

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 461 494**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.07.2009 E 09780304 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2014 EP 2307418**

54 Título: **Nuevas fenilimidazopirazinas**

30 Prioridad:

18.07.2008 US 81753 P

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

20.05.2014

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)

Grenzacherstrasse 124

4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

KONDRU, RAMA K.;

LOU, YAN;

SJOGREN, ERIC BRIAN y

SOTH, MICHAEL

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 461 494 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 fenilimidazopirazinas

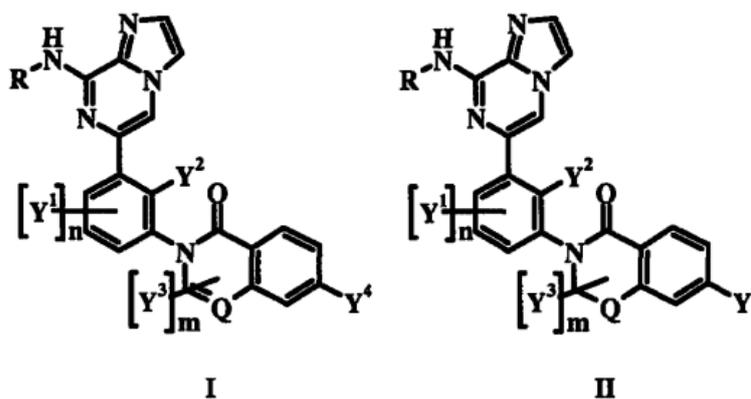
5 La presente invención se refiere al uso de nuevos derivados que inhiben Tirosina Quinasa de Bruton (Btk) y son útiles para el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias causadas por la activación aberrante de células B. Los nuevos derivados de 6-fenil-imidazo[1,2-a]pirazina que se describen en el presente documento son útiles para el tratamiento de artritis.

10 Btk es un miembro de la familia Tec de tirosina quinasas, y se ha mostrado que es un regulador crítico del desarrollo de células B tempranas y de la activación y supervivencia de células B maduras (Khan *et al.* Immunity 1995 3:283; Ellmeier *et al.* J. Exp. Med. 2000 192:1611). La mutación de Btk en seres humanos conduce a la afección agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA) (revisada en Rosen *et al.* New Eng. J. Med. 1995 333:431 y Lindvall *et al.* Immunol. Rev. 2005 203:200). Estos pacientes están inmunocomprometidos y muestran alteración de la maduración de células B, disminución de los niveles de inmunoglobulina y células B periféricas, disminución de las respuestas inmunes independientes de células T así como atenuación de la movilización de calcio seguida de estimulación BCR.

20 También se han proporcionado evidencias del papel de Btk en enfermedades autoinmunes e inflamatorias en modelos de ratón con deficiencia de Btk. En modelos murinos preclínicos de lupus eritematoso sistémico (LES), los ratones con deficiencia de Btk muestran una mejoría acusada de la evolución de la enfermedad. Además, los ratones con deficiencia de Btk son resistentes a la artritis inducida por colágeno (Jansson y Holmdahl Clin. Exp. Immunol. 1993 94:459). Un inhibidor selectivo de Btk ha demostrado eficacia dependiente de dosis en un modelo de artritis en ratón (Pan *et al.*, Chem. Med Chem. 2007 2:58-61).

25 Btk también se expresa por células distintas de las células B que pueden estar implicadas en el proceso de una enfermedad. Por ejemplo, Btk se expresa por mastocitos y los mastocitos derivados de médula ósea deficiente en Btk demuestran una alteración de la degranulación inducida por antígeno (Iwaki *et al.* J. Biol. Chem. 2005 280:40261). Esto muestra que Btk podría ser útil para tratar respuestas patológicas de mastocitos tales como alergia y asma. Además, los monocitos de pacientes con XLA, en los que la actividad de Btk está ausente, muestran una disminución de la producción de TNF alfa seguida de estimulación (Horwood *et al.* J Exp Med 197:1603, 2003). Por lo tanto, la inflamación mediada por TNF alfa se podría modular por inhibidores de Btk de molécula pequeña. Además, se ha informado que Btk desempeña un papel en la apoptosis (Islam y Smith Immunol. Rev. 2000 178:49) y, por lo tanto, los inhibidores de Btk podrían ser útiles para el tratamiento de ciertos linfomas y leucemias de células B (Feldhalm *et al.* J. Exp. Med. 2005 201:1837).

La presente invención proporciona compuestos de 6-fenil-imidazo[1,2-a]pirazina de fórmulas I o II



40 en las que:

R es -R¹-R²-R³, o -R¹-R³;
 R¹ es fenilo o piridilo, y está opcionalmente sustituido con R^{1'}; en el que R^{1'} es alquilo C₁₋₆, hidroxil, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, nitro, amino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, ciano, o haloalquilo C₁₋₆;
 R² es -C(=O), -C(=O)O, -C(=O)N(R^{2'}), -(CH₂)_q, o -S(=O)₂; en el que R^{2'} es H o alquilo C₁₋₆; y q es 1, 2 o 3;
 R³ es H o R⁴; en el que 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 con uno o más alquilo C₁₋₆, hidroxil, oxo, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halógeno, nitro, amino, ciano, alquilsulfonilo C₁₋₆, o haloalquilo

	C_{1-6} ;
Q	en la fórmula I es CH o N; en la fórmula II es CH_2 , $CH(Y')$ o NH; en el que Y es halógeno, hidroxilo, o alquilo C_{1-6} , en el que el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste
5	en hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , amino, y halógeno;
cada Y^1	es independientemente Y^{1a} o Y^{1b} ; en el que Y^{1a} es halógeno; e Y^{1b} es alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno o más $Y^{1b'}$; en el que $Y^{1b'}$ es hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , o halógeno;
n	es 0, 1, 2 o 3;
Y^2	es Y^{2a} o Y^{2b} ; en el que Y^{2a} es H o halógeno; e Y^{2b} es alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno o más $Y^{2b'}$; en el que $Y^{2b'}$ es hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , o halógeno;
10	Y^3 es halógeno o alquilo C_{1-6} , en el que el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , amino, y halógeno;
m	es 0 o 1;
Y^4	es Y^{4a} , Y^{4b} , Y^{4c} , o Y^{4d} ; en el que
15	Y^{4a} es H o halógeno;
Y^{4b}	es alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en haloalquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, amino, y alcoxi C_{1-6} ;
Y^{4c}	es cicloalquilo C_{3-8} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, amino, y alcoxi C_{1-6} ; y
20	Y^{4d} es amino, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6} ;

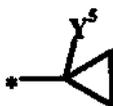
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

25 En una realización la invención proporciona un compuesto de Fórmula I.

En ciertas realizaciones de la Fórmula I, Q es N, m es 0, n es 0, Y^2 es hidroximetilo.

En ciertas realizaciones de la Fórmula I, Q es CH, m es 0, n es 0, Y^2 es hidroximetilo.

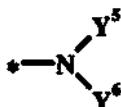
30 En ciertas realizaciones de la Fórmula I, Y^4 es un grupo (a)



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

35 En ciertas realizaciones de la Fórmula I, R es $-R^1-R^2-R^3$; R^1 es fenilo o piridilo; R^2 es $-C(=O)$; R^3 es R^4 ; y R^4 es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituida con uno o más alquilo C_{1-6} .

En ciertas realizaciones de la Fórmula I, Y^4 es un grupo (b)



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

45 En una realización de la Fórmula I, n es 0 y m es 0.

En una realización de la Fórmula I, y Q es N.

En una realización de la Fórmula I, Q es N, n es 0 y m es 0.

50 En una realización de la Fórmula I, Y^2 es hidroximetilo.

En una realización de la Fórmula I, Q es N, e Y^2 es hidroximetilo.

55 En una realización de la Fórmula I, Q es N, Y^2 es hidroximetilo, n es 0 y m es 0.

En una realización de la Fórmula I, Q es CH.

En una realización de la Fórmula I, Q es CH, n es 0, y m es 0.

En una realización de la Fórmula I, Q es CH, e Y^2 es hidroximetilo.

En una realización de la Fórmula I, Q es CH, Y^2 es hidroximetilo, n es 0 y m es 0.

5 En una realización de la Fórmula I, Y^2 es metilo.

En una realización de la Fórmula I, Y^2 es hidroxietilo.

10 En una realización de la Fórmula I, Y^2 es halógeno.

En una realización de la Fórmula I, Q es CH, Y^2 es metilo, n es 0 y m es 0.

En una realización de la Fórmula I, Q es CH, Y^2 es hidroxietilo, n es 0 y m es 0.

15 En una realización de la Fórmula I, Q es CH, Y^2 es halógeno, n es 0 y m es 0.

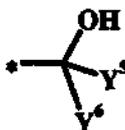
En una realización de la Fórmula I, Q es CH, Y^2 es hidroximetilo, n es 0, m es 0, e Y^4 es un grupo (a) en el que Y^5 es H, halógeno, alquilo C_{1-6} , o haloalquilo C_{1-6} .

20 En una realización de la Fórmula I, Y^4 es alquilo C_{1-6} .

En una realización de la Fórmula I, Q es CH, Y^2 es hidroximetilo, n es 0, m es 0, e Y^4 es alquilo C_{1-6} .

25 En una variación de la realización anterior de la Fórmula I, R es $-R^1-R^2-R^3$; R^1 es fenilo o piridilo; R^2 es $-C(=O)$; R^3 es R^4 ; y R^4 es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6} .

En una realización de la Fórmula I, Y^4 es un grupo (c)



30 en el que Y^5 e Y^6 son independientemente H, alquilo C_{1-6} , o haloalquilo C_{1-6} .

En una realización de la Fórmula I, Q es CH, Y^2 es hidroximetilo, n es 0, m es 0, e Y^4 es un grupo (c) en el que Y^5 e Y^6 son independientemente H, alquilo C_{1-6} , o haloalquilo C_{1-6} .

35 En una variación de la realización anterior de la Fórmula I, R es $-R^1-R^2-R^3$; R^1 es fenilo o piridilo; R^2 es $-C(=O)$; R^3 es R^4 ; y R^4 es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6} .

40 En una realización de la Fórmula I, Y^4 es un grupo (b) en el que Y^5 e Y^6 son independientemente H o alquilo C_{1-6} .

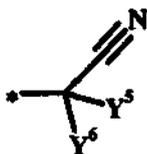
En una realización de la Fórmula I, Q es CH, Y^2 es hidroximetilo, n es 0, m es 0, e Y^4 es un grupo (b) en el que Y^5 e Y^6 son independientemente H o alquilo C_{1-6} .

45 En otra variación de la realización anterior de la Fórmula I, R es $-R^1-R^2-R^3$; R^1 es fenilo o piridilo; R^2 es $-C(=O)$; R^3 es R^4 ; y R^4 es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituida con uno o más alquilo C_{1-6} .

En una realización de la Fórmula I, Q es N, Y^2 es hidroximetilo, n es 0, m es 0, e Y^4 es un grupo (b) en el que Y^5 e Y^6 son independientemente H o alquilo C_{1-6} .

50 En una variación de la realización anterior de la Fórmula I, R es $-R^1-R^2-R^3$; R^1 es fenilo o piridilo; R^2 es $-C(=O)$; R^3 es R^4 ; y R^4 es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituida con uno o más alquilo C_{1-6} .

En una realización de la Fórmula I, Y^4 es un grupo (d)



55

en el que Y^5 e Y^6 son independientemente H, alquilo C_{1-6} , o haloalquilo C_{1-6} .

En una realización de la Fórmula I, Q es CH, Y^2 es hidroximetilo, n es 0, m es 0, e Y^4 es un grupo (d) en el que Y^5 e Y^6 son independientemente H, alquilo C_{1-6} , o haloalquilo C_{1-6} .

En una variación de la realización anterior de la Fórmula I, R es $-R^1-R^2-R^3$; R^1 es fenilo o piridilo; R^2 es $-C(=O)$; R^3 es R^4 ; y R^4 es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituida con uno o más alquilo C_{1-6} .

En otra realización la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en la que R es $-R^1-R^2-R^3$; en el que R^1 es fenilo; R^2 es $-C(=O)$; y R^3 es heterocicloalquilo.

En otra realización la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en la que Q es N.

En otra realización la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en la que n es 0.

En otra realización la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en la que Y^2 es Y^{2a} o Y^{2b} ; en el que Y^{2a} es H; e Y^{2b} es alquilo C_{1-6} .

En otra realización la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en la que m es 0.

En otra realización la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en la que Y^4 es Y^{4b} ; en el que Y^{4b} es alquilo C_{1-6} .

En otra realización la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I en la que:

R es $-R^1-R^2-R^3$; en el que R^1 es fenilo; R^2 es $-C(=O)$; y R^3 es heterocicloalquilo;

Q es N;

n es 0;

Y^2 es Y^{2a} o Y^{2b} ; en el que Y^{2a} es H; e Y^{2b} es alquilo C_{1-6} ;

m es 0; e

Y^4 es Y^{4b} ; en el que Y^{4b} es alquilo C_{1-6} .

En una realización la invención proporciona un compuesto de Fórmula II.

En ciertas realizaciones de la Fórmula II, Q es NH, n es 0, m es 0, e Y^2 es hidroximetilo.

En ciertas realizaciones de la Fórmula II, Q es CH_2 , n es 0, m es 0, e Y^2 es hidroximetilo.

En ciertas realizaciones de la Fórmula II, Y^4 es un grupo (a) en el que Y^5 es H, halógeno, alquilo C_{1-6} , o haloalquilo C_{1-6} .

En ciertas realizaciones 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 sustituida con uno o más alquilo C_{1-6} .

En ciertas realizaciones de la Fórmula II, Y^4 es un grupo (b) en el que Y^5 e Y^6 son independientemente H o alquilo C_{1-6} .

En una realización la invención proporciona un compuesto de Fórmula II en la que R es $-R^1-R^2-R^3$, o $-R^1-R^3$; en el que R^1 es fenilo o piridilo, y está opcionalmente sustituido con $R^{1'}$; en el que $R^{1'}$ 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 el que R^2 es H o alquilo C_{1-6} ; y q es 1, 2 o 3; y R^3 es H o R^4 ; en el que 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 con 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} .

En una realización de la Fórmula II, n es 0 y m es 0.

En una realización de la Fórmula II, y Q es NH.

En una realización de la Fórmula II, Q es NH, n es 0 y m es 0.

En una realización de la Fórmula II, Y^2 es hidroximetilo.

En una realización de la Fórmula II, Q es NH, e Y^2 es hidroximetilo.

- En una realización de la Fórmula II, y Q es CH₂.
- En una realización de la Fórmula II, Q es CH₂, n es 0, y m es 0.
- 5 En una realización de la Fórmula II, Q es CH₂, e Y² es hidroximetilo.
- En una realización de la Fórmula II, Y² es metilo.
- 10 En una realización de la Fórmula II, Y² es hidroxietilo.
- En una realización de la Fórmula II, Y² es halógeno.
- En una realización de la Fórmula II, Q es CH₂, Y² es metilo, n es 0 y m es 0.
- 15 En una realización de la Fórmula II, Q es CH₂, Y² es hidroxietilo, n es 0 y m es 0.
- En una realización de la Fórmula II, Q es CH₂, Y² es halógeno, n es 0 y m es 0.
- 20 En una realización de la Fórmula II, Y² es hidroximetilo, Q es CH₂, n es 0 y 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 variación de la realización anterior 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 sustituida con uno o más alquilo C₁₋₆.
- 25 En una realización de la Fórmula II, Y² es hidroximetilo, Q es NH, n es 0 y 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 realización de la Fórmula II, Y² es hidroximetilo, Q es CH₂, n es 0 y m es 0, e Y⁴ es un grupo (a) en el que Y⁵ es H, halógeno, alquilo C₁₋₆, o haloalquilo C₁₋₆.
- 30 En una realización de la Fórmula II, Y⁴ es alquilo C₁₋₆.
- En una realización de la Fórmula II, Y² es hidroximetilo, Q es CH₂, n es 0 y m es 0, e Y⁴ es alquilo C₁₋₆.
- 35 En una variación de la realización anterior 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 sustituida con uno o más alquilo C₁₋₆.
- En una realización de la Fórmula II, Y² es hidroximetilo, Q es NH, n es 0 y m es 0, e Y⁴ es alquilo C₁₋₆.
- 40 En una realización de la Fórmula II, Y² es hidroximetilo, Q es CH₂, n es 0 y m es 0, e Y⁴ es alquilo C₁₋₆.
- En una realización de la Fórmula II, Y² es hidroximetilo, Q es NH, n es 0 y m es 0, e Y⁴ es alquilo C₁₋₆.
- 45 En una realización de la Fórmula II, Y⁴ es un grupo (c) en el que Y⁵ e Y⁶ son independientemente H, alquilo C₁₋₆, o haloalquilo C₁₋₆.
- En una realización de la Fórmula II, Y² es hidroximetilo, Q es CH₂, n es 0 y m es 0, e Y⁴ es un grupo (c) en el que Y⁵ e Y⁶ son independientemente H, alquilo C₁₋₆, o haloalquilo C₁₋₆.
- 50 En una variación de la realización anterior 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 sustituida con uno o más alquilo C₁₋₆.
- En una realización de la Fórmula II, Y² es hidroximetilo, Q es NH, n es 0 y m es 0, e Y⁴ es un grupo (c) en el que Y⁵ e Y⁶ son independientemente H, alquilo C₁₋₆, o haloalquilo C₁₋₆.
- 55 En una realización de la Fórmula II, Y⁴ es un grupo (b) en el que Y⁵ e Y⁶ son independientemente H o alquilo C₁₋₆.
- En una realización de la Fórmula II, Y² es hidroximetilo, Q es CH₂, n es 0 y m es 0, e Y⁴ es un grupo (b) en el que Y⁵ e Y⁶ son independientemente H o alquilo C₁₋₆.
- 60 En una variación de la realización anterior 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 sustituida con uno o más alquilo C₁₋₆.
- 65 En una realización de la Fórmula II, Y² es hidroximetilo, Q es NH, n es 0 y m es 0, e Y⁴ es un grupo (b) en el que Y⁵ e Y⁶ son independientemente H o alquilo C₁₋₆.

En una realización de la Fórmula II, Y^4 es un grupo (d) en el que Y^5 e Y^6 son independientemente H, alquilo C_{1-6} , o haloalquilo C_{1-6} .

5 En una realización de la Fórmula II, Q es CH_2 , n es 0 y m es 0, e Y^4 es un grupo (d) en el que Y^5 e Y^6 son independientemente H, alquilo C_{1-6} , o haloalquilo C_{1-6} .

En una variación de la realización anterior 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 sustituida con uno o más alquilo C_{1-6} .

10 En una realización de la Fórmula II, Q es NH, n es 0 y m es 0, e Y^4 es un grupo (d) en el que Y^5 e Y^6 son independientemente H, alquilo C_{1-6} , o haloalquilo C_{1-6} .

En otra realización la presente invención proporciona un compuesto de fórmula II en la que

15 R es $-R^1-R^2-R^3$ o $-R^1-R^3$; en el que R^1 es fenilo o piridilo; R^2 es $-C(=O)$ o $-(CH_2)_q$; en el que q es 1; y R^3 es R^4 ; en el que R^4 es amino o heterocicloalquilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6} ;
 Q es CH_2 ;
 n es 0;
 20 Y^2 es Y^{2b} ; en el que Y^{2b} es alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno o más $Y^{2b'}$; en el que $Y^{2b'}$ es hidroxilo;
 m es 0;
 25 Y^4 es Y^{4c} , en el que Y^{4c} es cicloalquilo C_{3-8} .

En otra realización la presente invención proporciona un compuesto de fórmula II en la que R es $-R^1-R^2-R^3$ o $-R^1-R^3$; en el que R^1 es fenilo o piridilo; R^2 es $-C(=O)$ o $-(CH_2)_q$; en el que q es 1; y R^3 es R^4 ; en el que R^4 es amino o heterocicloalquilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6} .

En otra realización la presente invención proporciona un compuesto de fórmula II en la que Q es CH_2 .

En otra realización la presente invención proporciona un compuesto de fórmula II en la que n es 0.

30 En otra realización la presente invención proporciona un compuesto de fórmula II en la que Y^2 es Y^{2b} ; en el que Y^{2b} es alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno o más $Y^{2b'}$; en el que $Y^{2b'}$ es hidroxilo.

En otra realización la presente invención proporciona un compuesto de fórmula II en la que m es 0.

35 En otra realización la presente invención proporciona un compuesto de fórmula II en la que Y^4 es Y^{4c} , en el que Y^{4c} es cicloalquilo C_{3-8} .

La invención proporciona un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en los compuestos de la Tabla I.
 40 En otra realización la invención proporciona un compuesto de Fórmula II, seleccionado entre los compuestos II-1, II-2, II-3 y II-4 de la Tabla I.

La invención proporciona el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto inhibidor de Btk de Fórmulas I o II para la preparación de un medicamento para tratar una afección inflamatoria y/o autoinmune.

45 La invención proporciona el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto inhibidor de Btk de Fórmulas I o II para la preparación de un medicamento para tratar artritis.

50 La invención proporciona el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto inhibidor de Btk de Fórmulas I o II para la preparación de un medicamento para tratar artritis reumatoide.

La invención proporciona el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto inhibidor de Btk de Fórmulas I o II para la preparación de un medicamento para tratar asma.

55 La invención proporciona el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto inhibidor de Btk de Fórmulas I o II para la preparación de un medicamento para tratar lupus.

60 La invención proporciona el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto inhibidor de Btk de Fórmulas I' o II' o variaciones de las mismas para la preparación de un medicamento para inhibir la proliferación de células B.

La invención proporciona el uso del compuesto inhibidor de Btk de Fórmulas I' o II' o variaciones de las mismas, en el que el compuesto inhibidor de Btk exhibe un CI_{50} de 50 micromolar o inferior en un ensayo bioquímico *in vitro* de actividad de Btk para la preparación de un medicamento para inhibir la actividad de Btk.

65

En una variación del uso anterior, el compuesto inhibidor de Btk exhibe un CI_{50} de 100 nanomolar o inferior en un ensayo bioquímico *in vitro* de actividad de Btk.

5 En una variación del uso anterior, el compuesto exhibe un CI_{50} de 10 nanomolar o inferior en un ensayo bioquímico *in vitro* de actividad de Btk.

10 La invención proporciona el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto antiinflamatorio en combinación con el compuesto inhibidor de Btk de Fórmulas I' o II' o variaciones de las mismas para la preparación de un medicamento para tratar una afección inflamatoria.

10 La invención proporciona el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto antiinflamatorio en combinación con el compuesto inhibidor de Btk de Fórmulas I' o II' o variaciones de las mismas para la preparación de un medicamento para tratar artritis.

15 La invención proporciona el uso de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto inhibidor de Btk de Fórmulas I' o II' o variaciones de las mismas para la preparación de un medicamento para tratar células de linfoma o de leucemia BCR-ABL1⁺.

20 La invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto inhibidor de Btk de Fórmulas I' o II' o variaciones de las mismas, mezclado con al menos un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

25 La expresión "como se ha definido anteriormente en el presente documento" se refiere a la definición más amplia para cada grupo como se proporciona en el presente documento o a la reivindicación más amplia. En todos los demás aspectos, variaciones y realizaciones proporcionados, los sustituyentes que pueden estar presentes en cada realización y que no se definen explícitamente retienen la definición más amplia proporcionada en el presente documento.

30 Los compuestos de Fórmulas genéricas I o II inhiben tirosina quinasa de Bruton (Btk). La activación de Btk por quinasas corriente arriba da como resultado la activación de fosfolipasa-Cy que, a su vez, estimula la liberación de mediadores proinflamatorios. Los compuestos de Fórmulas genéricas I o II, al incorporar cadenas laterales bicíclicas sustituidas de 3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona, 2,3-dihidro-1H-quinazolin-4-ona, 2H-isoquinolin-1-ona, o 3H-quinazolin-4-ona en el sistema de anillos de 6-fenil-imidazo[1,2-a]pirazina, exhiben inesperadamente un aumento de actividad inhibitoria en comparación con los análogos sin dichas cadenas laterales bicíclicas. Además, la actividad inhibitoria aumenta cuando Y² es alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo. La actividad inhibitoria aumenta cuando Y² es hidroximetilo. Los compuestos de Fórmulas I o II son útiles en el tratamiento de artritis y otras enfermedades antiinflamatorias y autoinmunes. Los compuestos de acuerdo con las Fórmulas I o II son, por lo tanto, útiles para el tratamiento de artritis. Los compuestos de Fórmulas I o II son útiles para inhibir Btk en células y para modular el desarrollo de células B. La presente invención comprende además composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de Fórmulas I o II mezclados con vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

45 La expresión "una" entidad, como se usa en el presente documento, se refiere a una o más de esa entidad; por ejemplo, un compuesto se refiere a uno o más compuestos o a al menos un compuesto. Como tal, los términos "un" (o "uno" o "una"), "uno o más", y "al menos un" se pueden usar de forma intercambiable en el presente documento.

50 La expresión "como se ha definido anteriormente en el presente documento" se refiere a la definición más amplia para cada grupo como se proporciona en el presente documento. En todas las demás realizaciones proporcionadas posteriormente, los sustituyentes que pueden estar presentes en cada realización y que no se definen explícitamente retienen la definición más amplia proporcionada en el presente documento.

55 Como se usa en la presente memoria descriptiva, tanto en una expresión transicional como en el cuerpo de la reivindicación, se ha de interpretar que los términos "comprende" y "que comprende" tienen un significado abierto. Es decir, los términos se han de interpretar como sinónimos de las expresiones "que tiene al menos" o "que incluye al menos". Cuando se usa en el contexto de un proceso, el término "que comprende" significa que el proceso incluye al menos las etapas enumeradas, pero puede incluir etapas adicionales. Cuando se usa en el contexto de un compuesto o composición, el término "que comprende" significa que el compuesto o la composición incluye al menos las características o componentes enumerados, pero también puede incluir características o componentes adicionales.

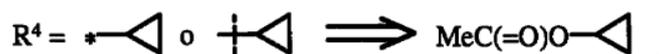
60 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique específicamente otra cosa, la palabra "o" se usa en el sentido "inclusive" de "y/o" y no en el sentido "exclusive" de "o/o".

65 El término "independientemente" se usa en el presente documento para indicar que una variable se aplica en cualquier caso sin considerar la presencia o ausencia de una variable que tenga una definición igual o diferente dentro del mismo compuesto. Por lo tanto, en un compuesto en el que R" aparece dos veces y se define como

"independientemente carbono o nitrógeno", los dos R" pueden ser carbono, los dos R" pueden ser nitrógeno, o un R" puede ser carbono y el otro nitrógeno.

5 Cuando cualquier variable aparece más de una vez en cualquier resto o fórmula que representa y describe compuestos empleados o reivindicados en la presente invención, su definición en cada aparición es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Además, las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles únicamente si tales compuestos dan como resultado compuestos estables.

10 Los símbolos "*" al final de un enlace o "-----" dibujado cruzando un enlace se refieren cada uno al punto de unión de un grupo funcional u otro resto químico al resto de la molécula de la que forma parte. Por lo tanto, por ejemplo: MeC(=O)OR^4 en la que



15 Un enlace dibujado en el interior un sistema de anillos (a diferencia de conectado a un vértice definido) indica que el enlace se puede unir a cualquiera de los átomos en el anillo adecuados.

20 El término "opcional" u "opcionalmente", como se usa en el presente documento, significa que el suceso o circunstancia que se describe posteriormente puede producirse, pero no necesariamente, y que la descripción incluye ejemplos en los que el suceso o circunstancia se produce y ejemplos en los que no. Por ejemplo, "opcionalmente sustituido" significa que el resto opcionalmente sustituido puede incorporar un hidrógeno o un sustituyente.

25 La expresión "enlace opcional" significa que el enlace puede estar o no estar presente, y que la descripción incluye enlaces sencillos, dobles, o triples. Si se designa que un sustituyente es un "enlace" o está "ausente", entonces los átomos unidos a los sustituyentes están conectados directamente.

30 El término "aproximadamente" se usa en el presente documento para significar aproximadamente, en la región de, más o menos, o alrededor. Cuando el término "aproximadamente" se usa junto con un intervalo numérico, modifica ese intervalo extendiendo los límites por encima y por debajo de los valores numéricos establecidos. Por lo general, el término "aproximadamente" se usa en el presente documento para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor indicado con una variación de un 20 %.

35 Ciertos compuestos de fórmulas I o II pueden exhibir tautomería. Los compuestos tautoméricos pueden existir como dos o más especies interconvertibles. Los tautómeros prototípicos son el resultado de la migración entre dos átomos de un átomo de hidrógeno unido covalentemente. Los tautómeros existen generalmente en equilibrio y los intentos de aislar tautómeros individuales producen habitualmente una mezcla cuyas propiedades químicas y físicas son consistentes con una mezcla de compuestos. La posición de equilibrio depende de las características químicas de la molécula. Por ejemplo, en numerosos aldehídos y cetonas alifáticos, tales como acetaldehído, predomina la forma ceto, mientras que en los fenoles, predomina la forma enol. Tautómeros prototípicos habituales incluyen tautómeros ceto/enol ($-\text{C(=O)-CH-} \Delta -\text{C(-OH)=CH-}$), amida/ácido imídico ($-\text{C(=O)-NH-} \Delta -\text{C(-OH)=N-}$) y amidina ($-\text{C(=NR)-NH-} \Delta -\text{C(-NHR)=N-}$). Los dos últimos son particularmente habituales en anillos heterocíclicos y heteroarilo y la presente invención incluye todas las formas tautoméricas de los compuestos.

45 Los términos técnicos y científicos que se usan en el presente documento tienen el significado entendido habitualmente por un experto en la materia a la que corresponde la presente invención, a menos que se indique otra cosa. En el presente documento se hace referencia a diversas metodologías y materiales conocidos por los expertos en la materia. Trabajos de referencia convencionales que establecen los principios generales de la farmacología incluyen Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10ª Ed., McGraw Hill Companies Inc., Nueva York (2001). Se puede utilizar cualquier material y/o método adecuado conocido por los expertos en la materia para realizar la presente invención. Sin embargo, se describen materiales y métodos preferentes. Los materiales y los reactivos a los que se hace referencia en la descripción y ejemplos siguientes se pueden obtener en fuentes comerciales, a menos que se indique otra cosa.

55 Las definiciones que se describen en el presente documento se pueden agregar para formar combinaciones químicamente pertinentes, tales como "heteroalquilarilo", "haloalquilheteroarilo", "arilalquilheterocíclico", "alquilcarbonilo" y "alcoxialquilo". Cuando el término "alquilo" se usa como sufijo a continuación de otro término, como en "fenilalquilo" o "hidroxialquilo", esto pretende referirse a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados entre el otro grupo nombrado específicamente. Por lo tanto, por ejemplo, "fenilalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene de uno a dos sustituyentes fenilo, e incluye por lo tanto bencilo, feniletilo, y bifenilo. Un "alquilaminoalquilo" es un grupo alquilo que tiene de uno a dos sustituyentes alquilamino. "Hidroxialquilo" incluye 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-(hidroximetilo), 3-hidroxipropilo, etc. Por lo tanto, como se usa en el presente documento, el término "hidroxialquilo" se usa para definir un subconjunto de los grupos heteroalquilo que

se definen posteriormente. El término $-(ar)alquilo$ se refiere a un alquilo sin sustituir o a un grupo aralquilo. El término (hetero)arilo o (het)arilo se refiere a un grupo arilo o a un grupo heteroarilo.

El término "acilo", como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula $-C(=O)R$ en la que R es hidrógeno o alquilo inferior como se define en el presente documento. El término "alquilcarbonilo", como se usa en el presente documento, representa un grupo de fórmula $C(=O)R$ en la que R es alquilo como se define en el presente documento. El término acilo C_{1-6} se refiere a que un grupo $-C(=O)R$ contiene 6 átomos de carbono. El término "arilcarbonilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo de fórmula $C(=O)R$ en la que R es un grupo arilo; el término "benzoílo", como se usa en el presente documento, un grupo "arilcarbonilo" en el que R es fenilo.

El término "alquilo", como se usa en el presente documento, representa un resto hidrocarburo monovalente, saturado, de cadena sin ramificar o ramificada, que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. El término "alquilo inferior" representa un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. "Alquilo C_{1-10} ", como se usa en el presente documento, se refiere a un alquilo compuesto por 1 a 10 carbonos. Ejemplos de grupos alquilo incluyen grupos alquilo inferior que incluyen metilo, etilo, propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *i*-butilo, *t*-butilo o pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, y octilo.

Cuando se usa el término "alquilo" como sufijo a continuación de otro término, como en "fenilalquilo", o "hidroxialquilo", esto pretende referirse a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados entre el otro grupo nombrado específicamente. Por lo tanto, por ejemplo, "fenilalquilo" representa el radical $R'R''-$, en el que R' es un radical fenilo, y R'' es un radical alquileneno como se define en el presente documento dando por entendido que el punto de unión del resto fenilalquilo estará en el radical alquileneno. Ejemplos de radicales arilalquilo incluyen bencilo, feniletilo, y 3-fenilpropilo. Los términos "arilalquilo" o "aralquilo" se interpretan de forma similar excepto que R' es un radical arilo. Los términos "(het)arilalquilo" o "(het)aralquilo" se interpretan de forma similar excepto que R' es opcionalmente un radical arilo o un radical heteroarilo.

El término "alquileneno" o "alquilenilo", como se usa en el presente documento, representa un radical hidrocarburo lineal saturado divalente de 1 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, $(CH_2)_n$) o un radical hidrocarburo divalente saturado ramificado de 2 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, $-CHMe-$ o $-CH_2CH(i-Pr)CH_2-$), a menos que se indique otra cosa. Excepto en el caso del metileno, las valencias abiertas de un grupo alquileneno no se unen al mismo átomo. Ejemplos de radicales alquileneno incluyen metileno, etileno, propileno, 2-metil-propileno, 1,1-dimetil-etileno, butileno, y 2-etilbutileno.

El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, significa un grupo $-O$ -alquilo, en el que alquilo es como se ha definido anteriormente tal como metoxi, etoxi, *n*-propiloxi, *i*-propiloxi, *n*-butiloxi, *i*-butiloxi, *t*-butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, incluyendo sus isómeros. "Alcoxi inferior", como se usa en el presente documento, representa un grupo alcoxi con un grupo "alquilo inferior" como se ha definido previamente. "Alcoxi C_{1-10} ", como se usa en el presente documento, se refiere a un $-O$ -alquilo en el que el alquilo es C_{1-10} .

El término "alcoxialquilo", como se usa en el presente documento, se refiere al radical $R'R''-$, en el que R' es un radical alcoxi como se define en el presente documento, y R'' es un radical alquileneno como se define en el presente documento dando por entendido que el punto de unión del resto alcoxialquilo estará en el radical alquileneno. Alcoxialquilo C_{1-6} representa un grupo en el que la parte alquilo está compuesta por 1-6 átomos de carbono exclusive los átomos de carbono de la parte alcoxi del grupo. Alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{1-6} representa un grupo en el que la parte alquilo está compuesta por 1-6 átomos de carbono y el grupo alcoxi tiene 1-3 carbonos. Son ejemplos metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, etoximetilo, etoxietilo, etoxipropilo, propiloxipropilo, metoxibutilo, etoxibutilo, propiloxibutilo, butiloxibutilo, *t*-butiloxibutilo, metoxipentilo, etoxipentilo, y propiloxipentilo, incluyendo sus isómeros.

El término "hidroxialquilo", como se usa en el presente documento, representa un radical alquilo como se define en el presente documento en el que de uno a tres átomos de hidrógeno en átomos de carbono diferentes está/están reemplazados por grupos hidroxilo.

Los términos "alquilsulfonilo" y "arilsulfonilo", como se usan en el presente documento, se refieren a un grupo de fórmula $-S(=O)_2R$ en la que R es alquilo o arilo, respectivamente, y alquilo y arilo son como se definen en el presente documento. El término "heteroalquilsulfonilo", como se usa en el presente documento, al que se hace referencia en el presente documento representa un grupo de fórmula $-S(=O)_2R$ en la que R es "heteroalquilo" como se define en el presente documento.

Los términos "alquilsulfonilamino" y "arilsulfonilamino", como se usan en el presente documento, se refieren a un grupo de fórmula $-NR'S(=O)_2R$ en la que R es alquilo o arilo, respectivamente, R' es hidrógeno o alquilo C_{1-3} , y alquilo y arilo son como se definen en el presente documento.

El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo carbocíclico saturado que contiene de 3 a 8 átomos de carbono, es decir ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o

ciclooctilo. "Cicloalquilo C₃₋₇", como se usa en el presente documento, se refiere a un cicloalquilo compuesto por 3 a 7 carbonos en el anillo carbocíclico.

"Ariilo" significa un resto de hidrocarburo aromático cíclico monovalente que consiste en un anillo aromático mono, bi o tricíclico. El grupo ariilo puede estar opcionalmente sustituido como se define en el presente documento. Ejemplos de restos ariilo incluyen fenilo, naftilo, fenantriilo, fluorenilo, indenilo, azuleno, oxidifenilo, bifenilo, metilendifenilo, aminodifenilo, difenilsulfidilo, difenilsulfonilo, difenilisopropilideno, benzodioxanilo, benzodioxililo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzopiperadino, benzopiperazino, benzopirrolidino, benzomorfolino, metilendioxifenilo, y etilendioxifenilo opcionalmente sustituidos. El grupo ariilo puede estar opcionalmente condensado a un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo, como se define en el presente documento. Ejemplos de un grupo ariilo condensado a un grupo heterocicloalquilo incluyen 3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina, y 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina. Ariillos preferentes incluyen fenilo opcionalmente sustituido y naftilo opcionalmente sustituido.

El término "heteroarilo" o "heteroaromático", como se usa en el presente documento, significa un radical monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos en el anillo que tiene al menos un anillo aromático que contiene de cuatro a ocho átomos por anillo, que incorporan uno o más heteroátomos N, O, o S, siendo carbono los demás átomos en el anillo, y dando por entendido que el punto de unión del radical heteroarilo estará en un anillo aromático. Como conocen bien los expertos en la materia, los anillos heteroarilo tienen un carácter menos aromático que sus contrapartidas formadas exclusivamente por carbono. Por lo tanto, para los fines de la invención, un grupo heteroarilo necesita tener únicamente algún grado de carácter aromático. Ejemplos de restos heteroarilo incluyen heterociclos aromáticos monocíclicos que tienen de 5 a 6 átomos en el anillo y de 1 a 3 heteroátomos que incluyen piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, triazolina, tiadiazol y oxadiazolina que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más, preferentemente uno o dos sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, tio, haloalcoxi inferior, alquiltio, halógeno, haloalquilo inferior, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo, y dialquilaminoalquilo, nitro, alcocarbonilo y carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, alquilcarbonilamino y arilcarbonilamino. Ejemplos de restos bicíclicos incluyen quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzoxazol, benzoisoxazol, benzotiazol y benzoisotiazol. Los restos bicíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos en cualquier anillo; sin embargo, el punto de unión está en un anillo que contiene un heteroátomo.

El término "heterocicloalquilo", "heterociclilo", o "heterociclo", como se usa en el presente documento, representa un radical cíclico saturado monovalente, que consiste en uno o más anillos condensados o espirocíclicos, preferentemente de uno a dos anillos, de tres a ocho átomos por anillo, que incorpora uno o más heteroátomos en el anillo (elegidos entre N, O o S(O)₀₋₂), y que opcionalmente puede estar sustituido independientemente con uno o más, preferentemente uno o dos sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, oxo, ciano, alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, alquiltio, halógeno, haloalquilo inferior, hidroxialquilo, nitro, alcocarbonilo, amino, alquilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, a menos que se indique otra cosa. Ejemplos de radicales heterocíclicos incluyen azetidino, pirrolidino, hexahidroazepino, oxetano, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolino, piperazino, piperidino, tetrahidropirano, tiomorfolino, quinuclidino e imidazolinilo.

Abreviaturas usadas habitualmente incluyen: acetilo (Ac), azo-*bis*-isobutirilnitrilo (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 CAS (Chemical Abstracts Service) (CASRN), benciloxicarbonilo (CBZ o Z), carbonil diimidazol (CDI), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST), dibencilidenacetona (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*-butilaluminio (DIBAL o DIBAL-H), di-*iso*-propiletilamina (DIPEA), N,N-dimetilacetamida (DMA), 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), N,N-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), 1,1'-*bis*-(difenilfosfino)etano (dppe), 1,1'-*bis*-(difenilfosfino)ferroceno (dppf), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), etilo (Et), acetato de etilo (EtOAc), etanol (EtOH), éster de etilo del ácido 2-etoxi-2H-quinolina-1-carboxílico (EEDQ), éter dietílico (Et₂O), hexafluorofosfato de O-(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametil-uronio ácido acético (HATU), ácido acético (HOAc), 1-N-hidroxibenzotriazol (HOBt), cromatografía líquida a alta presión (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 (ms), metil *t*-butil éter (MTBE), N-bromosuccinimida (NBS), N-carboxianhídrido (NCA), N-clorosuccinimida (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 (ta o TA), *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), tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N'-tetrametiluronio (TBTU), cromatografía en capa fina (TLC), tetrahidrofurano (THF), trimetilsililo o Me₃Si (TMS), monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (TsOH o pTsOH), 4-Me-C₆H₄SO₂- o tosililo (Ts), N-uretano-N-carboxianhídrido (UNCA). La nomenclatura convencional que incluye los prefijos *normal* (*n*), *iso* (*i*), *secundario* (*sec*)

), *terciario* (*terc-*) y *neo* tiene su significado habitual cuando se usa con un resto alquilo. (Rigaudy y Klesney, Nomenclature in Organic Chemistry, IUPAC 1979 Pergamon Press, Oxford.).

El término "artritis", como se usa en el presente documento, significa artritis reumática aguda, artritis reumatoide crónica, artritis clamidial, artritis absortiva crónica, artritis quillosa, artritis basada en enfermedad intestinal, artritis filarial, artritis gonorreica, artritis gotosa, artritis hemofílica, artritis hipertrófica, artritis juvenil crónica, artritis de Lyme, artritis neonatal de los potrillos, artritis nodular, artritis ocrónica, artritis psoriásica o artritis supurada, o las enfermedades relacionadas que requieren la administración a un mamífero de una dosis terapéutica eficaz de un compuesto de Fórmulas I o II en una dosis suficiente para inhibir BTK.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar sujetos con afecciones o trastornos autoinmunes. Como se usa en el presente documento, el término "afección autoinmune" y términos similares significan una enfermedad, trastorno o afección causada por el sistema inmune de un animal. Los trastornos autoinmunes son aquellos en los que el propio sistema inmune del animal ataca equivocadamente al mismo, dirigiéndose de ese modo a las células, tejidos, y/o órganos del propio cuerpo del animal. Por ejemplo, la reacción autoinmune se dirige frente al sistema nervioso en la esclerosis múltiple y al intestino en la enfermedad de Crohn. En otros trastornos autoinmunes tales como lupus eritematoso sistémico (lupus), los tejidos y órganos afectados pueden variar entre individuos con la misma enfermedad. Una persona con lupus puede tener afectada la piel y articulaciones mientras otra puede tener afectada la piel, riñones, y pulmones. En última instancia, el daño del sistema inmune a ciertos tejidos puede ser permanente, como en el caso de la destrucción de las células productoras de insulina del páncreas en la diabetes mellitus de Tipo 1. Trastornos autoinmunes específicos que pueden mejorar usando los compuestos y métodos de la presente invención incluyen trastornos autoinmunes del sistema nervioso (por ejemplo, esclerosis múltiple, miastenia gravis, neuropatías autoinmunes tales como Guillain-Barre, y uveítis autoinmune), trastornos autoinmunes de la sangre (por ejemplo, anemia hemolítica autoinmune, anemia perniciosa, y trombocitopenia autoinmune), trastornos autoinmunes de los vasos sanguíneos (por ejemplo, arteritis temporal, síndrome antifosfolípido, vasculitis tales como granulomatosis de Wegener, y enfermedad de Behcet), trastornos autoinmunes de la piel (por ejemplo, psoriasis, dermatitis herpetiforme, pénfigo vulgar, y vitiligo), trastornos autoinmunes del sistema gastrointestinal (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, cirrosis biliar primaria, y hepatitis autoinmune), trastornos autoinmunes de las glándulas endocrinas (por ejemplo, diabetes mellitus de Tipo 1 o mediada por inmunidad, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, ovaritis y orquitis autoinmune, y trastorno autoinmune de la glándula adrenal); y trastornos autoinmunes de múltiples órganos (incluyendo enfermedades del tejido conectivo y el sistema musculoesquelético) (por ejemplo, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, polimiositis, dermatomiositis, espondiloartropatías tales como espondilitis anquilosante, y síndrome de Sjogren) o las enfermedades relacionadas que requieren la administración a un mamífero de una dosis terapéutica eficaz de un compuesto de Fórmulas I o II en una dosis suficiente para inhibir BTK. Además, también se incluyen otras enfermedades mediadas por el sistema inmune, tales como la enfermedad de injerto frente al huésped y trastornos alérgicos, en la definición de trastornos inmunes del presente documento. Debido a que cierto número de trastornos inmunes están causados por inflamación, existe cierta superposición entre los trastornos que se consideran trastornos inmunes y trastornos inflamatorios. Para los fines de la presente invención, en el caso de tal trastorno superpuesto, se puede considerar un trastorno inmune o un trastorno inflamatorio. En el presente documento, "tratamiento de un trastorno inmune" se refiere a la administración de un compuesto o una composición de la invención a un sujeto que tiene un trastorno inmune, un síntoma de la enfermedad, o predisposición hacia tal enfermedad, con el fin de curar, aliviar, alterar, afectar, o prevenir el trastorno autoinmune, el síntoma del mismo, o la predisposición hacia el mismo.

Como se usa en el presente documento, el término "asma" significa una enfermedad, trastorno o afección pulmonar caracterizada por obstrucción reversible de las vías aéreas, inflamación de las vías aéreas, y aumento de sensibilidad de las vías aéreas a una diversidad de estímulos.

Los términos "tratar", "tratamiento", o "tratando" se refieren tanto al tratamiento terapéutico como a las medidas profilácticas o preventivas, en los que el objetivo es prevenir o ralentizar (reducir) un cambio o trastorno fisiológico indeseado, tal como el desarrollo o extensión de cáncer. Resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen alivio de síntomas, disminución de la extensión de la enfermedad, estabilización (es decir, no empeoramiento) de la patología, retraso o ralentización de la evolución de la enfermedad, mejora o paliación de la patología, y remisión (tanto parcial como total), tanto detectable como indetectable. "Tratamiento" también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. Los que tienen necesidad de tratamiento incluyen los que ya tienen la afección o trastorno así como los que son propensos a tener la afección o trastorno o en los que se va a prevenir la afección o trastorno. Por ejemplo, tratar una afección inflamatoria significa reducir el grado o la gravedad de la inflamación. La reducción puede significar, pero sin limitarse a, la eliminación completa de la inflamación. Por ejemplo, la reducción puede comprender un 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, o un 100 % de reducción, o cualquier punto intermedio, en comparación con un sujeto control o sin tratar según se determina mediante cualquier técnica o ensayo de medida adecuado que se desvela en el presente documento o se conoce en la técnica.

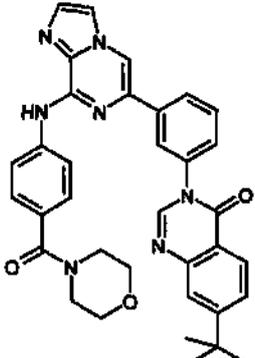
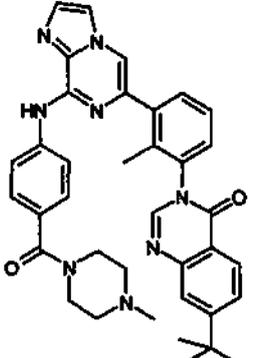
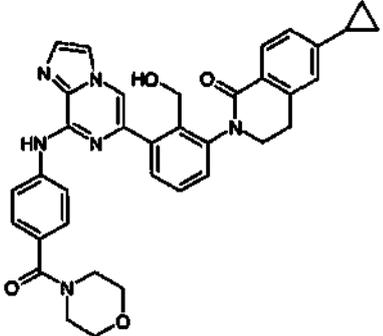
En la siguiente Tabla se proporcionan ejemplos de compuestos representativos abarcados por la presente invención y dentro del alcance de la invención. Estos ejemplos y preparaciones que siguen a continuación se proporcionan

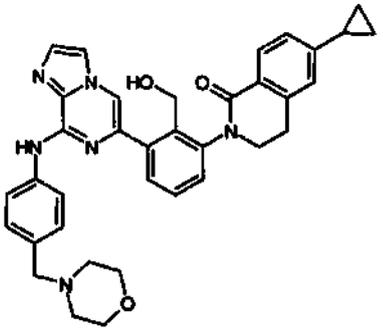
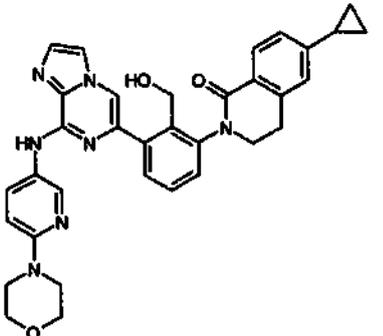
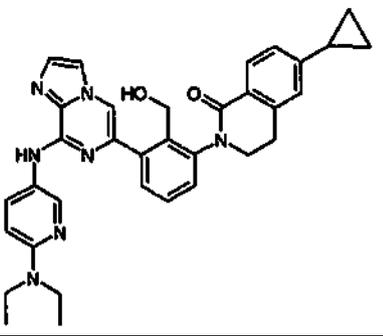
para posibilitar que los expertos en la materia entiendan más claramente y practiquen la presente invención.

Por lo general, la nomenclatura que se usa en el presente documento se basa en AUTONOM™ v.4.0, un sistema computarizado del Instituto Beilstein para la generación de nomenclatura sistemática IUPAC. Si existieran discrepancias entre una estructura representada y el nombre dado a esa estructura, se da más peso a la estructura representada. Además, si la estereoquímica de una estructura o de una parte de una estructura no se indica con, por ejemplo, líneas en negrita o punteadas, se interpreta que la estructura o la parte de la estructura abarca todos los estereoisómeros de la misma.

- 10 La TABLA I representa ejemplos de derivados de 6-Fenil-imidazo[1,2-a]pirazina de acuerdo con las Fórmulas genéricas I o II:

TABLA I.

Compuesto	Estructura	Nomenclatura
I-1		7- <i>tert</i> -Butil-3-(3-{8-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-3 <i>H</i> -quinazolin-4-ona
I-2		7- <i>tert</i> -Butil-3-(2-metil-3-{8-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-3 <i>H</i> -quinazolin-4-ona
II-1		6-Ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-{8-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona

Compuesto	Estructura	Nomenclatura
II-2		6-Ciclopropil-2-{2-hidroximetil-3-[8-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-fenil}-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona
II-3		6-Ciclopropil-2-{2-hidroximetil-3-[8-(6-morfolin-4-il-piridin-3-ilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-fenil}-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona
II-4		6-Ciclopropil-2-{3-[8-(6-dietil-amino-piridin-3-ilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-2-hidroximetilfenilo}-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -isoquinolin-1-ona

Los derivados de 6-Fenil-imidazo[1,2-a]pirazina que se describen en el presente documento son inhibidores de quinazas, en particular inhibidores de Btk. Estos inhibidores pueden ser útiles para tratar una o más enfermedades sensibles a la inhibición de quinazas, incluyendo enfermedades sensibles a la inhibición de Btk y/o la inhibición de la proliferación de células B, en mamíferos. Sin desear quedar ligado a ninguna teoría en particular, se cree que la interacción de los compuestos de la invención con Btk da como resultado la inhibición de la actividad de Btk y, por lo tanto, la utilidad farmacéutica de estos compuestos. Por lo tanto, la invención incluye un método para tratar un mamífero, por ejemplo un ser humano, que tiene una enfermedad sensible a la inhibición de la actividad de Btk y/o la inhibición de la proliferación de células B, que comprende administrar al mamífero que tiene tal enfermedad una cantidad eficaz de al menos una entidad clínica proporcionada en el presente documento. La concentración eficaz se puede determinar experimentalmente, por ejemplo por ensayo de la concentración del compuesto en la sangre o, teóricamente, por cálculo de la biodisponibilidad. Otras quinazas que se pueden ver afectadas además de Btk incluyen otras tirosina quinazas y serina/treonina quinazas.

Las quinazas desempeñan importantes papeles en las rutas de señalización que controlan procesos celulares fundamentales tales como proliferación, diferenciación, y muerte (apoptosis). La actividad anormal de quinazas se ha visto implicada en una amplia variedad de enfermedades, que incluyen múltiples cánceres, enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias, y reacciones inflamatorias agudas. El papel multifacético de las quinazas en las rutas de señalización celular principales proporciona una oportunidad importante para identificar nuevos fármacos dirigidos a quinazas y a rutas de señalización.

Una realización incluye un método para tratar un paciente que tiene una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, o una reacción inflamatoria aguda sensible a la inhibición de la actividad de Btk y/o la proliferación de células B.

25

- Enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias que se pueden ver afectadas usando compuestos y composiciones de acuerdo con la invención incluyen: psoriasis, alergia, enfermedad de Crohn, síndrome de intestino irritable, enfermedad de Sjogren, rechazo de tejido injertado, y rechazo hiperagudo de órganos trasplantados, asma, lupus eritematoso sistémico (y glomerulonefritis asociada), dermatomiositis, esclerosis múltiple, esclerodermia, vasculitis (asociada con ANCA y otras vasculitis), patologías autoinmunes hemolíticas y trombocitopénicas, síndrome de Goodpasture (y glomerulonefritis y hemorragia pulmonar asociadas), aterosclerosis, artritis reumatoide, púrpura trombocitopénica idiopática crónica (ITP), enfermedad de Addison, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, diabetes, shock séptico, y miastenia gravis.
- En la presente solicitud se incluyen métodos de tratamiento en los que se administra al menos una entidad clínica proporcionada en el presente documento en combinación con un agente antiinflamatorio. Agentes antiinflamatorios incluyen, pero no se limitan a, AINE, inhibidores de la enzima ciclooxigenasa no específicos y específicos de COX-2, compuestos de oro, corticosteroides, metotrexato, antagonistas de los receptores del factor de necrosis tumoral (TNF), inmunosupresores y metotrexato.
- Ejemplos de AINE incluyen ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno y naproxeno sódico, diclofenaco, combinaciones de diclofenaco sódico y misoprostol, sulindac, oxaprozina, diflunisal, piroxicam, indometacina, etodolaco, fenoprofeno cálcico, ketoprofeno, nabumetona sódica, sulfasalazina, tolmetín sódico, e hidroxiclороquina. Ejemplos de AINE también incluyen inhibidores específicos de COX-2 tales como celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib y/o etoricoxib.
- En algunas realizaciones, el agente antiinflamatorio es un salicilato. Los salicilatos incluyen ácido acetilsalicílico o aspirina, salicilato sódico, y salicilatos de colina y magnesio.
- El agente antiinflamatorio también puede ser un corticosteroide. Por ejemplo, el corticosteroide puede ser cortisona, dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, prednisolona fosfato sódico, o prednisona.
- En realizaciones adicionales el agente antiinflamatorio es un compuesto de oro tal como tiomalato de oro y sodio o auranofina.
- La invención también incluye realizaciones en las que el agente antiinflamatorio es un inhibidor metabólico tal como un inhibidor de dihidrofolato reductasa, tal como metotrexato o un inhibidor de dihidroorotato deshidrogenasa, tal como leflunomida.
- Otras realizaciones de la invención se refieren a combinaciones en las que al menos un compuesto antiinflamatorio es un anticuerpo monoclonal anti-C5 (tal como eculizumab o pexelizumab), un antagonista de TNF, tal como entanercept, o infliximab, que un anticuerpo monoclonal anti-TNF alfa.
- Aún otras realizaciones de la invención se refieren a combinaciones en las que al menos un agente activo es un compuesto inmunosupresor tal como un compuesto inmunosupresor elegido entre metotrexato, leflunomida, ciclosporina, tacrolimus, azatioprina, y micofenolato de mofetilo.
- Las células B y los precursores de células B que expresan BTK se han visto implicados en la patología de tumores malignos de células B, fluyendo linfomas de células B, linfoma (incluyendo linfomas Hodgkin y no Hodgkin), linfoma de células pilosas, mieloma múltiple, leucemia mielógena crónica y aguda y leucemia linfocítica crónica y aguda.
- Se ha mostrado que BTK es un inhibidor del complejo de señalización inductor de muerte (DISC) Fas/APO-1 (CD-95) en células linfoides de la línea B. El destino de las células de leucemia/linfoma puede residir en el equilibrio entre la oposición de los efectos proapoptóticos de caspasas activadas por DISC y un mecanismo regulador antiapoptótico corriente arriba que implica BTK y/o sus sustratos (Vassilev *et al.*, J. Biol. Chem. 1998, 274, 1646-1656).
- También se ha descubierto que los inhibidores de BTK son útiles como agentes quimiosensibilizantes y, por lo tanto, son útiles en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos, en particular, fármacos que inducen la apoptosis. Ejemplos de otros fármacos quimioterapéuticos que se pueden usar en combinación con inhibidores de BTK quimiosensibilizantes incluyen inhibidores de topoisomerasa I (camptotecina o topotecán), inhibidores de topoisomerasa II (por ejemplo, daunomicina y etopósido), agentes alquilantes (por ejemplo, ciclofosfamida, melfalán y BCNU), agentes dirigidos a tubulina (por ejemplo, taxol y vinblastina), y agentes biológicos (por ejemplo, anticuerpos tales como anticuerpo anti CD20, IDEC 8, inmunotoxinas, y citoquinas).
- La actividad de Btk también se ha asociado con algunas leucemias 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 leucemia mielógena crónica. Btk se fosforila continuamente por la *bcr-abl* quinasa que inicia señales de supervivencia corriente bajo que sortean la apoptosis en las células *bcr-abl* (Feldhahn *et al.* J. Exp. Med. 2005 201(11):1837-1852).
- Los compuestos de la presente invención se pueden formular en una gran diversidad de formas de dosificación y vehículos de administración oral. La administración oral puede ser en forma de comprimidos, comprimidos revestidos, grageas, 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 de administración que incluyen administración continua (goteo intravenoso), tópica, parenteral, intramuscular, intravenosa, subcutánea, transdérmica (que puede incluir un agente de aumento de penetración), bucal, nasal, inhalación y supositorios, entre otras vías de administración. La manera preferente de administración es generalmente oral usando un régimen de dosificación diario conveniente que se puede ajustar de acuerdo con el grado de aflicción y de la respuesta del paciente al ingrediente activo.

Se puede colocar un compuesto o compuestos de la presente invención, así como sus sales farmacéuticamente utilizables, junto con uno o más excipientes, vehículos, o diluyentes convencionales, en forma de composiciones farmacéuticas y dosificaciones unitarias. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación unitaria pueden estar compuestas por ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y las formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad eficaz adecuada del ingrediente activo acorde con el intervalo de dosificación diario deseado que se va a emplear. Las composiciones farmacéuticas se pueden emplear en forma de sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, o líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, o cápsulas rellenas para uso oral; o en forma de supositorios para administración rectal o vaginal; o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral. Una preparación habitual contendrá de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 95 % del compuesto o compuestos activos (p/p). El término "preparación" o "forma de dosificación" pretende incluir formulaciones tanto sólidas como líquidas del compuesto activo y el experto en la materia entenderá que el ingrediente activo puede existir en diferentes preparaciones dependiendo del órgano o tejido diana y de la dosis y los parámetros farmacocinéticos deseados.

El término "excipiente", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que es útil en la preparación de una composición farmacéutica, generalmente seguro, no tóxico y ni biológicamente ni de otro modo indeseable, e incluye excipientes que son aceptables para uso veterinario así como para uso farmacéutico humano. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos pero generalmente se administrarán en una mezcla con uno o más excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticos adecuados seleccionados dependiendo de la vía de administración deseada y de la práctica farmacéutica convencional.

"Farmacéuticamente aceptable" significa que es útil en la preparación de una composición farmacéutica, que es generalmente seguro, no tóxico y ni biológicamente ni de otro modo indeseable, e incluye lo que es aceptable para uso farmacéutico humano así como veterinario.

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

Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, obleas, supositorios, y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias que pueden actuar como diluyentes, agentes aromatizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de comprimido, o un material de encapsulación. En los polvos, el vehículo es generalmente un sólido finamente dividido que se mezcla con el componente activo finamente dividido. En los comprimidos, el componente activo se mezcla generalmente con un vehículo que tiene la capacidad aglutinante necesaria en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados. Vehículos adecuados incluyen carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, y manteca de cacao. Las preparaciones en forma sólida pueden contener, además del componente activo, agentes colorantes, aromatizantes, estabilizantes, reguladores de pH, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, y solubilizantes.

Las formulaciones líquidas también son adecuadas para la administración oral e incluyen formulaciones líquidas que incluyen emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, y suspensiones acuosas. Estas incluyen preparaciones en forma sólida que se destinan a convertirse en preparaciones en forma líquida poco antes de su uso. Las

emulsiones se pueden preparar en soluciones, por ejemplo, en soluciones acuosas de propilenglicol o pueden contener agentes emulgentes tales como lecitinas, monooleato de sorbitán, o goma arábica. Las soluciones acuosas se pueden preparar por disolución del componente activo en agua y adición de agentes colorantes, aromatizantes, estabilizantes, y espesantes adecuados. Las suspensiones acuosas se pueden preparar por dispersión del
5 componente activo finamente dividido en agua con un material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, y otros agentes de suspensión bien conocidos.

Los compuestos de la presente invención se pueden formular para administración parenteral (por ejemplo, por inyección, por ejemplo inyección en bolo o infusión continua) y se pueden presentar en formas de dosificación
10 unitaria en ampollas, jeringas prellenadas, infusión de bajo volumen o en recipientes multidosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones, emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso. Ejemplos de vehículos, diluyentes, disolventes o vehículos aceitosos o no acuosos incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (por ejemplo, aceite de oliva), y ésteres orgánicos inyectables (por ejemplo, oleato de etilo), y pueden contener agentes
15 de formulación tales como agentes conservantes, humectantes, emulgentes o de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo, obtenido por aislamiento aséptico de un sólido estéril o por liofilización de una solución para reconstitución antes de su uso con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos.

Los compuestos de la presente invención se pueden formular para administración tópica a la epidermis en forma de pomadas, cremas o lociones, o en forma de un parche transdérmico. Las pomadas y las cremas se pueden formular,
20 por ejemplo, con una base acuosa o aceitosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las soluciones se pueden formular con una base acuosa o aceitosa y que también contendrá en general uno o más agentes emulgentes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, o
25 agentes colorantes. Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen grageas que comprenden agentes activos en una base aromatizada, habitualmente sacarosa y goma arábica o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábica; y lavados bucales que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado.

Los compuestos de la presente invención se pueden formular por administración en forma de supositorios. En primer lugar se funde una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao y se dispersa homogéneamente el componente activo, por ejemplo, por agitación. A continuación, la mezcla homogénea fundida se vierte en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar, y se solidifica.

Los compuestos de la presente invención se pueden formular para administración vaginal. Son adecuados pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizaciones que contienen además del ingrediente activo vehículos
35 tales como los que se conocen la técnica.

Los compuestos de la presente invención se pueden formular para administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo, con un gotero,
40 pipeta o pulverización. Las formulaciones se pueden proporcionar en forma individual o multidosis. En el último caso de un gotero o pipeta, esto se puede conseguir por administración al paciente de un volumen apropiado y predeterminado de la solución o suspensión. En el caso de una pulverización, esto se puede conseguir, por ejemplo, por medio de una bomba de dosis medida de pulverización por atomización.

Los compuestos de la presente invención se pueden formular para administración en aerosol, particularmente al tracto respiratorio e incluyendo administración intranasal. El compuesto tendrá generalmente un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo, del orden de cinco (5) micrómetros o inferior. Se puede obtener tal tamaño de partícula por
50 medios conocidos en la técnica, por ejemplo, por micronización. El ingrediente activo se proporciona en un envase presurizado con un propelente adecuado tal como un clorofluorocarbono (CFC), por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, o diclorotetrafluoroetano, o dióxido de carbono u otro gas adecuado. El aerosol también puede contener convenientemente un tensioactivo tal como lecitina. La dosificación del fármaco se puede controlar mediante una válvula de dosis medida. Como alternativa, los ingredientes activos se pueden proporcionar en forma de un polvo seco, por ejemplo, una mezcla en polvo del compuesto en una base de polvo adecuada tal como
55 lactosa, almidón, derivados de almidón tales como hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP). El vehículo en polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo se puede presentar en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina o en envases blíster desde los que se puede administrar el polvo por medio de un inhalador.

Cuando se desee, las formulaciones se pueden preparar con revestimientos entéricos adaptados para administración de liberación sostenida o controlada del ingrediente activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden formular en dispositivos de suministro de fármaco transdérmicos o subcutáneos. Estos sistemas de suministro son ventajosos cuando es necesaria la liberación sostenida del compuesto y cuando la conformidad del paciente con un régimen de tratamiento es crucial. En los sistemas de suministro transdérmicos, los
60 compuestos se unen frecuentemente a un soporte sólido adhesivo en la piel. El compuesto de interés también se puede combinar con un aumentador de penetración, por ejemplo, Azone (1-dodecil-aza-cicloheptan-2-ona). Los

sistemas de suministro de liberación sostenida se insertan subcutáneamente en la capa subdérmica por cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos encapsulan el compuesto en una membrana soluble en lípidos, por ejemplo, caucho de silicona, o un polímero biodegradable, por ejemplo, ácido poliláctico.

5 Formulaciones adecuadas junto con vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticos se describen en The Science and Practice of Pharmacy 1995, editado por Martin, Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pennsylvania. Un científico experto en formulación puede modificar las formulaciones dentro de las enseñanzas de la memoria descriptiva para proporcionar numerosas formulaciones para una vía de administración particular sin volver inestables las composiciones de la presente invención o comprometer su actividad terapéutica.

10 La modificación de los presentes compuestos para hacerlos más solubles en agua u otro vehículo, por ejemplo, se puede conseguir fácilmente con modificaciones de poca importancia (formulación de sal, esterificación, etc.), que están dentro de las habilidades habituales de la técnica. También está dentro de las habilidades habituales de la técnica modificar la vía de administración y el régimen de dosificación de un compuesto en particular para controlar la farmacocinética de los presentes compuestos para un efecto beneficioso máximo en los pacientes.

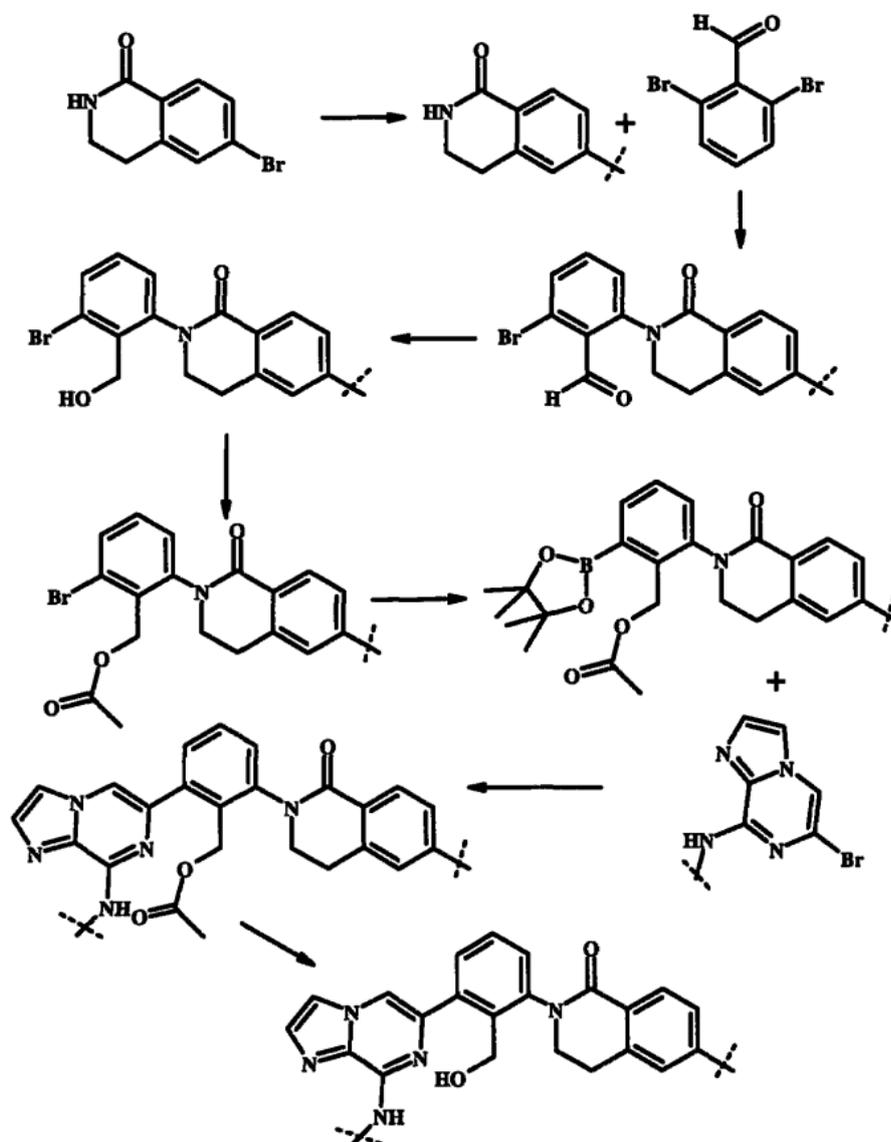
15 El término "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, significa la cantidad requerida para reducir los síntomas de la enfermedad en un individuo. La dosis se ajustará a los requisitos individuales de cada caso particular. Esa dosificación puede variar dentro de amplios límites dependiendo de numerosos factores tales como la gravedad de la enfermedad que se va a tratar, la edad y estado general de salud del paciente, otros medicamentos con los que se está tratando al paciente, la vía y forma de administración y las preferencias y experiencia del médico implicado. Para la administración oral, una dosificación diaria entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal por día debería ser apropiada en monoterapia y/o en terapia de combinación. Una dosificación diaria preferente es entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal, más preferentemente entre 0,1 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal y lo más preferentemente entre 1,0 y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día. Por lo tanto, para la administración a una persona de 70 kg, el intervalo de dosificación debería ser de aproximadamente 7 mg a 0,7 g por día. La dosificación diaria se puede administrar en forma de una dosificación individual o en dosificaciones divididas, habitualmente entre 1 y 5 dosificaciones por día. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosificaciones menores que son menos que la dosis óptima del compuesto. Después de esto, la dosificación se aumenta mediante pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo para el paciente individual. Un experto habitual en el tratamiento de las enfermedades que se describen en el presente documento será capaz, sin experimentación excesiva y apoyándose en su conocimiento personal, experiencia y las presentes divulgaciones, de determinar la cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad y un paciente determinados.

35 Las preparaciones farmacéuticas están preferentemente en formas de dosificación unitaria. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades discretas de la preparación, tales como comprimidos envasados, cápsulas, y polvos en viales o ampollas. Además, la forma de dosificación unitaria puede ser la propia cápsula, comprimido, oblea o gragea, o puede ser el número apropiado de cualquiera de estas en forma envasada.

40

Ejemplos

Esquema General 1



Ejemplo 1: Dietil-(5-nitro-piridin-2-il)-amina

5 Una suspensión de 2-bromo-5-nitropiridina (4,0 g, 19 mmol), dietilamina (1,5 g, 20 mmol), TBAI (0,33 g, 0,9 mmol) y carbonato potásico (2,7 g, 20 mmol) en DMSO (40 ml) se mantuvo a 50 °C durante 3 h y a continuación a ta durante 16 h. La suspensión se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se recrystalizó en metanol para proporcionar 2,0 g (54 % de rendimiento) del producto deseado.

Ejemplo 2: N²,N²-Dietil-piridina-2,5-diamina

15 Se añadió rápidamente Pd sólido al 10 %/C (0,1 g) a una solución de dietil-(5-nitro-piridin-2-il)-amina (Ejemplo 1) (1 g, 5,1 mmol) en MeOH (50 ml) que se había rociado a conciencia con nitrógeno. La mezcla se puso al vacío durante 5 min, después de lo cual, se equipó con un globo de H₂ y se mantuvo a ta durante 2 h. El catalizador de Pd se filtró, el filtrado se concentró al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía para proporcionar 0,8 g (97 %) del producto deseado.

Ejemplo 3: N⁵-(6-Bromo-imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)-N²,N²-dietil-piridina-2,5-diamina

20 Una mezcla de 6,8-dibromo-imidazo[1,2-a]pirazina (0,4 g, 1,44 mmol), N²,N²-dietil-piridina-2,5-diamina (Ejemplo 2) (0,239 g, 1,44 mmol), carbonato potásico (0,198 g, 1,44 mmol) y DMF (5 ml) se mantuvo a 100 °C durante 3 h en una

atmósfera de argón. La mezcla se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía (30 % de acetato de etilo/hexano - 100 % de acetato de etilo) para proporcionar 0,250 g (48 % de rendimiento) del producto deseado.

5 Ejemplo 4: 6-Ciclopropil-2-{3-[8-(6-dietilamino-piridin-3-ilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-2-hidroximetil-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (II-4)

10 Se pusieron N⁵-(6-bromo-imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)-N²,N²-dietil-piridina-2,5-diamina (Ejemplo 3) (0,1 g, 0,27 mmol) y éster 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 de ácido acético (0,128 g, 0,27 mmol) en DME (2 ml). Se añadieron a la mezcla anterior carbonato sódico (0,085 g, 0,81 mmol) y agua (2 ml), y la mezcla se roció a conciencia con argón. A continuación se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,015, 0,014 mmol) en una porción, y la mezcla de reacción se mantuvo a 100 °C durante 4 h. Después de enfriarse, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y salmuera, la fase orgánica se secó sobre acetato sódico, y los componentes volátiles se retiraron al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa sobre gel de sílice para proporcionar 0,085 g (55 % de rendimiento) del producto deseado. (M+H)⁺ = 574.

Ejemplo 5: (6-Bromo-imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amina

20 El compuesto deseado se sintetizó siguiendo el método que se ha descrito en el Ejemplo 3 y usando 6-morfolin-4-il-piridin-3-ilamina para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un 52 % de rendimiento.

Ejemplo 6: 6-Ciclopropil-2-{2-hidroximetil-3-[8-(6-morfolin-4-il-piridin-3-ilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (II-3)

25 El compuesto deseado se sintetizó siguiendo el método que se ha descrito en el Ejemplo 4 usando (6-bromo-imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)-(6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amina (Ejemplo 5) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un 39 % de rendimiento. (M+H)⁺ = 588,6.

30 Ejemplo 7: (6-Bromo-imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-amina

El compuesto deseado se sintetizó siguiendo el método que se ha descrito en el Ejemplo 3 usando 4-morfolin-4-ilmetil-fenilamina para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un 27 % de rendimiento.

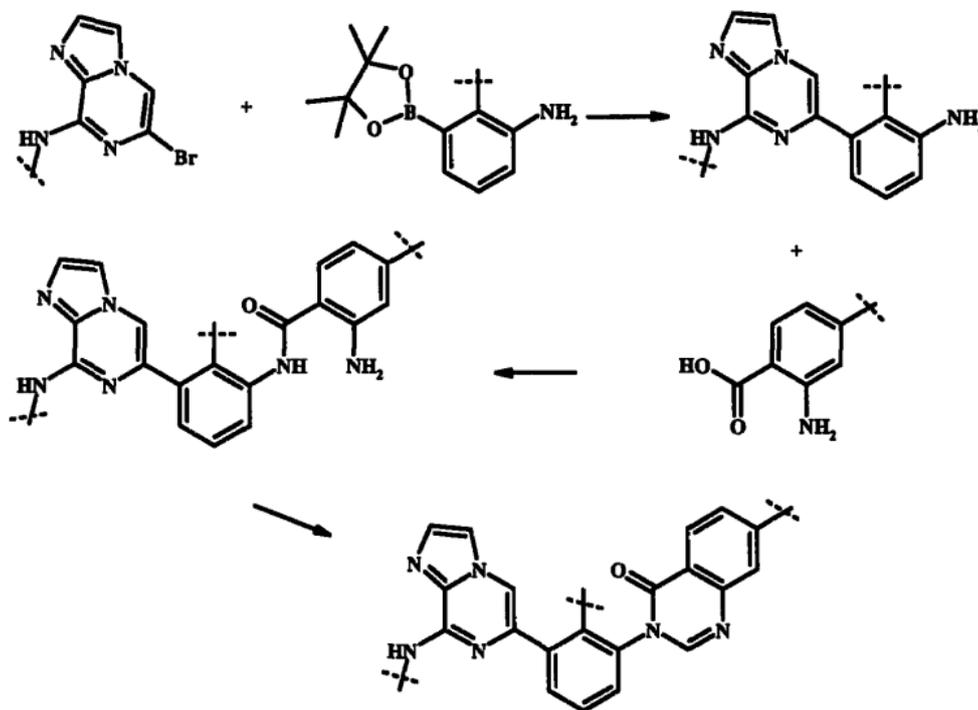
35 Ejemplo 8: 6-Ciclopropil-2-{2-hidroximetil-3-[8-(4-morfolin-4-ilmetil-fenilamino)-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-fenil}-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (II-2)

40 El compuesto deseado se sintetizó siguiendo el método que se ha descrito en el Ejemplo 4 usando (6-bromo-imidazo[1,2-a]pirazin-8-il)-(4-morfolin-4-ilmetil-fenil)-amina (Ejemplo 7) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un 40 % de rendimiento. (M+H)⁺ = 601,7.

Ejemplo 9: 6-Ciclopropil-2-(2-hidroximetil-3-[8-[4-(morfolina-4-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il]-fenil)-3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona (II-1)

45 El compuesto deseado se sintetizó siguiendo el método que se ha descrito en el Ejemplo 4 usando [4-(6-bromo-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-fenil]-morfolin-4-il-metanona para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo con un 44 % de rendimiento. (M+H)⁺ = 615,7.

Esquema General 2



Ejemplo 10: Ácido 4-(6-bromo-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-benzoico

5 Se mantuvieron 6,8-dibromo-imidazo[1,2-a]pirazina (6,19 g, 22,4 mmol) y ácido p-aminobenzoico (3,07 g, 22,4 mmol) en NMP (12 ml) a 100 °C durante 3 h. Se añadió DCM (200 ml), y el sólido resultante se filtró, se lavó con DCM, y se secó al vacío para producir 6,33 g (85 %) del producto deseado.

Ejemplo 11: [4-(6-Bromo-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-fenil]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona

10 A ácido 4-(6-bromo-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-benzoico (Ejemplo 10) (6,29 g, 18,9 mmol) y hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (9,18 g, 20,8 mmol) se añadieron DMF (55 ml) y 1-metilpiperazina (7,56 g, 75,5 mmol). Después de agitar durante 1 h a ta, la reacción se diluyó con agua (450 ml). El sólido resultante se filtró, se lavó con agua, y se secó al vacío para producir 6,23 g (79 %) del producto deseado.

Ejemplo 12: {4-[6-(3-Amino-2-metil-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona

15 Se mantuvieron [4-(6-bromo-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino)-fenil]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (Ejemplo 11) (1,62 g, 3,90 mmol), 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenilamina (1,00 g, 4,29 mmol), Pd(PPh₃)₄ (450 mg, 0,39 mmol) y carbonato sódico (1,24 g, 11,7 mmol) en DME (8 ml) y agua (4 ml) a 170 °C durante 12,5 min en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró al vacío, y se purificó por cromatografía ultrarrápida (7 % de metanol/DCM) para producir 908 mg (53 %) del producto deseado.

Ejemplo 13: 2-Amino-4-terc-butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenilamino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida

20 Se mantuvieron {4-[6-(3-amino-2-metil-fenil)-imidazo[1,2-a]pirazin-8-ilamino]-fenil}-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (Ejemplo 12) (200 mg, 0,45 mmol), ácido 2-amino-4-terc-butilbenzoico (96 mg, 0,50 mmol), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (203 mg, 0,50 mmol) y trietilamina (156 mg, 1,54 mmol) en DMF (2 ml) a ta durante 24 h y a continuación a 60 °C durante 24 h. Se añadió agua (50 ml), y el sólido resultante se filtró, se lavó con agua, y se purificó por cromatografía ultrarrápida (7 % de metanol/DCM) para producir 63 mg (0,10 mmol) del producto deseado.

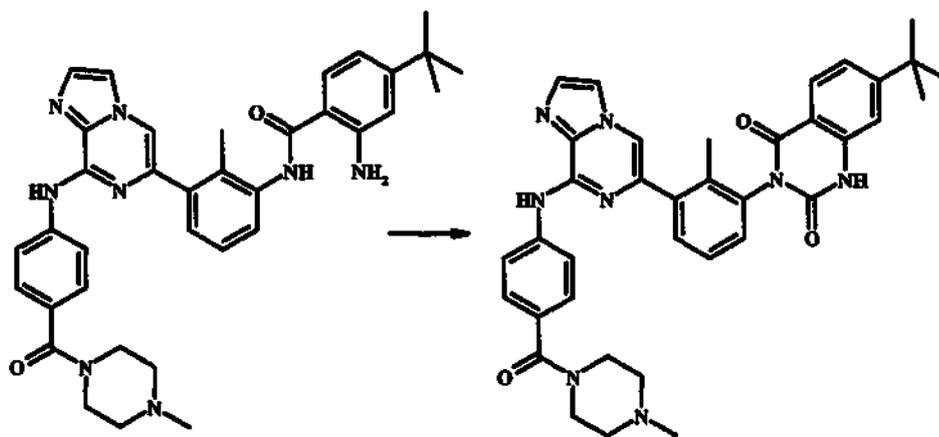
35

Ejemplo 14: 7-terc-Butil-3-(2-metil-3-{8-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil-amino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-3H-quinazolin-4-ona (I-2)

5 Se mantuvo 2-amino-4-terc-butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil-amino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida (Ejemplo 13) (21 mg, 0,034 mmol) en ortoformiato de trietilo (2 ml) a reflujo durante 20 minutos. La solución se enfrió y se concentró al vacío. Se añadieron al residuo DCM (2 ml) y TFA (8 gotas añadidas a través de la pipeta), y la solución se mantuvo a ta durante 20 min. La mezcla resultante se basificó con bicarbonato sódico acuoso saturado, y la solución se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró al vacío, y se purificó por TLC preparativa (10 % de metanol/DCM) para producir 3,8 mg (18 %) del producto deseado. (M+H)⁺ 627,2.

Ejemplo 15: 7-terc-Butil-3-(2-metil-3-{8-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil-amino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-1H-quinazolina-2,4-diona

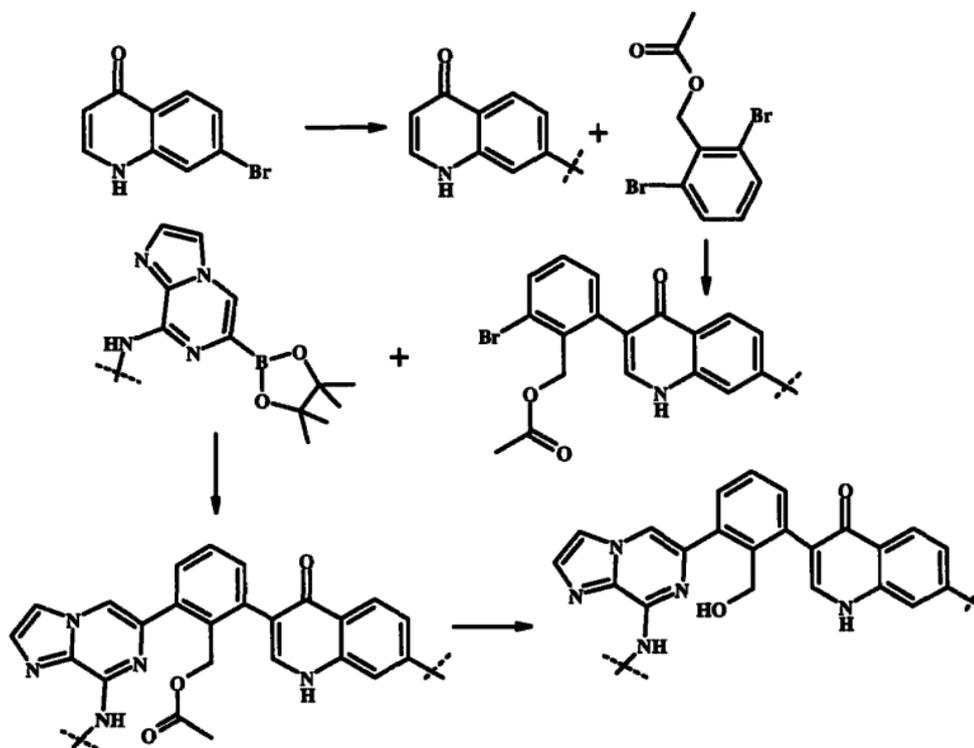
15 Este compuesto no es parte de la presente invención.



20 Una solución de 2-amino-4-terc-butil-N-(2-metil-3-{8-[4-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-fenil-amino]-imidazo[1,2-a]pirazin-6-il}-fenil)-benzamida (Ejemplo 13) (23 mg, 0,037 mmol) en DCM (2 ml) se trató con solución de fosgeno al 20 % en tolueno (0,02 ml 0,03 mmol) a ta. Después de agitar durante 15 minutos, la solución se repartió entre acetato de etilo y bicarbonato sódico acuoso. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se concentró al vacío, y se purificó por TLC preparativa (10 % de metanol/DCM) para producir 5,6 mg (43 %) del producto deseado. (M+H)⁺ 643,3.

25

Esquema General 3

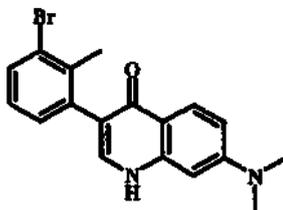


Ejemplo 16: Éster de etilo del ácido 2-(3-bromo-2-metil-fenil)-3-(3-dimetilamino-fenilamino)-acrílico

- 5 Se disolvió éster de bencilo del ácido (3-bromo-2-metil-fenil)-acético (421 mg, 1,32 mmol) en formiato de etilo (2,5 ml, 31 mmol). Se añadió hidruro sódico (95 %, 67 mg, 2,6 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, esto se inactivó con HCl 1 M ac. Esto se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase de acetato de etilo se lavó con agua, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se concentró al vacío.
- 10 Una parte de este material y N,N-dimetil-benceno-1,3-diamina (96 mg, 0,70 mmol) se agitaron en 1 ml de etanol durante 18 horas. Esto se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución en gradiente de 5 a 20 % de acetato de etilo/hexanos) para producir éster de etilo del ácido 2-(3-bromo-2-metil-fenil)-3-(3-dimetilamino-fenilamino)-acrílico (164 mg, 0,407 mmol). MS (ESI) 405,0 (M+H)⁺.

Ejemplo 17: 3-(3-Bromo-2-metil-fenil)-7-dimetilamino-1H-quinolin-4-ona

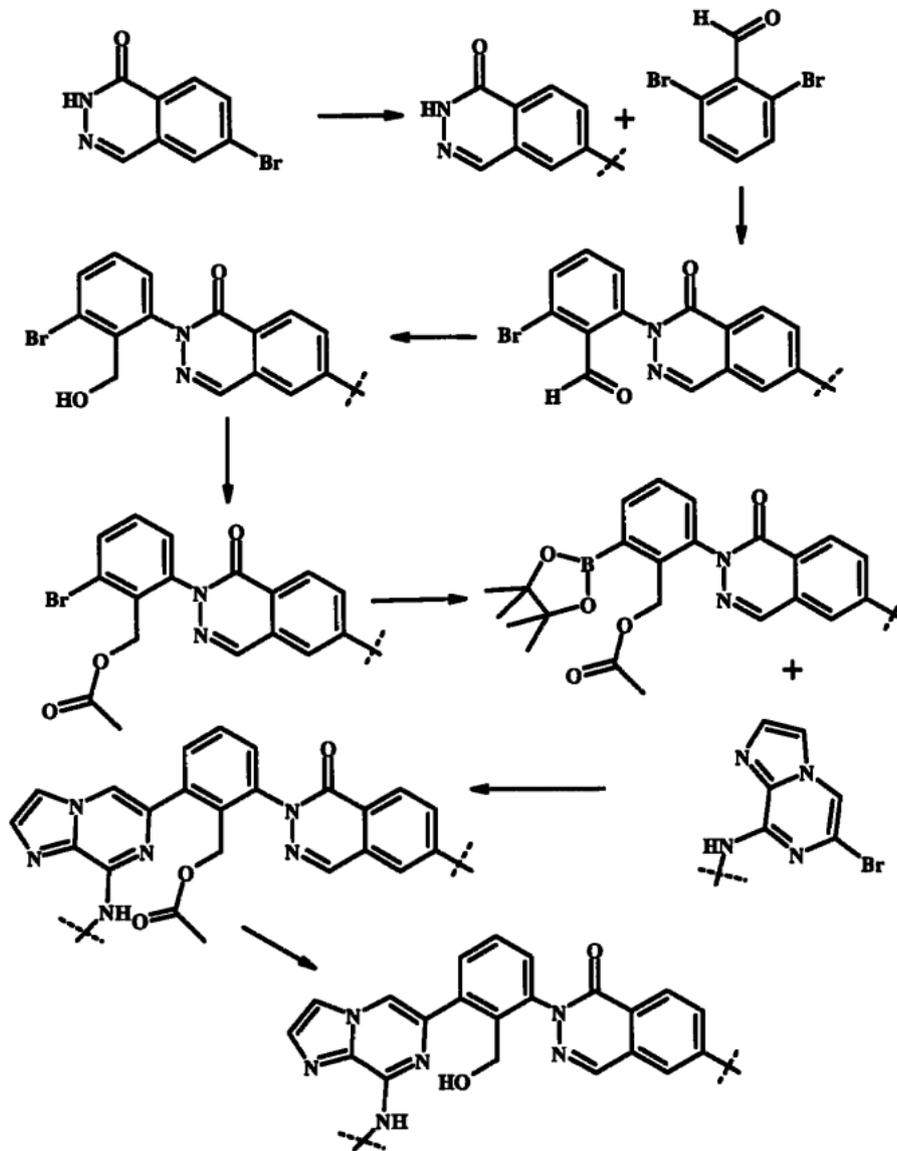
15



- 20 Al éster de etilo del ácido 2-(3-bromo-2-metil-fenil)-3-(3-dimetilamino-fenilamino)-acrílico (Ejemplo 16) (100 mg, 0,248 mmol) se añadieron 4 g de ácido polifosfórico. Esto se agitó a 140 °C durante 10 minutos. Se añadieron 50 ml de agua y la mezcla se agitó. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua. El filtrado se extrajo con una solución al 10 % de metanol/DCM. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo resultante se combinó con el precipitado y se purificó por cromatografía ultrarrápida (elución en gradiente de 2 a 5 % de metanol/DCM) para producir 3-(3-bromo-2-metil-fenil)-7-dimetilamino-1H-quinolin-4-ona (22 mg, 0,062 mmol). MS (ESI) 357,0 (M+H)⁺.

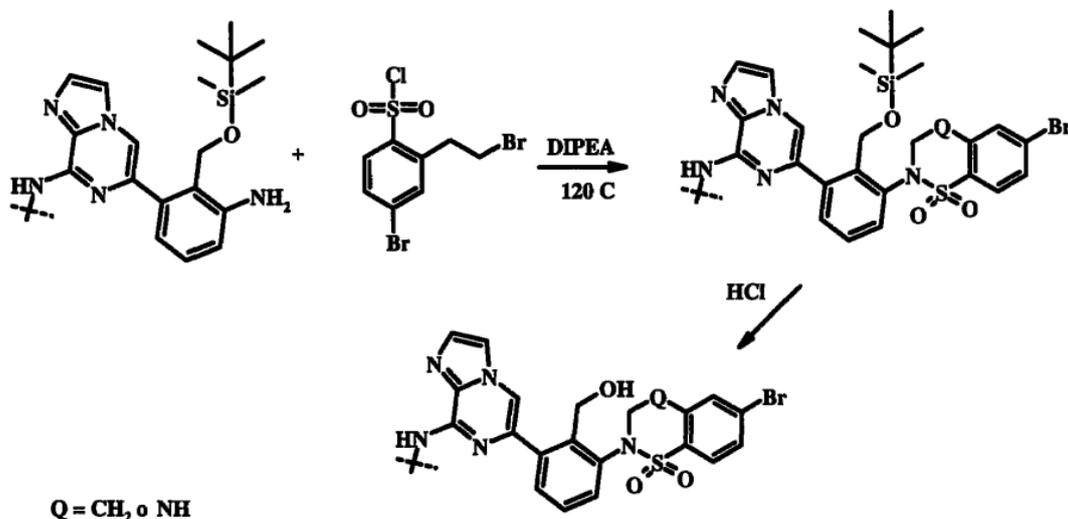
25

Esquema General 4



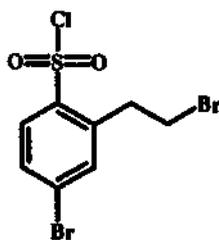
Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones.

Esquema General 5



Este compuesto no está cubierto por las reivindicaciones.

- 5 Ejemplo 18: Cloruro de 4-bromo-2-(2-bromo-etil)-bencenosulfonilo



10 Se añadió gota a gota ácido clorosulfónico (17 ml) a 1-bromo-3-(2-bromo-etil)-benceno (5 g, 19 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y a continuación un periodo adicional de 3 h a ta. La mezcla se vertió lentamente en hielo-agua y se extrajo con cloruro de metileno, y las fases orgánicas combinadas se evaporaron a presión reducida para proporcionar 4,3 g de cloruro de 4-bromo-2-(2-bromo-etil)-bencenosulfonilo en bruto que se usó directamente a la siguiente reacción. MS (ESI) 342,9 (M-Cl+OH)⁻.

- 15 Ejemplo 19: Ensayo de inhibición de tirosina quinasa de Bruton (Btk)

20 El ensayo es una captura del producto fosforilado con ³³P radiactivo a través de filtración. Las interacciones de Btk, sustrato de péptido SH₂ biotinilado (homología Src), y ATP conducen a la fosforilación del sustrato de péptido. El producto biotinilado se une a perlas de sefarosa con estreptavidina. Todos los productos radiomarcados unidos se detectan por cuenta de centelleo.

25 Se ensayan placas de polipropileno de 96 pocillos (Greiner) y placas de filtro de PVDF hidrofílico de 1,2 μm de 96 pocillos (Millipore). Las concentraciones informadas a continuación son concentraciones finales de ensayo: compuestos 10-100 μM en DMSO (Burdick & Jackson), enzima Btk 5-10 nM (marcada con His, de longitud completa), sustrato de péptido 30 μM (Biotina-Aca-AAAEEIYGEI-NH₂), ATP 100 μM (Sigma), imidazol 8 mM (Sigma, pH 7,2), glicerol-2-fosfato 8 mM (Sigma), EGTA 200 μM (Roche Diagnostics), MnCl₂ 1 mM (Sigma), MgCl₂ 20 mM (Sigma), BSA 0,1 mg/ml (Sigma), DTT 2 mM (Sigma), ³³P ATP 1 μCi (Amersham), perlas de sefarosa con estreptavidina al 20 % (Amersham), EDTA 50 mM (Gibco), NaCl 2 M (Gibco), NaCl 2 M con ácido fosfórico al 1 % (Gibco), MicroScint-20 (Perkin Elmer).

30 Las determinaciones de CI₅₀ se calcularon a partir de 10 puntos de datos por compuesto usando los datos producidos en una plantilla convencional de ensayo de placa de 96 pocillos. Se ensayaron un compuesto control y siete inhibidores desconocidos en cada placa y cada placa se procesó por duplicado. Habitualmente, los compuestos se diluyeron de forma semilogarítmica comenzando en 100 μM y finalizando en 3 nM. El compuesto control fue estaurosporina. La actividad total se determinó en presencia de sustrato de péptido. Se usó el siguiente protocolo para determinar la inhibición de Btk.

35

Medios/tampones:

5 Medio de Crecimiento: medio RPMI 1640 con L-glutamina (Invitrogen, N° de Cat. 61870-010), suero bovino fetal al 10 % (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), probenecid 2,5 mM (Sigma, N° de Cat. P-8761), BSA al 0,1 % (Sigma, N° de Cat. A-7906), glucosa 11 mM (Sigma, N° de Cat. G-7528).

10 Detalles de la dilución de compuestos:

15 Para conseguir la concentración final de ensayo más alta de 100 μM, se añaden directamente 24 μl de solución de reserva de compuesto 10 mM (preparada en DMSO) a 576 μl de tampón de FLIPR. Los compuestos de ensayo se diluyen en tampón de FLIPR (usando un pipeteador robótico Biomek 2000) dando como resultado el siguiente esquema de dilución: vehículo, 1,00 x 10⁻⁴ M, 1,00 x 10⁻⁵, 3,16 x 10⁻⁶, 1,00 x 10⁻⁶, 3,16 x 10⁻⁷, 1,00 x 10⁻⁷, 3,16 x 10⁻⁸.

20 Los aumentos intracelulares de calcio se informaron usando una estadística max - min (restando la línea base del pico producido por la adición del anticuerpo estimulador usando un control de FLIPR de Molecular Devices y software de exportación estadística). La Cl₅₀ se determinó usando un ajuste de curva no lineal (software GraphPad Prism).

Ejemplo 21: Artritis inducida por colágeno en ratón *in vivo* (mCIA)

25 En el día 0, se inyecta a los ratones, en la base de la cola o en varios puntos en el lomo, una emulsión de Colágeno de Tipo II (i.d.) en adyuvante de Freund Completo (CFA). Después de la inmunización con colágeno, los animales desarrollaron artritis en aproximadamente 21 a 35 días. La aparición de la artritis se sincronizó (estimuló) con la administración sistémica de colágeno en adyuvante de Freund Incompleto (IFA; i.d.) en el día 21. Los animales se examinaron diariamente después del día 20 para cualquier aparición de artritis leve (calificación de 1 o 2; véase la descripción de la calificación posteriormente) que es la señal para el estímulo. Después del estímulo, se calificó a los ratones y se dosificaron con agentes terapéuticos candidatos durante el tiempo (típicamente 2-3 semanas) y la frecuencia de dosificación prescritos, diariamente (QD) o dos veces al día (BID).

Ejemplo 22: Artritis inducida por colágeno en rata *in vivo* (rCIA)

35 En el día 0, se inyecta a las ratas una emulsión de Colágeno Bovino de Tipo II en adyuvante de Freund Incompleto (IFA) por vía intradérmica (i.d.) en varios lugares del lomo. Se administra una inyección estimulante de emulsión de colágeno aproximadamente en el día 7, (i.d.) en la base de la cola o en sitios alternativos del lomo. La artritis se observa generalmente 12-14 días después de la inyección inicial de colágeno. Se puede evaluar el desarrollo de artritis en los animales como se describe a continuación.

40 (Evaluación de artritis) a partir del día 14 en adelante. Los animales se dosifican con agentes terapéuticos candidatos de forma preventiva comenzando en el momento del desafío secundario y durante el tiempo (típicamente 2-3 semanas) y la frecuencia de dosificación prescritos, diariamente (QD) o dos veces al día (BID).

45 Ejemplo 23: Evaluación de artritis:

En ambos modelos (Ejemplos 38 y 39), el desarrollo de inflamación en las patas y articulaciones de las extremidades se cuantifica usando un sistema de calificación que implica la evaluación de las 4 patas siguiendo los criterios que se describen a continuación:

50 Calificación:

- 1 = hinchazón y/o enrojecimiento de la pata o un dedo.
- 2 = hinchazón en dos o más articulaciones.
- 55 3 = gran hinchazón de la pata con más de dos articulaciones implicadas.
- 4 = artritis grave en toda la pata y los dedos.

60 Las evaluaciones se hacen en el día 0 para la medición de la línea base y se comienzan de nuevo con los primeros signos o hinchazón durante hasta tres veces por semana hasta el final del experimento. El índice artrítico para cada ratón se obtiene sumando las cuatro calificaciones de las patas individuales, obteniéndose una calificación máxima de 16 por animal.

Ejemplo 24: Modelo de asma en rata *in vivo*

65 Se sensibilizan i.p. ratas macho Brown-Norway con 100 μg de OA (ovoalbúmina) en 0,2 ml de alumbre una vez por semana durante tres semanas (días 0, 7, y 14). En el día 21 (una semana después de la última sensibilización), las

5 ratas se dosifican QD con vehículo o formulación de compuesto por vía subcutánea 0,5 horas antes de desafío con aerosol de OA (1 % de OA durante 45 minutos) y se termina 4 o 24 horas después del desafío. En el momento del sacrificio, se recogen suero y plasma de todos los animales para serología y PK, respectivamente. Se inserta una cánula traqueal y se lavan los pulmones 3 x con PBS. El fluido BAL se analiza para el número total de leucocitos y la cuenta diferencial de leucocitos. El número total de leucocitos en una alícuota de las células (20-100 µl) se determina mediante un contador Coulter. Para la cuenta diferencial de leucocitos, se centrifugan 50-200 µl de la muestra en un Cytospin y el portaobjetos se tiñe con Diff-Quik. Se cuentan las proporciones de monocitos, eosinófilos, neutrófilos y linfocitos con un microscopio óptico usando criterios morfológicos convencionales y se expresan como un porcentaje. Los inhibidores de Btk representativos muestran una disminución en la cuenta total de leucocitos en el BAL de las ratas sensibilizadas y desafiadas con OA en comparación con los niveles de control.

10 Las composiciones farmacéuticas de los Compuestos objeto para la administración a través de varias vías se prepararon como se describe en este Ejemplo.

15 Ejemplo 25: Composiciones farmacéuticas

Composición para administración oral (A)

Ingrediente	% p/p
Ingrediente activo	20,0 %
Lactosa	79,5 %
Estearato de magnesio	0,5 %

20 Los ingredientes se mezclan y se dispensan en cápsulas que contienen aproximadamente 100 mg cada una; una cápsula se aproximaría a la dosificación diaria total.

Composición para administración oral (B)

Ingrediente	% p/p
Ingrediente activo	20,0 %
Estearato de magnesio	0,5 %
Croscarmelosa sódica	2,0 %
Lactosa	76,5 %
PVP (polivinilpirrolidina)	1,0 %

25 Los ingredientes se combinan y se granulan usando un disolvente tal como metanol. La formulación se seca a continuación y se da forma en comprimidos (que contienen aproximadamente 20 mg de compuesto activo) con una máquina de comprimidos apropiada.

30 Composición para administración oral (C)

Ingrediente	% p/p
Compuesto activo	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloruro sódico	2,0 g
Metil parabeno	0,15 g
Propil parabeno	0,05 g
Azúcar granulada	25,5 g
Sorbitol (solución al 70 %)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Aromatizante	0,035 ml
Colorantes	0,5 mg
Agua destilada	c.s. hasta 100 ml

Los ingredientes se mezclan hasta formar una suspensión para administración oral.

Formulación parenteral (D)

Ingrediente	% p/p
Ingrediente activo	0,25 g
Cloruro sódico	c.s. hasta hacer isotónica
Agua para inyección hasta	100 ml

5 El ingrediente activo se disuelve en una parte del agua para inyección. A continuación se añade con agitación la cantidad suficiente de cloruro sódico para hacer la solución isotónica. La solución se completa en peso con el resto del agua para inyección, filtrada a través de un filtro de membrana de 0,2 micrómetros y envasada en condiciones estériles.

10 Formulación de supositorio (E)

Ingrediente	% p/p
Ingrediente activo	1,0 %
Polietilenglicol 1000	74,5 %
Polietilenglicol 4000	24,5 %

15 Los ingredientes se funden conjuntamente y se mezclan en un baño de vapor, y se vierten en moldes que contienen 2,5 g de peso total.

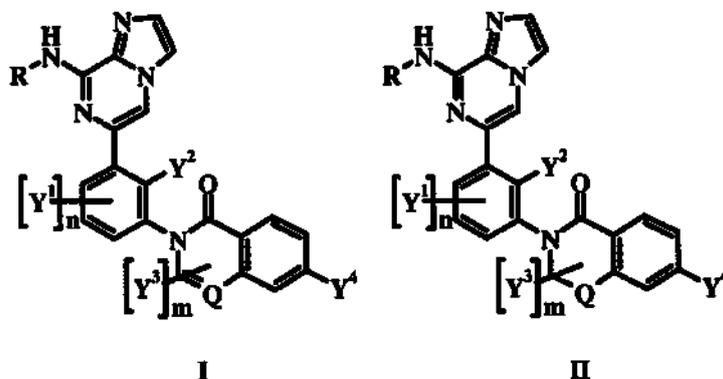
Formulación tópica (F)

Ingredientes	gramos
Compuesto activo	0,2-2
Span 60	2
Tween 60	2
Aceite mineral	5
Petrolato	10
Metil parabeno	0,15
Propil parabeno	0,05
BHA (hidroxi anisol butilado)	0,01
Agua	c.s. 100

20

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I, o II



5

en las que:

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

10

R^1 es fenilo o piridilo, y está opcionalmente sustituido con R^1 ; en el que 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} ;

15

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 1, 2 o 3;

20

Q en la fórmula I es CH o N;

en la fórmula II es CH_2 , $CH(Y')$ o NH; en el que Y' es halógeno, hidroxilo, o alquilo C_{1-6} , en el que el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , amino, y halógeno;

25

cada Y^1 es independientemente Y^{1a} o Y^{1b} ; en el que Y^{1a} es halógeno; e Y^{1b} es alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno o más $Y^{1b'}$; en el que $Y^{1b'}$ es hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , o halógeno;

30

n es 0, 1, 2 o 3;

Y^2 es Y^{2a} o Y^{2b} ; en el que Y^{2a} es H o halógeno; e Y^{2b} es alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno o más $Y^{2b'}$;

en el que $Y^{2b'}$ es hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , o halógeno;

Y^3 es halógeno o alquilo C_{1-6} , en el que el alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , amino, y halógeno;

35

m es 0 o 1;

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

Y^{4a} es H o halógeno;

Y^{4b} es alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en haloalquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, amino, y alcoxi C_{1-6} ;

40

Y^{4c} es cicloalquilo C_{3-8} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, amino, y alcoxi C_{1-6} ; e

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

45

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es un compuesto de fórmula I en la que:

50

R es $-R^1-R^2-R^3$; en el que R^1 es fenilo; R^2 es $-C(=O)$; y R^3 es heterocicloalquilo;

Q es N;

n es 0;

Y^2 es Y^{2a} o Y^{2b} ; en el que Y^{2a} es H; e Y^{2b} es alquilo C_{1-6} ;

m es 0; e

Y^4 es Y^{4b} ; en el que Y^{4b} es alquilo C_{1-6} .

55

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es un compuesto de fórmula II en la que

R^2 es $-C(=O)$ o $-(CH_2)_q$; en el que q es 1; y R^3 es R^4 ; en el que R^4 es amino o heterocicloalquilo, y está opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6} ;

Q es CH_2 ;

n es 0;

Y^2 es Y^{2b} ; en el que Y^{2b} es alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno o más $Y^{2b'}$; en el que $Y^{2b'}$ es hidroxilo;

m es 0;

Y^4 es Y^{4c} , en el que Y^{4c} es cicloalquilo C_{3-8} .

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que Y^4 es Y^{4b} o Y^{4c} ; en el que Y^{4b} es alquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en haloalquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, amino, y alcoxi C_{1-6} ; Y^{4c} es cicloalquilo C_{3-8} , opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, amino, y alcoxi C_{1-6} .

5. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto inhibidor de Btk de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, mezclado con al menos un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

6. El uso de un compuesto de fórmula I o II de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una afección inflamatoria y/o autoinmune, en el que tal afección es artritis, asma, trastornos autoinmunes del sistema nervioso, trastornos autoinmunes de la sangre, trastornos autoinmunes de los vasos sanguíneos, trastornos autoinmunes de la piel, trastornos autoinmunes del sistema gastrointestinal, trastornos autoinmunes de las glándulas endocrinas, o trastornos autoinmunes de múltiples órganos, alergia, síndrome de intestino irritable, rechazo de tejido injertado, y rechazo hiperagudo de órganos trasplantados, esclerodermia, vasculitis (asociada con ANCA y otras vasculitis), síndrome de Goodpasture (y glomerulonefritis y hemorragia pulmonar asociadas), aterosclerosis, púrpura trombocitopénica idiopática crónica (ITP), enfermedad de Addison, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, y shock séptico.

7. El uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la artritis se selecciona entre el grupo que consiste en artritis reumática aguda, artritis reumatoide crónica, artritis clamidial, artritis absortiva crónica, artritis quilosa, artritis basada en enfermedad intestinal, artritis filarial, artritis gonorreica, artritis gotosa, artritis hemofílica, artritis hipertrófica, artritis juvenil crónica, artritis de Lyme, artritis neonatal de los potrillos, artritis nodular, artritis ocrónica, artritis psoriásica y artritis supurada.

8. El uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que tal trastorno autoinmune del sistema nervioso se selecciona entre el grupo que consiste en esclerosis múltiple, miastenia gravis, neuropatías autoinmunes tales como Guillain-Barre, y uveítis autoinmune; tal trastorno autoinmune de la sangre se selecciona entre el grupo que consiste en anemia hemolítica autoinmune, anemia perniciosa, y trombocitopenia autoinmune; tal trastorno autoinmune de los vasos sanguíneos se selecciona entre el grupo que consiste en arteritis temporal, síndrome antifosfolípido, vasculitis tales como granulomatosis de Wegener, y enfermedad de Behcet; tal trastorno autoinmune de la piel se selecciona entre el grupo que consiste en psoriasis, dermatitis herpetiforme, pénfigo vulgar, y vitiligo; tal trastorno autoinmune del sistema gastrointestinal se selecciona entre enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, cirrosis biliar primaria, y hepatitis autoinmune; tal trastorno autoinmune de las glándulas endocrinas se selecciona entre el grupo que consiste en diabetes mellitus de Tipo 1 o mediada por inmunidad, enfermedad de Grave, tiroiditis de Hashimoto, ovaritis y orquitis autoinmune, y trastorno autoinmune de la glándula adrenal; y tal trastorno autoinmune de múltiples órganos se selecciona entre el grupo que consiste en artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, polimiositis, dermatomiositis, espondiloartropatías tales como espondilitis anquilosante, y síndrome de Sjogren.

9. El uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que tal afección inflamatoria y/o autoinmune se selecciona entre el grupo que consiste en alergia, síndrome de intestino irritable, rechazo de tejido injertado, y rechazo hiperagudo de órganos trasplantados, esclerodermia, vasculitis (asociada con ANCA y otras vasculitis), síndrome de Goodpasture (y glomerulonefritis y hemorragia pulmonar asociadas), aterosclerosis, púrpura trombocitopénica idiopática crónica (ITP), enfermedad de Addison, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, y shock séptico.