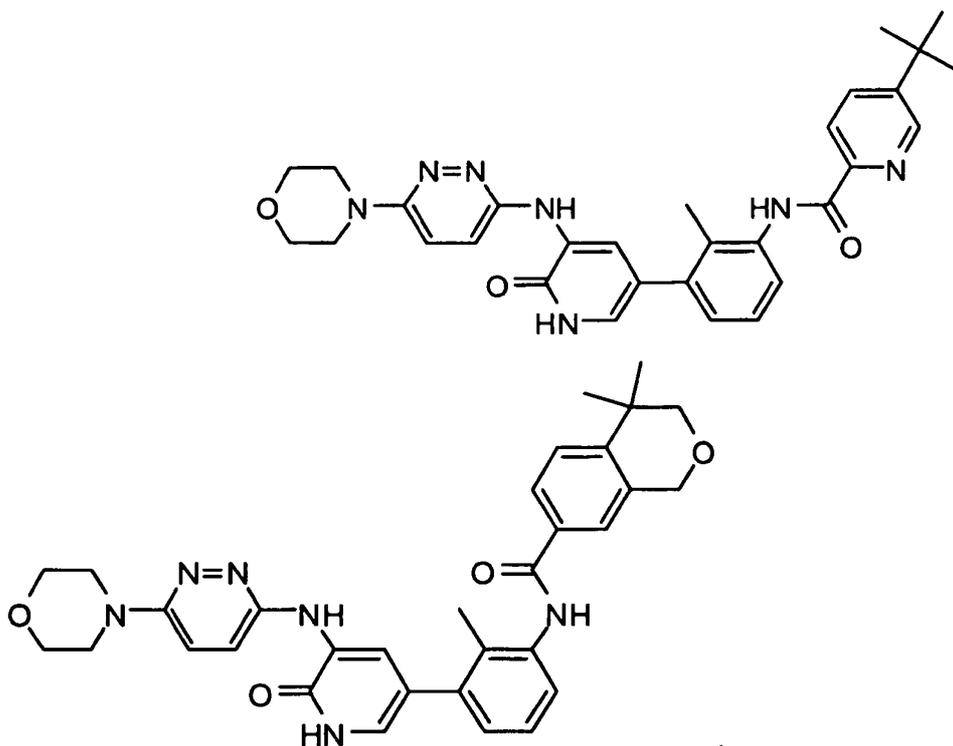












- 5
10. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, junto con por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable seleccionado de entre portadores, adyuvantes y excipientes.
- 10
11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o composición farmacéutica según la reivindicación 10, para su utilización en el tratamiento de una enfermedad sensible a la inhibición de la actividad Btk.
- 15
12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o composición farmacéutica según la reivindicación 10, para su utilización en el tratamiento del cáncer, preferentemente leucemia y linfoma de células B, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, reacciones inflamatorias agudas y trastornos alérgicos.
- 20
13. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o composición farmacéutica según la reivindicación 10, para aumentar la sensibilidad de las células cancerosas a la quimioterapia en un paciente, en el que la cantidad administrada de dicho compuesto o composición farmacéutica es suficiente para aumentar la sensibilidad de las células cancerosas al agente quimioterápico en un paciente que se somete a quimioterapia.
- 25
14. Procedimiento para inhibir la hidrólisis de ATP o inhibir la actividad de las células B, comprendiendo el procedimiento poner en contacto las células que expresan Btk con un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en una cantidad suficiente para reducir de manera detectable el nivel de la hidrólisis de ATP *in vitro*.
- 30
15. Procedimiento para determinar la presencia de Btk en una muestra, que comprende poner en contacto la muestra con un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en condiciones que permiten la detección de la actividad Btk, detectar un nivel de la actividad Btk en la muestra, y a partir del mismo determinar la presencia o ausencia de Btk en la muestra.
- 35
16. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o composición farmacéutica según la reivindicación 10, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad sensible a la inhibición de la actividad Btk.
- 40
17. Utilización según la reivindicación 16, para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, reacciones inflamatorias agudas o trastornos alérgicos.
18. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o composición farmacéutica según la

reivindicación 10, en la preparación de un medicamento para aumentar la sensibilidad de las células cancerosas a la quimioterapia en un paciente que se somete a quimioterapia.