

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 420 854**

51 Int. Cl.:

C07D 403/10 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.06.2009** **E 09772333 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2013** **EP 2300459**

54 Título: **Nuevas fenilpirazinonas como inhibidores de quinasas**

30 Prioridad:

02.07.2008 US 77510

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

27.08.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

DEWDNEY, NOLAN JAMES;
LOU, YAN;
SJOGREN, ERIC BRIAN;
SOTH, MICHAEL y
SWEENEY, ZACHARY KEVIN

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 420 854 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

Nuevas fenilpirazinonas como inhibidores de quinasas

- 5 La presente invención se refiere al uso de nuevos derivados que inhiben la Btk y son útiles para el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias, causadas por una activación aberrante de las células B. Los nuevos derivados de 5-fenil-1H-pirazin-2-ona aquí descritos son útiles para el tratamiento de la artritis.

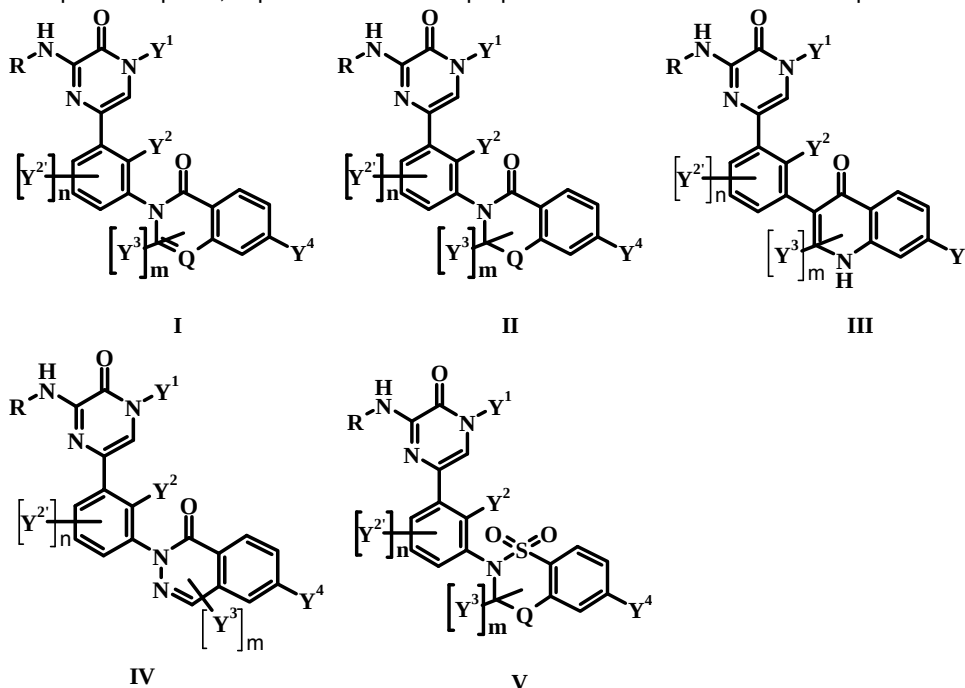
- 10 La Btk forma parte del grupo Tec de las tirosina-quinasas y se ha demostrado que es un regulador crítico del desarrollo temprano de las células B y de la activación y supervivencias de las células B maduras (Khan y col., *Immunity* **3**, 283, 1995; Ellmeier y col., *J. Exp. Med.* **192**, 1611, 2000). La mutación de la Btk en seres humanos conduce al estado patológico de la agammaglobulinemia unida a X (XLA) (revisada por Rosen y col., *New Eng. J. Med.* **333**, 431, 1995; y Lindvall y col., *Immunol. Rev.* **203**, 200, 2005). Estos pacientes tienen el sistema inmunológico comprometido y presentan un desequilibrio en la maduración de las células B, niveles menores de inmunoglobulina y de células B periféricas, disminución de las respuestas inmunes independientes de las células T, así como una movilización atenuada del calcio después de una estimulación del BCR.

- 20 Se han obtenido también indicios del rol de la Btk en las enfermedades autoinmunes e inflamatorias en modelos de ratones deficientes en Btk. En los modelos murinos preclínicos de lupus eritematoso sistémico (SLE), los ratones deficientes de Btk presentan una mejora marcada en progreso de la enfermedad. Además, los ratones deficientes de Btk son resistentes a la artritis inducida con colágeno (Jansson y Holmdahl, *Clin. Exp. Immunol.* **94**, 459, 1993). Se ha demostrado que un inhibidor selectivo de la Btk presenta una eficacia dependiente de la dosis en un modelo de artritis en ratones (Pan y col., *Chem. Med. Chem.* **2**, 58-61, 2007).

- 25 La Btk se expresa también en células distintas de las células B que pueden intervenir en procesos patológicos. Por ejemplo, la Btk se expresa en mastocitos y los mastocitos derivados de médula ósea deficientes en Btk ponen de manifiesto el desequilibrio de la desgranulación inducida por antígeno (Iwaki y col., *J. Biol. Chem.* **280**, 40261, 2005). Esto demuestra que la Btk podría ser útil para tratar respuestas patológicas a mastocitos, por ejemplo la alergia y el asma. También los monocitos de pacientes XLA, en los que está ausente la actividad de la Btk, presentan una menor producción de TNF-alfa después de la estimulación (Horwood y col., *J. Exp. Med.* **197**, 1603, 2003). Por consiguiente, la inflamación mediada por el TNF-alfa podría modularse con inhibidores de la Btk de molécula pequeña. Se ha publicado además que la Btk desempeña un papel en la apoptosis (Islam y Smith, *Immunol. Rev.* **178**, 49, 2000) y según esto los inhibidores de la Btk podrían ser útiles para el tratamiento de ciertos linfomas de células B y leucemias (Feldhahn y col., *J. Exp. Med.* **201**, 1837, 2005).

35 La WO 2008/033858 describe métodos de inhibición de la actividad de la Btk inhibiendo la fosforilación de Y551 de la Btk, métodos para tratar pacientes mediante la inhibición de la actividad de la Btk inhibiendo la fosforilación de Y551 de Btk, entidades químicas que enlazan la Btk y complejos inhibidos.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona derivados de 5-fenil-1H-pirazin-2-ona de las fórmulas I-V



en las que

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

R^1 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, y está opcionalmente sustituido por uno o más $R^{1'}$; cada $R^{1'}$ es con independencia alquilo C_{1-6} , hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, nitro, amino, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo, ciano, nitro o haloalquilo C_{1-6} ;

R^2 es $-C(=O)$, $-C(=O)O$, $-(CH_2)_qC(=O)O$, $-C(=O)N(R^2)_2$, $-(CH_2)_q$, $-O(CH_2)_q$, $-CH_2C(=O)$, $-CH_2C(=O)N(R^2)_2$ o $-S(=O)_2$; en los que cada R^2 es con independencia H, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} o hidroxialquilo C_{1-6} ; y q es el número 1, 2 ó 3;

R^3 es H o R^4 ; dicho R^4 es alquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , amino, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo, y está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C_{1-6} , hidroxilo, oxo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, nitro, amino, ciano, alquilsulfonilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} ;

Q es uno de CH, N, $CH(Y')$ o NH; en el que Y' es halógeno, hidroxilo o alquilo C_{1-6} , dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , amino y halógeno;

Y^1 es H o alquilo C_{1-6} ;

Y^2 es Y^{2a} o Y^{2b} ; dicho Y^{2a} es H o halógeno; Y^{2b} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más $Y^{2b'}$; dicho $Y^{2b'}$ es hidroxilo, alcoxi C_{1-6} o halógeno;

cada $Y^{2'}$ es con independencia $Y^{2'a}$ o $Y^{2'b}$; dicho $Y^{2'a}$ es halógeno; $Y^{2'b}$ es alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido por uno o más $Y^{2'b'}$; dicho $Y^{2'b'}$ es hidroxilo, alcoxi C_{1-6} o halógeno;

n es el número 0, 1, 2 ó 3;

Y^3 es halógeno o alquilo C_{1-6} , dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , amino y halógeno;

m es el número 0 ó 1;

Y^4 es Y^{4a} , Y^{4b} , Y^{4c} o Y^{4d} , en los que

Y^{4a} es H o halógeno;

Y^{4b} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por haloalquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, amino y alcoxi C_{1-6} ;

Y^{4c} es cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, amino y alcoxi C_{1-6} ; e

Y^{4d} es amino opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C_{1-6} ;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una forma de ejecución, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que:

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

R^1 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, y está opcionalmente sustituido por uno o más $R^{1'}$; cada $R^{1'}$ es con independencia alquilo C_{1-6} , hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, nitro, amino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro o haloalquilo C_{1-6} ;

R^2 es $-C(=O)$, $-C(=O)O$, $-C(=O)N(R^2)$, $-(CH_2)_q$, $-O(CH_2)_q$, $-(CH_2)_qC(=O)O$, $-O(CH_2)_qC(=O)N(R^2)$, $-CH_2C(=O)N(R^2)$ o $-S(=O)_2$; dicho R^2 es H o alquilo C_{1-6} ; y q es el número 1, 2 ó 3;

R^3 es H o R^4 ; dicho R^4 es alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , amino, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo, y está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C_{1-6} , hidroxilo, oxo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, nitro, amino, ciano, alquilsulfonilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} ;

Q es CH o N;

Y^1 es H o alquilo C_{1-6} ;

Y^2 es Y^{2a} o Y^{2b} ; dicho Y^{2a} es H o halógeno; Y^{2b} es alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido por uno o más $Y^{2b'}$; dicho $Y^{2b'}$ es hidroxilo, alcoxi C_{1-6} o halógeno;

cada $Y^{2'}$ es con independencia $Y^{2'a}$ o $Y^{2'b}$; dicho $Y^{2'a}$ es halógeno; $Y^{2'b}$ es alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido por uno o más $Y^{2'b'}$; dicho $Y^{2'b'}$ es hidroxilo, alcoxi C_{1-6} o halógeno;

n es el número 0, 1, 2 ó 3;

Y^3 es halógeno o alquilo C_{1-6} , dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , amino y halógeno;

m es el número 0 ó 1;

Y^4 es Y^{4a} , Y^{4b} , Y^{4c} o Y^{4d} , en los que

Y^{4a} es H o halógeno;

Y^{4b} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por haloalquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, amino y alcoxi C_{1-6} ;

Y^{4c} es cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, amino y alcoxi C_{1-6} ; e

Y^{4d} es amino opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C_{1-6} ;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una variante de la fórmula I, Y^1 es metilo.

En una variante de la fórmula I, n es el número 0 y m es el número 0.

En una variante de la fórmula I, Y^1 es metilo, n es el número 0 y m es el número 0.

En una variante de la fórmula I, Y^2 es hidroximetilo.

5

En una variante de la fórmula I, Y^1 es metilo e Y^2 es hidroximetilo.

En una variante de la fórmula I, Y^2 es hidroximetilo, n es el número 0 y m es el número 0.

10

En una variante de la fórmula I, Y^1 es metilo, Y^2 es hidroximetilo, n es el número 0 y m es el número 0.

En una variante de la fórmula I, Q es N.

15

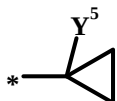
En una variante de la fórmula I, Q es N, Y^1 es metilo, Y^2 es hidroximetilo, n es el número 0 y m es el número 0.

En una variante de la fórmula I, Q es CH.

En una variante de la fórmula I, Q es CH, Y^1 es metilo, Y^2 es hidroximetilo, n es el número 0 y m es el número 0.

20

En una variante de la fórmula I, Y^4 es un grupo (a)



en el que Y^5 es H, halógeno, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} .

25

En una variante de la fórmula I, Y^4 es un grupo (a) en el que Y^5 es H, halógeno, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} ; Q es CH, Y^1 es metilo, Y^2 es hidroximetilo, n es el número 0 y m es el número 0.

En una variante de la fórmula I, R es $-R^1-R^2-R^3$; en el que R^1 es fenilo o piridilo; R^2 es $-C(=O)$; R^3 es R^4 ; y R^4 es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituidas por uno o más alquilo C_{1-6} .

30

En una variante de la fórmula I, R es $-R^1-R^2-R^3$; en el que R^1 es fenilo o piridilo; R^2 es $-C(=O)$; R^3 es R^4 ; y R^4 es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituidas por uno o más alquilo C_{1-6} ; Y^4 es un grupo (a) en el que Y^5 es H, halógeno, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} ; Q es CH, Y^1 es metilo, Y^2 es hidroximetilo, n es el número 0 y m es el número 0.

35

En una variante de la fórmula I, R es $-R^1-R^2-R^3$; y R^1 es heteroarilo.

En una variante de la fórmula I, R es $-R^1-R^2$; y R^1 es heteroarilo.

40

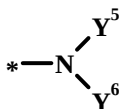
En una variante de la fórmula I, R es $-R^1$; y R^1 es heteroarilo.
En una variante de la fórmula I, R es $-R^1-R^2-R^3$; R^1 es heteroarilo; Y^4 es un grupo (a) en el que Y^5 es H, halógeno, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} ; Q es CH, Y^1 es metilo, Y^2 es hidroximetilo, n es el número 0 y m es el número 0.

45

En una variante de la fórmula I, R es $-R^1-R^2$; R^1 es heteroarilo; Y^4 es un grupo (a) en el que Y^5 es H, halógeno, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} ; Q es CH, Y^1 es metilo, Y^2 es hidroximetilo, n es el número 0 y m es el número 0.

En una variante de la fórmula I, R es $-R^1$; R^1 es heteroarilo; Y^4 es un grupo (a) en el que Y^5 es H, halógeno, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} ; Q es CH, Y^1 es metilo, Y^2 es hidroximetilo, n es el número 0 y m es el número 0.

En una variante de la fórmula I, Y^4 es un grupo (b)



50

en el que Y^5 e Y^6 son con independencia H o alquilo C_{1-6} .

En una variante de la fórmula I, Y^4 es un grupo (b) en el que Y^5 e Y^6 son con independencia H o alquilo C_{1-6} ; Q es CH, Y^1 es metilo, Y^2 es hidroximetilo, n es el número 0 y m es el número 0.

55

En una variante de la fórmula I, R es $-R^1-R^2-R^3$; R^1 es fenilo o piridilo; R^2 es $-C(=O)$; R^3 es R^4 ; R^4 es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituidas por uno o más alquilo C_{1-6} ; Y^4 es un grupo (b) en el que Y^5 e Y^6 son con independencia H o alquilo C_{1-6} ; Q es CH, Y^1 es metilo, Y^2 es hidroximetilo, n es el número 0 y m es el número 0.

En otra forma de ejecución, la invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que:

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

R^1 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, y está opcionalmente sustituido por $R^{1'}$; dicho $R^{1'}$ es alquilo C_{1-6} , hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, nitro, amino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, ciano o haloalquilo C_{1-6} ;

R^2 es $-C(=O)$, $-C(=O)O$, $-C(=O)N(R^{2'})$, $-(CH_2)_q$ o $-S(=O)_2$; en el que $R^{2'}$ es H o alquilo C_{1-6} ; y q es el número 1, 2 ó 3;

R^3 es H o R^4 ; dicho R^4 es alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo, y está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C_{1-6} , hidroxilo, oxo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, nitro, amino, ciano, alquilsulfonilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} ; Q es CH o N;

Y^1 es H o alquilo C_{1-6} ;

Y^2 es Y^{2a} o Y^{2b} ; dicho Y^{2a} es H o halógeno; Y^{2b} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más $Y^{2b'}$; dicho $Y^{2b'}$ es hidroxilo, alcoxi C_{1-6} o halógeno;

cada $Y^{2'}$ es con independencia $Y^{2'a}$ o $Y^{2'b}$; dicho $Y^{2'a}$ es halógeno; $Y^{2'b}$ es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más $Y^{2'b'}$; dicho $Y^{2'b'}$ es hidroxilo, alcoxi C_{1-6} o halógeno;

n es el número 0, 1, 2 ó 3;

Y^3 es halógeno o alquilo C_{1-6} , dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , amino y halógeno;

m es el número 0 ó 1;

Y^4 es Y^{4a} , Y^{4b} , Y^{4c} o Y^{4d} , en los que

Y^{4a} es H o halógeno;

Y^{4b} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por haloalquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, amino y alcoxi C_{1-6} ;

Y^{4c} es cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, amino y alcoxi C_{1-6} ; e

Y^{4d} es amino opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C_{1-6} ;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos (compuestos de la fórmula I').

En una forma de ejecución de la fórmula I', Y' es metilo.

En una forma de ejecución de la fórmula I', n es el número 0 y m es el número 0.

En una forma de ejecución de la fórmula I', Q es N.

En una forma de ejecución de la fórmula I', Y^1 es metilo y Q es N.

En una forma de ejecución de la fórmula I', Y^1 es metilo, Q es N, n es el número 0 y m es el número 0.

En una forma de ejecución de la fórmula I', Y^2 es hidroximetilo.

En una forma de ejecución de la fórmula I', Y^1 es metilo e Y^2 es hidroximetilo.

En una forma de ejecución de la fórmula I', Q es N, Y^1 es metilo, e Y^2 es hidroximetilo.

En una forma de ejecución de la fórmula I', Q es N, Y^1 es metilo, Y^2 es hidroximetilo, n es el número 0 y m es el número 0.

En una forma de ejecución de la fórmula I', Q es CH.

En una forma de ejecución de la fórmula I', Y^1 es metilo y Q es CH.

En una forma de ejecución de la fórmula I', Y^1 es metilo, Q es CH, n es el número 0 y m es el número 0.

En una forma de ejecución de la fórmula I', Q es CH, Y^1 es metilo, Y^2 es hidroximetilo.

En una forma de ejecución de la fórmula I', Q es CH, Y^1 es metilo, Y^2 es hidroximetilo, n es el número 0 y m es el número 0.

En una forma de ejecución de la fórmula I', Y^2 es metilo.

En una forma de ejecución de la fórmula I', Y^2 es hidroxietilo.

En una forma de ejecución de la fórmula I', Y^2 es halógeno.

En una forma de ejecución de la fórmula I', Q es N.

En una forma de ejecución de la fórmula I', Y¹ es metilo y Q es N.

En una forma de ejecución de la fórmula I', Y¹ es metilo, Q es N, n es el número 0 y m es el número 0.

5 En una forma de ejecución de la fórmula I', Y² es hidroximetilo.

En una forma de ejecución de la fórmula I', Y¹ es metilo, Y² es hidroximetilo.

10 En una forma de ejecución de la fórmula I', Q es N, Y¹ es metilo, Y² es hidroximetilo.

En una forma de ejecución de la fórmula I', Q es N, Y¹ es metilo, Y² es hidroximetilo, n es el número 0 y m es el número 0.

15 En una forma de ejecución de la fórmula I', Q es CH.

En una forma de ejecución de la fórmula I', Y¹ es metilo y Q es CH.

En una forma de ejecución de la fórmula I', Y¹ es metilo, Q es CH, n es el número 0 y m es el número 0.

20 En una forma de ejecución de la fórmula I', Q es CH, Y¹ es metilo, e Y² es hidroximetilo.

En una forma de ejecución de la fórmula I', Q es CH, Y¹ es metilo, Y² es hidroximetilo, n es el número 0 y m es el número 0.

25 En una forma de ejecución de la fórmula I', Q es CH, Y¹ es metilo, Y² es hidroxietilo, n es el número 0 y m es el número 0.

En una forma de ejecución de la fórmula I', Q es CH, Y¹ es metilo, Y² es halógeno, n es el número 0 y m es el número 0.

30 En una forma de ejecución de la fórmula I', Y⁴ es un grupo (a) en el que Y⁵ es H, halógeno, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆.

35 En una forma de ejecución de la fórmula I', Q es CH, Y¹ es metilo, Y² es hidroximetilo, n es 0, m es 0, e Y⁴ es un grupo (a) en el que Y⁵ es H, halógeno, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆.

En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula I', R es -R¹-R²-R³; R¹ es fenilo o piridilo; R² es -C(=O); R³ es R⁴; y R⁴ es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituidas por uno o más alquilo C₁₋₆.

40 En una forma de ejecución de la fórmula I', Y⁴ es alquilo C₁₋₆.

En una forma de ejecución de la fórmula I', Q es CH, Y¹ es metilo, Y² es hidroximetilo, n es 0, m es 0, e Y⁴ es alquilo C₁₋₆.

45 En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula I', R es -R¹-R²-R³; R¹ es fenilo o piridilo; R² es -C(=O); R³ es R⁴; y R⁴ es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituidas por uno o más alquilo C₁₋₆.

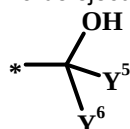
En una forma de ejecución de la fórmula I', Y⁴ es alquilo C₁₋₆.

50 En una forma de ejecución de la fórmula I', Q es N, Y¹ es metilo, Y² es hidroximetilo, n es 0, m es 0, e Y⁴ es alquilo C₁₋₆.

En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula I', R es -R¹-R²-R³; R¹ es fenilo o piridilo; R² es -C(=O); R³ es R⁴; y R⁴ es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituidas por uno o más alquilo C₁₋₆.

55 En otra variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula I', R es -R²-R³; R² es -C(=O)NH; R³ es H o R⁴; y R⁴ es alquilo C₁₋₆.

En una forma de ejecución de la fórmula I', Y⁴ es un



60 grupo (c) en el que Y⁵ e Y⁶ son con independencia H, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆.

En una forma de ejecución de la fórmula I', Q es CH, Y¹ es metilo, Y² es hidroximetilo, n es 0, m es 0, e Y⁴ es un grupo (c) en el que Y⁵ e Y⁶ son con independencia H, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆.

5 En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula I', R es -R¹-R²-R³; R¹ es fenilo o piridilo; R² es -C(=O); R³ es R⁴; y R⁴ es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituidas por uno o más alquilo C₁₋₆.

En una forma de ejecución de la fórmula I', Q es N, Y¹ es metilo, Y² es hidroximetilo, n es 0, m es 0, e Y⁴ es un grupo (c) en el que Y⁵ e Y⁶ son con independencia H, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆.

10 En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula I', R es -R¹-R²-R³; R¹ es fenilo o piridilo; R² es -C(=O); R³ es R⁴; y R⁴ es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituidas por uno o más alquilo C₁₋₆.

En una forma de ejecución de la fórmula I', Y⁴ es un grupo (b) en el que Y⁵ e Y⁶ son con independencia H o alquilo C₁₋₆.

15 En una forma de ejecución de la fórmula I', Q es CH, Y¹ es metilo, Y² es hidroximetilo, n es 0, m es 0, e Y⁴ es un grupo (b) en el que Y⁵ e Y⁶ son con independencia H o alquilo C₁₋₆.

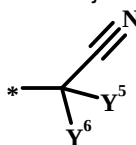
20 En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula I', R es -R²-R³; R² es -C(=O)NH; R³ es H o R⁴; y R⁴ es alquilo C₁₋₆.

En otra variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula I', R es -R¹-R²-R³; R¹ es fenilo o piridilo; R² es -C(=O); R³ es R⁴; y R⁴ es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituidas por uno o más alquilo C₁₋₆.

25 En una forma de ejecución de la fórmula I', Q es N, Y¹ es metilo, Y² es hidroximetilo, n es 0, m es 0, e Y⁴ es un grupo (b) en el que Y⁵ e Y⁶ son con independencia H o alquilo C₁₋₆.

En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula I', R es -R¹-R²-R³; R¹ es fenilo o piridilo; R² es -C(=O); R³ es R⁴; y R⁴ es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituidas por uno o más alquilo C₁₋₆.

30 En una forma de ejecución de la fórmula I', Y⁴ es un



grupo (d) en el que Y⁵ e Y⁶ son con independencia H, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆.

35 En una forma de ejecución de la fórmula I', Q es CH, Y¹ es metilo, Y² es hidroximetilo, n es 0, m es 0, e Y⁴ es un grupo (d) en el que Y⁵ e Y⁶ son con independencia H, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆.

En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula I', R es -R¹-R²-R³; R¹ es fenilo o piridilo; R² es -C(=O); R³ es R⁴; y R⁴ es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituidas por uno o más alquilo C₁₋₆.

40 En una forma de ejecución de la fórmula I', Q es N, Y¹ es metilo, Y² es hidroximetilo, n es 0, m es 0, e Y⁴ es un grupo (d) en el que Y⁵ e Y⁶ son con independencia H, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆.

45 En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula I', R es -R¹-R²-R³; R¹ es fenilo o piridilo; R² es -C(=O); R³ es R⁴; y R⁴ es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituidas por uno o más alquilo C₁₋₆.

En otra forma de ejecución, la invención proporciona un compuesto de la fórmula II, en la que:

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

50 R¹ es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, y está opcionalmente sustituido por uno o más R^{1'}; cada R^{1'} es con independencia alquilo C₁₋₆, hidroxil, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, nitro, amino, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo C₁₋₆, heterocicloalquilo, ciano, nitro o haloalquilo C₁₋₆;

R² es -C(=O), -C(=O)O, -C(=O)N(R^{2'})₂, -(CH₂)_q, -O(CH₂)_q, -CH₂C(=O), -CH₂C(=O)N(R^{2'})₂ o -S(=O)₂; en los que cada R^{2'}

55 es con independencia H, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₆; y q es el número 1, 2 ó 3;

R³ es H o R⁴; dicho R⁴ es alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, amino, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo, y está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C₁₋₆, hidroxil, oxo, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, nitro, amino, ciano, alquilsulfonilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆;

60 Q es CH₂, CH(Y') o NH;

Y' es halógeno, hidroxilo o alquilo C₁₋₆, dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, amino y halógeno;

Y¹ es H o alquilo C₁₋₆;

Y² es Y^{2a} o Y^{2b}; dicho Y^{2a} es H o halógeno; Y^{2b} es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por uno o más Y^{2b'}; dicho Y^{2b'} es hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ o halógeno;

cada Y² es con independencia Y^{2a} o Y^{2b}; dicho Y^{2a} es halógeno; Y^{2b} es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por uno o más Y^{2b'}; dicho Y^{2b'} es hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ o halógeno;

n es el número 0, 1, 2 ó 3;

Y³ es halógeno o alquilo C₁₋₆, dicho alquilo C₁₋₆ está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, amino y halógeno;

m es el número 0 ó 1;

Y⁴ es Y^{4a}, Y^{4b}, Y^{4c} o Y^{4d}; en los que

Y^{4a} es H o halógeno;

Y^{4b} es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por haloalquilo C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, amino y alcoxi C₁₋₆;

Y^{4c} es cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, hidroxilo, amino y alcoxi C₁₋₆; e

Y^{4d} es amino opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C₁₋₆;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una variante de la fórmula II, Y¹ es metilo.

En una variante de la fórmula II, n es el número 0 y m es el número 0.

En una variante de la fórmula II, Y¹ es metilo, n es el número 0 y m es el número 0.

En una variante de la fórmula II, Y² es hidroximetilo.

En una variante de la fórmula II, Y² es hidroximetilo e Y¹ es metilo.

En una variante de la fórmula II, Y² es hidroximetilo, n es el número 0 y m es el número 0.

En una variante de la fórmula II, Y² es hidroximetilo, Y¹ es metilo, n es el número 0 y m es el número 0.

En una variante de la fórmula II, Q es NH.

En una variante de la fórmula II, Q es CH₂.

En una variante de la fórmula II, Q es NH, Y² es hidroximetilo, Y¹ es metilo, n es el número 0 y m es el número 0.

En una variante de la fórmula II, Q es CH₂, Y² es hidroximetilo, Y¹ es metilo, n es el número 0 y m es el número 0.

En una variante de la fórmula II, Y⁴ es un grupo (a) en el que Y⁵ es H, halógeno, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆.

En una variante de la fórmula II, Y⁴ es un grupo (a) en el que Y⁵ es H, halógeno, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆; Q es CH₂, Y² es hidroximetilo, Y¹ es metilo, n es el número 0 y m es el número 0.

En una variante de la fórmula II, R es -R¹-R²-R³; en el que R¹ es fenilo o piridilo; R² es -C(=O); R³ es R⁴; y R⁴ es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituidas por uno o más alquilo C₁₋₆.

En una variante de la fórmula II, R es -R¹-R²-R³; en el que R¹ es fenilo o piridilo; R² es -C(=O); R³ es R⁴; R⁴ es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituidas por uno o más alquilo C₁₋₆; Y⁴ es un grupo (a) en el que Y⁵ es H, halógeno, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆; Q es CH₂, Y² es hidroximetilo, Y¹ es metilo, n es el número 0 y m es el número 0.

En una variante de la fórmula II, R es R¹; dicho R¹ es pirazolilo opcionalmente sustituido por R^{1'}.

En una variante de la fórmula II, R es R¹; R¹ es pirazolilo opcionalmente sustituido por R^{1'}; Y⁴ es un grupo (a) en el que Y⁵ es H, halógeno, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆; Q es CH₂, Y² es hidroximetilo, Y¹ es metilo, n es el número 0 y m es el número 0.

En una variante de la fórmula II, Y⁴ es un grupo (b) en el que Y⁵ e Y⁶ son con independencia H o alquilo C₁₋₆.

En una variante de la fórmula II, Y⁴ es un grupo (b) en el que Y⁵ e Y⁶ son con independencia H o alquilo C₁₋₆; Q es CH₂, Y² es hidroximetilo, Y¹ es metilo, n es el número 0 y m es el número 0.

En una variante de la fórmula II, R es $-R^1-R^2-R^3$; en el que R^1 es fenilo o piridilo; R^2 es $-C(=O)$; R^3 es R^4 ; y R^4 es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituidas por uno o más alquilo C_{1-6} .

En una variante de la fórmula II, R es $-R^1-R^2-R^3$; en el que R^1 es fenilo o piridilo; R^2 es $-C(=O)$; R^3 es R^4 ; R^4 es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituidas por uno o más alquilo C_{1-6} ; Y^4 es un grupo (b) en el que Y^5 e Y^6 son con independencia H o alquilo C_{1-6} ; Q es CH_2 , Y^2 es hidroximetilo, Y^1 es metilo, n es el número 0 y m es el número 0.

En una variante de la fórmula II, R es R^1 ; y R^1 es pirazolilo opcionalmente sustituido por $R^{1'}$.

En una variante de la fórmula II, R es R^1 ; R^1 es pirazolilo opcionalmente sustituido por $R^{1'}$; Y^4 es un grupo (b) en el que Y^5 e Y^6 son con independencia H o alquilo C_{1-6} ; Q es CH_2 , Y^2 es hidroximetilo, Y^1 es metilo, n es el número 0 y m es el número 0.

En otra forma de ejecución, la invención proporciona un compuesto de la fórmula II, en la que:

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

R^1 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, y está opcionalmente sustituido por $R^{1'}$; dicho $R^{1'}$ es alquilo C_{1-6} , hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, nitro, amino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, ciano o haloalquilo C_{1-6} ;

R^2 es $-C(=O)$, $-C(=O)O$, $-C(=O)N(R^{2'})$, $-(CH_2)_q$ o $-S(=O)_2$; en el que $R^{2'}$ es H o alquilo C_{1-6} ; y q es el número 1, 2 ó 3;

R^3 es H o R^4 ; dicho R^4 es alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo, y está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C_{1-6} , hidroxilo, oxo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, nitro, amino, ciano, alquilsulfonilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} ; Q es CH_2 , $CH(Y')$ o NH ; dicho Y' es halógeno, hidroxilo o alquilo C_{1-6} , dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , amino y halógeno;

Y^1 es H o alquilo C_{1-6} ;

Y^2 es Y^{2a} o Y^{2b} ; dicho Y^{2a} es H o halógeno; Y^{2b} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más $Y^{2b'}$; dicho $Y^{2b'}$ es hidroxilo, alcoxi C_{1-6} o halógeno;

cada $Y^{2'}$ es con independencia Y^{2a} o Y^{2b} ; dicho Y^{2a} es halógeno; Y^{2b} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más $Y^{2b'}$; dicho $Y^{2b'}$ es hidroxilo, alcoxi C_{1-6} o halógeno;

n es el número 0, 1, 2 ó 3;

Y^3 es halógeno o alquilo C_{1-6} , dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , amino y halógeno;

m es el número 0 ó 1;

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

Y^{4a} es H o halógeno;

Y^{4b} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por haloalquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, amino y alcoxi C_{1-6} ;

Y^{4c} es cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, amino y alcoxi C_{1-6} ; e

Y^{4d} es amino opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C_{1-6} ;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos (compuestos de la fórmula II').

En una forma de ejecución de la fórmula II', Y^1 es metilo.

En una forma de ejecución de la fórmula II', Y^2 es hidroximetilo.

En una forma de ejecución de la fórmula II', n es el número 0 y m es el número 0.

En una forma de ejecución de la fórmula II', Y^2 es hidroximetilo, n es el número 0 y m es el número 0.

En una forma de ejecución de la fórmula II', Y^1 es metilo, n es el número 0 y m es el número 0.

En una forma de ejecución de la fórmula II', Y^2 es hidroximetilo, Y^1 es metilo, n es el número 0 y m es el número 0.

En una forma de ejecución de la fórmula II', Q es NH .

En una forma de ejecución de la fórmula II', Q es NH , Y^1 es metilo, n es el número 0 y m es el número 0.

En una forma de ejecución de la fórmula II', Y^2 es hidroximetilo, Q es NH , Y^1 es metilo, n es el número 0 y m es el número 0.

En una forma de ejecución de la fórmula II', Q es CH₂.

En una forma de ejecución de la fórmula II', Q es CH₂, Y¹ es metilo, n es el número 0 y m es el número 0.

- 5 En una forma de ejecución de la fórmula II', Y² es hidroximetilo, Q es CH₂, Y¹ es metilo, n es el número 0 y m es el número 0.

En una forma de ejecución de la fórmula II', Y² es metilo.

- 10 En una forma de ejecución de la fórmula II', Y² es hidroxietilo.

En una forma de ejecución de la fórmula II', Y² es halógeno.

- 15 En una forma de ejecución de la fórmula II', Y⁴ es un grupo (a) en el que Y⁵ es H, halógeno, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆.

En una forma de ejecución de la fórmula II', Y² es hidroximetilo, Q es CH₂, Y¹ es metilo, n es el número 0 y m es el número 0, e Y⁴ es un grupo (a) en el que Y⁵ es H, halógeno, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆.

- 20 En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula II' R es -R¹-R²-R³; R¹ es fenilo o piridilo; R² es -C(=O); R³ es R⁴; y R⁴ es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituidas por uno o más alquilo C₁₋₆.

En otra variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula II', R es -R²-R³; R² es -C(=O)NH; R³ es H o R⁴; y R⁴ es alquilo C₁₋₆.

- 25 En otra variante adicional de la anterior forma de ejecución de la fórmula II', R es R¹; y R¹ es pirazolilo opcionalmente sustituido por R¹.

En una forma de ejecución de la fórmula II', Y² es hidroximetilo, Q es NH, Y¹ es metilo, n es el número 0 y m es el número 0, e Y⁴ es un grupo (a) en el que Y⁵ es H, halógeno, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆.

- 30 En una forma de ejecución de la fórmula II', Y⁴ es alquilo C₁₋₆.

En una forma de ejecución de la fórmula II', Y² es hidroximetilo, Q es CH₂, Y¹ es metilo, n es el número 0 y m es el número 0, e Y⁴ es alquilo C₁₋₆.

- 35 En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula II', R es -R¹-R²-R³; R¹ es fenilo o piridilo; R² es -C(=O); R³ es R⁴; y R⁴ es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituidas por uno o más alquilo C₁₋₆.

- 40 En otra variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula II', R es -R²-R³; R² es -C(=O)NH; R³ es H o R⁴; y R⁴ es alquilo C₁₋₆.

En una forma de ejecución de la fórmula II', Y² es hidroximetilo, Q es NH, Y¹ es metilo, n es el número 0 y m es el número 0, e Y⁴ es alquilo C₁₋₆.

- 45 En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula II', R es -R¹-R²-R³; R¹ es fenilo o piridilo; R² es -C(=O); R³ es R⁴; y R⁴ es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituidas por uno o más alquilo C₁₋₆.

En otra variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula II', R es -R²-R³; R² es -C(=O)NH; R³ es H o R⁴; y R⁴ es alquilo C₁₋₆.

- 50 En otra variante adicional de la anterior forma de ejecución de la fórmula II', R es R¹; y R¹ es pirazolilo opcionalmente sustituido por R¹.

- 55 En una forma de ejecución de la fórmula II', Y⁴ es un grupo (c) en el que Y⁵ e Y⁶ son con independencia H, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆.

En una forma de ejecución de la fórmula II', Y² es hidroximetilo, Q es CH₂, Y¹ es metilo, n es el número 0 y m es el número 0, e Y⁴ es un grupo (c) en el que Y⁵ e Y⁶ son con independencia H, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆.

- 60 En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula II', R es -R¹-R²-R³; R¹ es fenilo o piridilo; R² es -C(=O); R³ es R⁴; y R⁴ es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituidas por uno o más alquilo C₁₋₆.

En otra variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula II', R es -R²-R³; R² es -C(=O)NH; R³ es H o R⁴; y R⁴ es alquilo C₁₋₆.

- 65 En otra variante adicional de la anterior forma de ejecución de la fórmula II', R es R¹; y R¹ es pirazolilo opcionalmente sustituido por R¹.

En una forma de ejecución de la fórmula II', Y^2 es hidroximetilo, Q es NH, Y^1 es metilo, n es el número 0 y m es el número 0, e Y^4 es un grupo (c) en el que Y^5 e Y^6 son con independencia H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} .

- 5 En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula II', R es $-R^1-R^2-R^3$; R^1 es fenilo o piridilo; R^2 es $-C(=O)$; R^3 es R^4 ; y R^4 es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituidas por uno o más alquilo C_{1-6} .

En otra variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula II', R es $-R^2-R^3$; R^2 es $-C(=O)NH$; R^3 es H o R^4 ; y R^4 es alquilo C_{1-6} .

- 10 En otra variante adicional de la anterior forma de ejecución de la fórmula II', R es R^1 ; y R^1 es pirazolilo opcionalmente sustituido por R^1 .

- 15 En una forma de ejecución de la fórmula II', Y^4 es un grupo (b) en el que Y^5 e Y^6 son con independencia H o alquilo C_{1-6} .

En una forma de ejecución de la fórmula II', Y^2 es hidroximetilo, Q es CH_2 , Y^1 es metilo, n es el número 0 y m es el número 0, e Y^4 es un grupo (b) en el que Y^5 e Y^6 son con independencia H o alquilo C_{1-6} .

- 20 En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula II', R es $-R^1-R^2-R^3$; R^1 es fenilo o piridilo; R^2 es $-C(=O)$; R^3 es R^4 ; y R^4 es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituidas por uno o más alquilo C_{1-6} .

En otra variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula II', R es $-R^2-R^3$; R^2 es $-C(=O)NH$; R^3 es H o R^4 ; y R^4 es alquilo C_{1-6} .

- 25 En otra variante adicional de la anterior forma de ejecución de la fórmula II', R es R^1 ; y R^1 es pirazolilo opcionalmente sustituido por R^1 .

- 30 En una forma de ejecución de la fórmula II', Y^2 es hidroximetilo, Q es NH, Y^1 es metilo, n es el número 0 y m es el número 0, e Y^4 es un grupo (b) en el que Y^5 e Y^6 son con independencia H o alquilo C_{1-6} .

En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula II', R es $-R^1-R^2-R^3$; R^1 es fenilo o piridilo; R^2 es $-C(=O)$; R^3 es R^4 ; y R^4 es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituidas por uno o más alquilo C_{1-6} .

- 35 En otra variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula II', R es $-R^2-R^3$; R^2 es $-C(=O)NH$; R^3 es H o R^4 ; y R^4 es alquilo C_{1-6} .

En otra variante adicional de la anterior forma de ejecución de la fórmula II', R es R^1 ; y R^1 es pirazolilo opcionalmente sustituido por R^1 .

- 40 En una forma de ejecución de la fórmula II', Y^4 es un grupo (d) en el que Y^5 e Y^6 son con independencia H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} .

En una forma de ejecución de la fórmula II', Q es CH_2 , Y^1 es metilo, n es el número 0 y m es el número 0, e Y^4 es un grupo (d) en el que Y^5 e Y^6 son con independencia H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} .

- 45 En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula II', R es $-R^1-R^2-R^3$; R^1 es fenilo o piridilo; R^2 es $-C(=O)$; R^3 es R^4 ; y R^4 es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituidas por uno o más alquilo C_{1-6} .

- 50 En otra variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula II', R es $-R^2-R^3$; R^2 es $-C(=O)NH$; R^3 es H o R^4 ; y R^4 es alquilo C_{1-6} .

En otra variante adicional de la anterior forma de ejecución de la fórmula II', R es R^1 ; y R^1 es pirazolilo opcionalmente sustituido por R^1 .

- 55 En una forma de ejecución de la fórmula II', Q es NH, Y^1 es metilo, n es el número 0 y m es el número 0, e Y^4 es un grupo (d) en el que Y^5 e Y^6 son con independencia H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} .

En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula II', R es $-R^1-R^2-R^3$; R^1 es fenilo o piridilo; R^2 es $-C(=O)$; R^3 es R^4 ; y R^4 es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituidas por uno o más alquilo C_{1-6} .

- 60 En otra variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula II', R es $-R^2-R^3$; R^2 es $-C(=O)NH$; R^3 es H o R^4 ; y R^4 es alquilo C_{1-6} .

- 65 En otra variante adicional de la anterior forma de ejecución de la fórmula II', R es R^1 ; y R^1 es pirazolilo opcionalmente sustituido por R^1 .

En otra forma de ejecución, la invención proporciona un compuesto de la fórmula III, en la que:

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

R^1 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, y está opcionalmente sustituido por $R^{1'}$; dicho $R^{1'}$ es alquilo C_{1-6} , hidroxil, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, nitro, amino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, ciano o haloalquilo C_{1-6} ;

R^2 es $-C(=O)$, $-C(=O)O$, $-C(=O)N(R^{2'})$, $-(CH_2)_q$ o $-S(=O)_2$; en los que $R^{2'}$ es H o alquilo C_{1-6} ; q es el número 1, 2 ó 3;

R^3 es H o R^4 ; dicho R^4 es alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo, y está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C_{1-6} , hidroxil, oxo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, nitro, amino, ciano, alquilsulfonilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} ;

Y^1 es H o alquilo C_{1-6} ;

Y^2 es Y^{2a} o Y^{2b} ; dicho Y^{2a} es H o halógeno; Y^{2b} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más $Y^{2b'}$; dicho $Y^{2b'}$ es hidroxil, alcoxi C_{1-6} o halógeno;

cada Y^2 es con independencia Y^{2a} o Y^{2b} ; dicho Y^{2a} es halógeno; Y^{2b} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más $Y^{2b'}$; dicho $Y^{2b'}$ es hidroxil, alcoxi C_{1-6} o halógeno;

n es el número 0, 1, 2 ó 3;

Y^3 es halógeno o alquilo C_{1-6} , dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxil, alcoxi C_{1-6} , amino y halógeno;

m es el número 0 ó 1;

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

Y^{4a} es H o halógeno;

Y^{4b} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por haloalquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxil, amino y alcoxi C_{1-6} ;

Y^{4c} es cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxil, amino y alcoxi C_{1-6} ; e

Y^{4d} es amino opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C_{1-6} ;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una forma de ejecución de la fórmula III, Y^1 es metilo.

En una forma de ejecución de la fórmula III, n es el número 0 y m es el número 0.

En una forma de ejecución de la fórmula III, Y^2 es hidroximetilo.

En una forma de ejecución de la fórmula III, Y^1 es metilo, n es el número 0 y m es el número 0.

En una forma de ejecución de la fórmula III, Y^2 es hidroximetilo, Y^1 es metilo, n es el número 0 y m es el número 0.

En una forma de ejecución de la fórmula III, Y^2 es metilo.

En una forma de ejecución de la fórmula III, Y^2 es hidroxietilo.

En una forma de ejecución de la fórmula III, Y^2 es halógeno.

En una forma de ejecución de la fórmula III, Y^4 es un grupo (a) en el que Y^5 es H, halógeno, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} .

En una forma de ejecución de la fórmula III, Y^2 es hidroximetilo, Y^1 es metilo, n es 0, m es 0, e Y^4 es un grupo (a) en el que Y^5 es H, halógeno, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} .

En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula III, R es $-R^1-R^2-R^3$; R^1 es fenilo o piridilo; R^2 es $-C(=O)$; R^3 es R^4 ; y R^4 es morfina o piperazina, opcionalmente sustituidas por uno o más alquilo C_{1-6} .

En otra variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula III, R es $-R^2-R^3$; R^2 es $-C(=O)NH$; R^3 es H o R^4 ; y R^4 es alquilo C_{1-6} .

En otra variante adicional de la anterior forma de ejecución de la fórmula III, R es R^1 ; y R^1 es pirazolilo opcionalmente sustituido por $R^{1'}$.

En una forma de ejecución de la fórmula III, Y^4 es un grupo (c) en el que Y^5 e Y^6 son con independencia H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} .

En una forma de ejecución de la fórmula III, Y^2 es hidroximetilo, Y^1 es metilo, n es 0, m es 0, e Y^4 es un grupo (c) en el que Y^5 e Y^6 son con independencia H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} .

- En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula III, R es $-R^1-R^2-R^3$; R^1 es fenilo o piridilo; R^2 es $-C(=O)$; R^3 es R^4 ; y R^4 es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituidas por uno o más alquilo C_{1-6} .
- 5 En otra variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula III, R es $-R^2-R^3$; R^2 es $-C(=O)NH$; R^3 es H o R^4 ; y R^4 es alquilo C_{1-6} .
- En otra variante adicional de la anterior forma de ejecución de la fórmula III, R es R^1 ; y R^1 es pirazolilo opcionalmente sustituido por R^1 .
- 10 En una forma de ejecución de la fórmula III, Y^4 es un grupo (b) en el que Y^5 e Y^6 son con independencia H o alquilo C_{1-6} .
- En una forma de ejecución de la fórmula III, Y^2 es hidroximetilo, Y^1 es metilo, n es 0, m es 0, e Y^4 es un grupo (b) en el que Y^5 e Y^6 son con independencia H o alquilo C_{1-6} .
- 15 En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula III, R es $-R^1-R^2-R^3$; R^1 es fenilo o piridilo; R^2 es $-C(=O)$; R^3 es R^4 ; y R^4 es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituidas por uno o más alquilo C_{1-6} .
- 20 En otra variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula III, R es $-R^2-R^3$; R^2 es $-C(=O)NH$; R^3 es H o R^4 ; y R^4 es alquilo C_{1-6} .
- En otra variante adicional de la anterior forma de ejecución de la fórmula III, R es R^1 ; y R^1 es pirazolilo opcionalmente sustituido por R^1 .
- 25 En una forma de ejecución de la fórmula III, Y^4 es un grupo (d) en el que Y^5 e Y^6 son con independencia H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} .
- En una forma de ejecución de la fórmula III, Y^2 es hidroximetilo, Y^1 es metilo, n es 0, m es 0, e Y^4 es un grupo (d) en el que Y^5 e Y^6 son con independencia H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} .
- 30 En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula III, R es $-R^1-R^2-R^3$; R^1 es fenilo o piridilo; R^2 es $-C(=O)$; R^3 es R^4 ; y R^4 es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituidas por uno o más alquilo C_{1-6} .
- En otra variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula III, R es $-R^2-R^3$; R^2 es $-C(=O)NH$; R^3 es H o R^4 ; y R^4 es alquilo C_{1-6} .
- 35 En otra variante adicional de la anterior forma de ejecución de la fórmula III, R es R^1 ; y R^1 es pirazolilo opcionalmente sustituido por R^1 .
- En otra forma de ejecución, la invención proporciona un compuesto de la fórmula IV, en la que:
- 40 R es H, $-R^1$, $-R^1-R^2-R^3$, $-R^1-R^3$ o $-R^2-R^3$; en los que
 R^1 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, y está opcionalmente sustituido por $R^{1'}$; dicho $R^{1'}$ es alquilo C_{1-6} , hidroxil, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, nitro, amino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, ciano o haloalquilo C_{1-6} ;
- 45 R^2 es $-C(=O)$, $-C(=O)O$, $-C(=O)N(R^2)$, $-(CH_2)_q$ o $-S(=O)_2$; en el que R^2 es H o alquilo C_{1-6} ; q es el número 1, 2 ó 3;
- R^3 es H o R^4 ;
- R^4 es alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo, y está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C_{1-6} , hidroxil, oxo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, nitro, amino, ciano, alquilsulfonilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} ;
- 50 Y^1 es H o alquilo C_{1-6} ;
- Y^2 es Y^{2a} o Y^{2b} ; dicho Y^{2a} es H o halógeno; Y^{2b} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más $Y^{2b'}$; dicho $Y^{2b'}$ es hidroxil, alcoxi C_{1-6} o halógeno;
- 55 cada Y^2 es con independencia Y^{2a} o Y^{2b} ; dicho Y^{2a} es halógeno; Y^{2b} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más $Y^{2b'}$; dicho $Y^{2b'}$ es hidroxil, alcoxi C_{1-6} o halógeno;
- n es el número 0, 1, 2 ó 3;
- Y^3 es halógeno o alquilo C_{1-6} , dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxil, alcoxi C_{1-6} , amino y halógeno;
- 60 m es el número 0 ó 1;
- Y^4 es Y^{4a} , Y^{4b} , Y^{4c} o Y^{4d} ; en los que
 Y^{4a} es H o halógeno;
- Y^{4b} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por haloalquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxil, amino y alcoxi C_{1-6} ;
- 65 Y^{4c} es cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxil, amino y alcoxi C_{1-6} ; e

Y^{4d} es amino opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C_{1-6} ; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una forma de ejecución de la fórmula IV, Y^1 es metilo.

5 En una forma de ejecución de la fórmula IV, n es el número 0 y m es el número 0.

En una forma de ejecución de la fórmula IV, Y^2 es hidroximetilo.

10 En una forma de ejecución de la fórmula IV, Y^1 es metilo, n es el número 0 y m es el número 0.

En una forma de ejecución de la fórmula IV, Y^2 es hidroximetilo, Y^1 es metilo, n es el número 0 y m es el número 0.

En una forma de ejecución de la fórmula IV, Y^2 es metilo.

15 En una forma de ejecución de la fórmula IV, Y^2 es hidroxietilo.

En una forma de ejecución de la fórmula IV, Y^2 es halógeno.

20 En una forma de ejecución de la fórmula IV, Y^4 es un grupo (a) en el que Y^5 es H, halógeno, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} .

En una forma de ejecución de la fórmula IV, Y^2 es hidroximetilo, Y^1 es metilo, n es 0, m es 0, e Y^4 es un grupo (a) en el que Y^5 es H, halógeno, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} .

25 En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula IV, R es $-R^1-R^2-R^3$; R^1 es fenilo o piridilo; R^2 es $-C(=O)$; R^3 es R^4 ; y R^4 es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituidas por uno o más alquilo C_{1-6} .

30 En otra variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula IV, R es $-R^2-R^3$; R^2 es $-C(=O)NH$; R^3 es H o R^4 ; y R^4 es alquilo C_{1-6} .

En otra variante adicional de la anterior forma de ejecución de la fórmula IV, R es R^1 ; y R^1 es pirazolilo opcionalmente sustituido por R^1 .

35 En una forma de ejecución de la fórmula IV, Y^4 es alquilo C_{1-6} .

En una forma de ejecución de la fórmula IV, Y^2 es hidroximetilo, Y^1 es metilo, n es el número 0 y m es el número 0, e Y^4 es alquilo C_{1-6} .

40 En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula IV R es $-R^1-R^2-R^3$; R^1 es fenilo o piridilo; R^2 es $-C(=O)$; R^3 es R^4 ; y R^4 es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituidas por uno o más alquilo C_{1-6} .

En otra variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula IV, R es $-R^2-R^3$; R^2 es $-C(=O)NH$; R^3 es H o R^4 ; y R^4 es alquilo C_{1-6} .

45 En otra variante adicional de la anterior forma de ejecución de la fórmula IV, R es R^1 ; y R^1 es pirazolilo opcionalmente sustituido por R^1 .

50 En una forma de ejecución de la fórmula IV, Y^4 es un grupo (c) en el que Y^5 e Y^6 son con independencia H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} .

En una forma de ejecución de la fórmula IV, Y^2 es hidroximetilo, Y^1 es metilo, n es 0, m es 0, e Y^4 es un grupo (c) en el que Y^5 e Y^6 son con independencia H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} .

55 En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula IV, R es $-R^1-R^2-R^3$; R^1 es fenilo o piridilo; R^2 es $-C(=O)$; R^3 es R^4 ; y R^4 es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituidas por uno o más alquilo C_{1-6} .

En otra variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula IV, R es $-R^2-R^3$; R^2 es $-C(=O)NH$; R^3 es H o R^4 ; y R^4 es alquilo C_{1-6} .

60 En otra variante adicional de la anterior forma de ejecución de la fórmula IV, R es R^1 ; y R^1 es pirazolilo opcionalmente sustituido por R^1 .

65 En una forma de ejecución de la fórmula IV, Y^4 es un grupo (b) en el que Y^5 e Y^6 son con independencia H o alquilo C_{1-6} .

En una forma de ejecución de la fórmula IV, Y^2 es hidroximetilo, Y^1 es metilo, n es 0, m es 0, e Y^4 es un grupo (b) en el que Y^5 e Y^6 son con independencia H o alquilo C_{1-6} .

5 En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula IV, R es $-R^1-R^2-R^3$; R^1 es fenilo o piridilo; R^2 es $-C(=O)$; R^3 es R^4 ; y R^4 es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituidas por uno o más alquilo C_{1-6} .

En otra variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula IV, R es $-R^2-R^3$; R^2 es $-C(=O)NH$; R^3 es H o R^4 ; y R^4 es alquilo C_{1-6} .

10 En otra variante adicional de la anterior forma de ejecución de la fórmula IV, R es R^1 ; y R^1 es pirazolilo opcionalmente sustituido por R^1 .

En una forma de ejecución de la fórmula IV, Y^4 es un grupo (d) en el que Y^5 e Y^6 son con independencia H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} .

15 En una forma de ejecución de la fórmula IV, Y^2 es hidroximetilo, Y^1 es metilo, n es 0, m es 0, e Y^4 es un grupo (d) en el que Y^5 e Y^6 son con independencia H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} .

20 En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula IV, R es $-R^1-R^2-R^3$; R^1 es fenilo o piridilo; R^2 es $-C(=O)$; R^3 es R^4 ; y R^4 es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituidas por uno o más alquilo C_{1-6} .

En otra variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula IV, R es $-R^2-R^3$; R^2 es $-C(=O)NH$; R^3 es H o R^4 ; y R^4 es alquilo C_{1-6} .

25 En otra variante adicional de la anterior forma de ejecución de la fórmula IV, R es R^1 ; y R^1 es pirazolilo opcionalmente sustituido por R^1 .

En otra forma de ejecución la invención proporciona un compuesto de la fórmula V, en la que:

30 R es H, $-R^1$, $-R^1-R^2-R^3$, $-R^1-R^3$ o $-R^2-R^3$;
 R^1 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, y está opcionalmente sustituido por R^1 ; dicho R^1 es alquilo C_{1-6} , hidroxil, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, nitro, amino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, ciano o haloalquilo C_{1-6} ;

35 R^2 es $-C(=O)$, $-C(=O)O$, $-C(=O)N(R^2)$, $-(CH_2)_q$ o $-S(=O)_2$; en el que R^2 es H o alquilo C_{1-6} ; q es el número 1, 2 ó 3;

R^3 es H o R^4 ; dicho R^4 es alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo, y está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C_{1-6} , hidroxil, oxo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, nitro, amino, ciano, alquilsulfonilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} ;

40 Q es CH_2 , $CH(Y)$ o NH ; dicho Y es halógeno, hidroxil o alquilo C_{1-6} , dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxil, alcoxi C_{1-6} , amino y halógeno;

Y^1 es H o alquilo C_{1-6} ;

45 Y^2 es Y^{2a} o Y^{2b} ; dicho Y^{2a} es H o halógeno; Y^{2b} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más Y^{2b} ; dicho Y^{2b} es hidroxil, alcoxi C_{1-6} o halógeno;

cada Y^2 es con independencia Y^{2a} o Y^{2b} ; dicho Y^{2a} es halógeno; Y^{2b} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más Y^{2b} ; dicho Y^{2b} es hidroxil, alcoxi C_{1-6} o halógeno;

n es el número 0, 1, 2 ó 3;

50 Y^3 es halógeno o alquilo C_{1-6} , dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxil, alcoxi C_{1-6} , amino y halógeno;

m es el número 0 ó 1;

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

Y^{4a} es H o halógeno;

55 Y^{4b} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por haloalquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxil, amino y alcoxi C_{1-6} ;

Y^{4c} es cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxil, amino y alcoxi C_{1-6} ; e

Y^{4d} es amino opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C_{1-6} ;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

60 En una forma de ejecución de la fórmula V, Y^1 es metilo.

En una forma de ejecución de la fórmula V, Q es CH_2 .

65 En una forma de ejecución de la fórmula V, Y^2 es hidroximetilo.

- En una forma de ejecución de la fórmula V, n es el número 0 y m es el número 0.
- En una forma de ejecución de la fórmula V, Y² es hidroximetilo, n es el número 0 y m es el número 0.
- 5 En una forma de ejecución de la fórmula V, Y¹ es metilo, n es el número 0 y m es el número 0.
- En una forma de ejecución de la fórmula V, Y¹ es metilo, Q es CH₂, n es el número 0 y m es el número 0.
- 10 En una forma de ejecución de la fórmula V, Y² es hidroximetilo, Y¹ es metilo, n es el número 0 y m es el número 0.
- En una forma de ejecución de la fórmula V, Y² es hidroximetilo, Y¹ es metilo, Q es CH₂, n es el número 0 y m es el número 0.
- 15 En una forma de ejecución de la fórmula V, Y² es metilo.
- En una forma de ejecución de la fórmula V, Y² es hidroxietilo.
- En una forma de ejecución de la fórmula V, Y² es halógeno.
- 20 En una forma de ejecución de la fórmula V, Y⁴ es un grupo (a) en el que Y⁵ es H, halógeno, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆.
- En una forma de ejecución de la fórmula V, Y² es hidroximetilo, Y¹ es metilo, Q es CH₂, n es el número 0 y m es el número 0, e Y⁴ es un grupo (a) en el que Y⁵ es H, halógeno, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆.
- 25 En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula V R es -R¹-R²-R³; R¹ es fenilo o piridilo; R² es -C(=O); R³ es R⁴; y R⁴ es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituidas por uno o más alquilo C₁₋₆.
- En otra variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula V, R es -R²-R³; R² es -C(=O)NH; R³ es H o R⁴; y R⁴ es alquilo C₁₋₆.
- 30 En otra variante adicional de la anterior forma de ejecución de la fórmula V, R es R¹; y R¹ es pirazolilo opcionalmente sustituido por R¹.
- 35 En una forma de ejecución de la fórmula V, Y⁴ es alquilo C₁₋₆.
- En una forma de ejecución de la fórmula V, Y² es hidroximetilo, Y¹ es metilo, Q es CH₂, n es el número 0 y m es el número 0, e Y⁴ es alquilo C₁₋₆.
- 40 En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula V R es -R¹-R²-R³; R¹ es fenilo o piridilo; R² es -C(=O); R³ es R⁴; y R⁴ es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituidas por uno o más alquilo C₁₋₆.
- En otra variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula V, R es -R²-R³; R² es -C(=O)NH; R³ es H o R⁴; y R⁴ es alquilo C₁₋₆.
- 45 En otra variante adicional de la anterior forma de ejecución de la fórmula V, R es R¹; y R¹ es pirazolilo opcionalmente sustituido por R¹.
- En una forma de ejecución de la fórmula V, Y⁴ es un grupo (c) en el que Y⁵ e Y⁶ son con independencia H, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆.
- 50 En una forma de ejecución de la fórmula V, Y² es hidroximetilo, Y¹ es metilo, Q es CH₂, n es el número 0 y m es el número 0, e Y⁴ es un grupo (c) en el que Y⁵ e Y⁶ son con independencia H, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆.
- 55 En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula V, R es -R¹-R²-R³; R¹ es fenilo o piridilo; R² es -C(=O); R³ es R⁴; y R⁴ es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituidas por uno o más alquilo C₁₋₆.
- En otra variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula V, R es -R²-R³; R² es -C(=O)NH; R³ es H o R⁴; y R⁴ es alquilo C₁₋₆.
- 60 En otra variante adicional de la anterior forma de ejecución de la fórmula V, R es R¹; y R¹ es pirazolilo opcionalmente sustituido por R¹.
- En una forma de ejecución de la fórmula V, Y⁴ es un grupo (b) en el que Y⁵ e Y⁶ son con independencia H o alquilo C₁₋₆.
- 65

En una forma de ejecución de la fórmula V, Y^2 es hidroximetilo, Y^1 es metilo, Q es CH_2 , n es el número 0 y m es el número 0, e Y^4 es un grupo (b) en el que Y^5 e Y^6 son con independencia H o alquilo C_{1-6} .

5 En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula V, R es $-R^1-R^2-R^3$; R^1 es fenilo o piridilo; R^2 es $-C(=O)$; R^3 es R^4 ; y R^4 es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituidas por uno o más alquilo C_{1-6} .

En otra variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula V, R es $-R^2-R^3$; R^2 es $-C(=O)NH$; R^3 es H o R^4 ; y R^4 es alquilo C_{1-6} .

10 En otra variante adicional de la anterior forma de ejecución de la fórmula V, R es R^1 ; y R^1 es pirazolilo opcionalmente sustituido por R^1 .

En una forma de ejecución de la fórmula V, Y^4 es un grupo (d) en el que Y^5 e Y^6 son con independencia H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} .

15 En una forma de ejecución de la fórmula V, Y^1 es metilo, Q es CH_2 , n es el número 0 y m es el número 0, e Y^4 es un grupo (d) en el que Y^5 e Y^6 son con independencia H, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} .

20 En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula V, R es $-R^1-R^2-R^3$; R^1 es fenilo o piridilo; R^2 es $-C(=O)$; R^3 es R^4 ; y R^4 es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituidas por uno o más alquilo C_{1-6} .

En otra variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula V, R es $-R^2-R^3$; R^2 es $-C(=O)NH$; R^3 es H o R^4 ; y R^4 es alquilo inferior.

25 En otra variante adicional de la anterior forma de ejecución de la fórmula V, R es R^1 ; y R^1 es pirazolilo opcionalmente sustituido por R^1 .

El invento proporciona el compuesto inhibidor de la Btk de cualquiera de las fórmulas anteriores I-V o sus variaciones para el tratamiento de una condición inflamatoria y/o autoinmune.

30 El invento proporciona cualquiera de de las fórmulas I-V anteriores o sus variaciones para el tratamiento de artritis reumatoide.

El invento proporciona cualquiera de de las fórmulas I-V anteriores o sus variaciones para inhibir la proliferación de células B.

35 El invento proporciona un compuesto anti-inflamatorio en combinación con cualquiera de las fórmulas I-V anteriores o sus variaciones para el tratamiento de una condición inflamatoria.

40 El invento proporciona un compuesto anti-inflamatorio en combinación con cualquiera de las fórmulas I-V anteriores o sus variaciones para el tratamiento de artritis.

El invento proporciona cualquiera de las fórmulas I-V anteriores o sus variaciones para el tratamiento de un linfoma o una leucemia de células BCR-ABL1⁺.

45 La invención proporciona una composición farmacéutica que contiene el compuesto inhibidor de la Btk de una cualquiera de las anteriores fórmulas I-V o de variantes de las mismas, mezclado por lo menos con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

50 El invento proporciona el compuesto inhibidor de la Btk de cualquiera de las fórmulas I-V anteriores o sus variaciones para el tratamiento de asma.

La invención proporciona el compuesto inhibidor de la Btk de una cualquiera de las anteriores fórmulas I-V o de variantes de las mismas para inhibir la actividad de la Btk en donde el compuesto inhibidor de la Btk posee una IC_{50} de 50 micromolar o menos en un ensayo bioquímico "in vitro" de la actividad de la Btk.

55 En una variante del compuesto anterior, el compuesto inhibidor de la Btk posee una IC_{50} de 100 nanomolar o menos en un ensayo bioquímico "in vitro" de la actividad de la Btk.

60 En una variante del compuesto anterior, el compuesto presenta una IC_{50} de 10 nanomolar o menos en un ensayo bioquímico "in vitro" de la actividad de la Btk.

La invención proporciona un compuesto antiinflamatorio combinado con el compuesto inhibidor de la Btk de una cualquiera de las anteriores fórmulas I-V o de variantes de las mismas para el tratamiento de artritis.

La presente solicitud proporciona compuestos de las fórmulas genéricas I-V, que abarca a los compuestos inhibidores de la Btk de las fórmulas de I-V, cuyas variables Q, R, X, Y¹, Y², Y³, Y⁴, n y m tienen los significados definidos anteriormente.

5 En una forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula genérica I, que abarca al compuesto inhibidor de la Btk ejemplificado en la fórmula I-1. En una forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula genérica II que abarca a los compuestos inhibidores de la Btk ejemplificados en las fórmulas de II-1 y II-36.

10 En una forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula genérica III que abarca a los compuestos inhibidores de la Btk de la fórmula III.

En otra forma adicional de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula genérica IV que contiene el compuesto inhibidor de la Btk de la fórmula IV. En otra forma de ejecución adicional de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula genérica V, que abarca a los compuestos inhibidores de la Btk de la fórmula V.

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

Los compuestos de las fórmulas genéricas I-V inhiben la tirosina-quinasa de Bruton (Btk). La activación de la Btk por quinasas anteriores (upstream) se traduce en la activación de la fosfolipasa-C γ , que, a su vez, estimula la liberación de los mediadores proinflamatorios. Los compuestos de las fórmulas genéricas I-IV, que incorporan cadenas laterales de 3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona, 2,3-dihidro-1H-quinazolin-4-ona, 2H-isoquinolin-1-ona, 3H-quinazolin-4-ona, 1H-quinolin-4-ona, 2H-ftalazin-1-ona, 3,4-dihidro-2H-benzo[e][1,2]tiazina-1,1-dióxido en los sistemas de anillo de la 5-fenil-1H-piridin-2-ona, despliegan una actividad inhibidora inesperadamente intensa si se compara con la de los análogos carentes de dichas cadenas laterales bicíclicas. Además, la actividad inhibidora se intensifica cuando Y² es alquilo inferior opcionalmente sustituido por hidroxilo. La actividad inhibidora se intensifica cuando Y² es hidroximetilo. Los compuestos de las fórmulas I-V son útiles para el tratamiento de la artritis y otras enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Los compuestos de las fórmulas I-V son útiles, por tanto, para el tratamiento de la artritis. Los compuestos de las fórmulas I-V son útiles para inhibir la Btk en las células y para modular el desarrollo de las células B. La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de las fórmulas I-V mezclados con vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

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

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

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

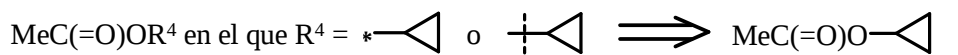
Tal como se emplea aquí, a menos que se indique explícitamente otra cosa, la conjunción "o" se emplea en el sentido "inclusivo" de "y/o" y no en el sentido "exclusivo" de "el uno, o el otro".

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

Si cualquier variable aparece más de una vez en cualquier resto o fórmula que represente y describa a los compuestos empleados o reivindicados en la presente invención, su definición en cada aparición es independiente

de su definición en las demás apariciones. Además, las combinaciones de sustituyentes y/o variables solamente son permisibles si tales compuestos dan lugar a compuestos estables.

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



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

- Los términos “opcional” u “opcionalmente” aquí empleados indican que el acontecimiento o circunstancia que se menciona a continuación puede ocurrir, pero no de forma forzosa y que la definición incluye los casos en los que el acontecimiento o circunstancia suceden y los casos en los que no sucede. Por ejemplo “opcionalmente sustituido” indica que el resto opcionalmente sustituido puede incorporar un hidrógeno o un sustituyente. La frase “enlace opcional” indica que el enlace puede estar presente o no y que la descripción incluye a los enlaces sencillo, doble y triple. Si un sustituyente se designa como “enlace” o “ausente”, entonces los átomos unidos a los sustituyentes estarán unidos directamente entre sí.

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

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

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

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

- Tal como se emplea aquí, el término “acilo” indica un grupo de la fórmula -C(=O)R , en la que R es hidrógeno o alquilo inferior, aquí definido. Tal como se emplea aquí, el término “alquilcarbonilo” indica un grupo de la fórmula C(=O)R , en la que R es alquilo aquí definido. Tal como se emplea aquí, el término acilo C₁₋₆ indica un resto -C(=O)R , que tiene 6 átomos de carbono. Tal como se emplea aquí, el término “arilcarbonilo” indica un grupo de la fórmula

C(=O)R, en la que R es un resto arilo; tal como se emplea aquí, el término “benzoflo” indica un resto “arilcarbonilo”, en el que R es fenilo.

5 Tal como se emplea aquí, el término “alquilo” indica un resto hidrocarburo saturado, monovalente, de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. El término “alquilo inferior” indica un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Tal como se emplea aquí, “alquilo C₁₋₁₀” indica un resto alquilo formado por 1 - 10 carbonos. Los ejemplos de restos alquilo incluyen, pero no se limitan a: metilo, etilo, propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo o pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo y octilo.

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

20 Tal como se emplea aquí, el término “alquileo” o “alquileo” indica un resto hidrocarburo saturado divalente lineal, de 1 a 10 átomos de carbono (p.ej., (CH₂)_n) o un resto hidrocarburo saturado divalente ramificado, de 2 a 10 átomos de carbono (p.ej., -CHMe- o -CH₂CH(i-Pr)CH₂-), a menos que se indique otra cosa. Excepto en el caso del metileno, las valencias abiertas de un resto alquileo no estarán unidas al mismo átomo. Los ejemplos de restos alquileo incluyen, pero no se limitan a: metileno, etileno, propileno, 2-metil-propileno, 1,1-dimetil-etileno, butileno, 2-etil-butileno.

25 Tal como se emplea aquí, el término “alcoxi” indica un resto -O-alquilo, en el que alquilo tiene el significado definido anteriormente, por ejemplo metoxi, etoxi, n-propiloxi, i-propiloxi, n-butiloxi, i-butiloxi, t-butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, incluidos sus isómeros. Tal como se emplea aquí, “alcoxi inferior” indica un resto -O-alquilo, en el que alquilo es “alquilo inferior” ya definido anteriormente. Tal como se emplea aquí, “alcoxi C₁₋₁₀” indica un resto -O-alquilo, en el que alquilo es alquilo C₁₋₁₀.

30 Tal como se emplea aquí, el término “alcoxialquilo” indica un resto R'R"-, en el que R' es un resto alcoxi ya definido antes y R" es un resto alquileo ya definido antes, dando por supuesto que el punto de unión del resto alcoxialquilo estará en el resto alquileo. Alcoxi-alquilo C₁₋₆ indica un resto, en el que la porción alquilo consta de 1-6 átomos de carbono, excluyendo los átomos de carbono en la porción alcoxi del grupo. (Alcoxi C₁₋₃)-alquilo C₁₋₆ indica un resto, en el que la porción alquilo consta de 1-6 átomos de carbono y el resto alcoxi consta de 1-3 carbonos. Los ejemplos de ello son el metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, etoximetilo, etoxietilo, etoxipropilo, propiloxipropilo, metoxibutilo, etoxibutilo, propiloxibutilo, butiloxibutilo, t-butiloxibutilo, metoxipentilo, etoxipentilo, propiloxipentilo, incluidos sus isómeros.

40 Tal como se emplea aquí, el término “heteroalcoxi” indica un resto -O-(heteroalquilo), en el que heteroalquilo tiene el significado ya definido. “Heteroalcoxi C₁₋₁₀” se emplea para indicar un -O-(heteroalquilo), en el que el alquilo es C₁₋₁₀. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a: 2-dimetilaminoetoxi y 3-sulfonamido-1-propoxi.

45 Tal como se emplea aquí, el término “hidroxialquilo” indica un resto alquilo, ya definido antes, en el que de uno a tres átomos de hidrógeno de diferentes átomos de carbono se ha/han reemplazado por grupos hidroxilo.

50 “Arilo” significa un resto hidrocarburo cíclico aromático monovalente que contiene un anillo aromático mono-, bi- o tricíclico. El resto arilo puede estar opcionalmente sustituido del modo que se define en esta descripción. Los ejemplos de restos arilo incluyen, pero no se limitan a: fenilo opcionalmente sustituido, naftilo, fenantrilo, fluorenilo, indenilo, azuleno, oxidifenilo, bifenilo, metilendifenilo, aminodifenilo, difenilsulfidilo, difenilsulfonilo, difenilisopropilidenilo, benzodioxanilo, benzodioxililo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzopiperadinilo, benzopiperazinilo, benzopirrolidinilo, benzomorfolinilo, metilendioxifenilo, etilendioxifenilo y similares. El grupo arilo puede estar opcionalmente fusionado con un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo, definidos en esta descripción. Los ejemplos de un grupo arilo fusionado con un grupo heterocicloalquilo incluyen a la 3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina y 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina. Los arilos preferidos son el fenilo opcionalmente sustituido y el naftilo opcionalmente sustituido.

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

65 El término “heteroarilo” o “heteroaromático” tal como se emplea aquí significa un resto monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos en el anillo que tiene por lo menos un anillo aromático que contiene de cuatro a ocho átomos por anillos, que incorpora uno o más heteroátomos N, O o S, los demás átomos del anillo son carbonos, dando por supuesto que el punto de unión del resto heteroarilo se halla situado en el anillo aromático. Los expertos en química orgánica ya saben que los anillos heteroarilo tienen un carácter menos aromático que sus oponentes constituidos

exclusivamente por átomos de carbono. Por consiguiente, para los fines de esta invención, un resto heteroarilo necesita poseer solamente un cierto grado de carácter aromático. Los ejemplos de restos heteroarilo formados por heterociclos aromáticos monocíclicos que tienen 5 ó 6 átomos en el anillo y 1-3 heteroátomos incluyen, pero no se limitan a: piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, triazolona, tiadiazol y oxadiazolina, que pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes, con preferencia uno o dos, elegidos entre hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, tio, haloalcoxi inferior, alquiltio, halógeno, haloalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo y dialquilaminoalquilo, nitro, alcocarbonilo carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, alquilcarbonilamino y arilcarbonilamino. Los ejemplos de restos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a: quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzoxazol, bencisoxazol, benzotiazol y bencisotiazol. Los restos bicíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos en ambos anillos; sin embargo, el punto de unión se halla en el anillo que contiene un heteroátomo.

Tal como se emplea aquí, el término "heterocicloalquilo", "heterocicilo" o "heterociclo" indica un resto cíclico saturado monovalente, que consta de uno o más anillo, con preferencia uno o dos anillos, de tres a ocho átomos por anillo, que incorpora uno o más heteroátomos al anillo (elegidos entre N, O y S(O)₀₋₂), y que puede estar opcionalmente sustituido con independencia por uno o más, con preferencia uno o dos sustituyentes elegidos entre hidroxilo, oxo, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, alquiltio, halo, haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcocarbonilo, amino, alquilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, a menos que se indique otra cosa. Los ejemplos de restos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a: azetidino, pirrolidinilo, hexahidroazepinilo, oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydrotiofenilo, 1,4-dimetil-piperazin-2-ona, oxazolidinilo, tiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, tetrahydropiranilo, tiomorfolinilo, quinuclidinilo e imidazolinilo.

Las abreviaturas más empleadas incluyen: acetilo (Ac), azo-bisisobutirilonitrilo (AIBN), atmósferas (atm), 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN o BBN), tert-butoxicarbonilo (Boc), pirocarbonato de di-tert-butilo o anhídrido boc (BOC₂O), bencilo (Bn), butilo (Bu), número de registro del Chemical Abstracts (CASRN), benciloxicarbonilo (CBZ o Z), carbonil-diimidazol (CDI), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST), dibencilidenoacetona (dba), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1,2-dicloroetano (DCE), diclorometano (DCM), azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de di-iso-propilo (DIAD), hidruro de di-iso-butil-aluminio (DIBAL o DIBAL-H), di-iso-propiletilamina (DIPEA), N,N-dimetil-acetamida (DMA), 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), N,N-dimetilformamida (DMF), sulfóxido de dimetilo (DMSO), 1,1'-bis-(difenilfosfino)etano (dppe), 1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno (dppf), clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), etilo (Et), acetato de etilo (EtOAc), etanol (EtOH), 2-etoxi-2H-quinolina-1-carboxilato de etilo (EEDQ), éter de dietilo (Et₂O), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), ácido acético (HOAc), 1-N-hidroxibenzotriazol (HOBt), cromatografía de líquidos de alta eficacia (HPLC), iso-propanol (IPA), hexametil-disilazano de litio (LiHMDS), metanol (MeOH), punto de fusión (p.f.), MeSO₂- (mesilo o Ms), metilo (Me), acetonitrilo (MeCN), ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA), espectro de masas (EM), éter de metilo y t-butilo (MTBE), N-bromosuccinimida (NBS), N-carboxianhídrido (NCA), N-cloro-succinimida (NCS), N-metilmorfolina (NMM), N-metilpirrolidona (NMP), clorocromato de piridinio (PCC), dicromato de piridinio (PDC), fenilo (Ph), propilo (Pr), iso-propilo (i-Pr), libras por pulgada cuadrada (psi), piridina (pir), temperatura ambiente (RT o t.amb.), tert-butildimetilsililo o t-BuMe₂Si (TBDMs), trietilamina (TEA o Et₃N), 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo (TEMPO), triflato o CF₃SO₂- (Tf), ácido trifluoroacético (TFA), 1,1'-bis-2,2,6,6-tetrametilheptano-2,6-diona (TMHD), tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), cromatografía de capa fina (CCF), tetrahydrofurano (THF), trimetilsililo o Me₃Si (TMS), ácido p-toluenosulfónico monohidratado (TsOH o pTsOH), 4-Me-C₆H₄SO₂- o tosilo (Ts), N-uretano-N-carboxianhídrido (UNCA). La nomenclatura convencional, que incluye los prefijos normal (n), iso (i-), secundario (sec-), terciario (tert-) y neo tiene sus significados habituales cuando se aplica a un resto alquilo (Rigaudy y Klesney, Nomenclature in Organic Chemistry, IUPAC, 1979, Pergamon Press, Oxford).

El término "artritis" se emplea aquí para indicar la artritis reumática aguda, la artritis reumatoide crónica, la artritis clamidial, la artritis absortiva crónica, la artritis quillosa, la artritis basada en enfermedades intestinales, la artritis filaria, la artritis gonorreica, la artritis gotosa, la artritis hemofílica, la artritis hipertrófica, la artritis crónica juvenil, la artritis de Lyme, la artritis fetal neonatal, la artritis nodular, la artritis ocrónica, la artritis psoriática o la artritis supurada, o las enfermedades relacionadas que requieren la administración a un mamífero de una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de las fórmulas I-V en una cantidad suficiente para inhibir la BTK.

Los compuestos de esta invención pueden utilizarse para tratar sujetos que padecen estados o trastornos autoinmunes. Tal como se emplea aquí "estado autoinmune" y términos similares indican una enfermedad, trastorno o estado patológico causado por el sistema inmune de un animal. Los trastornos autoinmunes son aquellos, en los que el sistema inmune propio del animal ataca por error al mismo animal, dirigiéndose contra células, tejidos y/u órganos del mismo cuerpo del animal. Por ejemplo, la reacción autoinmune se dirige contra el sistema nervioso en el caso de la esclerosis múltiple y contra el intestino en la enfermedad de Crohn. En otros trastornos autoinmunes, por ejemplo el lupus eritematoso sistémico (lupus), los tejidos y órganos afectados pueden variar entre los individuos que padecen la misma enfermedad. Una persona con lupus puede tener afectadas la piel y las articulaciones, mientras que otra puede tener afectados la piel, los riñones y los pulmones. Finalmente, la lesión de ciertos tejidos

del sistema inmune puede ser permanente, por ejemplo la destrucción de las células productoras de insulina en el páncreas en el caso de la diabetes mellitus de tipo 1. Los trastornos autoinmunes específicos que pueden mejorarse empleando los compuestos y métodos de esta invención incluyen, pero no se limitan a: trastornos autoinmunes del sistema nervioso (p.ej. la esclerosis múltiple, la mistenia grave, las neuropatías autoinmunes, por ejemplo el síndrome de Guillain-Barre y la uveítis autoinmune), los trastornos autoinmunes de la sangre (p.ej. la anemia hemolítica autoinmune, la anemia perniciosa y la trombocitopenia autoinmune), los trastornos autoinmunes de los vasos sanguíneos (p.ej. la arteritis temporal, el síndrome anti-fosfolípido, las vasculitis como la granulomatosis de Wegener y la enfermedad de Behcet), los trastornos autoinmunes de la piel (p.ej. la psoriasis, la dermatitis herpetiforme, el pénfigo vulgar y el vitíligo), los trastornos autoinmunes del sistema gastrointestinal (p.ej. la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerante, la cirrosis biliar primaria y la hepatitis autoinmune), los trastornos autoinmunes de las glándulas endocrinas (p.ej. la diabetes mellitus de tipo 1 o mediada por el sistema inmune, la enfermedad de Grave, la tiroiditis de Hashimoto, la ooforitis autoinmune y la orquitis y el trastorno autoinmune de la glándula adrenal); y los trastornos autoinmunes de múltiples órganos (incluidas las enfermedades del tejido conjuntivo y del sistema muscular esquelético) (p.ej. la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, el escleroderma, la polimiositis, la dermatomiositis, las espondiartropatías, por ejemplo la espondilitis anquilosante y el síndrome de Sjogren) o las enfermedades relacionadas que requieren la administración a un mamífero de una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de las fórmulas I-V en una cantidad suficiente para inhibir la BTK. Además, se incluyen también en la definición de los trastornos inmunes de esta descripción otras enfermedades mediadas por el sistema inmune, como son la enfermedad del injerto contra el hospedante y los trastornos alérgicos. Debido a que muchos trastornos inmunes están causados por la inflamación, hay un cierto solapamiento entre los trastornos que se consideran trastornos autoinmunes y trastornos inflamatorios. Para los fines de la invención, en el caso de que exista un trastorno solapado de este tipo, se podrá considerar trastorno inmune o trastorno inflamatorio. “Tratamiento de un trastorno inmune” se emplea aquí para indicar la administración de un compuesto o composición de la invención a un sujeto, que sufre tal trastorno inmune, un síntoma de tal enfermedad o la predisposición a tal enfermedad, con el fin de curar, aliviar, alterar, afectar o prevenir el trastorno autoinmune, su síntoma o la predisposición a contraerlo.

El término “asma” se emplea aquí para indicar una enfermedad, trastorno o estado patológico pulmonar, caracterizado por una obstrucción reversible de las vías respiratorias, la inflamación reversible de dichas vías respiratorias o la mayor sensibilización de las vías respiratorias frente a múltiples estímulos.

Los términos “tratar” o “tratamiento” indican tanto el tratamiento terapéutico como las medidas profilácticas o preventivas, cuyo objeto es prevenir o reducir un cambio fisiológico o trastorno no deseado, por ejemplo el desarrollo y la propagación del cáncer. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan: alivio de los síntomas, disminución de la extensión de la enfermedad, estado estabilizado (es decir, que no empeora) de la enfermedad, retardo o freno del progreso de la enfermedad, mejora o acción paliativa sobre el estado patológico, y remisión (parcial o total), tanto detectable como indetectable. “Tratamiento” significa también prolongar la supervivencia si se compara con la supervivencia que se espera de un sujeto que no recibe tratamiento. Los que necesitan tratamiento incluyen a los que ya sufren el estado patológico o trastorno y también los que tienen predisposición a contraer tal trastorno o estado patológico o los que interesa resguardar para que no adquieran tal condición o trastorno. Por ejemplo, tratar un estado patológico inflamatorio significa reducir el grado o la severidad de la inflamación. La reducción puede significar, aunque no se limita a ello, la supresión total de la inflamación. Por ejemplo, la reducción puede suponer una reducción del 5 %, del 10 %, del 20 %, del 30 %, del 40 %, del 50 %, del 60 %, del 70 %, del 80 %, del 90 % o del 100 % o cualquier porcentaje intermedio, si se compara con un sujeto de control que no recibe tratamiento, porcentaje que se determina por cualquier método o ensayo apropiado, que se describe aquí o que ya es conocido por el estado de la técnica.

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

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

En la tabla I se recogen ejemplos de compuestos de pirazinona de las fórmulas genéricas I-II.

Tabla I

Estructura

Nomenclatura

	Estructura	Nomenclatura
I-1		6-ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-{4-metil-6-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona
II-1		2-{3-[6-(2,2-difluor-benzo[1,3]dioxol-5-il-amino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-hidroximetil-fenil}-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona p.f. = 145,0-150,0; EM (M + H) = 576
II-2		6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{4-metil-6-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona p.f. = 168,0-170,0; EM (M + H) = 633
II-3		6-ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-{4-metil-6-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona
II-4		6-ciclopropil-2-{3-[6-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-hidroximetil-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona
II-5		6-ciclopropil-2-{2-hidroximetil-3-[4-metil-6-(1-metil-1H-pirazol-4-ilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona
II-6		4-{6-[3-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-N,N-dimetil-benzamida EM (M + H) = 564

	Estructura	Nomenclatura
II-7		4-{6-[3-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-N,N-dietil-benzamida EM (M + H) = 591
II-8		6-dimetilamino-2-(2-hidroxi-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona
II-9		6-ciclopropil-2-{2-hidroxi-metil-3-[4-metil-6-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona
II-10		6-ciclopropil-2-(2-hidroxi-metil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(pirrolidina-1-carbonil)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona p.f. = 178,0-180,0; EM (M + H) = 590
II-11		6-(1-fluor-ciclopropil)-2-(2-hidroxi-metil-3-{4-metil-6-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona p.f. = 172,0-174,0; EM (M + H) = 624
II-12		6-ciclopropil-2-(2-hidroxi-metil-3-{6-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona p.f. = 171,0-173,0; EM (M + H) = 620
II-13		6-ciclopropil-2-(2-hidroxi-metil-3-{6-[4-(4-metoxi-piperidina-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona p.f. = 146,0-148,0; EM (M + H) = 634

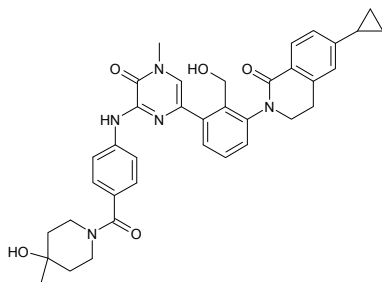
	Estructura	Nomenclatura
II-14		6-ciclopropil-2-(2-hidroxitetil-3-{4-metil-6-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona p.f. = 172,0-175,0; EM (M + H) = 619
II-15		4-{6-[3-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroxitetil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-N-(2-hidroxi-etil)-N-metil-benzamida p.f. = 115,0-117,0; EM (M + H) = 594
II-16		6-ciclopropil-2-[3-(6-{4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazina-1-carbonil]-fenilamino}-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-hidroxitetil-fenil]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona p.f. = 175,0-180,1; EM (M + H) = 649
II-17		6-ciclopropil-2-(3-{6-[4-(2,6-dimetil-morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-hidroxitetil-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona p.f. = 173,0-175,0; EM (M + H) = 634
II-18		6-ciclopropil-2-(3-{6-[4-(1,1-dioxo-1λ6-tio-morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-hidroxitetil-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona EM (M + H) = 653
II-19		6-ciclopropil-2-(3-{6-[4-(4-etoxi-piperidina-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-hidroxitetil-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona EM (M + H) = 647
II-20		6-ciclopropil-2-(3-{6-[4-(4-etil-piperazina-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-hidroxitetil-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona p.f. = 153,0-155,0; EM (M + H) = 633

	Estructura	Nomenclatura
II-21		6-dimetilamino-2-{2-hidroxiometil-3-[4-metil-6-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona
II-22		6-dimetilamino-2-(3-{6-[4-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolina-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-hidroxiometil-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona
II-23		2-(3-{6-[4-(4-acetil-piperazina-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-hidroxiometil-fenil)-6-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona
II-24		6-ciclopropil-2-(2-hidroxiometil-3-[4-metil-5-oxo-6-[4-(3-oxo-piperazina-1-carbonil)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona
II-25		6-ciclopropil-2-(3-{6-[4-(4,4-difluor-piperidina-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-hidroxiometil-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona
II-26		2-(3-{6-[4-(4-amino-piperidina-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-hidroxiometil-fenil)-6-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

Estructura

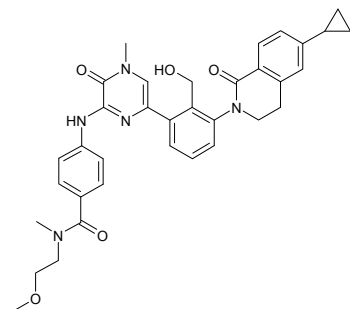
Nomenclatura

II-27



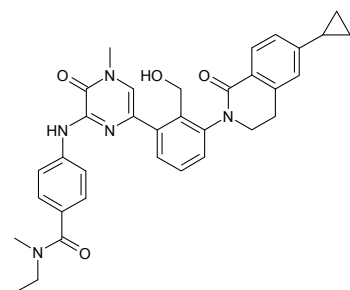
6-ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-{6-[4-(4-hidroxi-4-metil-piperidina-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

II-28



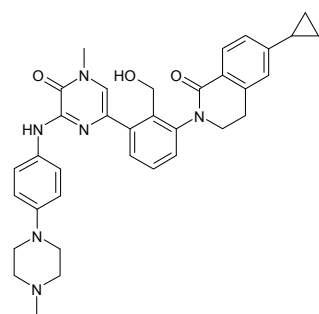
4-{6-[3-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-N-(2-metoxi-etil)-N-metil-benzamida

II-29



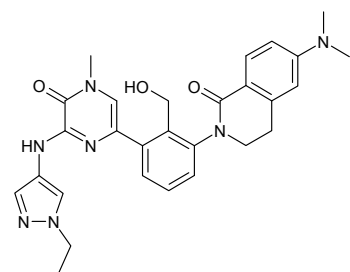
4-{6-[3-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-N-etil-N-metil-benzamida

II-30



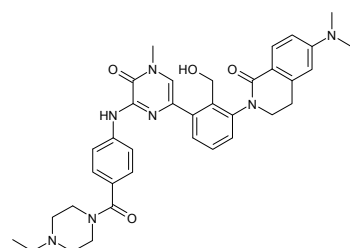
6-ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-{4-metil-6-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

II-31



6-dimetilamino-2-{3-[6-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-hidroximetil-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

II-32

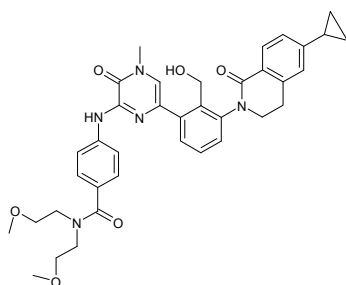


6-dimetilamino-2-(3-{6-[4-(4-etil-piperazina-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-hidroximetil-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

Estructura

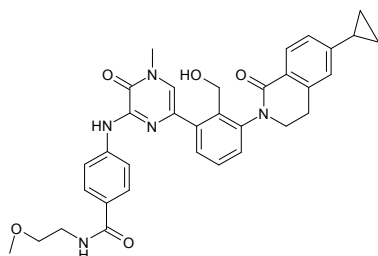
Nomenclatura

II-33



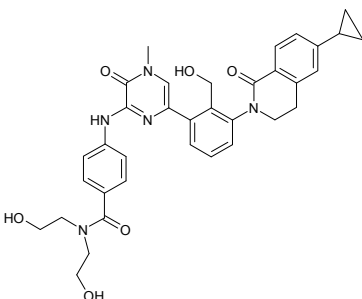
4-{6-[3-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-N,N-bis-(2-metoxi-etil)-benzamida

II-34



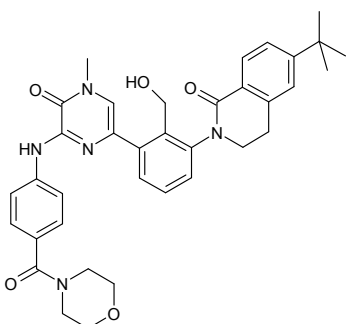
4-{6-[3-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-N-(2-metoxi-etil)-benzamida

II-35



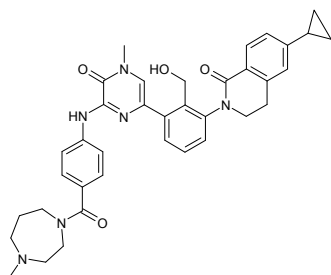
4-{6-[3-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-N,N-bis-(2-hidroxi-etil)-benzamida

II-36



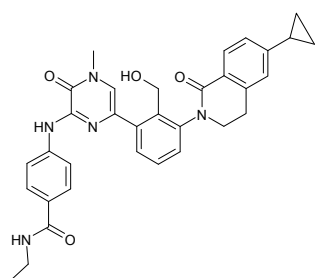
6-tert-butil-2-(2-hidroximetil-3-{4-metil-6-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

II-37



6-ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-{4-metil-6-[4-(4-metil-[1,4]diazepano-1-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

II-38

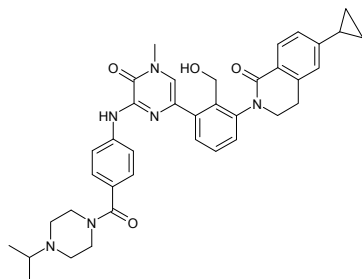


4-{6-[3-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-N-etil-benzamida

Estructura

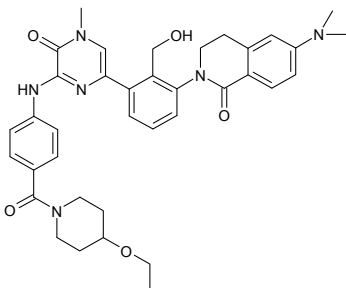
Nomenclatura

II-39



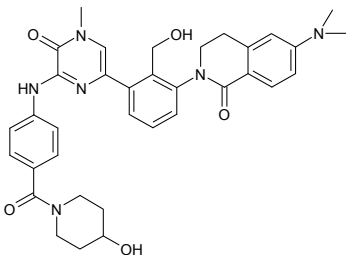
6-ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-{6-[4-(4-isopropil-piperazina-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

II-40



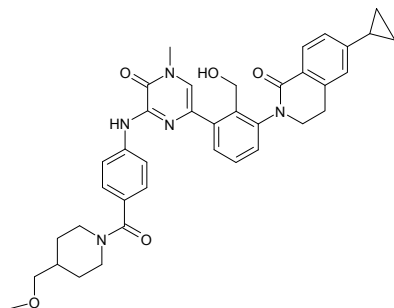
6-dimetilamino-2-(3-{6-[4-(4-etoxi-piperidina-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-hidroximetil-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

II-41



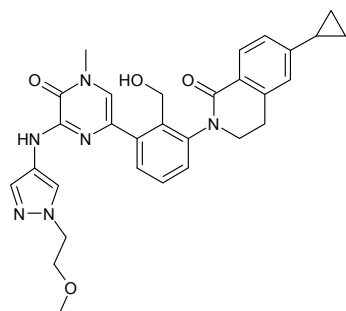
6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{6-[4-(4-hidroxi-piperidina-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

II-42



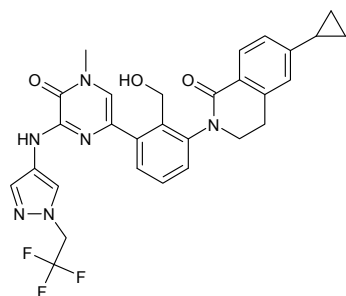
6-ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-{6-[4-(4-metoximetil-piperidina-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

II-43



6-ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-{6-[1-(2-metoxi-etil)-1H-pirazol-4-ilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

II-44

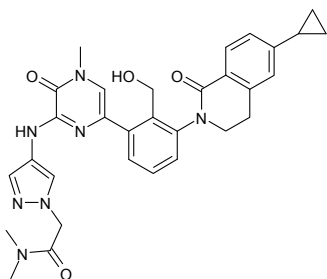


6-ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-{4-metil-5-oxo-6-[1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-pirazol-4-il-amino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

Estructura

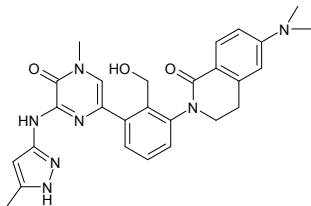
Nomenclatura

II-45



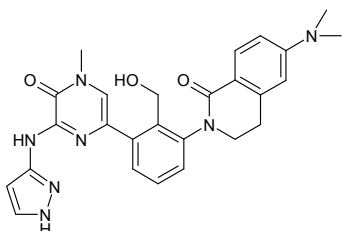
2-(4-{6-[3-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-pirazol-1-il)-N,N-dimetil-acetamida

II-46



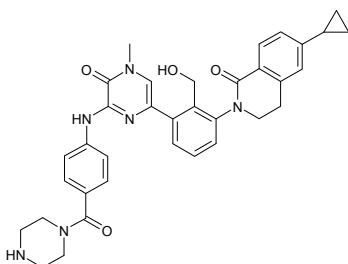
6-dimetilamino-2-{2-hidroximetil-3-[4-metil-6-(5-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

II-47



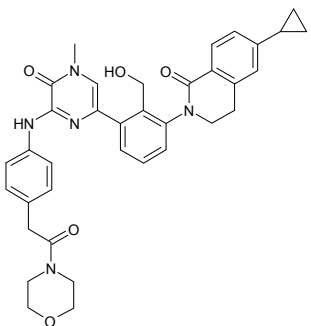
6-dimetilamino-2-{2-hidroximetil-3-[4-metil-5-oxo-6-(1H-pirazol-3-ilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

II-48



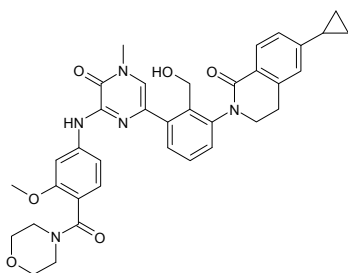
6-ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(piperazina-1-carbonil)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

II-49



6-ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-{4-metil-6-[4-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

II-50

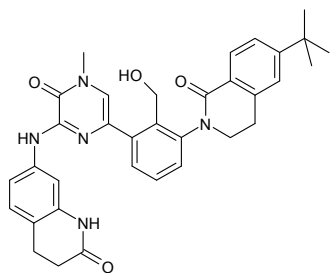


6-ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-{6-[3-metoxi-4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

Estructura

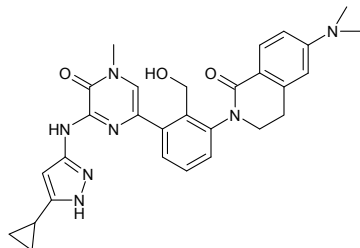
Nomenclatura

II-51



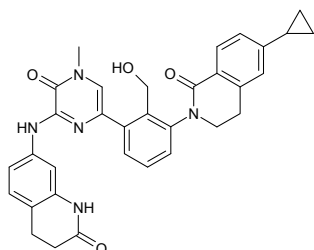
7-[6-[3-(6-tert-butyl-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

II-52



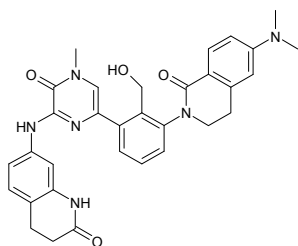
2-[3-[6-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-hidroxi-metil-fenil]-6-dimetil-amino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

II-53



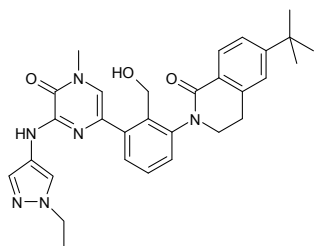
7-[6-[3-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

II-54



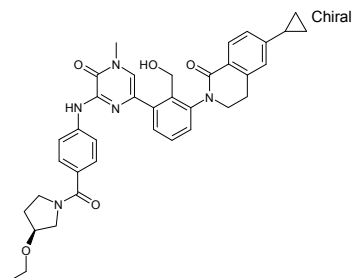
7-[6-[3-(6-dimetil-amino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroxi-metil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino]-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona

II-55



6-tert-butyl-2-[3-[6-(1-etil-1H-pirazol-4-il-amino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-hidroxi-metil-fenil]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

II-56

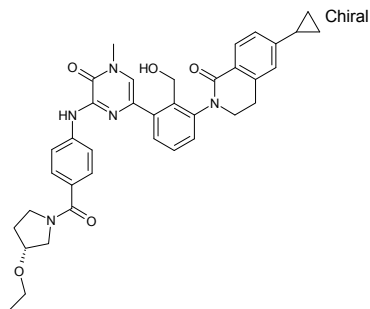


6-ciclopropil-2-(3-[6-[4-((S)-3-etoxi-pirrolidina-1-carbonil)-fenil-amino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-hidroxi-metil-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

Estructura

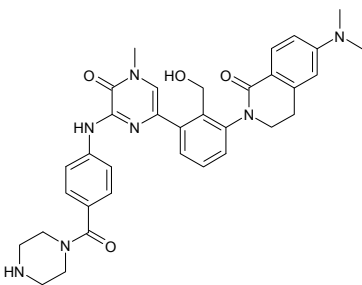
Nomenclatura

II-57



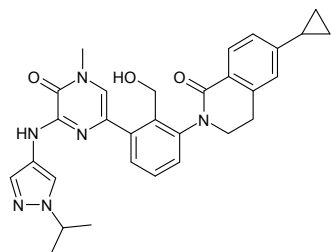
6-ciclopropil-2-(3-{6-[4-((R)-3-etoxi-pirrolidina-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-hidroximetil-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

II-58



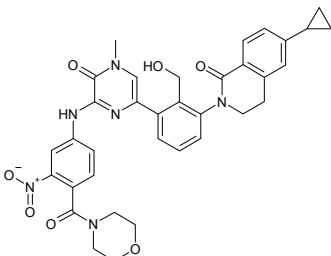
6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{4-metil-5-oxo-6-[4-(piperazina-1-carbonil)-fenilamino]-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

II-59



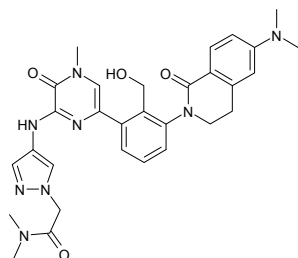
6-ciclopropil-2-{2-hidroximetil-3-[6-(1-isopropil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

II-60



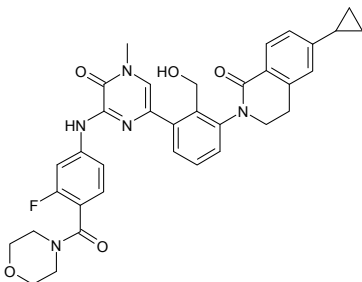
6-ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-{4-metil-6-[4-(morfolina-4-carbonil)-3-nitro-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

II-61



2-(4-{6-[3-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-pirazol-1-il)-N,N-dimetil-acetamida

II-62

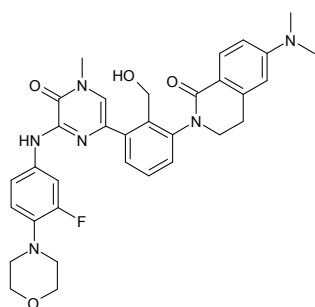


6-ciclopropil-2-(3-{6-[3-fluor-4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-hidroximetil-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

Estructura

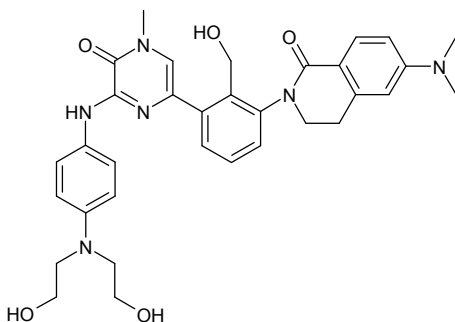
Nomenclatura

II-63



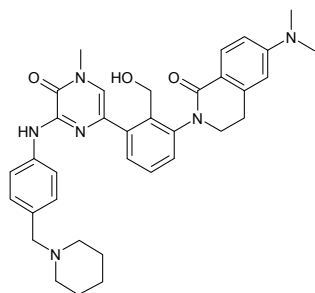
6-dimetilamino-2-{3-[6-(3-fluor-4-morfolin-4-il-fenilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-hidroximetil-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

II-64



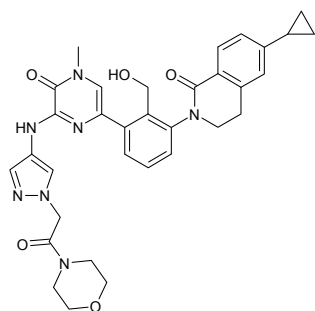
2-[3-(6-{4-[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-fenilamino}-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

II-65



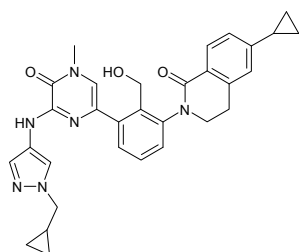
6-dimetilamino-2-{2-hidroximetil-3-[4-metil-5-oxo-6-(4-piperidin-1-ilmetil-fenilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

II-66



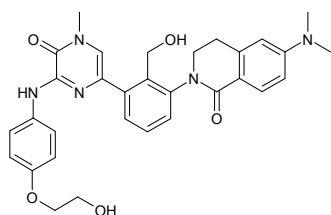
6-ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-{4-metil-6-[1-(2-morfolin-4-il-2-oxo-etil)-1H-pirazol-4-ilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

II-67



6-ciclopropil-2-{3-[6-(1-ciclopropilmetil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-hidroximetil-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

II-68

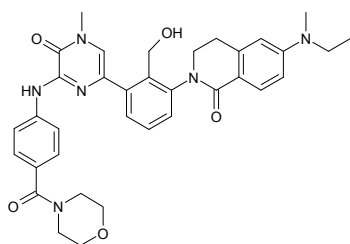


6-dimetilamino-2-(3-{6-[4-(2-hidroxi-etoxi)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-hidroximetil-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

Estructura

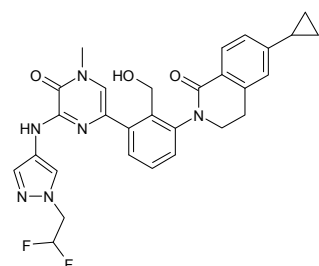
Nomenclatura

II-69



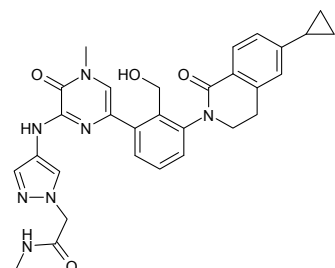
6-(etil-metil-amino)-2-(2-hidroximetil-3-{4-metil-6-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

II-70



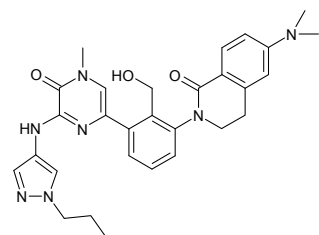
6-ciclopropil-2-(3-{6-[1-(2,2-difluor-etil)-1H-pirazol-4-ilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-hidroximetil-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

II-71



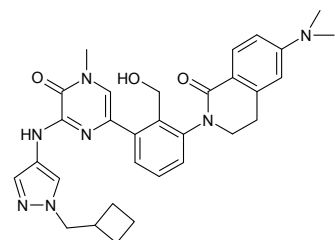
2-(4-{6-[3-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-pirazol-1-il)-N-metil-acetamida

II-72



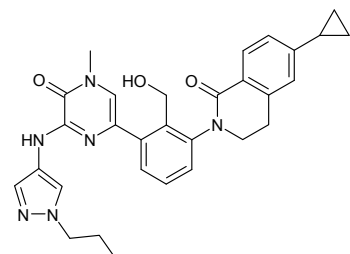
6-dimetilamino-2-{2-hidroximetil-3-[4-metil-5-oxo-6-(1-propil-1H-pirazol-4-ilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

II-73



2-{3-[6-(1-ciclobutilmetil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-hidroximetil-fenil}-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

II-74

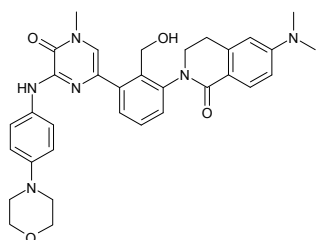


6-ciclopropil-2-{2-hidroximetil-3-[4-metil-5-oxo-6-(1-propil-1H-pirazol-4-ilamino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

Estructura

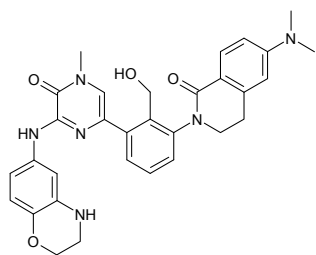
Nomenclatura

II-75



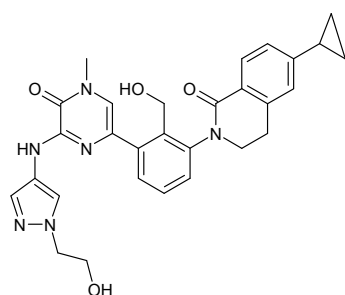
6-dimetilamino-2-{2-hidroximetil-3-[4-metil-6-(4-morfolin-4-il-fenilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

II-76



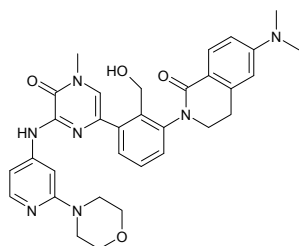
2-{3-[6-(3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazin-6-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-hidroximetil-fenil}-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

II-77



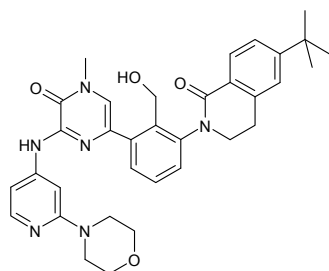
6-ciclopropil-2-{3-[6-[1-(2-hidroxi-etil)-1H-pirazol-4-ilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-hidroximetil-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

II-78



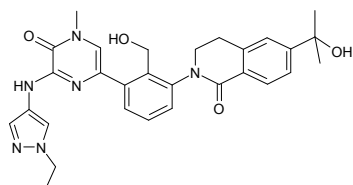
6-dimetilamino-2-{2-hidroximetil-3-[4-metil-6-(2-morfolin-4-il-piridin-4-ilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

II-79



6-tert-butil-2-{2-hidroximetil-3-[4-metil-6-(2-morfolin-4-il-piridin-4-ilamino)-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

II-80

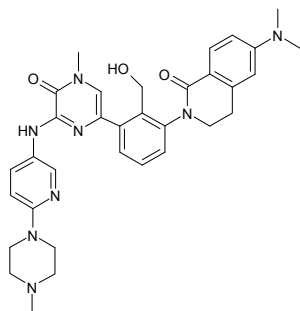


2-{3-[6-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-hidroximetil-fenil}-6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

Estructura

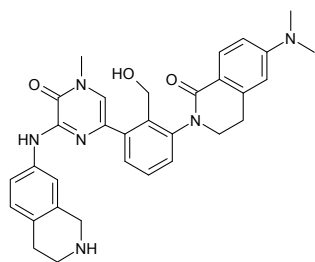
Nomenclatura

II-81



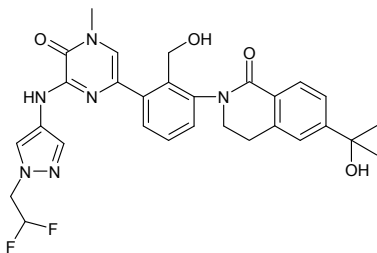
6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{4-metil-6-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-ilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

II-82



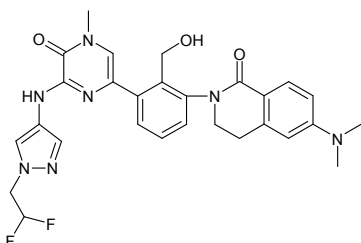
6-dimetilamino-2-{2-hidroximetil-3-[4-metil-5-oxo-6-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il-amino)-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

II-83



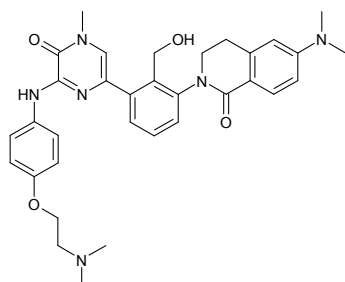
2-(3-{6-[1-(2,2-difluor-etil)-1H-pirazol-4-ilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-hidroximetil-fenil)-6-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

II-84



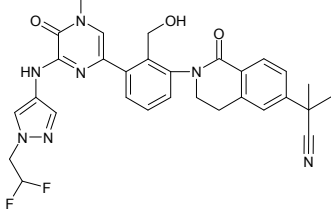
2-(3-{6-[1-(2,2-difluor-etil)-1H-pirazol-4-ilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-hidroximetil-fenil)-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

II-85



6-dimetilamino-2-(3-{6-[4-(2-dimetilamino-etoxi)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-hidroximetil-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

II-86

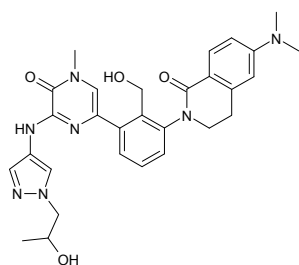


2-[2-(3-{6-[1-(2,2-difluor-etil)-1H-pirazol-4-ilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-hidroximetil-fenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-2-metil-propionitrilo

Estructura

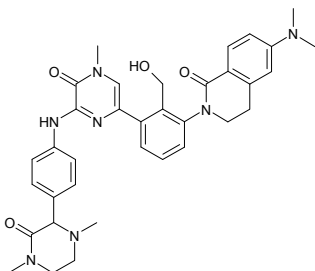
Nomenclatura

II-87



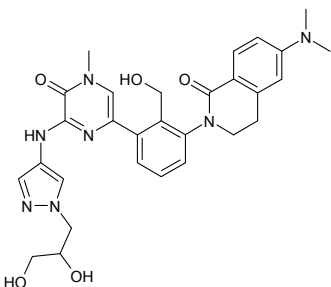
6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{6-[1-(2-hidroxi-propil)-1H-pirazol-4-ilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

II-88



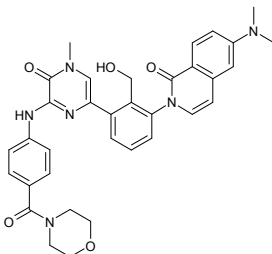
6-dimetilamino-2-(3-{6-[4-(1,4-dimetil-3-oxo-piperazin-2-il)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-hidroximetil-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

II-89



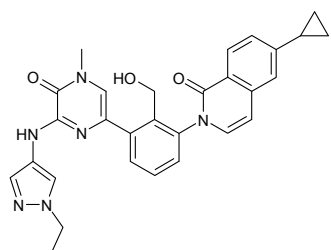
2-(3-{6-[1-(2,3-dihidroxi-propil)-1H-pirazol-4-ilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-2-hidroximetil-fenil)-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

I-2



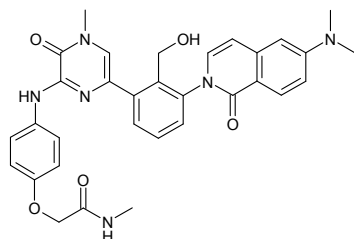
6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{4-metil-6-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-fenil)-2H-isoquinolin-1-ona

I-3

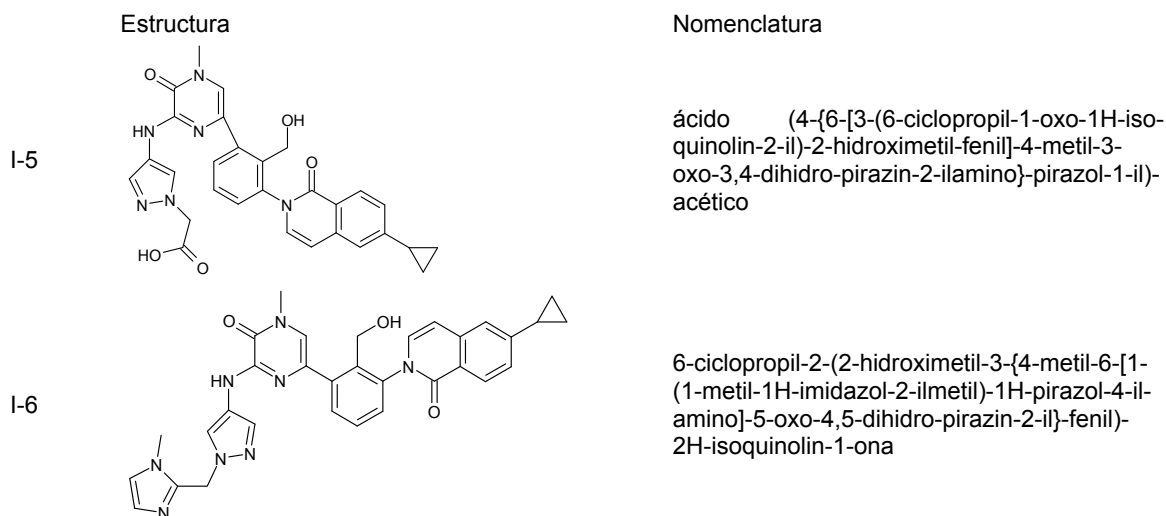


6-ciclopropil-2-{3-[6-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-2-hidroximetil-fenil}-2H-isoquinolin-1-ona

I-4



2-(4-{6-[3-(6-dimetilamino-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino}-fenoxi)-N-metil-acetamida



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

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

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

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

Se incluyen aquí los métodos de tratamiento, en los que se aporta por lo menos un compuesto químico, que se administra en combinación con un agente antiinflamatorio.

Los agentes antiinflamatorios incluyen, pero no se limitan a: los NSAID, los inhibidores de enzimas ciclooxigenasas específicos y no específicos de COX-2, los compuestos de oro, los corticosteroides, los antagonistas de receptor de necrosis tumoral (TNF), los inmunosupresores y el metotrexato.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

formulaciones tanto sólidas como líquidas del compuesto activo y el experto en la materia sabrá apreciar que un ingrediente activo puede formar parte de diferentes preparaciones en función del órgano o tejido que son objeto del tratamiento, de la dosis deseada y de los parámetros farmacocinéticos.

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

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

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

- 35 Las preparaciones sólidas incluyen los polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, sellos (obleas huecas), supositorios y gránulos dispersables. Un excipiente sólido puede contener además una o más sustancias que actúen además como diluyentes, aromas, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes desintegrantes de tabletas o un material de encapsulado. En los polvos, el excipiente es en general un sólido finamente dividido, mezclado con el principio activo finamente dividido. En las tabletas, el principio activo se mezcla por lo general con el excipiente que tiene una capacidad aglutinante suficiente en proporciones idóneas y se compacta para adquirir la forma y tamaño deseados. Los excipientes idóneos incluyen pero no se limitan a: carbonato magnésico, estearato magnésico, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. Además del principio activo, las preparaciones sólidas pueden contener colorantes, aromas, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, solubilizantes y similares.

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

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

pulverulenta, obtenida por aislamiento aséptico de sólido estéril o por liofilización de la solución para la reconstitución antes del uso en un vehículo idóneo, p.ej. agua estéril, libre de pirógenos.

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

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

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

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

30 Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración de tipo aerosol, en especial para el tracto respiratorio, incluida la administración intranasal.

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

45 Si se desea, las formulaciones pueden fabricarse con recubrimiento entérico, adaptado a una administración con liberación persistente o controlada del principio activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse en dispositivos de entrega de fármaco transdérmica o subcutánea. Estos sistemas de entrega son ventajosos cuando es necesaria la liberación sostenida del compuesto y cuando la tolerancia del paciente es crucial para el régimen de tratamiento. Los compuestos de sistemas de entrega transdérmicos se alojan con frecuencia en un soporte sólido adherido sobre la piel. El compuesto de interés puede combinarse además con un mejorador de penetración, p.ej. la azona (1-dodecilaza-cicloheptan-2-ona). Los sistemas de entrega con liberación persistente se insertan subcutáneamente a la capa subdérmica mediante cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos encapsulan el compuesto en una membrana soluble en lípidos, p.ej. caucho de silicona o un polímero biodegradable, p.ej. ácido poliláctico.
50

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

65 La modificación de los compuestos presentes para hacerlos más solubles en agua o en otro vehículo, por ejemplo, puede llevarse fácilmente a la práctica mediante modificaciones menores (formación de sal, esterificación, etc.), que son bien conocidas de los expertos en la materia. Los expertos en la materia saben además modificar la vía de

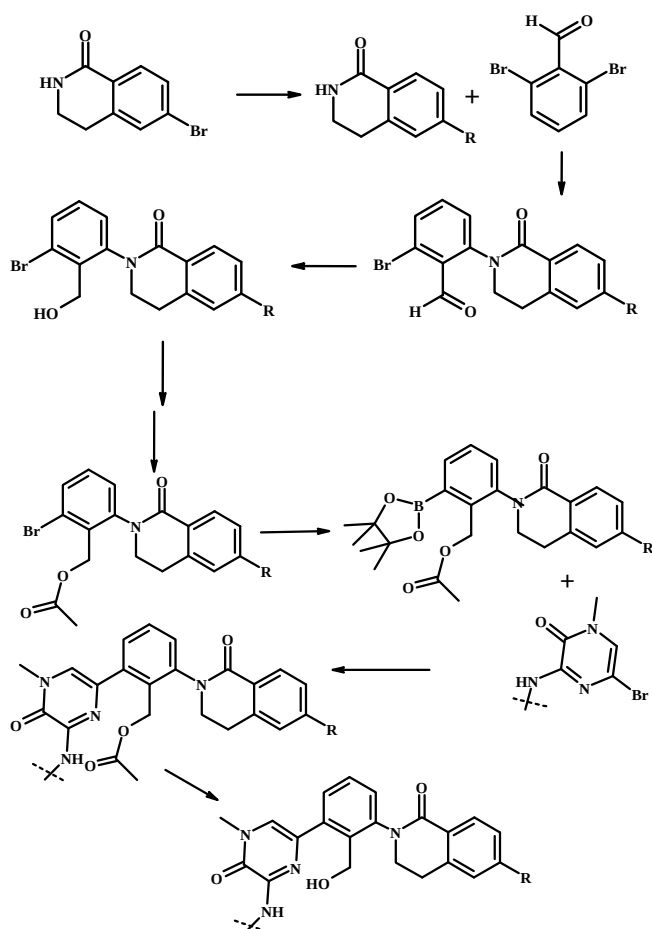
administración y el régimen de dosificación de un compuesto concreto con el fin de gestionar mejor la farmacocinética de los compuestos presentes para que tengan el efecto beneficioso máximo en los pacientes.

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

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

Ejemplos

Esquema general 1



Ejemplo 1

6-dimetilamino-2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

En un matraz sellado se depositan la 2-(3-bromo-fenil)-6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (163 mg, 0,472 mmoles), bis(pinacolato)diboro (144 mg, 0,567 mmoles), y acetato potásico (138 mg, 1,42 mmoles) junto con 2 ml de DMSO. Se hace burbujear argón a través de la mezcla durante 1 minuto. Se añade un complejo del [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con DCM (12 mg, 0,015 mmoles). Se continúa el burbujeo de argón a través de la mezcla durante un minuto más y se cierra el matraz herméticamente. Se calienta a 80°C durante 18 horas. Se reparte entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase de acetato de etilo con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash (acetato de etilo al 30 % en hexanos), obteniéndose la 6-dimetilamino-2-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (137 mg, 0,349 mmoles). EM (ESI) = 393,2 (M+H)+.

Ejemplo 2

6-bromo-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

Se añade a 0°C el ácido metanosulfónico (31 ml, 10 equiv.) a una mezcla de 5-bromo-indan-1-ona (10 g, 47 mmoles) en CH₂Cl₂ (75 ml). Se añade lentamente la azida sódica en porciones a esta mezcla. Una vez finalizada la adición de la azida sódica, se agita la mezcla durante 30 min más y se le añade una mezcla acuosa de NaOH (al 20 % en peso) hasta que la mezcla sea ligeramente básica. Se extrae la mezcla con cloruro de metileno, se reúnen las fases orgánicas y se concentran a presión reducida. Por purificación de la mezcla mediante cromatografía de columna flash a través de gel de sílice (EtOAc del 0 % al 50 % en hexanos y después MeOH del 0 % al 7 % en CH₂Cl₂) se obtiene la 6-bromo-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (6,5 g, 61%).

Ejemplo 3

6-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

En atmósfera de N₂ se calienta brevemente a 100°C una mezcla de la 6-bromo-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (2,0 g, 8,8 mmoles), ácido ciclopropilborónico (1,14 g, 1,5 equiv.), triciclohexilfosfina (250 mg, 0,1 equiv.) y K₃PO₄ (3,8 g, 2 equiv.) en tolueno (30 ml) y H₂O (1,2 equiv.). Se añade el Pd(OAc)₂ (100 mg, 0,05 equiv.) y se calienta la mezcla a 100°C durante 5 h. Se enfría la mezcla reaccionante, se filtra y se purifica por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice, obteniéndose la 6-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (1,57 g, 95%).

Ejemplo 4

2-bromo-6-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-benzaldehído

En un vial sellable se depositan la 6-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (985 mg, 5 mmoles), 2,6-dibromo-benzaldehído (2,6 g, 2 equiv.), Pd(dba)₂ (58 mg, 0,02 equiv.), Xantphos (89 mg, 0,03 equiv.) y carbonato de cesio (2,28 g, 1,4 equiv.). Se purga el vial con una corriente de argón, se añade dioxano (5 ml) y se cierra el vial. Se agita la mezcla a 100°C durante 1 día, se diluye con EtOAc, se filtra a través de un lecho corto de gel de sílice y se concentra a presión reducida. Por purificación de la mezcla mediante cromatografía de columna flash a través de gel de sílice se obtiene el 2-bromo-6-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-benzaldehído (1,05 g, 56%).

Ejemplo 5

2-(3-bromo-2-hidroximetil-fenil)-6-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

Se añade por goteo el Super-Hydride (trietilborhidruro de litio) (22,4 ml, 1,75 equiv.) a una solución del 2-bromo-6-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-benzaldehído (4,75 g, 12,8 mmoles) en THF (40 ml). Se agita la mezcla durante 30 min y se trata lentamente con HCl 1N. Se extrae la mezcla acuosa con CH₂Cl₂. Se concentran las fases orgánicas y se purifican por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice, obteniéndose la 2-(3-bromo-2-hidroximetil-fenil)-6-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (3,2 g, 67%).

Ejemplo 6

acetato de 2-bromo-6-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-bencilo

Se añade anhídrido acético (121 µl, 1 equiv.) a una mezcla de 2-(3-bromo-2-hidroximetil-fenil)-6-ciclopropil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (475 mg, 1,27 mmoles), DMAP (16 mg, 0,1 equiv.) y TEA (178 µl, 1 equiv.) en CH₂Cl₂ anhidro (6 ml). Se agita la mezcla durante 1 h y se eliminan los materiales volátiles por evaporación. Por purificación de la mezcla mediante cromatografía de columna flash a través de gel de sílice se obtiene el acetato de 2-bromo-6-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-bencilo (525 mg, 100%).

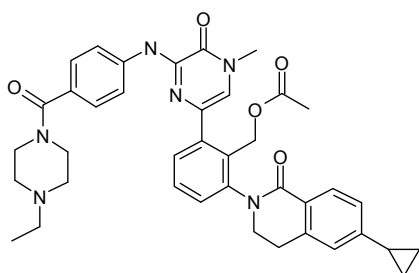
Ejemplo 7

acetato de 2-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencilo

En un vial sellado se calienta a 80°C en atmósfera de argón durante una noche una mezcla de acetato de 2-bromo-6-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-bencilo (660 mg, 1,58 mmoles), bis(pinacolato)diboro (490 mg, 1,2 equiv.), (dppf)PdCl₂·CH₂Cl₂ (58 mg, 0,05 equiv.) y acetato potásico (471 mg, 3 equiv.). Se reparte la mezcla reaccionante entre EtOAc y H₂O. Se separa la fase orgánica y se concentra a presión reducida. Por purificación de la mezcla mediante cromatografía de columna flash a través de gel de sílice se obtiene el acetato de 2-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencilo (0,56 g, 77%).

Ejemplo 8

acetato de 2-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-{6-[4-(4-etil-piperazina-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il}-bencilo



En un vial sellado se calienta a 100°C durante 1 h en atmósfera de Ar una mezcla de acetato de 2-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencilo (46 mg, 0,1 mmoles), 5-bromo-3-[4-(4-etil-piperazina-1-carbonil)-fenilamino]-1-metil-1H-pirazin-2-ona (42 mg, 1 equiv.), Pd(dba)₂ (2 mg, 0,03 equiv.), XPhos (3 mg, 0,06 equiv.) y K₃PO₄ (42 mg, 2 equiv.). Se concentra la mezcla, se disuelve el residuo en EtOAc y se filtra. Se evaporan los materiales volátiles y se disuelve el residuo en THF (2 ml), MeOH (0,5 equiv.) y H₂O (0,5 equiv.). Se añade el LiOH (12,2 mg, 5 equiv.) y se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 2 h. Se extrae la mezcla con EtOAc abundante. Se reúnen los extractos, se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se evapora el disolvente a presión reducida. Por purificación de la mezcla mediante cromatografía de columna flash a través de gel de sílice se obtiene el acetato de 2-(6-ciclopropil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-6-[4-(4-etil-piperazina-1-carbonil)-fenilamino]-4-metil-5-oxo-4,5-dihidro-pirazin-2-il]-bencilo (45 mg, 71%).

Ejemplo 9

5-bromo-3-[4-(4-etil-piperazina-1-carbonil)-fenilamino]-1-metil-1H-pirazin-2-ona

A una solución del ácido 4-(6-bromo-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino)-benzoico (200 mg, 0,6 mmoles) y N-etilpiperazina (75 mg, 1,05 equiv.) en CH₂Cl₂ (5 ml) se le añaden el EDC (141 mg, 1,2 equiv.), HOBt (100 mg, 1,2 equiv.) y Et₃N (103 µl, 1,2 equiv.). Se agita la mezcla a t.amb. durante una noche y se concentra la solución a presión reducida. Purificación del residuo mediante cromatografía de columna flash a través de gel de sílice se obtiene la 5-bromo-3-[4-(4-etil-piperazina-1-carbonil)-fenilamino]-1-metil-1H-pirazin-2-ona (220 mg, 85%).

Ejemplo 10

6-bromo-2-(4-metoxi-bencil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

Se añade a 0°C el NaH (1,86 g, 1,5 equiv.) a una solución de 6-bromo-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (7 g, 31 mmoles) en DMF (100 ml). Se agita la solución durante 20 min y se le añade el PMBCl. Se calienta la mezcla reaccionante a t.amb. y se agita durante 1 h. Se le añade NH₄Cl acuoso, se extrae la mezcla acuosa con EtOAc y se separa la fase orgánica. Se evaporan los materiales volátiles a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice, obteniéndose la 6-bromo-2-(4-metoxi-bencil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (7,6 g, 73%).

Ejemplo 11

2-(4-metoxi-bencil)-6-vinil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

Dentro de un vial sellado se calienta en un reactor de microondas durante 150 minutos la 6-bromo-2-(4-metoxi-bencil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (1 g, 2,9 mmoles), el vinilboronato de 2-metil-2,4-pentanodiol (560 mg, 1,2 equiv.), tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (168 mg, 0,05 equiv.) y KOtBu (410 mg, 1,2 equiv.) en THF (19 ml). Se concentra la mezcla a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice, obteniéndose la 2-(4-metoxi-bencil)-6-vinil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (469 mg, 79%).

Ejemplo 12

6-(1-fluor-vinil)-2-(4-metoxi-bencil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

Se añade a 0°C el Et₃N·3HF (7,7 g, 3 equiv.) a una mezcla de 2-(4-metoxi-bencil)-6-vinil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (4,7 g, 16 mmoles) en CH₂Cl₂ (16 ml). Pasado 1 min, se añade el NBS (3,5 g, 1,2 equiv.) y se agita la mezcla a 0°C durante 30 min. Se calienta la solución a t.amb., se agita durante 1 h y se vierte sobre agua-hielo. Se basifica la mezcla con una solución concentrada de NH₄OH y se extrae con CH₂Cl₂. Se reúnen las fases orgánicas, se concentran a presión reducida y se disuelve el residuo en THF (50 ml). Se añade el KOtBu (3,8 g, 2 equiv.) y se calienta la mezcla reaccionante a 50°C. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo y se extrae con cloruro de metileno. Se concentra la fase orgánica y se purifica el residuo por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice, obteniéndose la 6-(1-fluor-vinil)-2-(4-metoxi-bencil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (1,97 g, 39%).

Ejemplo 13

6-(1-fluor-ciclopropil)-2-(4-metoxi-bencil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

Se añade el ZnEt₂ (19 ml de una solución 1,0 M en hexanos, 4 equiv.) a una solución de CH₂I₂ (5,1 g, 4 equiv.) en CH₂Cl₂ (45 ml) y se agita la solución a 0°C durante 20 min. Se añade lentamente el TFA (1,47 ml, 4 equiv.) y se agita la mezcla durante 20 min más. Se añade lentamente a esta solución una solución de la 6-(1-fluor-vinil)-2-(4-metoxi-bencil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (1,47 g, 4,7 mmoles) en CH₂Cl₂ (20 ml), se calienta la mezcla resultante a t.amb. y se agita durante 1 d. Se añade una solución acuosa de cloruro amónico y se extrae la mezcla con cloruro de metileno. Se reúnen las fases orgánicas, se concentran a presión reducida y se purifica el residuo por

cromatografía de columna flash a través de gel de sílice, obteniéndose la 6-(1-fluor-ciclopropil)-2-(4-metoxi-bencil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (630 mg, 39%).

Ejemplo 14

6-(1-fluor-ciclopropil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

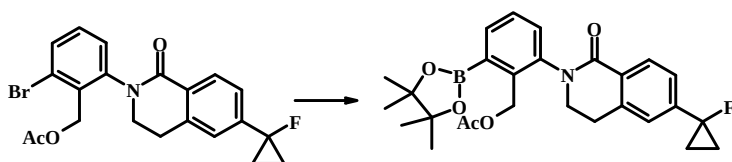
En un vial sellado se calienta a 80°C durante 2 h una mezcla de la 6-(1-fluor-ciclopropil)-2-(4-metoxi-bencil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (626 mg, 1,9 mmoles) en TFA (5 ml). Se concentra la mezcla a presión reducida, se recoge el residuo en CH₂Cl₂ y se lava con una solución acuosa de bicarbonato sódico. Se concentra la fase orgánica y se purifica el residuo por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice, obteniéndose la 6-(1-fluor-ciclopropil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (400 mg, 100%).

Ejemplo 15

2-(3-bromo-2-etil-fenil)-6-(1-fluor-ciclopropil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

En atmósfera de Ar se calienta en un reactor de microondas a 200°C durante 90 min una mezcla de la 6-(1-fluor-ciclopropil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (405 mg, 1,97 mmoles), 1,3-dibromo-2-etil-benceno (1,2 g, 2 equiv.), CuI (37 mg, 0,1 equiv.) y K₂CO₃ (272 mg, 1 equiv.) en DMF (9,5 ml). Se añade más CuI (37 mg, 0,1 equiv.) y se calienta la mezcla a 200°C en el reactor de microondas durante 20 min más. Se enfría la mezcla, se vierte sobre una solución concentrada de hidróxido amónico, y se extrae con acetato de etilo. Se reúnen los extractos orgánicos y se concentran a presión reducida. Por purificación mediante cromatografía de columna flash a través de gel de sílice se obtiene la 2-(3-bromo-2-etil-fenil)-6-(1-fluor-ciclopropil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (260 mg, 30%).

Ejemplo 16



Se efectúa la reacción del modo antes descrito, obteniéndose el producto deseado en un rendimiento del 62%.

Ejemplo 17

5-bromo-3-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-1-metil-1H-pirazin-2-ona

Se calienta a 120°C durante 1 h una solución de 1-etil-1H-pirazol-4-ilamina (0,28 g, 2,5 mmoles) y 3,5-dibromo-1-metil-1H-pirazin-2-ona (0,74 g, 1,1 equiv.) en isopropanol. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se aísla por filtración la 5-bromo-3-(1-etil-1H-pirazol-4-ilamino)-1-metil-1H-pirazin-2-ona (0,43 g, 57%).

Ejemplo 18

5-bromo-3-(4-hidroximetil-fenilamino)-1-metil-1H-pirazin-2-ona

Se añade a -78°C el DIBAL (71 ml de una solución 1 M en CH₂Cl₂, 5 equiv.) a una suspensión de 4-(6-bromo-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino)-benzoato de etilo (5 g, 14,2 mmoles) en CH₂Cl₂ (150 ml). Se deja calentar la solución gradualmente hasta t.amb. Pasada 1 h a t.amb. se enfría la solución a 0°C en un baño de hielo y se le añaden ~50 ml de NaOH 1,0 N. Se extrae la mezcla reaccionante con CH₂Cl₂, se lava la fase orgánica con salmuera y se seca con MgSO₄. Por evaporación de los componentes volátiles a presión reducida se forma un sólido. Por recristalización de este material en CH₂Cl₂/Et₂O/MeOH se obtiene la 5-bromo-3-(4-hidroximetil-fenilamino)-1-metil-1H-pirazin-2-ona en forma de sólido amarillo (1,35 g, 31%).

Ejemplo 19

4-(6-bromo-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino)-benzaldehído

Se añade yodo (0,82 g, 2 equiv.) a una suspensión de la 5-bromo-3-(4-hidroximetil-fenilamino)-1-metil-1H-pirazin-2-ona (0,5 g, 1,61 mmoles) en CH₂Cl₂ (25 ml). Se añade el TEMPO (38 mg, 0,15 equiv.) y después una solución saturada de NaHCO₃ (3,2 ml). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche y se filtra. Se enjuaga el sólido con CH₂Cl₂ y Et₂O hasta que las extracciones sean incoloras, obteniéndose el 4-(6-bromo-4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-pirazin-2-ilamino)-benzaldehído en forma de sólido ligeramente marrón (0,44 g, 88%).

Ejemplo 20

5-bromo-1-metil-3-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-1H-pirazin-2-ona

Se añade ácido acético glacial (100 µl) a una suspensión de la 5-bromo-3-(4-hidroximetil-fenilamino)-1-metil-1H-pirazin-2-ona (0,1 g, 0,3 mmoles) y tamices moleculares de 3 Å (0,37 g) y morfolina (0,043 ml, 1,5 equiv.) en DCE (10 ml). Se agita la solución durante 10 min y se le añade en una porción el NaHB(OAc)₃ (0,172 g, 2,5 equiv.). Se agita la suspensión a t.amb. durante una noche. Se añade agua a la mezcla reaccionante y se separa el precipitado por filtración. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con CH₂Cl₂. Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO₄) y se concentran a presión reducida, obteniéndose la 5-bromo-1-metil-3-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-1H-pirazin-2-ona en forma de sólido ceroso (0,89 mg, 72%).

Ejemplo 21

acetato de 2-bromo-6-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-bencilo

- En un matraz sellado se depositan la 6-dimetilamino-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (150 mg, 0,789 mmoles), acetato de 2,6-dibromo-bencilo (487 mg, 1,58 mmoles), yoduro cuproso (30 mg, 0,16 mmoles) y carbonato potásico (109 mg, 0,789 mmoles). Se añaden 3 ml de DMSO. Se hace burbujear argón a través de la mezcla durante 2 minutos y se cierra el matraz herméticamente. Se calienta a 150°C durante 24 horas. Se añade yoduro cuproso (30 mg, 0,16 mmoles) y se calienta la mezcla a 150°C durante 24 horas más. Se diluye con diclorometano y se filtra a través de un cartucho de Celite. Se reparte el líquido filtrado entre DCM y una solución acuosa de hidróxido amónico al 5 %. Se seca la fase del DCM con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 25 al 50 % en hexanos), obteniéndose el acetato de 2-bromo-6-(6-dimetilamino-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-bencilo (93 mg, 0,22 mmoles). EM (ESI) = 417,1 (M+H)+.

Ejemplo 22

- 15 1-(4-tert-butil-fenil)-3-cloro-propan-1-ona

Al cloruro de aluminio (29,33 g, 220 mmoles) en DCM (300 ml) se le añade por goteo a 0°C con agitación una solución de de t-butil-benceno (31 ml, 200 mmoles) y cloruro de 3-cloropropionilo (19 ml, 200 mmoles) en DCM. Una vez finalizada la adición, se agita la mezcla reaccionante de 0°C a t.amb. durante una noche. A la mañana siguiente, la CCF indica que se ha consumido todo el t-butil-benceno y se enfría la mezcla reaccionante a 0°C. Se añade por goteo, con agitación, agua (unos 120 ml) hasta que cesa la efervescencia. Después se separan las fases, se lava la fase orgánica con agua (3X150 ml) y después con salmuera (1X150 ml). Se seca la fase del DCM con sulfato magnésico, se filtra, se concentra y se lleva a sequedad con el vacío generado por una bomba de aceite, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de polvo ligeramente marrón (45,6 g).

Ejemplo 23

- 25 5-tert-butil-indan-1-ona

Se recoge la 1-(4-tert-butil-fenil)-3-cloro-propan-1-ona (45,6 g, 447 mmoles) en ácido sulfúrico concentrado (200 ml) y se calienta la mezcla resultante a 100°C con agitación durante 2,5 horas. La CCF indica que se ha consumido todo el material de partida. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb., se vierte con mucho cuidado sobre aprox. 1 kg de hielo triturado. Se añade un poco de éter de dietilo y se agita la mezcla con cuidado hasta que se enfría a t.amb. Se añade acetato de etilo (1200 ml) y, después del reparto, se separan las fases. Se extrae la fase ácida con acetato de etilo (2X200 ml). Se reúnen las fases de acetato de etilo, se lavan con una solución saturada de bicarbonato sódico (5X300 ml). Finalmente se seca la fase de acetato de etilo con sulfato magnésico, se filtra, se concentra y se lleva a sequedad con el vacío generado por una bomba de aceite, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro (15,764 g).

Ejemplo 24

6-tert-butil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona

- A la 5-tert-butil-indan-1-ona (15,7 g, 83,4 mmoles) en DCM (150 ml) se le añade el ácido metanosulfónico (100 ml) y se enfría la mezcla resultante a 0°C. Se añade cuidadosamente, en porciones, la azida sódica (10,83 g, 2 eq.) durante 15 minutos. Se agita la mezcla resultante a 0°C durante unas 2,5 horas. El análisis por CCF confirma que se ha consumido la totalidad de la 5-tert-butil-indan-1-ona. Se añade a 0°C con agitación y con mucho cuidado una solución acuosa de hidróxido sódico (al 20%) hasta que el pH = 14. Se añade DCM (1000 ml) y agua (500 ml) formándose una emulsión. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con diclorometano (2X200 ml). Finalmente se reúnen las fases de DCM, se lavan con salmuera (9X200 ml), se secan con sulfato magnésico y se filtran a través de un lecho de Celite. Se concentra y se lleva a sequedad con el vacío generado por una bomba de aceite, formándose 13,5 g de producto en bruto en forma de aceite marrón. Por purificación en una columna Analogix de 400 g eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 10% al 60% en hexano se obtiene el isómero deseado en forma de polvo blanco (7,22 g) ((M+H)+ = 204) y el isómero no deseado (1,555 g) en forma de polvo blanco.

Ejemplo 25

acetato de 2-bromo-6-(6-tert-butil-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-bencilo

- Se recogen la 6-tert-butil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (4 g, 19,67 mmoles), acetato de 2,6-dibromo-bencilo (12,1 g, 2 eq.), fosfato potásico tribásico (8,35 g, 2 eq.) e yoduro de cobre (787 mg, 0,2 eq.) en dioxano (40 ml). Finalmente se añade la N,N'-dimetil-ciclohexano-1,2-diamina (1,24 ml, 0,4 eq.) y se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 24 horas, pasado este tiempo se añaden más yoduro de cobre (394 mg, 0,1 eq.) y N,N'-dimetil-ciclohexano-1,2-diamina (0,62 ml, 0,2 eq.). Se agita durante 64 horas más y se añade más yoduro de cobre (400 mg, 0,1 eq.). Se continúa la agitación a reflujo durante a total de 168 horas. Se enfría a t.amb. y entonces se añade el acetato de etilo (300 ml) y agua (100 ml), se reparte y se separan las fases. Se lava con más agua (2X100 ml) y finalmente se lava con salmuera (1X100 ml). Se seca la fase de acetato de etilo con sulfato magnésico, se filtra y se concentra, obteniéndose 4,45 g de producto en bruto. Por purificación en una columna Analogix de 240 g se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido espumado blanco (516 mg) ((M+H)+ = 431) y se recupera la 6-tert-butil-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (2,188 g).

Ejemplo 26

[2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-acetato de tert-butilo (I)

En atmósfera de argón se añaden la 6-bromo-2-(4-metoxi-bencil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (1,9 g, 5,5 mmoles), Q-phos (0,0632 g, 0,11 mmoles) y Pd(dba)₂ (0,0781 g, 0,11 mmoles) en 10 ml de THF al cloruro de 2-tert-butoxi-2-oxoetil-cinc (15 ml de una solución 0,55 M). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 16 horas. A continuación se añade un tercio de la cantidad inicial del Q-phos, Pd(dba)₂ y enolato de cinc y se calienta la mezcla a 70°C durante 1 hora para que se complete la reacción. Se aísla el producto deseado (2 g; rendimiento = 95,6%) por cromatografía flash en una columna de gel de sílice empleando como eluyente acetato de etilo del 10% al 40% en hexano.

Ejemplo 27

ácido 2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-acético (II)

Se disuelve el éster de tert-butilo (I) (1 g, 5,7 mmoles) en 40 ml de metanol y a esta solución se le añade el LiOH monohidratado (0,72 g, 17,3 mmoles) en 6 ml de agua. Se agita la mezcla a t.amb. durante 16 horas, se concentra con vacío, se acidifica con HCl 2N y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se emplea el residuo (1,8 g; rendimiento = 97%) para el paso siguiente sin más purificación.

Ejemplo 28

2-[2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-acetamida (III)

Al ácido carboxílico (II) (2,3 g, 7 mmoles) en 22 ml de cloroformo se le añade el EEDQ (2,07 g, 8,4 mmoles) y bicarbonato amónico (1,66 g, 21 mmoles). Se agita la mezcla a t.amb. durante 16 horas y se precipita la amida por adición de agua (20 ml). Se filtra el sólido, se lava con agua y se seca con vacío. Se tritura el residuo con acetato de etilo al 50% en hexano, se filtra y se seca con vacío, obteniéndose 1,4 g de la amida (III), rendimiento = 63%.

Ejemplo 29

[2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-acetonitrilo (IV):

Se suspende la amida (III) (1,3 g, 4 mmoles) en 5 ml de THF y 10 ml de DMF. A esta mezcla se le añade el cloruro de cianurilo (0,370 g, 2 mmoles), se agita a t.amb. durante 0,5 hora, se reparte la mezcla reaccionante entre acetato de etilo y salmuera; se lava la fase orgánica con bicarbonato sódico del 5 %, después con salmuera y se seca con sulfato sódico. Por purificación mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice empleando como eluyente acetato de etilo al 75% en hexano se obtienen 1,2 g (rendimiento = 98%) del nitrilo (IV).

Ejemplo 30

1-[2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-ciclopropanocarbonitrilo (V)

A una suspensión de sodio hidratado (0,228 g, del 60%, 5,72 mmoles) en 15 ml de DMF se le añade el nitrilo (IV) (1,2 g, 3,9 mmoles), se agita durante 15 minutos a t.amb. y se le añade el 1,2-dibromo-etano (1,1 g, 5,8 mmoles) en 1,5 ml de DMF. Se agita la mezcla resultante a t.amb. durante 0,5 horas, se le añade más sodio hidratado (0,114 g, 2,86 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante a 30-35°C durante unos 10 minutos. Se enfría la mezcla, se reparte entre acetato de etilo y salmuera, se seca la fase orgánica con acetato sódico y se concentra con vacío. Por purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo del 30% al 50% en hexano se obtiene el compuesto (V) (1 g, rendimiento = 77%).

Ejemplo 31

1-[2-(4-metoxi-bencil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il]-ciclopropanocarbaldéhidó (VI)

A una solución del nitrilo (V) (0,722 g, 2,17 mmoles) en 3 ml de DCM y 9 ml de tolueno, enfriada a -50°C, se le añade por goteo el DIBAH (4,8 ml, 4,77 mmoles). Se agita a -50°C durante 1 hora, se trata la mezcla reaccionante con 5 ml de HCl 1N, se deja calentar a t.amb. y se agita durante 0,5 horas. Después se extrae la mezcla con acetato de etilo; se lava la fase orgánica con HCl 0,5N, una solución de carbonato sódico al 5%, salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice empleando acetato de etilo del 30% al 60% en hexano, obteniéndose el aldehído (VI) (0,075 g, rendimiento = 10,3%).

Ejemplo 32

6-(1-difluormetil-ciclopropil)-2-(4-metoxi-bencil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (VII)

A una solución de DAST (0,042 g, 0,26 mmoles) en 1,5 ml de diclorometileno se le añade el aldehído (VI) (0,075 g, 0,22 mmoles) en 0,5 ml de diclorometileno. Se agita esta mezcla a t.amb. durante 16 horas. Se enfría en un baño de hielo, se añaden 5 ml de agua a la mezcla reaccionante y después acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con una solución de bicarbonato sódico al 5 % y salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por CCF prep. a través de gel de sílice, obteniéndose el compuesto (VII) (0,068 g, rendimiento = 87%).

Ejemplo 33

6-(1-difluormetil-ciclopropil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (VIII)

Se disuelve el compuesto (VII) (0,068 g, 0,19 mmoles) en TFA (1 ml) y se calienta a 70°C durante 1,5 horas. A la mezcla reaccionante enfriada a t.amb. se le añade acetato de etilo y se lava la solución con salmuera, después con una solución de bicarbonato sódico al 5% y de nuevo con salmuera. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se

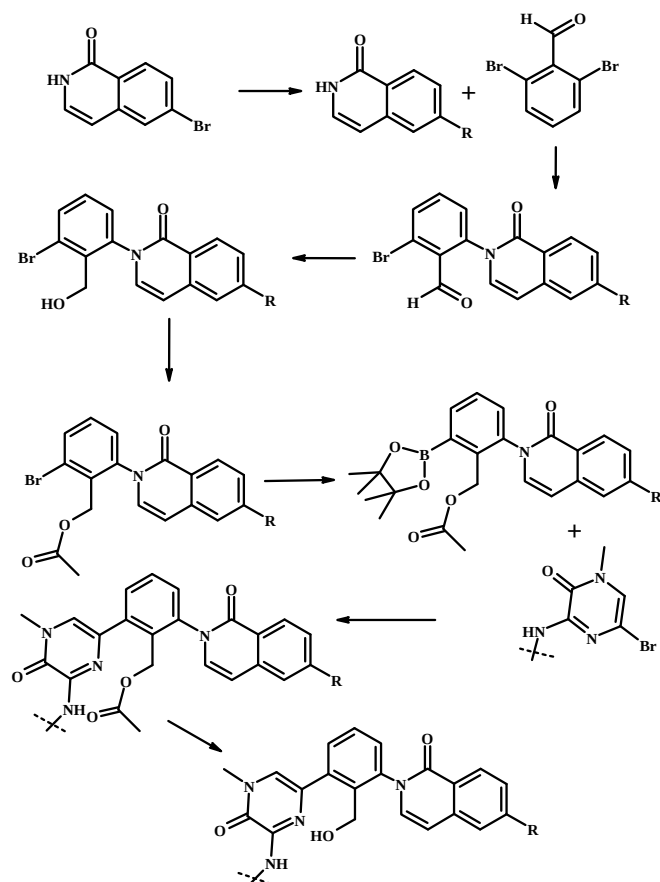
concentra con vacío. Se purifica el residuo por CCF prep. a través de gel de sílice con metanol al 5% en diclorometileno, obteniéndose el compuesto (VIII) (0,030 g, rendimiento = 66%).

Ejemplo 34

2-bromo-6-[6-(1-difluormetil-ciclopropil)-1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-benzaldehído (IX)

En un tubo de microondas y en atmósfera de argón, a una mezcla del compuesto (VIII) (0,030 g, 0,12 mmoles), 2,6-dibromo-benzaldehído (0,064 g, 0,25 mmoles), carbonato de cesio (0,054 g, 0,16 mmoles) y Xantphos (0,002 g, 0,004 mmoles) se le añade el Pd(dba)₂ (0,0014 g, 0,0024 mmoles). Se sella el tubo y se calienta la mezcla reaccionante a 100°C durante 16 horas. Se enfría la mezcla, se reparte entre acetato de etilo y salmuera, se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por CCF prep. a través de gel de sílice empleando como eluyente el acetato de etilo al 40% en hexano, obteniéndose 0,024 g, rendimiento = 48%.

Esquema general 2



Ejemplo 35

2-(3-bromo-2-metil-fenil)-6-dimetilamino-2H-isoquinolin-1-ona

En un matraz sellado se depositan la 6-dimetilamino-2H-isoquinolin-1-ona (50 mg, 0,27 mmoles), yoduro cuproso (10 mg, 0,053 mmoles) y carbonato potásico (37 mg, 0,27 mmoles). Se les añaden 3 ml de DMSO y 2,6-dibromotolueno (133 mg, 0,532 mmoles). Se hace burbujear argón a través de la mezcla durante 2 minutos y se cierra el matraz herméticamente. Se calienta a 150°C durante 5 horas. Se reparte la mezcla resultante entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash (acetato de etilo al 30 % en hexanos), obteniéndose la 2-(3-bromo-2-metil-fenil)-6-dimetilamino-2H-isoquinolin-1-ona (43 mg, 0,12 mmoles). EM (ESI) = 357 (M+H)⁺.

Ejemplo 36

acetato de 2-(6-dimetilamino-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencilo

En un tubo sellado, al acetato de 2-bromo-6-(6-dimetilamino-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-bencilo (420 mg, 1,01 mmoles), bis(pinacolato)diboro (308 mg, 1,21 mmoles) y acetato potásico (298 mg, 3,03 mmoles) se les añaden 5 ml de sulfóxido de dimetilo. Se hace burbujear argón a través de esta mezcla durante 3 minutos. Se añade un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) con DCM (25 mg, 0,030 mmoles). Se continúa el burbujeo de argón a través de la mezcla durante un minuto más y se cierra el tubo herméticamente. Se calienta a 80°C durante 18 horas. Se reparte entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase de acetato de etilo con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro, se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash (eluyendo con un gradiente

de acetato de etilo del 25 al 50 % en hexanos), obteniéndose el acetato de 2-(6-dimetilamino-1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bencilo (183 mg, 0,396 mmoles). EM (ESI) = 463,1 (M+H)+.

Ejemplo 37

5 4-isopropenil-2-metil-benzoato de metilo

Se tratan el 4-bromo-2-metil-benzoato de metilo (4 g, 17,46 mmoles), isopropenilboronato de pinacolilo (3,228 g, 19,21 mmoles) y carbonato de cesio (19,913 g, 61,11 mmoles) con una solución desgasificada de 15 ml de dioxano/5 ml de agua. Se agita durante 5 min, se añade un complejo de [1,1'-bis(di-fenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (0,718 g, 0,873 mmoles) y se calienta en el microondas a 120°C durante 40 min. Se filtra la mezcla reaccionante a través de celulosa; se lava con 20 ml de dioxano y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía a través de 120 g de gel de sílice (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 50 % en hexano durante 50 min), obteniéndose el 4-isopropenil-2-metil-benzoato de metilo (2,94 g, 15,45 mmoles). EM (ESI) = 191,3 (M+H) +

15 Ejemplo 38

2-metil-4-(1-metil-ciclopropil)-benzoato de metilo

Formación de diazometano: Se añade en porciones a 0°C y con agitación la N-nitroso-N-metilurea (9,1 g, 61,8 mmoles) a una mezcla bifásica de 50 ml de una solución de hidróxido potásico (23,9 g en 50 ml de agua) y 50 ml de éter de dietilo. El color de la fase orgánica vira del incoloro al amarillo. Se agita vigorosamente la mezcla bifásica a 0°C durante 40 min. Se separa la fase orgánica que contiene el diazometano. Ciclopropanación por adición de la solución de diazometano al metil-estireno: se disuelve el 4-isopropenil-2-metil-benzoato de metilo (2,94 g, 15,45 mmoles) en 15 ml de éter de dietilo y se enfría a 0°C. Se le añade acetato de paladio (II) (0,173 g, 0,773 mmoles). Se añade por goteo la fase orgánica amarilla (que contiene el diazometano). Se añade un total de 20 ml de fase orgánica (aproximadamente 4 eq. de diazometano) hasta que se completa la reacción. Se observa desprendimiento de nitrógeno cuando se añade el diazometano al compuesto intermedio metil-estireno. Se filtra la mezcla reaccionante a través de celulosa; se lava con éter de dietilo; se concentra; se purifica el residuo (líquido marrón) por cromatografía a través de 40 g de gel de sílice (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 100% en hexano durante 15 min), obteniéndose 2,9 g de un líquido ligeramente amarillo en bruto. La RMN indica la presencia de un 8% de 2-metilbenzoato de metilo. Se purifica de nuevo el residuo en bruto por cromatografía flash a través de 110 g de gel de sílice (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 20% en hexano durante 30 min), obteniéndose el 2-metil-4-(1-metil-ciclopropil)-benzoato de metilo (2,75 g, 13,46 mmoles); EM (ESI) = 268,9 (M+Na⁺ + ACN).

Ejemplo 39

35 ácido 2-metil-4-(1-metil-ciclopropil)-benzoico

Se trata el 2-metil-4-(1-metil-ciclopropil)-benzoato de metilo (2,75 g, 13,46 mmoles) con metanol y una solución acuosa 5 M de hidróxido sódico (20,46 ml, 102,32 mmoles). Se calienta esta solución a 80°C durante 4 horas. Se concentra la mezcla reaccionante hasta que se haya evaporado el metanol. Se obtiene un sólido blanco. Se disuelve el sólido en 50 ml de agua con calentamiento, después se enfría en un baño de hielo; se acidifica con 10 ml de ácido clorhídrico conc. Se forma un precipitado blanco; se filtra; se lava con agua; se seca con alto vacío durante una noche, obteniéndose el ácido 2-metil-4-(1-metil-ciclopropil)-benzoico (2,18 g, 11,46 mmoles) EM (ESI) = 189,1 (M-H)⁻.

Ejemplo 40

45 cloruro de 2-metil-4-(1-metil-ciclopropil)-benzoilo

En un matraz de 50 ml se depositan con agitación el ácido 2-metil-4-(1-metil-ciclopropil)-benzoico (2,139 g, 11,243 mmoles) y el pentacloruro de fósforo (2,575 g, 12,37 mmoles). Ambos sólidos se disuelven a 100°C. Se agita la mezcla reaccionante a 120°C durante 2 horas con un condensador de reflujo en atmósfera de N₂. Después se destila el oxiclورو de fósforo resultante a 140°C separándolo de la mezcla reaccionante. Se enfría la mezcla reaccionante a t. amb. y la mezcla reaccionante permanece en solución. Se destila el producto deseado en una columna de bolas (150°C / 4 mbares), obteniéndose el cloruro de 2-metil-4-(1-metil-ciclopropil)-benzoilo (1,92 g, 9,2 mmoles).

Ejemplo 41

55 N-[3-bromo-2-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-2-metil-4-(1-metil-ciclopropil)-benzamida

Se disuelven la 3-bromo-2-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenilamina (2,91 g, 9,2 mmoles), el cloruro de 2-metil-4-(1-metil-ciclopropil)-benzoilo (1,92 g, 9,2 mmoles) (ejemplo 40), N,N-diisopropiletilamina (2,41 ml, 13,8 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (0,112 g, 0,92 mmoles) en 20 ml de THF anhidro. Se mantiene la mezcla reaccionante en ebullición a reflujo durante una noche; se filtra el precipitado; se concentra y se extrae con acetato de etilo; se lava con tampón fosfato 2 M de pH 5,5, después con agua y salmuera; se seca con sulfato sódico; se filtra; se concentra. Se obtienen 4,69 g de un aceite. Se purifica el material en bruto por cromatografía a través de 80 g de gel de sílice (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 0 al 20% en hexano durante 25 min, después con acetato de etilo del 20 al 100 % en hexano durante 30 min), obteniéndose la N-[3-bromo-2-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-2-metil-4-(1-metil-ciclopropil)-benzamida (3,51 g, 7,185 mmoles) EM (ESI) = 510 (M+Na⁺).

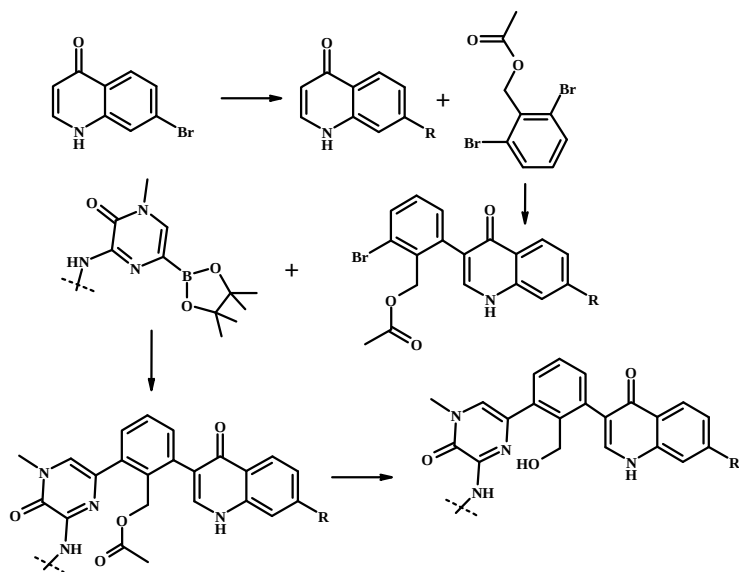
65

Ejemplo 42

2-[3-bromo-2-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-3-hidroxi-7-(1-metil-ciclopropil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona
 Se disuelve con agitación la 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (2,28 g, 16,17 mmoles) en 13 ml de THF anhidro; se enfría a -15°C en un baño con una mezcla de etilenglicol/hielo. Se añade por goteo el butil-litio, 2,5 M en hexanos (6,16 ml, 15,4 mmoles), se mantiene la temperatura en torno a -15°C y se agita a -15°C durante 30 min más. A la mezcla reaccionante a -15°C se le añade por goteo durante un periodo de 10 minutos una solución de la N-[3-bromo-2-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-2-metil-4-(1-metil-ciclopropil)-benzamida en 20 ml de THF anhidro. Se agita la mezcla reaccionante durante 2 horas. Después se añaden 3,55 ml de DMF en una porción. Se deja calentar la mezcla reaccionante a t.amb. Se agita a t.amb. durante 2 horas, se enfría a 0°C, se trata con 25 ml de una solución 1 M de hidrogenosulfato potásico; se extrae con acetato de etilo/agua; se lava la fase orgánica con salmuera; se seca con sulfato sódico; se filtra y se concentra. Se obtienen 2,71 g de un aceite marrón. Por cristalización en DCM y hexano se obtiene la 2-[3-bromo-2-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-3-hidroxi-7-(1-metil-ciclopropil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (1,134 g, 2,2 mmoles) EM (ESI) = 516,0 (M-H).

Ejemplo 43

2-[3-bromo-2-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-7-(1-metil-ciclopropil)-2H-isoquinolin-1-ona
 Se disuelve a t.amb. la 2-[3-bromo-2-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-3-hidroxi-7-(1-metil-ciclopropil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (1,134 g, 2,2 mmoles) (ejemplo 42) en 13 ml de DCM; se añade la TEA (1,31 ml, 9,44 mmoles) y después el cloruro de metanosulfonilo (0,478 g, 4,171 mmoles). Se agita a t.amb. durante 1,5 horas, pero según la LC-EM la reacción ha finalizado a los 10 minutos. Se extrae la mezcla reaccionante con DCM/agua; se lava la fase orgánica con salmuera; se seca con sulfato sódico; se filtra; se concentra, obteniéndose la 2-[3-bromo-2-(tert-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-7-(1-metil-ciclopropil)-2H-isoquinolin-1-ona (1,094 g, 2,2 mmoles); EM (ESI) = 520,0 (M+Na⁺).

Esquema general 3**Ejemplo 44**

2-(3-bromo-2-metil-fenil)-3-(3-dimetilamino-fenilamino)-acrilato de etilo

Se disuelve el (3-bromo-2-metil-fenil)-acetato de bencilo (421 mg, 1,32 mmoles) en formiato de etilo (2,5 ml, 31 mmoles). Se añade hidruro sódico (95%, 67 mg, 2,6 mmoles). Se agita durante 30 minutos, se trata con HCl acuoso 1M. Se reparte entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase de acetato de etilo con agua, se lava con salmuera, se seca con sulfato magnésico anhidro y se concentra con vacío. Se agita una porción de este material y N,N-dimetil-benceno-1,3-diamina (96 mg, 0,70 mmoles) en 1 ml de etanol durante 18 horas. Se concentra con vacío y se purifica por cromatografía flash (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 5 al 20% en hexanos), obteniéndose el 2-(3-bromo-2-metil-fenil)-3-(3-dimetilamino-fenilamino)-acrilato de etilo (164 mg, 0,407 mmoles). EM (ESI) = 405,0 (M+H)⁺.

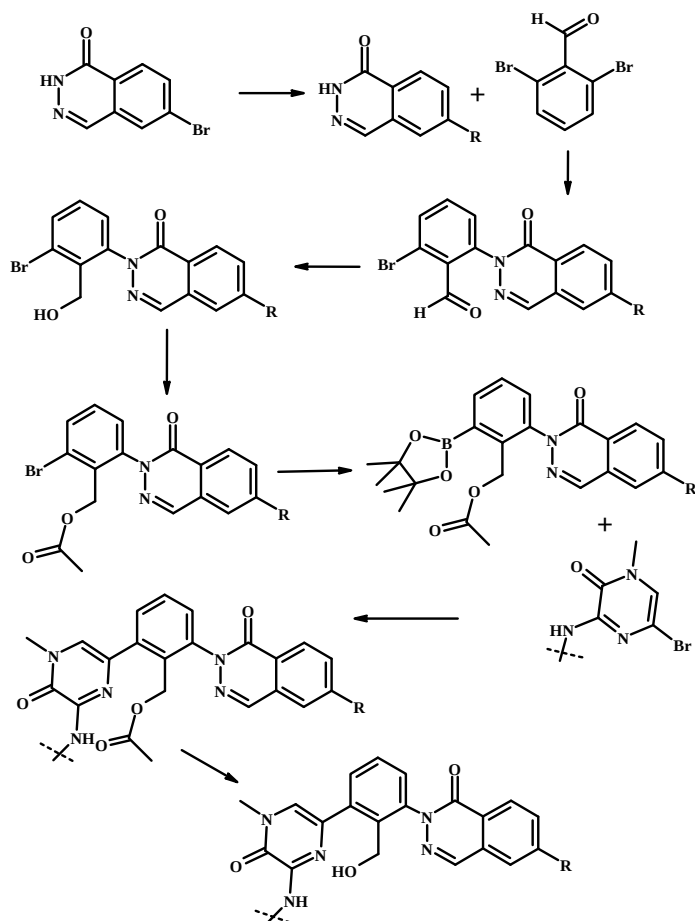
Ejemplo 45

3-(3-bromo-2-metil-fenil)-7-dimetilamino-1H-quinolin-4-ona

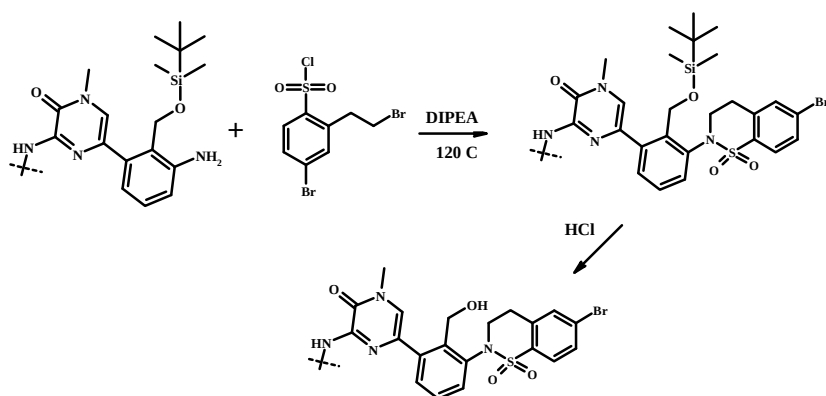
Al 2-(3-bromo-2-metil-fenil)-3-(3-dimetilamino-fenilamino)-acrilato de etilo (100 mg, 0,248 mmoles) (ejemplo 44) se le añaden 4 g de ácido polifosfórico. Se agita a 140°C durante 10 minutos. Se añaden 50 ml de agua y se agita la mezcla. Se filtra el precipitado resultante y se lava con agua. Se extrae el líquido filtrado con una solución de metanol al 10% en DCM. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico anhidro y se concentra con vacío. Se reúne el residuo resultante con el precipitado y se purifican por cromatografía flash (eluyendo con un gradiente de

metanol del 2 al 5 % en DCM), obteniéndose la 3-(3-bromo-2-metil-fenil)-7-dimetilamino-1H-quinolin-4-ona (22 mg, 0,062 mmoles). EM (ESI) = 357,0 (M+H)⁺.

Esquema general 4



5 Esquema general 5



Ejemplo 46

cloruro de 4-bromo-2-(2-bromo-etil)-bencenosulfonilo

- 10 Se añade por goteo a 0°C el ácido clorosulfónico (17 ml) al 1-bromo-3-(2-bromo-etil)-benceno (5 g, 19 mmoles). Se agita la mezcla a 0°C durante 1 h y después a t.amb. durante 3 h más. Se vierte la mezcla lentamente sobre agua-hielo y se extrae con cloruro de metileno, se reúnen las fases orgánicas y se concentran a presión reducida, obteniéndose 4,3 g del cloruro de 4-bromo-2-(2-bromo-etil)-bencenosulfonilo en bruto, que se emplea directamente para la reacción siguiente (ver esquema 5). EM (ESI) = 342,9 (M-Cl+OH)⁻.

15

Ejemplo 47

Ensayo de inhibición de la tirosina-quinasa de Bruton (Btk)

Este ensayo es una captura del producto fosforilado radiactivo P^{33} por filtración. Las interacciones de la Btk, el sustrato peptídico SH₂ biotinilado (homología Src) y el ATP conducen a la fosforilación del sustrato peptídico. El producto biotinilado se fija sobre las esferillas de estreptavidina-Sepharose. Todos los productos radiomarcados, fijados, se detectan con un contador de centelleo.

Las placas empleadas para el ensayo son placas de polipropileno de 96 hoyos (Greiner) y placas filtro PVDF hidrófilas de 1,2 µm de 96 hoyos (Millipore). Las concentraciones que aquí se indican son concentraciones finales del ensayo: compuestos 10-100 µM en DMSO (Burdick y Jackson), enzima Btk 5-10 nM (marcada con His, de longitud completa), sustrato peptídico 30 µM (biotina-Aca-AAAEIYGEI-NH₂), ATP 100 µM (Sigma), imidazol 8 mM (Sigma, pH = 7,2), glicerina-2-fosfato 8 mM (Sigma), EGTA 200 µM (Roche Diagnostics), MnCl₂ 1 mM (Sigma), MgCl₂ 20 mM (Sigma), 0,1 mg/ml de BSA (Sigma), DTT 2 mM (Sigma), ATP P^{33} 1 µCi (Amersham), esferillas del 20% de estreptavidina-Sepharose (Amersham), EDTA 50 mM (Gibco), NaCl 2 M (Gibco), NaCl 2 M p/1% de ácido fosfórico (Gibco), Microscint-20 (Perkin Elmer).

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

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

2) preparación de las esferillas.

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

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

3) preincubación de la mezcla reaccionante sin sustrato (tampón de ensayo, DTT, ATP, ATP P^{33}) y mezcla con sustrato (tampón de ensayo, DTT, ATP, ATP P^{33} , sustrato peptídico) a 30°C durante 15 min.

4) para iniciar el ensayo se preincuban 10 µl de Btk en tampón enzimático (imidazol, glicerina-2-fosfato, BSA) y 10 µl de los compuestos a ensayar a t.amb. durante 10 min.

5) se añaden 30 µl de la mezcla reaccionante sin o con sustrato a la Btk y compuestos.

6) se incuban 50 µl de la mezcla de ensayo total a 30°C durante 30 min.

7) se transfieren 40 µl de tampón de ensayo a 150 µl de suspensión de esferillas en placa de filtro para interrumpir la reacción.

8) después de 30 min se lava la placa de filtro, con los pasos siguientes:

a. 3 x 250 µl de NaCl

b. 3 x 250 µl de NaCl que contiene un 1% de ácido fosfórico

c. 1 x 250 µl de H₂O

9) se seca la placa a 65°C durante 1 h o a t.amb. durante una noche

10) se añaden 50 µl de Microscint-20 y se cuenta el P^{33} en cpm en el contador de centelleo.

Se calcula la actividad porcentual a partir de los datos obtenidos cpm:

actividad porcentual = (muestra - bkg) / (actividad total - bkg) x 100

Se calcula la IC₅₀ a partir de la actividad porcentual, empleando un modelo sigmoidal de respuesta a dosis en un sitio:

$$y = A + ((B - A) / (1 + ((x / C)^D)))$$

x = concentración del compuesto, y = actividad en %, A = mín, B = máx, C = IC₅₀, D = 1 (pendiente de Hill).

Los resultados representativos se recogen en la siguiente tabla II.

Tabla II

compuesto	inhibición de la Btk IC ₅₀ (μM)
II-5	0,016
II-6	0,015
II-11	0,01
II-12	0,01

Ejemplo 48

Inhibición de la activación de las células B - ensayo FLIPR en células B en células de Ramos

- 5 Se demuestra la inhibición de la activación de las células B provocada por los compuestos de la presente invención determinando el efecto de los compuestos de ensayo en las respuestas de las células B estimuladas con anti-IgM.

El ensayo FLIPR de las células B es un método funcional de base celular para determinar el efecto de inhibidores potenciales del incremento del calcio intracelular a partir de la estimulación con un anticuerpo anti-IgM. Se cultivan las células de Ramos (línea celular de linfoma de Burkitt humano, ATCC-No. CRL-1596) en medio de crecimiento (descrito a continuación). Un día antes del ensayo se suspenden de nuevo las células de Ramos en medio de crecimiento fresco (el mismo que antes) y se ajustan a una concentración de $0,5 \times 10^6$ /ml en frascos de cultivo de tejidos. El día del ensayo se cuentan las células y se ajustan a una concentración de 1×10^6 /ml en medio de crecimiento suplementado con FLUO-3AM $1 \mu\text{M}$ (TefLabs, n° de cat. 0116, preparado en DMSO anhidro y 10% de ácido plurónico) en un frasco de cultivo de tejidos y se incuban a 37°C (4% CO₂) durante una h. Para eliminar el colorante extracelular se recogen las células por centrifugación (5 min, 1000 rpm), se suspenden de nuevo en tampón FLIPR (descrito a continuación) a razón de 1×10^6 células/ml y después se dispensan en placas de 96 hoyos negro/transparente recubiertas con poli-D-lisina (BD n° de cat. 356692) a razón de 1×10^5 células por hoyo. Se añaden los compuestos a ensayar en diferentes concentraciones que van de 100 μM a 0,03 μM (7 concentraciones, ver detalles a continuación) y se mantienen en incubación con células a t.amb. durante 30 min. Se estimula la señalización de Ca²⁺ de las células de Ramos con la adición de 10 μg/ml de anti-IgM (Southern Biotech, n° de cat. 2020-01) y se mide en un aparato FLIPR (Molecular Devices, captura las imágenes de placas de 96 hoyos utilizando una cámara CCD con un láser de argón de excitación a 480 nm).

25 Medios/tampones:

Medio de crecimiento: medio RPMI 1640 con L-glutamina (Invitrogen, n° de cat. 61870-010), 10% suero fetal bovino (FBS, Summit Biotechnology, n° de cat. FP-100-05); piruvato sódico 1 mM (Invitrogen, n° de cat. 11360-070). Tampón FLIPR: HBSS (Invitrogen, n° de cat. 141175-079), CaCl₂ 2 mM (Sigma, n° de cat. C-4901), HEPES (Invitrogen, n° de cat. 15630-080), probenecida 2,5 mM (Sigma, n° de cat. P-8761), 0,1% BSA (Sigma, n° de cat. A-7906), glucosa 11 mM (Sigma, n° de cat. G-7528).

Detalles de dilución de los compuestos:

Con el fin de conseguir la mayor concentración final de ensayo de 100 μM, se añaden directamente 24 μl de la solución patrón 10 mM del compuesto (en DMSO) a 576 μl de tampón FLIPR. Se diluyen los compuestos a ensayar en tampón FLIPR (empleando el aparato pipeteador Biomek 2000 Robotic) obteniéndose el siguiente esquema de dilución: vehículo, $1,00 \times 10^{-4}$ M, $1,00 \times 10^{-5}$, $3,16 \times 10^{-6}$, $1,00 \times 10^{-6}$, $3,16 \times 10^{-7}$, $1,00 \times 10^{-7}$, $3,16 \times 10^{-8}$.

Los incrementos intracelulares de calcio se obtienen empleando una estadística de máx - mín (restando la línea de base restante del pico provocado por la adición del anticuerpo estimulador empleando un control de FLIPR de Molecular Devices y un programa informático de exportación estadística. Se determina la IC₅₀ empleando un ajuste de curva no lineal (programa GraphPad Prism).

Ejemplo 49

Artritis en ratones inducida por colágeno (mCIA)

En el día 0 se inyecta a los ratones una emulsión de colágeno de tipo II en adyuvante completo de Freund (CFA), por vía intradérmica (i.d.) en la base de la cola o en diversas zonas de la espalda. Como consecuencia de la inmunización al colágeno, los animales desarrollarán la artritis al cabo de 21-35 días. El inicio de la artritis se sincroniza (revacunación) mediante la administración sistémica de colágeno en adyuvante incompleto de Freund (IFA; i.d.) el día 21. A partir del día 20, los animales se examinan a diario para observar cualquier inicio de artritis moderada (puntuación 1 ó 2; véase la descripción de la puntuación en páginas siguientes), que es la señal de revacunación. Después de la revacunación se puntúan los ratones y reciben las dosis de agentes terapéuticos candidatos durante el tiempo prescritos (por ejemplo 2-3 semanas) y con la frecuencia de dosificación prescrita: diaria (QD) o dos veces al día (BID).

Ejemplo 50

Artritis en ratas inducida por colágeno (rCIA)

- 5 En el día 0 se inyecta a las ratas una emulsión de colágeno bovino de tipo II en adyuvante incompleto de Freund (IFA), por vía intradérmica (i.d.) en diversas zonas de la espalda. Se aplica una inyección de refuerzo de emulsión de colágeno en torno al día 7 (i.d.) en la base de la cola o en sitios alternativos de la espalda. En general se observa la artritis en los días 12-14 después de la inyección inicial del colágeno. Puede evaluarse el desarrollo de la artritis en los animales del modo descrito a continuación (evaluación de artritis) del día 14 en adelante. Se administran a los
- 10 animales dosis de agentes terapéuticos candidatos de manera preventiva, empezando en el período de la prueba secundaria y durante el tiempo prescrito (por ejemplo 2-3 semanas) y la frecuencia de dosificación, una vez al día (QD) o dos veces al día (BID).

Ejemplo 51

- 15 Evaluación de la artritis

En los dos modelos se cuantifica el desarrollo de la inflamación en las articulaciones de las patas y cadera empleando un sistema de puntuación que implica la evaluación de las 4 patas con arreglo a los criterios que se describen seguidamente:

- 20 Puntuación:

- 1 = hinchamiento y/o rojez de la pata o de un dedo.
 2 = hinchamiento de dos o más articulaciones.
 3 = hinchamiento grande de la pata que afecta a más de dos articulaciones.
 4 = artritis severa de toda la pata y los dedos.

- 25 Las evaluaciones se realizan en el día 0 para la medición de la línea de base y se repite de nuevo con los primeros signos o hinchamiento hasta tres veces por semana hasta el final del ensayo. El índice artrítico de cada ratón se obtiene sumando las cuatro puntuaciones de las patas individuales, que pueden alcanzar una puntuación máxima de
- 30 16 por animal.

Ejemplo 52

Modelo de asma "in vivo" en ratas

- 35 Se sensibilizan ratas pardas, machos, por vía i.p. con 100 µg de ovalbúmina (OA) en 0,2 ml de alumbre, una vez por semana durante tres semanas (días 0, 7 y 14). El día 21 (una semana después de la última sensibilización), se administran a las ratas una vez al día el vehículo o la formulación que contiene compuesto, por vía subcutánea, 0,5 horas antes de exponerlas al aerosol de OA (OA al 1 % durante 45 minutos) y se termina al cabo de 4 ó 24 horas después de la exposición. En el momento del sacrificio se recogen el suero y el plasma de todos los animales para el estudio de serología y PK, respectivamente. Se inserta una cánula en la tráquea y se lavan los pulmones 3 veces
- 40 con PBS. Se analiza el líquido BAL para determinar el número total de leucocitos y el número diferencial de leucocitos. El número total de leucocitos se determina en una parte alícuota de las células (20-100 µl) mediante un contador de tipo Coulter. Para los números diferenciales de leucocitos se centrifugan 50-200 µl de la muestra en una máquina Cytospin y se tiñe el culote con Diff-Quik. Se cuentan las proporciones de monocitos, eosinófilos, neutrófilos y linfocitos con un microscopio de luz, aplicando criterios morfológicos estándar y se expresan en forma
- 45 de porcentaje. Los inhibidores representativos de la Btk presentan un número total de leucocitos menos en el BAL de ratas sensibilizadas y expuestas a la OA, si se comparan con los niveles que presentan los animales de control.

Ejemplo 53

Composiciones farmacéuticas

- 50 Composición para la administración oral (A)

Ingrediente	% p./p.
principio activo	20,0%
lactosa	79,5%
estearato magnésico	0,5%

Se mezclan los ingredientes y se envasan en cápsulas que contienen 100 mg cada una; el contenido de una cápsula equivale aproximadamente a la dosis diaria total.

Composición para la administración oral (B)

- 55

Ingrediente	% p./p.
principio activo	20,0%
estearato magnésico	0,5%
croscarmelosa sódica	2,0%
lactosa	76,5%

PVP (polivinilpirrolidona)	1,0%
----------------------------	------

Se combinan los ingredientes y se granulan empleando un disolvente, por ejemplo el metanol. Después se seca la formulación y se prensa en forma de tabletas (que contiene aprox. 20 mg del principio activo) con una máquina apropiada para la fabricación de tabletas.

5

Composición la administración oral (C)

Ingrediente	cantidad
principio activo	1,0 g
ácido fumárico	0,5 g
cloruro sódico	2,0 g
metil-paraben	0,15 g
propil-paraben	0,05 g
azúcar granulado	25,5 g
sorbita (solución al 70%)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
aroma	0,035 ml
colorante	0,5 mg
agua destilada, cantidad suficiente	hasta 100 ml

Se mezclan los ingredientes para formar una suspensión destinada a la administración oral.

10 Formulación parenteral (D)

Ingrediente	cantidad
principio activo	0,25 g
cloruro sódico, cantidad suficiente	hasta isotónico
agua para inyectables	100 ml

Se disuelve el principio activo en una porción del agua para inyectables. A continuación se añade una cantidad suficiente de cloruro sódico con agitación para hacer la solución isotónica. Se completa la solución hasta el peso deseado con el resto de agua para inyectables, se filtra a través de un filtro de membrana de 0,2 micras y se envasa en condiciones estériles.

15

Formulación de supositorio (E)

Ingrediente	% p./p.
principio activo	1,0%
polietilenglicol 1000	74,5%
polietilenglicol 4000	24,5%

Se funden los ingredientes a la vez, se mezclan sobre un baño de vapor y se vierten en moldes, cuya capacidad total es de 2,5 g.

20

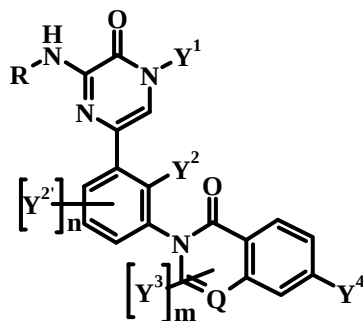
Formulación tópica (F)

Ingredientes	gramos
principio activo	0,2-2
Span 60	2
Tween 60	2
aceite mineral	5
vaselina	10
metil-paraben	0,15
propil-paraben	0,05
BHA (hidroxi-anisol butilado)	0,01
agua, cantidad suficiente	hasta 100

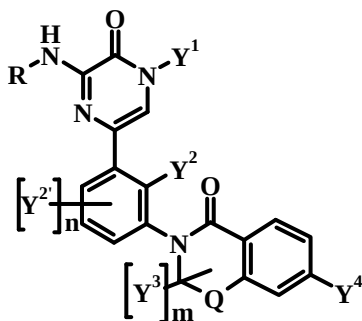
25 La anterior invención se ha descrito con algún detalle a título ilustrativo y de ejemplo, para facilitar la claridad y la comprensión. Para los expertos en la materia es obvio que se pueden introducir cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES

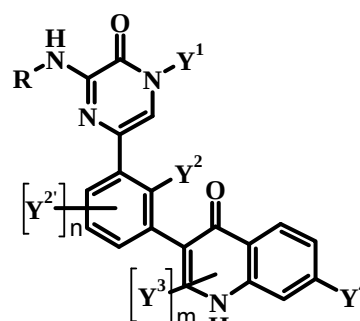
1. Un compuesto de las fórmulas I, II, III, IV o V



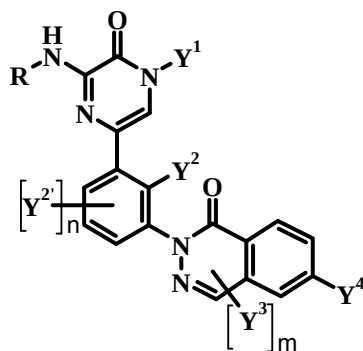
I



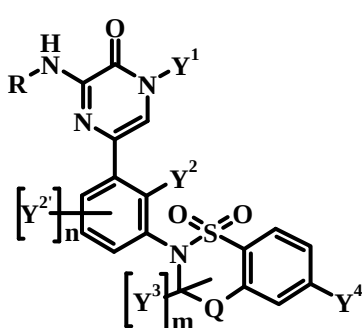
II



III



IV



V

5

en las que

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

R^1 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, y está opcionalmente sustituido por uno o más $R^{1'}$; cada $R^{1'}$ es con independencia alquilo C_{1-6} , hidroxil, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, nitro, amino, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo, ciano, nitro o haloalquilo C_{1-6} ;

R^2 es $-C(=O)$, $-C(=O)O$, $-(CH_2)_qC(=O)O$, $-C(=O)N(R^2)_2$, $-(CH_2)_q$, $-O(CH_2)_q$, $-CH_2C(=O)$, $-CH_2C(=O)N(R^2)_2$ o $-S(=O)_2$; en los que cada R^2 es con independencia H, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} o hidroxialquilo C_{1-6} ; y q es el número 1, 2 ó 3;

R^3 es H o R^4 ; dicho R^4 es alquilo C_{1-6} , heteroalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , amino, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo, y está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C_{1-6} , hidroxil, oxo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, nitro, amino, ciano, alquilsulfonilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} ;

Q es uno de CH, N, CH_2 , $CH(Y')$ o NH; en el que Y' es halógeno, hidroxil o alquilo C_{1-6} , dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxil, alcoxi C_{1-6} , amino y halógeno;

Y^1 es H o alquilo C_{1-6} ;

Y^2 es Y^{2a} o Y^{2b} ; dicho Y^{2a} es H o halógeno; Y^{2b} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más $Y^{2b'}$; dicho $Y^{2b'}$ es hidroxil, alcoxi C_{1-6} o halógeno;

cada $Y^{2'}$ es con independencia $Y^{2'a}$ o $Y^{2'b}$; dicho $Y^{2'a}$ es halógeno; $Y^{2'b}$ es alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido por uno o más $Y^{2'b'}$; dicho $Y^{2'b'}$ es hidroxil, alcoxi C_{1-6} o halógeno;

n es el número 0, 1, 2 ó 3;

Y^3 es halógeno o alquilo C_{1-6} , dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxil, alcoxi C_{1-6} , amino y halógeno;

m es el número 0 ó 1;

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

Y^{4a} es H o halógeno;

Y^{4b} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por haloalquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxil, amino y alcoxi C_{1-6} ;

Y^{4c} es cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxil, amino y alcoxi C_{1-6} ; e

Y^{4d} es amino opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C_{1-6} ;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. El compuesto de la fórmula I, de conformidad con la reivindicación 1, en donde:

- 5 R es H, $-R^1$, $-R^1-R^2-R^3$, $-R^1-R^3$ o $-R^2-R^3$;
 R^1 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, y está opcionalmente sustituido por uno o más $R^{1'}$;
 cada $R^{1'}$ es con independencia alquilo C_{1-6} , hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, nitro, amino,
 cicloalquilo, heterocicloalquilo, ciano, nitro o haloalquilo C_{1-6} ;
 R^2 es $-C(=O)$, $-C(=O)O$, $-C(=O)N(R^2)$, $-(CH_2)_q$, $-O(CH_2)_q$, $-(CH_2)_qC(=O)O$, $-O(CH_2)_qC(=O)N(R^2)$, $-$
 10 $CH_2C(=O)N(R^2)$ o $-S(=O)_2$; dicho R^2 es H o alquilo C_{1-6} ; y q es el número 1, 2 ó 3;
 R^3 es H o R^4 ; dicho R^4 es alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , amino, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-
 heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-
 heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo, y está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C_{1-6} ,
 hidroxilo, oxo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, nitro, amino, ciano, alquilsulfonilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} ;
 15 Q es CH o N;
 Y^1 es H o alquilo C_{1-6} ;
 Y^2 es Y^{2a} o Y^{2b} ; dicho Y^{2a} es H o halógeno; Y^{2b} es alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido por uno o más $Y^{2b'}$;
 dicho $Y^{2b'}$ es hidroxilo, alcoxi C_{1-6} o halógeno;
 cada Y^2 es con independencia Y^{2a} o Y^{2b} ; dicho Y^{2a} es halógeno; Y^{2b} es alquilo C_{1-6} , opcionalmente
 20 sustituido por uno o más $Y^{2b'}$; dicho $Y^{2b'}$ es hidroxilo, alcoxi C_{1-6} o halógeno;
 n es el número 0, 1, 2 ó 3;
 Y^3 es halógeno o alquilo C_{1-6} , dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes
 elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , amino y halógeno;
 m es el número 0 ó 1;
 25 Y^4 es Y^{4a} , Y^{4b} , Y^{4c} o Y^{4d} , en los que
 Y^{4a} es H o halógeno;
 Y^{4b} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por
 haloalquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, amino y alcoxi C_{1-6} ;
 Y^{4c} es cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo
 30 formado por alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, amino y alcoxi C_{1-6} ; e
 Y^{4d} es amino opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C_{1-6} ;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

3. El compuesto de la fórmula II según la reivindicación 1, en la que:

- 35 R es H, $-R^1$, $-R^1-R^2-R^3$, $-R^1-R^3$ o $-R^2-R^3$;
 R^1 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, y está opcionalmente sustituido por uno o más $R^{1'}$;
 cada $R^{1'}$ es con independencia alquilo C_{1-6} , hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, nitro, amino,
 cicloalquilo, cicloalquil-alquilo C_{1-6} , heterocicloalquilo, ciano, nitro o haloalquilo C_{1-6} ;
 40 R^2 es $-C(=O)$, $-C(=O)O$, $-C(=O)N(R^2)$, $-(CH_2)_q$, $-O(CH_2)_q$, $-CH_2C(=O)$, $-CH_2C(=O)N(R^2)$ o $-S(=O)_2$; en los
 que cada R^2 es con independencia H, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} o hidroxialquilo C_{1-6} ; y q es el
 número 1, 2 ó 3;
 R^3 es H o R^4 ; dicho R^4 es alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , amino, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-
 heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-
 45 heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo, y está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C_{1-6} ,
 hidroxilo, oxo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, nitro, amino, ciano, alquilsulfonilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} ;
 Q es CH_2 , $CH(Y)$ o NH ;
 Y es halógeno, hidroxilo o alquilo C_{1-6} , dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido por uno o más sus-
 tituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , amino y halógeno;
 50 Y^1 es H o alquilo C_{1-6} ;
 Y^2 es Y^{2a} o Y^{2b} ; dicho Y^{2a} es H o halógeno; Y^{2b} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más $Y^{2b'}$;
 dicho $Y^{2b'}$ es hidroxilo, alcoxi C_{1-6} o halógeno;
 cada Y^2 es con independencia Y^{2a} o Y^{2b} ; dicho Y^{2a} es halógeno; Y^{2b} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido
 por uno o más $Y^{2b'}$; dicho $Y^{2b'}$ es hidroxilo, alcoxi C_{1-6} o halógeno;
 55 n es el número 0, 1, 2 ó 3;
 Y^3 es halógeno o alquilo C_{1-6} , dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes
 elegidos entre el grupo formado por hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , amino y halógeno;
 m es el número 0 ó 1;
 Y^4 es Y^{4a} , Y^{4b} , Y^{4c} o Y^{4d} , en los que
 60 Y^{4a} es H o halógeno;
 Y^{4b} es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por
 haloalquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, amino y alcoxi C_{1-6} ;
 Y^{4c} es cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo
 formado por alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, amino y alcoxi C_{1-6} ; e
 65 Y^{4d} es amino opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C_{1-6} ;
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

4. El compuesto de la fórmula I o II según la reivindicación 2 ó 3, en las que Y^1 es metilo; Y^2 es hidroximetilo; n es el número 0 y m es el número 0.
- 5 5. El compuesto de la fórmula I o II según la reivindicación 2 ó 3, en las que Q es CH.
6. El compuesto de la fórmula I o II según la reivindicación 2 ó 3, en las que Y^4 es Y^{4c} o Y^{4d} ; dicho Y^{4c} es cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por halógeno, alquilo C_{1-6} y haloalquilo C_{1-6} ; e Y^{4d} es amino opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C_{1-6} .
- 10 7. Una composición farmacéutica que contiene el compuesto inhibidor de la Btk de una cualquier de las reivindicaciones 1-6, mezclado por lo menos con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 15 8. El uso de un compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para el tratamiento de un estado patológico inflamatorio y/o autoinmune o para inhibir la proliferación de células B.