

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 513 915**

51 Int. Cl.:

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/5513 (2006.01)

A61K 31/553 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.04.2010 E 10714295 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.07.2014 EP 2421854**

54 Título: **Inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton**

30 Prioridad:

24.04.2009 US 172288 P

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

27.10.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DEWDNEY, NOLAN JAMES;
HAWLEY, RONALD CHARLES;
KONDRU, RAMA K.;
LAI, YINGJIE y
LOU, YAN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 513 915 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

Inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton

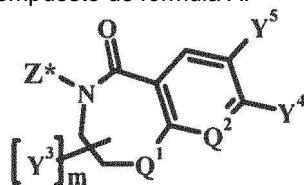
- 5 La presente invención se refiere a la utilización de nuevos derivados que inhiben la tirosina quinasa de Bruton (Btk) y que resultan útiles para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias causadas por la activación de células B aberrantes. Los nuevos derivados 5-fenil-1H-piridín-2-ona, 6-fenil-2H-piridazín-3-ona y 5-fenil-1H-pirazín-2-ona descritos en la presente memoria resultan útiles para el tratamiento de la artritis.
- 10 Las proteínas quinasas constituyen una de las familias más grandes de enzimas humanas y regulan muchos procesos de señalización diferentes mediante la adición de grupos fosfato a las proteínas (T. Hunter, Cell 50:823-829, 1987). Concretamente, las tirosina quinasas fosforilan proteínas en la fracción fenólica de los residuos tirosina. La familia de las tirosina quinasas incluye elementos que controlan el crecimiento, migración y diferenciación celulares. Se ha implicado la actividad de quinasa anormal en una diversidad de enfermedades humanas, incluyendo cánceres, y enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias. Debido a que las proteínas quinasas son uno de los reguladores clave de la señalización celular, proporcionan una diana para modular la función celular con inhibidores de quinasa moleculares pequeños y de esta manera constituyen buenas dianas de diseño farmacológico. Además del tratamiento de los procesos patológicos mediados por quinasa, los inhibidores selectivos y eficaces de la actividad de quinasa también resultan útiles para la investigación de procesos de señalización celular y la identificación de otras dianas celulares de interés terapéutico.
- 15 Existen pruebas sólidas de que las células B desempeñan un papel clave en la patogénesis de las enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias. Las terapias basadas en proteínas que reducen las células B, tales como el Rituxan, resultan eficaces contra enfermedades autoinflamatorias inducidas por autoanticuerpos, tales como la artritis reumatoide (Rastetter *et al.*, Annu. Rev. Med. 55:477, 2004). Por lo tanto, los inhibidores de las proteínas quinasas que desempeñan un papel en la activación de las células B deberían ser terapéuticos útiles para las patologías mediadas por células B, tales como la producción de autoanticuerpos.
- 20 La señalización a través de los receptores de las células B (RCB) controla un abanico de respuestas de las células B, incluyendo la proliferación y la diferenciación en células productoras de anticuerpos maduras. Los RCB son un punto de regulación clave para la actividad de las células B y la señalización aberrante puede provocar una proliferación desregulada de las células B y la formación de autoanticuerpos patogénicos que llevan a múltiples enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias. La tirosina quinasa de Bruton (Btk) es una quinasa no asociada a RCB que es proximal a la membrana y se encuentra inmediatamente después de las RCB. La falta de Btk se ha demostrado que bloquea la señalización de los RCB y, por lo tanto, la inhibición de Btk podría ser un enfoque terapéutico útil para bloquear los procesos patológicos mediados por las células B.
- 30 Btk es un elemento de la familia Tec de tirosina quinasas y se ha demostrado que es un regulador crucial del desarrollo temprano de las células B y la activación y supervivencia de las células B maduras (Khan *et al.*, Immunity 3:283, 1995; Ellmeier *et al.*, J. Exp. Med. 192:1611, 2000). La mutación de Btk en el ser humano conduce a la condición agammaglobulinemia ligada a X (XLA) (revisada en Rosen *et al.*, New Eng. J. Med. 333:431, 1995, y Lindvall *et al.*, J. Immunol. 203:200, 2005). Estos pacientes se encuentran inmunocomprometidos y muestran una maduración alterada de las células B, niveles reducidos de inmunoglobulinas y células B periféricas, respuestas inmunológicas independientes de las células T disminuidas, así como una movilización atenuada del calcio tras la estimulación de los RCB.
- 35 También se han obtenido pruebas de un papel para Btk en las enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias en modelos de ratón deficientes en Btk. En modelos murinos preclínicos de lupus eritematoso sistémico (LES), los ratones deficientes en Btk han mostrado una mejora en el avance de la enfermedad. Además, los ratones deficientes en Btk son resistentes a la artritis inducida con colágeno (Jansson y Holmdahl, Clin. Exp. Immunol. 94:459, 1993). Se ha demostrado eficacia dependiente de la dosis de un inhibidor selectivo de Btk en un modelo de artritis de ratón (Z. Pan *et al.*, Chem. Med. Chem. 2:58-61, 2007).
- 40 La Btk también es expresada por otras células aparte de las células B, que podrían participar en procesos de enfermedad. Por ejemplo, la Btk es expresada por mastocitos y los mastocitos derivados de médula ósea deficientes en Btk demuestran un degranulado inducido por antígenos alterado (Iwaki *et al.*, J. Biol. Chem. 280:40261, 2005). Lo anterior demuestra que Btk podría resultar útil para tratar respuestas patológicas de los mastocitos, tales como la alergia y el asma. Además, los monocitos de pacientes de XLA, en los que la actividad de Btk se encuentra ausente, muestran una producción de TNF-alfa reducida tras la estimulación (Horwood *et al.*, J. Exp. Med. 197:1603, 2003).
- 45 Por lo tanto, la inflamación mediada por TNF-alfa podría estar modulada por inhibidores moleculares de Btk de pequeño tamaño. Además, se ha informado de que Btk desempeña un papel en la apoptosis (Islam y Smith, Immunol. Rev. 178:49, 2000) y, de esta manera, los inhibidores de Btk podrían resultar útiles en el tratamiento de determinados linfomas y leucemias de las células B (Feldhahn *et al.*, J. Exp. Med. 201:1837, 2005).

El documento n° WO2006/099075 da a conocer amidas sustituidas y sales, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, profármacos y mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables para el tratamiento de determinadas enfermedades sensibles a la inhibición de la actividad de Btk y/o la actividad de las células B.

- 5 El documento n° WO2006/021544 da a conocer 2,4-di(aminofenil)pirimidinas como inhibidores de PLK utilizados para el tratamiento de enfermedades caracterizadas por una proliferación celular excesiva o anómala.

Mahajan *et al.*, Journal of Biological Chemistry 274:9587-99, 1999, da a conocer inhibidores de la tirosina quinasa BTK (tirosina quinasa de Bruton) anti-apoptótica como agentes antileucémicos con propiedades estimuladores de la apoptosis y quimiosensibilizadoras.

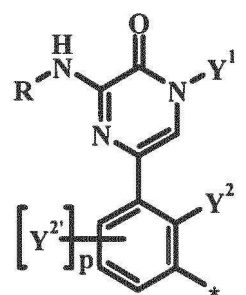
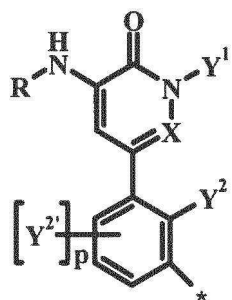
La presente solicitud proporciona un compuesto de fórmula A:



(A)

en la que:

- 15 Z* se selecciona de entre el grupo que consiste de:



y en el que:

- 20 Q¹ es NH o O,
Q² es N o C(Y⁶),
R es H, -R¹, R¹-R²-R³, -R¹-R³, o -R²-R³;

- 25 R¹ es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, y se sustituye opcionalmente con uno o más de entre alquilo C₁₋₆, hidroxil, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo, nitro, amino, amido, ciano, oxo, o haloalquilo C₁₋₆, R² es -C(=O), -C(=O)O, -C(=O)NR², -NHC(=O)O, -C(=NH)NR², o -S(=O)₂,

R² es H o alquilo C₁₋₆,

- 30 R³ es H o R⁴; R⁴ es alquilo C₁₋₆, amino, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, alquilheterocicloalquilo, o heterocicloalquilalquilo, y se sustituye opcionalmente con uno o más de entre alquilo C₁₋₆, hidroxil, alcoxi C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonamido C₁₋₆, carbamato, carboxil, éster, amido, acilo, halo, nitro, amino, ciano, oxo o haloalquilo C₁₋₆,

- 35 X es CH o N;
Y¹ es H, alquilo C₁₋₆, o haloalquilo C₁₋₆,
Y² es Y^{2a} o Y^{2b},

- 40 Y^{2a} es H o halógeno,
Y^{2b} es alcoxi C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆, sustituido opcionalmente con uno o más Y^{2b'},

Y^{2b'} es hidroxil o halógeno,

- 45 cada Y² es independientemente Y^{2a} o Y^{2b},

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

5 p es 0, 1 ó 2,
 Y^3 es Y^{3a} o Y^{3b} ,

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

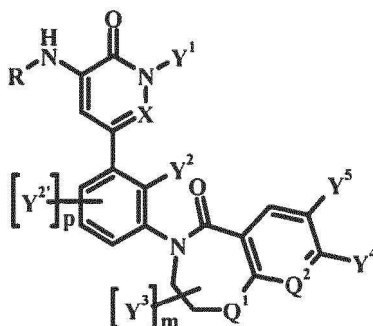
m es 0 ó 1; Y^4 es Y^{4a} , Y^{4b} , Y^{4c} o Y^{4d} ,
 Y^{4a} es hidroxilo o halógeno,

15 Y^{4b} es alcoxi C_{1-6} o alquilo C_{1-6} , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de haloalquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, amino, ciano y alcoxi C_{1-6} , Y^{4c} es cicloalquilo C_{3-6} , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, amino, ciano y alcoxi C_{1-6} , Y^{4d} es amino, sustituido opcionalmente con uno o más de entre alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o hidroxialquilo C_{1-6} ,

20 Y^5 es halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} , y

Y^6 es H, hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , tioalquilo C_{1-6} , amino o hidroxialquilo C_{1-6} ,
 25 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La presente solicitud proporciona un compuesto de fórmula I:



I

30 en la que:

Q^1 es NH o O; Q^2 es N o C(Y^6),
 R es H, $-R^1$, $-R^1-R^2-R^3$, $-R^1-R^3$ o $-R^2-R^3$,

35 R^1 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, y se sustituye opcionalmente con uno o más de entre alquilo C_{1-6} , hidroxilo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo, nitro, amino, amido, ciano, oxo o haloalquilo C_{1-6} , R^2 es $-C(=O)$, $-C(=O)O$, $-C(=O)NR^{2'}$, $-NHC(=O)O$, $-C(=NH)NR^{2'}$ o $-S(=O)_2$,

40 $R^{2'}$ es H o alquilo C_{1-6} ,

R^3 es H o R^4 ,

45 R^4 es alquilo C_{1-6} , amino, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, alquilheterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo, y se sustituye opcionalmente con uno o más de entre alquilo C_{1-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , hidroxialcoxi C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfonamido C_{1-6} , carbamato, carboxilo, éster, amido, acilo, halo, nitro, amino, ciano, oxo o haloalquilo C_{1-6} ,

50 X es CH o N;
 Y^1 es H, alquilo C_{1-6} , o haloalquilo C_{1-6} ,
 Y^2 es Y^{2a} o Y^{2b} ,

ES 2 513 915 T3

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

$Y^{2b'}$ es hidroxilo o halógeno,

5 cada Y^2 es independientemente Y^{2a} o Y^{2b} ,

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

10 $Y^{2b'}$ es hidroxilo o halógeno,

p es 0, 1 ó 2,
 Y^3 es Y^{3a} o Y^{3b} ,

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

20 m es 0 ó 1,
 Y^4 es Y^{4a} , Y^{4b} , Y^{4c} o Y^{4d} ,

25 Y^{4a} es hidroxilo o halógeno,
 Y^{4b} es alcoxi C_{1-6} o alquilo C_{1-6} , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de haloalquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, amino, ciano y alcoxi C_{1-6} ,
 Y^{4c} es cicloalquilo C_{3-6} , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, amino, ciano y alcoxi C_{1-6} ,
 Y^{4d} es amino, sustituido opcionalmente con uno o más de entre alquilo C_{1-6} , alcoxialquilo C_{1-6} o hidroxialquilo C_{1-6} ,

30 Y^5 es halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} , y

35 Y^6 es H, hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , tioalquilo C_{1-6} , amino o hidroxialquilo C_{1-6} ,
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una variación del compuesto de fórmula I, Y^1 es metilo.

40 En una variación del compuesto de fórmula I, m es 0.

En una variación del compuesto de fórmula I, Y^1 es metilo y m es 0.

En una variación del compuesto de fórmula I, p es 0.

45 En una variación del compuesto de fórmula I, Y^1 es metilo y p es 0.

En una variación del compuesto de fórmula I, m es 0 y p es 0.

50 En una variación del compuesto de fórmula I, Y^1 es metilo, m es 0 y p es 0.

En una variación del compuesto de fórmula I, Y^2 es hidroximetilo.

En una variación del compuesto de fórmula I, Y^2 es hidroximetilo, Y^1 es metilo, m es 0 y p es 0.

55 En una variación del compuesto de fórmula I, Y^4 es *tert*-butilo, dimetilamina o ciclopropilo.

En una variación del compuesto de fórmula I, Y^2 es hidroximetilo e Y^4 es *tert*-butilo, dimetilamina o ciclopropilo.

60 En una variación del compuesto de fórmula I, Y^4 es *tert*-butilo, dimetilamina o ciclopropilo, Y^1 es metilo, m es 0 y p es 0.

En una variación del compuesto de fórmula I, Y^2 es hidroximetilo, Y^4 es *tert*-butilo, dimetilamina o ciclopropilo, Y^1 es metilo, m es 0 y p es 0.

65 En una variación del compuesto de fórmula I, Y^2 es hidroximetilo, Y^4 es *tert*-butilo, dimetilamina o ciclopropilo, Y^1 es metilo, m es 0, p es 0, 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,

ES 2 513 915 T3

- 5 En una variación del compuesto de fórmula I, Y² es hidroximetilo, Y⁴ es *terc*-butilo, dimetilamina o ciclopropilo, Y¹ es metilo, m es 0, p es 0, R es -R¹-R²-R³, R¹ es fenilo o piridilo, R² es -C(=O), R³ es R⁴, R⁴ es morfolina o piperazina, sustituida opcionalmente con uno o más alquilos C₁₋₆, X es CH y Q¹ es O.
- 10 En una variación del compuesto de fórmula I, Y² es hidroximetilo, Y⁴ es *terc*-butilo, dimetilamina o ciclopropilo, Y¹ es metilo, m es 0, p es 0, R es -R¹-R²-R³, R¹ es fenilo o piridilo, R² es -C(=O), R³ es R⁴, R⁴ es morfolina o piperazina, sustituida opcionalmente con uno o más alquilos C₁₋₆, Y⁵ es flúor y X es N.
- 15 En una variación del compuesto de fórmula I, Y² es hidroximetilo, Y⁴ es *terc*-butilo, dimetilamina o ciclopropilo, Y¹ es metilo, m es 0, p es 0, R es -R¹-R²-R³, R¹ es fenilo o piridilo, R² es -C(=O), R³ es R⁴, R⁴ es morfolina o piperazina, sustituida opcionalmente con uno o más alquilos C₁₋₆, Y⁵ es flúor, X es N y Q¹ es O.
- 20 En una variación del compuesto de fórmula I, Y² es hidroximetilo, Y⁴ es *terc*-butilo, dimetilamina o ciclopropilo, Y¹ es metilo, m es 0, p es 0, R es -R¹-R²-R³, R¹ es fenilo o piridilo, R² es -C(=O), R³ es R⁴, R⁴ es morfolina o piperazina, sustituida opcionalmente con uno o más alquilos C₁₋₆ y X es N.
- 25 En una variación del compuesto de fórmula I, Y² es hidroximetilo, Y⁴ es *terc*-butilo, dimetilamina o ciclopropilo, Y¹ es metilo, m es 0, p es 0, R es -R¹-R²-R³, R¹ es fenilo o piridilo, R² es -C(=O), R³ es R⁴, R⁴ es morfolina o piperazina, sustituida opcionalmente con uno o más alquilos C₁₋₆, X es N y Q¹ es NH.
- 30 En una variación del compuesto de fórmula I, Y² es hidroximetilo, Y⁴ es *terc*-butilo, dimetilamina o ciclopropilo, Y¹ es metilo, m es 0 y p es 0.
- 35 En una variación del compuesto de fórmula I, X es CH, Y² es hidroximetilo, Y⁴ es *terc*-butilo, dimetilamina o ciclopropilo, Y¹ es metilo, m es 0 y p es 0, e Y⁵ es flúor.
- 40 En una variación del compuesto de fórmula I, Q¹ es NH.
- 45 En una variación del compuesto de fórmula I, Q¹ es NH, X es CH, Y² es hidroximetilo, Y⁴ es *terc*-butilo, dimetilamina o ciclopropilo, Y¹ es metilo, m es 0 y p es 0.
- 50 En una variación del compuesto de fórmula I, Q¹ es O.
- 55 En una variación del compuesto de fórmula I, Q¹ es O, X es CH, Y² es hidroximetilo, Y⁴ es *terc*-butilo, dimetilamina o ciclopropilo, Y¹ es metilo, m es 0 y p es 0.
- 60 En una variación del compuesto de fórmula I, Q¹ es O, X es CH, Y² es hidroximetilo, Y⁴ es *terc*-butilo, dimetilamina o ciclopropilo, Y¹ es metilo, m es 0 y p es 0, e Y⁵ es flúor.
- 65 En una variación del compuesto de fórmula I, X es N.
- 70 En una variación del compuesto de fórmula I, X es N, Y² es ciclopropilo, Y¹ es metilo, m es 0 y p es 0.
- 75 En una variación del compuesto de fórmula I, X es N, Y² es ciclopropilo, Y¹ es metilo, m es 0 y p es 0, e Y⁵ es flúor.
- 80 En una variación del compuesto de fórmula I, Q¹ es NH.
- 85 En una variación del compuesto de fórmula I, Q¹ es NH, X es N, Y² es hidroximetilo, Y⁴ es *terc*-butilo, dimetilamina o ciclopropilo, Y¹ es metilo, m es 0 y p es 0.
- 90 En una variación del compuesto de fórmula I, Q¹ es NH, X es N, Y² es hidroximetilo, Y⁴ es *terc*-butilo, dimetilamina o ciclopropilo, Y¹ es metilo, m es 0 y p es 0, e Y⁵ es flúor.

En una variación del compuesto de fórmula I, Q¹ es O.

En una variación del compuesto de fórmula I, Q¹ es O, Q² es CH, X es N, Y² es hidroximetilo, Y⁴ es *tert*-butilo, dimetilamina o ciclopropilo, Y¹ es metilo, m es 0 y p es 0.

En una variación del compuesto de fórmula I, Q¹ es O, Q² es CH, X es N, Y² es hidroximetilo, Y⁴ es *tert*-butilo, dimetilamina o ciclopropilo, Y¹ es metilo, m es 0 y p es 0, e Y⁵ es flúor.

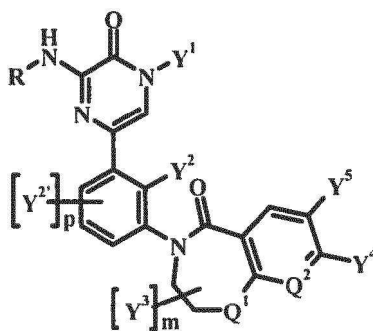
En una variación del compuesto de fórmula I, R³ es R⁴ y R⁴ es piperazina.

En una variación del compuesto de fórmula I, R³ es R⁴ y R⁴ es piperazina, sustituida opcionalmente con uno o más alquilos C₁₋₆.

En una variación del compuesto de fórmula I, R es -R¹-R³, R¹ es piridilo, R³ es R⁴ y R⁴ es piperazina.

En una variación del compuesto de fórmula I, R es -R¹-R³, R¹ es piridilo, R³ es R⁴ y R⁴ es piperazina, sustituida opcionalmente con uno o más alquilos C₁₋₆.

La presente solicitud proporciona un compuesto de fórmula II:



II

en la que:

Q¹ es NH o O,
Q² es N o C(Y⁶),
R es H, -R¹, R¹-R²-R³, -R¹-R³, o -R²-R³;

R¹ es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, y se sustituye opcionalmente con uno o más de entre alquilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo, nitro, amino, amido, ciano, oxo, o haloalquilo C₁₋₆, R² es -C(=O), -C(=O)O, -C(=O)NR^{2'}, -NHC(=O)O, -C(=NH)NR^{2'}, o -S(=O)₂,

R^{2'} es H o alquilo C₁₋₆,

R³ es H o R⁴,

R⁴ es alquilo C₁₋₆, amino, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, alquilheterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo, y se sustituye opcionalmente con uno o más de entre alquilo C₁₋₆, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonamido C₁₋₆, carbamato, carboxi, éster, amido, acilo, halo, nitro, amino, ciano, oxo o haloalquilo C₁₋₆,

Y¹ es H, alquilo C₁₋₆, o haloalquilo C₁₋₆,
Y² es Y^{2a} o Y^{2b},

Y^{2a} es H o halógeno,
Y^{2b} es alcoxi C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆, sustituido opcionalmente con uno o más Y^{2b'},

Y^{2b'} es hidroxilo o halógeno,

cada Y^{2'} es independientemente Y^{2a} o Y^{2b},

Y^{2a} es halógeno o hidroxilo,
Y^{2b} es alcoxi C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆, sustituido opcionalmente con uno o más Y^{2b'},

- $Y^{2b'}$ es hidroxilo o halógeno,
- 5 p es 0, 1 ó 2; Y^3 es Y^{3a} o Y^{3b} ,
- Y^{3a} es halógeno o hidroxilo,
 Y^{3b} es alcoxi C_{1-6} o alquilo C_{1-6} , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , amino y halógeno,
- 10 m es 0 ó 1,
 Y^4 es Y^{4a} , Y^{4b} , Y^{4c} o Y^{4d} ,
- Y^{4a} es hidroxilo o halógeno,
 Y^{4b} es alcoxi C_{1-6} o alquilo C_{1-6} , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de haloalquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, amino, ciano y alcoxi C_{1-6} ,
 Y^{4c} es cicloalquilo C_{3-6} , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, amino, ciano y alcoxi C_{1-6} , Y^{4d} es amino, sustituido opcionalmente con uno o más de entre alquilo C_{1-6} , alcóxialquilo C_{1-6} o hidroxialquilo C_{1-6} ,
- 15 Y^5 es halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} , y
- Y^6 es H, hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , tioalquilo C_{1-6} , amino o hidroxialquilo C_{1-6} ,
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 25 En una variación del compuesto de fórmula II, Y^1 es metilo.
- En una variación del compuesto de fórmula II, m es 0.
- 30 En una variación del compuesto de fórmula II, Y^1 es metilo y m es 0.
- En una variación del compuesto de fórmula II, p es 0.
- 35 En una variación del compuesto de fórmula II, Y^1 es metilo y p es 0.
- En una variación del compuesto de fórmula II, m es 0, Y^1 es metilo y p es 0.
- En una variación del compuesto de fórmula II, Y^2 es hidroximetilo.
- 40 En una variación del compuesto de fórmula II, Y^2 es hidroximetilo, m es 0, Y^1 es metilo y p es 0.
- En una variación del compuesto de fórmula II, Y^4 es *tert*-butilo, dimetilamina o ciclopropilo.
- 45 En una variación del compuesto de fórmula II, Y^2 es hidroximetilo e Y^4 es *tert*-butilo, dimetilamina o ciclopropilo.
- En una variación del compuesto de fórmula II, m es 0, Y^1 es metilo y p es 0, Y^2 es hidroximetilo e Y^4 es *tert*-butilo, dimetilamina o ciclopropilo.
- 50 En una variación del compuesto de 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, sustituida opcionalmente con uno o más alquilos C_{1-6} .
- En una variación del compuesto de fórmula II, m es 0, Y^1 es metilo y p es 0, Y^2 es hidroximetilo e Y^4 es *tert*-butilo, dimetilamina o ciclopropilo, 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, sustituida opcionalmente con uno o más alquilos C_{1-6} .
- 55 En una variación del compuesto de fórmula II, m es 0, Y^1 es metilo y p es 0, Y^2 es hidroximetilo e Y^4 es *tert*-butilo, dimetilamina o ciclopropilo, 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, sustituida opcionalmente con uno o más alquilos C_{1-6} , e Y^5 es flúor.
- 60 En una variación del compuesto de fórmula II, m es 0, Y^1 es metilo y p es 0, Y^2 es hidroximetilo e Y^4 es *tert*-butilo, dimetilamina o ciclopropilo, 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, sustituida opcionalmente con uno o más alquilos C_{1-6} , y Q^1 es NH.
- 65 En una variación del compuesto de fórmula II, m es 0, Y^1 es metilo y p es 0, Y^2 es hidroximetilo e Y^4 es *tert*-butilo, dimetilamina o ciclopropilo, 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, sustituida opcionalmente con uno o más alquilos C_{1-6} , y Q^1 es O.

- En una variación del compuesto de fórmula II, m es 0, Y¹ es metilo y p es 0, Y² es hidroximetilo e Y⁴ es *terc*-butilo, dimetilamina o ciclopropilo.
- 5 En una variación del compuesto de fórmula II, Y⁵ es flúor.
- En una variación del compuesto de fórmula II, m es 0, Y¹ es metilo y p es 0, Y² es hidroximetilo, Y⁴ es *terc*-butilo, dimetilamina o ciclopropilo, e Y⁵ es flúor.
- 10 En una variación del compuesto de fórmula II, m es 0, Y¹ es metilo y p es 0, Y² es hidroximetilo e Y⁴ es *terc*-butilo, dimetilamina o ciclopropilo.
- En una variación del compuesto de fórmula II, m es 0, Y¹ es metilo y p es 0, Y² es hidroximetilo, Y⁴ es *terc*-butilo, dimetilamina o ciclopropilo, e Y⁵ es flúor.
- 15 En una variación del compuesto de fórmula II, Q¹ es NH.
- En una variación del compuesto de fórmula II, Q¹ es NH, m es 0, Y¹ es metilo y p es 0, Y² es hidroximetilo e Y⁴ es *terc*-butilo, dimetilamina o ciclopropilo.
- 20 En una variación del compuesto de fórmula II, Q¹ es NH, m es 0, Y¹ es metilo y p es 0, Y² es hidroximetilo, Y⁴ es *terc*-butilo, dimetilamina o ciclopropilo, e Y⁵ es flúor.
- En una variación del compuesto de fórmula II, Q¹ es O.
- 25 En una variación del compuesto de fórmula II, Q¹ es O, m es 0, Y¹ es metilo y p es 0, Y² es hidroximetilo e Y⁴ es *terc*-butilo, dimetilamina o ciclopropilo.
- En una variación del compuesto de fórmula II, Q¹ es O, m es 0, Y¹ es metilo y p es 0, Y² es hidroximetilo, Y⁴ es *terc*-butilo, dimetilamina o ciclopropilo, e Y⁵ es flúor.
- 30 En una variación del compuesto de fórmula II, n es 0, m es 0, Y¹ es metilo y p es 0, Y² es hidroximetilo e Y⁴ es *terc*-butilo, dimetilamina o ciclopropilo.
- 35 En una variación del compuesto de fórmula II, m es 0, Y¹ es metilo y p es 0, Y² es hidroximetilo, Y⁴ es *terc*-butilo, dimetilamina o ciclopropilo, e Y⁵ es flúor.
- En una variación del compuesto de fórmula II, Q¹ es NH, m es 0, Y¹ es metilo y p es 0, Y² es hidroximetilo e Y⁴ es *terc*-butilo, dimetilamina o ciclopropilo.
- 40 En una variación del compuesto de fórmula II, Q¹ es NH, m es 0, Y¹ es metilo y p es 0, Y² es hidroximetilo, Y⁴ es *terc*-butilo, dimetilamina o ciclopropilo, e Y⁵ es flúor.
- En una variación del compuesto de fórmula II, Q¹ es O, m es 0, Y¹ es metilo y p es 0, Y² es hidroximetilo e Y⁴ es *terc*-butilo, dimetilamina o ciclopropilo.
- 45 En una variación del compuesto de fórmula II, Q¹ es O, m es 0, Y¹ es metilo y p es 0, Y² es hidroximetilo, Y⁴ es *terc*-butilo, dimetilamina o ciclopropilo, e Y⁵ es flúor.
- 50 En una variación del compuesto de fórmula II, m es 0, Y¹ es metilo y p es 0, Y² es hidroximetilo e Y⁴ es *terc*-butilo, dimetilamina o ciclopropilo, R es -R¹-R²-R³, R¹ es fenilo o piridilo, R² es -C(=O), R³ es R⁴, y R⁴ es morfolina o piperazina, sustituida opcionalmente con uno o más alquilos C₁₋₆, Y⁵ es flúor y Q¹ es NH.
- En una variación del compuesto de fórmula II, m es 0, Y¹ es metilo y p es 0, Y² es hidroximetilo e Y⁴ es *terc*-butilo, dimetilamina o ciclopropilo, R es -R¹-R²-R³, R¹ es fenilo o piridilo, R² es -C(=O), R³ es R⁴, y R⁴ es morfolina o piperazina, sustituida opcionalmente con uno o más alquilos C₁₋₆, Y⁵ es flúor y Q¹ es O.
- 55 En una variación del compuesto de fórmula II, R³ es R⁴ y R⁴ es piperazina.
- 60 En una variación del compuesto de fórmula II, R³ es R⁴ y R⁴ es piperazina, sustituida opcionalmente con uno o más alquilos C₁₋₆.
- En una variación del compuesto de fórmula II, R es -R¹-R³, R¹ es piridilo, R³ es R⁴ y R⁴ es piperazina.
- 65 En una variación del compuesto de fórmula II, R es -R¹-R³, R¹ es piridilo, R³ es R⁴ y R⁴ es piperazina, sustituida opcionalmente con uno o más alquilos C₁₋₆.

La presente solicitud proporciona un compuesto seleccionado de entre el grupo que consiste de:

- 5 8-*terc*-butil-4-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolín-4-carbonil)-piridín-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*f*][1,4]oxazepín-5-ona,
 8-*terc*-butil-4-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazín-1-il)-piridín-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*f*][1,4]oxazepín-5-ona,
 8-*terc*-butil-4-(3-{5-[5-(4-etil-piperazín-1-il)-piridín-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-3-il]-2-hidroximetil-fenil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*f*][1,4]oxazepín-5-ona,
 10 8-*terc*-butil-7-cloro-4-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolín-4-carbonil)-piridín-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*f*][1,4]oxazepín-5-ona,
 B-*terc*-butil-7-cloro-4-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazín-1-il)-piridín-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*f*][1,4]oxazepín-5-ona,
 8-*terc*-butil-7-fluoro-4-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolín-4-carbonil)-piridín-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*f*][1,4]oxazepín-5-ona,
 15 8-ciclopropil-4-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolín-4-carbonil)-piridín-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-3-il}-fenil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[*e*][1,4]diazepín-5-ona,
 8-ciclopropil-4-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-(5-morfolín-4-il-piridín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-3-il}-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[*e*][1,4]diazepín-5-ona,
 20 8-*terc*-butil-4-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolín-4-carbonil)-piridín-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-3-il}-fenil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[*e*][1,4]diazepín-5-ona, y
 8-*terc*-butil-4-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazín-1-il)-piridín-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-3-il}-fenil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[*e*][1,4]diazepín-5-ona.

25 La solicitud proporciona un método para tratar una condición inflamatoria y/o autoinmunitaria que comprende administrar en un paciente que lo requiere una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto inhibidor de Btk de cualquiera de las fórmulas anteriormente indicadas o variaciones de las mismas.

30 La solicitud proporciona un método para tratar una artritis, que comprende administrar en un paciente que lo requiere una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto inhibidor de Btk de cualquiera de las fórmulas anteriormente indicadas o variaciones de las mismas. La solicitud proporciona además un método para tratar la artritis, en el que la artritis es la artritis reumatoide.

35 La solicitud proporciona un método para inhibir la proliferación de las células B, que comprende administrar en un paciente que lo requiere una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto inhibidor de Btk de cualquiera de las fórmulas anteriormente indicadas o variaciones de las mismas.

40 La solicitud proporciona un método para inhibir la actividad de Btk, que comprende administrar el compuesto inhibidor de Btk de cualquiera de las fórmulas anteriormente indicadas o variaciones de las mismas, en el que el compuesto inhibidor de Btk muestra una IC₅₀ de 50 micromolar o inferior en un ensayo bioquímico *in vitro* de actividad de Btk.

En una variación del método anteriormente indicado, el compuesto inhibidor de Btk muestra una IC₅₀ de 100 nanomolar o inferior en un ensayo bioquímico *in vitro* de la actividad de Btk.

45 En una variación del método anteriormente indicado, el compuesto muestra una IC₅₀ de 10 nanomolar o inferior en un ensayo bioquímico *in vitro* de la actividad de Btk.

50 La solicitud proporciona un método para tratar una condición inflamatoria, que comprende coadministrar en un paciente que lo requiere una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto antiinflamatorio en combinación con el compuesto inhibidor de Btk de cualquiera de las fórmulas anteriormente indicadas o variaciones de las mismas.

55 La solicitud proporciona un método para tratar la artritis, que comprende coadministrar en un paciente que lo requiere una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto antiinflamatorio en combinación con el compuesto inhibidor de Btk de cualquiera de las fórmulas anteriormente indicadas o variaciones de las mismas. La solicitud proporciona además un método para tratar la artritis, en el que la artritis es la artritis reumatoide.

60 La solicitud proporciona un método para tratar un linfoma o células de leucemia BCR-ABL1⁺ mediante la administración en un paciente que lo requiere de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto inhibidor de Btk de cualquiera de las fórmulas anteriormente indicadas o variaciones de las mismas.

La solicitud proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto inhibidor de Btk de cualquiera de las fórmulas anteriormente indicadas o variaciones de las mismas, mezclado con por lo menos un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

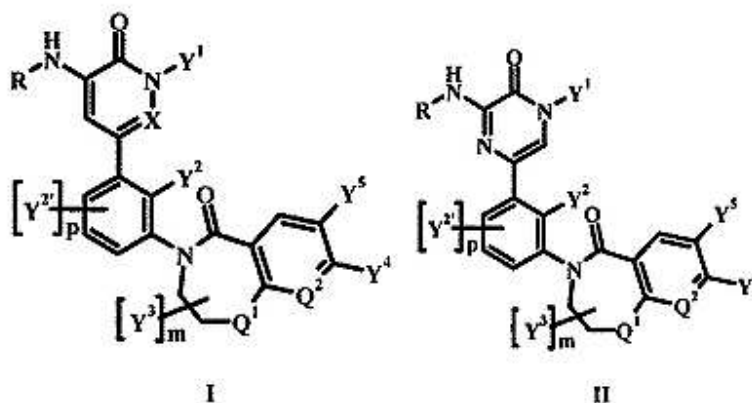
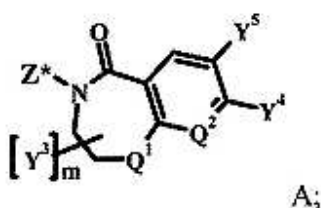
La solicitud proporciona un método para tratar el asma, que comprende administrar en un paciente que lo requiere una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto inhibidor de Btk de cualquiera de las fórmulas anteriormente indicadas.

5 La solicitud proporciona un método para tratar el lupus, que comprende administrar en un paciente que lo requiere una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto inhibidor de Btk de cualquiera de las fórmulas anteriormente indicadas.

10 La presente solicitud proporciona compuestos de fórmula genérica A o de fórmulas genéricas I-II, en el que las variables Z^* o Q^1 , Q^2 , R, X, Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , m y p son tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria.

15 En una realización de la presente invención se proporciona un compuesto según la fórmula genérica I que comprende los compuestos inhibidores de Btk ejemplificados de fórmulas I-1 a I-10.

La presente solicitud da a conocer derivados 5-fenil-1H-piridín-2-ona, 6-fenil-2H-piridazín-3-ona y 5-fenil-1H-pirazín-2-ona según la fórmula genérica A o las fórmulas genéricas I-II:



20 en las que las variables Z^* o Q^1 , Q^2 , R, X, Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 , m y p se definen tal como se indica en la presente memoria, que inhiben la Btk.

25 La expresión "tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria" se refiere a la definición más amplia de cada grupo según se proporciona en la descripción o en la reivindicación más amplia. En todos los demás aspectos, incluidas las variaciones y realizaciones, los sustituyentes que pueden encontrarse presentes en cada realización y que no se definen explícitamente conservan la definición más amplia proporcionada en la descripción.

30 Los compuestos de fórmula genérica A o fórmulas genéricas I-II inhiben la tirosina quinasa de Bruton (Btk). La activación de la Btk por quinasas anteriores resulta en la activación de la fosfolipasa-Cy que, a su vez, estimula la liberación de mediadores proinflamatorios. Los compuestos de fórmula genérica A o fórmulas genéricas I-II, que incorporan cadenas laterales, o derivados de las mismas, de 1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepín-5-ona, 3,4-dihidro-2H-benzo[f][1,4]oxazepín-5-ona, 1,2,3,4-tetrahidro-pirido[2,3-e][1,4]diazepín-5-ona, ó 7,8-dihidro-6H-9-oxa-1,6-diaza-benzocicloheptén-5-ona en los sistemas de anillos 5-fenil-1H-piridín-2-ona, 6-fenil-2H-piridazín-3-ona y 5-fenil-1H-pirazín-2-ona, muestran una actividad inhibidora inesperadamente incrementada en comparación con análogos que presentan otras cadenas laterales. Los compuestos de fórmula A o fórmulas I-II resultan útiles en el tratamiento de la artritis y otras enfermedades antiinflamatorias y autoinmunitarias. Los compuestos según la fórmula A o las fórmulas I-II, de acuerdo con lo anterior, resultan útiles para el tratamiento de la artritis. Los compuestos de fórmula A o fórmulas I-II resultan útiles para inhibir la Btk en las células y para modular el desarrollo de las células B. La presente invención comprende además composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de fórmula A o fórmulas I-II mezclados con portadores, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

El término "un" o "una" referido a una entidad tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a uno o más de dicha entidad; por ejemplo, un compuesto se refiere a uno o más compuestos o a por lo menos un compuesto. De esta manera, los términos "un" (o "una"), "uno o más" y "por lo menos uno" pueden utilizarse intercambiamente en la presente memoria.

La expresión "tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria" se refiere a la definición más amplia de cada grupo según se proporciona en la descripción o en la reivindicación más amplia. En todas las demás realizaciones proporcionadas posteriormente, los sustituyentes que pueden encontrarse presentes en cada realización y que no se definen explícitamente conservan la definición más amplia proporcionada en la descripción.

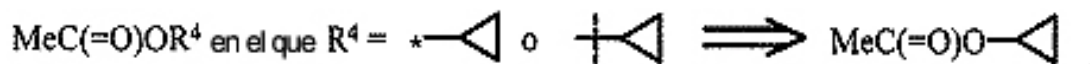
Tal como se utiliza en la presente memoria, en una expresión de transición o en el cuerpo de una reivindicación, las expresiones "que comprende" y "comprendiendo" debe interpretarse que presentan un significado abierto. Es decir, las expresiones debe interpretarse que son sinónimas de las expresiones "que presenta por lo menos" o "que incluye por lo menos". Al utilizarlo en el contexto de un procedimiento, la expresión "que comprende" se refiere a que el procedimiento incluye por lo menos las etapas indicadas, aunque puede incluir etapas adicionales. Al utilizarlo en el contexto de un compuesto o composición, la expresión "que comprende" se refiere a que el compuesto o composición incluye por lo menos los elementos o componentes indicados, aunque puede incluir también elementos o componentes adicionales.

Tal como se utiliza en la presente memoria, a menos que se indique concretamente lo contrario, el término "o" se utiliza en el sentido "inclusivo" de "y/o" y no en el sentido exclusivo de "uno de entre/o".

El término "independientemente" se utiliza en la presente memoria para indicar que una variable se aplica en un caso cualquiera con independencia de la presencia o ausencia de una variable que presenta la misma definición o una definición diferente dentro del mismo compuesto. De esta manera, en un compuesto en el que R" aparece dos veces y se define como "independientemente carbono o nitrógeno", ambos R" pueden ser carbonos, ambos R" pueden ser nitrógenos o un R" puede ser carbono y el otro, nitrógeno.

En el caso de que se encuentre presente cualquier variable más de una vez en cualquier fracción o fórmula que ilustra y describe compuestos utilizados 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 en el caso de que dichos compuestos resulten en compuestos estables.

Los símbolos "*" al final de un enlace o "-----" dibujado a través de un enlace se refieren al punto de unión de un grupo funcional u otra fracción química al resto de la molécula de la que forma parte. De esta manera, por ejemplo:



Un enlace dibujado en un sistema de anillos (y no conectado en un vértice determinado) indica que el enlace puede unirse a cualquiera de entre los átomos anulares adecuados.

El término "opcional" u "opcionalmente" se refiere a que el suceso o circunstancia descrito posteriormente puede producirse, aunque no necesariamente, y a que la descripción incluye casos en los que se produce el suceso o circunstancia y casos en los que no se produce. Por ejemplo, "opcionalmente sustituido" se refiere a que la fracción opcionalmente sustituida puede incorporar un hidrógeno o un sustituyente.

La expresión "enlace opcional" se refiere a que el enlace puede encontrarse presente o no, y a que la descripción incluye enlaces sencillos, dobles o triples. En el caso de que se haga referencia a un sustituyente como "enlace" o "ausente", los átomos unidos a los sustituyentes en este caso se encuentran directamente conectados.

El término "aproximadamente" se utiliza en la presente memoria para referirse a aproximadamente, en la región de, a *grosso modo* o prácticamente. En el caso de que se utilice el término "aproximadamente" conjuntamente con un intervalo numérico, modifica dicho intervalo extendiendo los límites superior e inferior a los valores numéricos indicados. En general, el término "aproximadamente" se utiliza en la presente memoria para modificar un valor numérico superior e inferior al valor indicado en una varianza de 20%.

Determinados compuestos de fórmula A o fórmulas I-II pueden mostrar tautomerismo. Los compuestos tautoméricos pueden existir en forma de dos o más especies interconvertibles. Los tautómeros prototrópicos resultan de la migración de un átomo de hidrógeno covalentemente unido, entre dos átomos. Los tautómeros generalmente existen en el equilibrio y los intentos de aislar tautómeros individuales habitualmente producen una mezcla cuyas propiedades químicas y físicas son consistentes con una mezcla de compuestos. La posición del equilibrio depende de características químicas en el interior de la molécula. Por ejemplo, en muchos aldehídos y cetonas alifáticos, tales como acetaldehído, la forma ceto es la predominante; en los fenoles, predomina la forma enol. Entre los tautómeros prototrópicos comunes se incluyen los tautómeros ceto/enol (-C(=O)-CH-: -C(-OH)=CH-), amida/ácido imídico (-C(=O)-NH-: -C(-OH)=N-) y amidina (-C(=NR)-NH-: -C(-NHR)=N-). Los últimos dos son particularmente comunes en

anillos heteroarilo y heterocíclico y la presente invención comprende todas las formas tautoméricas de los compuestos.

5 Los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria presentan los mismos significados entendidos comúnmente por el experto en la materia a la que se refiere la presente invención, a menos que se indique lo contrario. En la presente memoria se hace referencia a diversas metodologías y materiales conocidos por el experto en la materia. Entre las obras de referencia estándares que proporcionan los principios generales de la farmacología se incluyen Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10^a ed., McGraw Hill Companies Inc., New York, 2001. Pueden utilizarse cualesquiera materiales y/o métodos adecuados conocidos por el experto en la materia para llevar a cabo la presente invención. Sin embargo, se describen los materiales y métodos preferentes. 10 Los materiales, reactivos y similares a los que se hace referencia en la descripción y ejemplos siguientes pueden obtenerse de fuentes comerciales, a menos que se indique lo contrario.

15 Las definiciones indicadas en la presente memoria pueden unirse par a formar combinaciones químicamente relevantes, tales como "heteroalquilarilo", "haloalquilheteroarilo", "arilalquilheterocíclico", "alquilcarbonilo", "alcoxialquilo" y similares. En el caso de que el término "alquilo" se utilice como sufijo después de otro término, tal como en "fenilalquilo" o "hidroxialquilo", el término pretende referirse a un grupo alquilo, tal como se ha definido anteriormente, que se sustituye con uno a dos sustituyentes seleccionados del otro grupo nombrado específicamente. De esta manera, por ejemplo "fenilalquilo" se refiere a un grupo alquilo que presenta uno a dos sustituyentes fenilo y que, de esta manera, incluye bencilo, feniletilo y bifenilo. Un "alquilaminoalquilo" es un grupo alquilo que presenta uno a dos sustituyentes alquilamino. "Hidroxialquilo" incluye 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-(hidroximetilo), 3-hidroxipropilo, y similares. De acuerdo con lo anterior, tal como se utiliza en la presente memoria, el término "hidroxialquilo" se utiliza para definir un subgrupo de grupos heteroarilo definidos posteriormente. El término -(ar)alquilo se refiere a un alquilo no sustituido o a un grupo aralquilo. El término (hetero)arilo o (het)arilo se refiere a un grupo arilo o a un grupo heteroarilo. 25

30 El término "acilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo de fórmula $-C(=O)R$, en la que R es hidrógeno o alquilo inferior, tal como se define en la presente memoria. El término "alquilcarbonilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo de fórmula $-C(=O)R$, en la que R es alquilo, tal como se define en la presente memoria. El término acilo C_{1-6} se refiere a un grupo $-C(=O)R$, en el que R contiene 1 a 6 átomos de carbono. El término "arilcarbonilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo de fórmula $-C(=O)R$, en la que R es un grupo arilo; el término "benzoilo" tal como se utiliza en la presente memoria es un grupo "arilcarbonilo", en el que R es fenilo. 35

40 El término "alquilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un residuo hidrocarburo monovalente saturado de cadena no ramificada o ramificada, que contiene 1 a 10 átomos de carbono. La expresión "alquilo inferior" se refiere a un residuo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene 1 a 6 átomos de carbono. El término "alquilo C_{1-10} " tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un alquilo compuesto de 1 a 10 átomos de carbono. Entre los ejemplos de grupos alquilo o alquilo inferior se incluyen metilo, etilo, propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo o pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo y octilo.

45 En el caso de que el término "alquilo" se utilice como sufijo después de otro término, tal como en "fenilalquilo" o "hidroxialquilo", el término pretende referirse a un grupo alquilo, tal como se ha definido anteriormente, que se sustituye con uno a dos sustituyentes seleccionados del otro grupo nombrado específicamente. De esta manera, por ejemplo, "fenilalquilo" se refiere al radical $R'R''-$, en el que R' es un radical fenilo y R'' es un radical fenileno tal como se define en la presente memoria, con la condición de que el punto de unión de la fracción fenilalquilo se encontrará en el radical alquilenilo. Entre los ejemplos de radicales arilalquilo se incluyen, aunque sin limitación, bencilo, feniletilo y 3-fenilpropilo. Los términos "arilalquilo" o "aralquilo" se interpretan de manera similar, excepto en que R' es un radical arilo. Los términos "(het)arilalquilo" o "(het)aralquilo" se interpretan de manera similar, excepto en que R' es opcionalmente un radical arilo o heteroarilo. 50

55 Las expresiones "haloalquilo" o "haloalquilo inferior" o "haloalquilo inferior" se refieren a un residuo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene 1 a 6 átomos de carbono, en el que uno o más átomos de carbono se sustituyen con uno o más átomos de halógeno.

60 El término "alquilenilo" o "alquilenilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a 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 lo contrario. Excepto en el caso del metileno, las valencias abiertas de un grupo alquilenilo no están asociadas al mismo átomo. Entre los ejemplos de radicales alquilenilo se incluyen metileno, etileno, propileno, 2-metilpropileno, 1,1-dimetil-etileno, butileno y 2-etilbutileno.

65 El término "alcoxi" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo $-O-$ alquilo, en el que alquilo es tal como se ha definido anteriormente. La expresión "alcoxi inferior" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo alcoxi con un grupo de "alquilo inferior" tal como se ha definido anteriormente. El término "alcoxi

C₁₋₁₀" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un -O-alquilo, en el que el alquilo es C₁₋₁₀. Entre los ejemplos de grupos alcoxi o de alcoxi inferior se incluyen metoxi, etoxi, n-propiloxi, i-propiloxi, n-butiloxi, i-butiloxi, t-butiloxi, pentiloxi y hexiloxi, incluyendo los isómeros de los mismos.

5 El término "hidroxialquilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un radical alquilo tal como se define en la presente memoria en el que uno a tres átomos de hidrógeno en diferentes átomos de carbono se sustituyen por grupos hidroxilo.

10 Los términos "alquilsulfonilo" y "arilsulfonilo" tal como se utilizan en la presente memoria se refieren a un grupo de fórmula -S(=O)₂R, en la que R es alquilo o arilo, respectivamente, y alquilo y arilo son tal como se define en la presente memoria. El término "heteroalquilsulfonilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo de fórmula -S(=O)₂R, en la que R es "heteroalquilo", tal como se define en la presente memoria.

15 Los términos "alquilsulfonilamino" y "arilsulfonilamino" tal como se utilizan en la presente memoria 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 C₁₋₃, y alquilo y arilo son tal como se define en la presente memoria.

20 El término "cicloalquilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo carbocíclico saturado que contiene 3 a 8 átomos de carbono, es decir ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. El término "cicloalquilo C₃₋₇" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un cicloalquilo compuesto de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo carbocíclico.

25 El término carboxi-alquilo tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a una fracción alquilo en la que un átomo de hidrógeno ha sido sustituido por un carboxilo, con la condición de que el punto de unión del radical alquilo es mediante un átomo de carbono. El término "carboxi" o "carboxilo" se refiere a una fracción -CO₂H.

30 El término "heteroarilo" o "heteroaromático" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un radical monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos anulares que presenta por lo menos un anillo aromático que contiene cuatro a ocho átomos en cada anillo, que incorpora uno o más heteroátomos N, O o S, siendo de carbono los átomos anulares restantes, con la condición de que el punto de unión del radical heteroarilo se encuentre en un anillo aromático. Tal como es bien conocido por el experto en la materia, los anillos heteroarilo presentan menos carácter aromático que sus contrapartidas compuestas de solo carbonos. De esta manera, para los fines de la invención, un grupo heteroarilo sólo es necesario que presente cierto grado de carácter aromático. Entre los ejemplos de fracciones heteroarilo se incluyen heterociclos aromáticos monocíclicos con 5 a 6 átomos anulares y 1 a 35 3 heteroátomos, incluyendo piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, pirazoilo, imidazolilo, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, triazolina, tiadiazol y oxadiazolina, que pueden sustituirse opcionalmente con uno o más, preferentemente uno o dos, sustituyentes seleccionados de entre hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, tio, haloalcoxi inferior, alquiltio, halo, haloalquilo inferior, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo y dialquilaminoalquilo, nitro, alcocarbonilo y carbamoilo, alquilcarbamoilo, dialquilcarbamoilo, arilcarbamoilo, alquilcarbonilamino y arilcarbonilamino. Entre los ejemplos de fracciones bicíclicas se incluyen quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzotiofenilo, benzoxazol, bencisoxazol, benzotiazol y bencisotiazol. Las fracciones bicíclicas pueden sustituirse opcionalmente en cualquiera de los anillos; sin embargo, el punto de unión se encuentra en un anillo que contiene un heteroátomo.

45 El término "heterociclilo", "heterocicloalquilo" o "heterociclo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un radical cíclico saturado monovalente, que consiste de uno o más anillos, preferentemente uno a dos anillos, incluyendo sistemas anulares espirocíclicos, de tres a ocho átomos en cada anillo, que incorporan uno o más heteroátomos anulares (seleccionados de entre N, O o S(O)₀₋₂), y que opcionalmente pueden sustituirse independientemente con uno o más, preferentemente uno o dos, sustituyentes seleccionados de entre hidroxilo, oxo, 50 alquilo inferior, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, alquiltio, halo, haloalquilo inferior, hidroxialquilo, nitro, alcocarbonilo, amino, alquilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquilcarbonilamino y arilcarbonilamino, a menos que se indique lo contrario. Entre los ejemplos de radicales heterocíclicos se incluyen azetidino, pirrolidinilo, hexahidroazepinilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, tetrahidropirranilo, tiomorfolinilo, quinuclidinilo e imidazolinilo.

60 Entre las abreviaturas utilizadas comúnmente se 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 de boc (BOC₂O), bencilo (Bn), butilo (Bu), número de registro del Chemical Abstracts (CASRN), benciloxicarbonilo (CBZ o Z), carbonildiimidazol (CDI), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO), trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST), dibencilidén-acetona (dba), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), N,N'-diclohexilcarbodiimida (DCC), 1,2-dicloroetano (DCE), diclorometano (DCM), azodicarboxilato de dietilo (DEAD), di-*iso*-pro-pilazodicarboxilato (DIAD), hidruro de di-*iso*-butilaluminio (DIBAL o DIBAL-H), di-isopropiletilamina (DIPEA), N,N-dimetilacetamida (DMA), 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), N,N-dimetilformamida (DMF), dimetil sulfóxido (DMSO), 1,1'-*bis*-(difenilfosfino)etano (dppe), 1,1'-*bis*-(difenilfosfino)ferroceno (dppf), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), etilo (Et), acetato

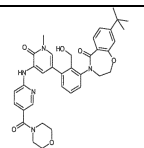
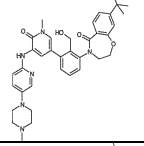
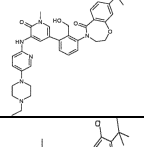
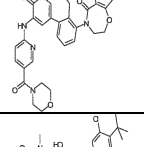
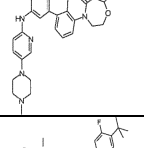
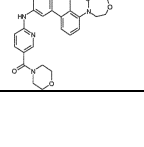
de etilo (EtOAc), etanol (EtOH), etil-éster de ácido 2-etoxi-2*H*-quinolín-1-carboxílico (EEDQ), éter dietílico (Et₂O), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio ácido acético (HATU), ácido acético (HOAc), 1-N-hidroxibenzotriazol (HOBt), cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), *iso*-propanol (IPA), exametil-disilazano de litio (LiHMDS), metanol (MeOH), punto de fusión (pf), MeSO₂-(mesilo o Ms), metilo (Me), acetronitrilo (MeCN), ácido m-cloroperbenzoico (MCPBA), espectro de masas (em), éter metil-t-butílico (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 (pyr), temperatura ambiente (ta o TA), *terc*-butildimetilsililo o *t*-BuMe₂Si (TBDMS), trietilamina (TEA o Et₃N), 2,2,6,6-tetrametilpiperidín-1-oxilo (TEMPO), triflato o CF₃SO₂-(Tf), ácido trifluoroacético (TFA), 1,1'-*bis*-2,2,6,6-tetrametilheptán-2,6-diona (TMHD), tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), cromatografía de capa fina (CCF), tetrahidrofurano (THF), trimetilsililo o Me₃Si (TMS), monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (TsOH o pTsOH), 4-Me-C₆H₄SO₂- o tosilo (Ts), N-uretán-N-carboxianhídrido (UNCA). La nomenclatura convencional, incluyendo los prefijos normal (n), *iso* (*i*-), secundario (*sec*-), terciario (*terc*-) y *neo* presentan sus significados habituales al utilizarlos con una fracción alquilo (J. Rigaudy y D. P. Klesney, *Nomenclature in Organic Chemistry*, IUPAC 1979 Pergamon Press, Oxford).

En la Tabla, posteriormente, se proporcionan ejemplos de compuestos representativos comprendidos en la presente invención y dentro del alcance de la misma. Estos ejemplos y preparaciones siguientes se proporcionan con el fin de permitir al experto en la materia que entienda más claramente y ponga en práctica la presente invención.

En general, la nomenclatura utilizada en la presente solicitud se basa en AutoNomTM v.4.0, un sistema computerizado del Beilstein Institute para la generación de nomenclatura sistemática de la IUPAC. En caso de discrepancia entre una estructura ilustrada y un nombre dado a dicha estructura, la estructura ilustrada debe predominar. Además, en el caso de que la estereoquímica de una estructura o de una parte de una estructura no se encuentre indicada mediante, por ejemplo, negrita o líneas discontinuas, la estructura o la parte de la estructura debe interpretarse que comprende la totalidad de los estereoisómeros de la misma.

La TABLA I ilustra ejemplos de compuestos según la Fórmula genérica A o las fórmulas genéricas I-II:

30 TABLA I.

Compuesto	Estructura	Nomenclatura	IC ₅₀ :sangre completa humana
I-1		8- <i>terc</i> -Butil-4-(2-hidroxiometil-3-{1-metil-5[5-(morfolín-4-carbonil)-piridín-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[<i>f</i>][1,4]oxazepín-5-ona	0,016
I-2		8- <i>terc</i> -Butil-4-(2-hidroxiometil-3-{1-metil-5[5-(4-metil-piperazín-1-il)-piridín-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[<i>f</i>][1,4]oxazepín-5-ona	0,004
I-3		8- <i>terc</i> -Butil-4-(3-{5-[5-(4-etil-piperazín-1-il)-piridín-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-3-il}-2-hidroxiometil-fenil)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[<i>f</i>][1,4]oxazepín-5-ona	0,008
I-4		8- <i>terc</i> -Butil-7-cloro-4-(2-hidroxiometil-3-{1-metil-5[5-(morfolín-4-carbonil)-piridín-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[<i>f</i>][1,4]oxazepín-5-ona	0,946
I-5		8- <i>terc</i> -Butil-7-cloro-4-(2-hidroxiometil-3-{1-metil-5[5-(4-metil-piperazín-1-il)-piridín-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[<i>f</i>][1,4]oxazepín-5-ona	
I-6		8- <i>terc</i> -Butil-7-fluoro-4-(2-hidroxiometil-3-{1-metil-5[5-(morfolín-4-carbonil)-piridín-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-3-il}-fenil)-3,4-dihidro-2 <i>H</i> -benzo[<i>f</i>][1,4]oxazepín-5-ona	0,04

I-7		8-Ciclopropil-4-(2-hidroxiometil-3-{1-metil-5[5-(morfolín-4-carbonil)-piridín-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-3-il}-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepín-5-ona	0,111
I-8		8-Ciclopropil-4-(2-hidroxiometil-3-[1-metil-5-(5-morfolín-4-il-piridín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-3-il]-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepín-5-ona	0,096
I-9		8- <i>tert</i> -Butil-4-(2-hidroxiometil-3-{1-metil-5[5-(morfolín-4-carbonil)-piridín-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-3-il}-fenil)-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[e][1,4]diazepín-5-ona	0,018
I-10		8- <i>tert</i> -Butil-4-(2-hidroxiometil-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazín-1-il)-piridín-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-3-il}-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepín-5-ona	0,038

Los derivados piridinona y piridazinona descritos en la presente memoria son inhibidores de quinasa, en particular inhibidores de Btk. Estos inhibidores pueden resultar útiles para tratar una o más enfermedades sensibles a la inhibición de quinasa, incluyendo enfermedades sensibles a la inhibición de Btk y/o la inhibición de la proliferación de las células B, en mamíferos. Sin deseo de restringirse a ninguna teoría en particular, se cree que la interacción de los compuestos de la invención con Btk resulta en la inhibición de la actividad de Btk y, de esta manera, en la utilidad farmacéutica de estos compuestos. De acuerdo con lo anterior, la invención incluye un método de tratamiento de un mamífero, por ejemplo un ser humano, que presenta una enfermedad sensible a la inhibición de la actividad de Btk, y/o la inhibición de la proliferación de las células B, que comprende administrar en el mamífero que presenta dicha enfermedad, una cantidad eficaz de por lo menos una entidad química proporcionada en la presente memoria. Una concentración eficaz puede determinarse experimentalmente, por ejemplo sometiendo a ensayo la concentración en sangre del compuesto, o teóricamente, calculando la biodisponibilidad. Entre otras quinastas que podrían resultar afectadas además de la Btk se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, otras tirosina quinastas y las serina/treonina quinastas.

Las quinastas desempeñan papeles notables en las rutas de señalización que controlan procesos celulares fundamentales, tales como la proliferación, la diferenciación y la muerte (apoptosis). Se ha implicado la actividad de quinasa anormal en un amplio abanico de enfermedades, incluyendo múltiples cánceres, enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias, y reacciones inflamatorias agudas. El papel polifacético de las quinastas en rutas de señalización celular clave proporciona una oportunidad significativa de identificación de nuevos fármacos con diana en quinastas y rutas de señalización.

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

Entre las enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias que pueden resultar afectadas utilizando compuestos y composiciones según la invención se incluyen: soriasis, alergia, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Sjogren, rechazo de injerto de tejido y rechazo hiperagudo de órganos trasplantados, asma, lupus eritematoso sistémico (y glomerulonefritis asociada), dermatomiositis, esclerosis múltiple, escleroderma, vasculitis (asociada a ANCA y otras vasculitis), estados hemolíticos y trombocitopénicos autoinmunitarios, síndrome de Goodpasture (y glomerulonefritis y hemorragia pulmonar asociadas), aterosclerosis, artritis reumatoide, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) crónica, enfermedad de Addison, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, diabetes, choque séptico y miastenia grave.

En la presente memoria se incluyen métodos de tratamiento en los que se administra por lo menos una entidad química en la presente memoria en combinación con un agente antiinflamatorio. Entre los agentes antiinflamatorios se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, NSAID, inhibidores de enzima ciclooxigenasa no específicos y específicos de COX-2, compuestos de oro, corticoesteroides, metotrexato, antagonistas de receptores del factor de necrosis tumoral (TNF), inmunosupresores y metotrexato.

Entre los ejemplos de los NSAID se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno y naproxeno sódico, diclofenac, combinaciones de diclofenac sódico y misoprostol, sulindac, oxaprozina, diflunisal, piroxicam, indometacina, etodolac, fenopofeno calcio, cetopofeno, nabumetona sódica, sulfasalazina, tolmetina sódica e hidroxicloquinina. Entre los ejemplos de NSAID se incluyen también los inhibidores específicos de COX-2, tales como celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib y/o etoricoxib.

En algunas realizaciones el agente antiinflamatorio es un salicilato. Entre los salicilatos se incluyen ácido acetilsalicílico o aspirina, salicilato sódico, y colina y salicilatos de magnesio.

5 El agente antiinflamatorio también puede ser un corticoesteroide. Por ejemplo, el corticoesteroide puede ser cortisona, dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, fosfato de prednisolona sódica o prednisona.

En realizaciones adicionales el agente antiinflamatorio es un compuesto de oro, tal como tiomolato sódico de oro o auranofina.

10 La invención incluye además 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 leflunómido.

15 Otras realizaciones de la invención se refieren a combinaciones en las que por lo 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 es un anticuerpo monoclonal anti-TNF alfa.

20 Todavía otras realizaciones de la invención se refieren a combinaciones en las que por lo menos un agente activo es un compuesto inmunosupresor, tal como un compuesto inmunosupresor seleccionado de entre metotrexato, leflunómido, ciclosporina, tacrolimus, azatioprina y micofenolato de mofetilo.

25 Las células B y precursores de las células B que expresan BTK se han implicado en la patología de las neoplasias de células B, incluyendo el linfoma de células B, el linfoma (incluyendo el linfoma de Hodgkin y no de Hodgkin), el linfoma de células pilosas, el mieloma múltiple, la leucemia mielógena crónica y aguda, y la leucemia linfocítica crónica y aguda.

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

35 También se ha descubierto que los inhibidores de BTK resultan útiles como agentes quimiosensibilizadores y, de esta manera, resultan útiles en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos, en particular fármacos que inducen apoptosis. Entre los ejemplos de otros fármacos quimioterapéuticos que pueden utilizarse en combinación con inhibidores de BTK quimiosensibilizadores se incluyen los inhibidores de la topoisomerasa I (camptotecina o topotecán), inhibidores de la 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).

40 La actividad de la Btk también se ha asociado a algunas leucemias que expresan el gen de fusión *bcr-abl*, resultante de la traslocación de partes de los cromosomas 9 y 22. Esta anomalía se observa comúnmente en la leucemia mielógena crónica. La Btk es fosforilada constitutivamente por la *bcr-abl* quinasa, que inicia señales de supervivencia posteriores que evitan la apoptosis en las células *bcr-abl* (N. Feldhahn *et al.*, J. Exp. Med. 201(11):1837-1852, 2005).

45 Los compuestos de la presente invención pueden formularse en una amplia diversidad de formas de dosificación y portadores de administración oral. La administración oral puede realizarse en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones, jarabes o suspensiones. Los compuestos de la presente invención resultan eficaces al administrarse por otras vías de administración, incluyendo la administración continua (goteo intravenoso), tópica, parenteral, intramuscular, intravenosa, subcutánea, transdérmica (que puede incluir un agente de mejora de la penetración), bucal, nasal, inhalación y supositorios, entre otras vías de administración. El modo preferente de administración generalmente es oral utilizando un régimen de dosificación diaria conveniente que puede ajustarse según el grado de la aflicción y la respuesta del paciente al ingrediente activo.

50 Un compuesto o compuestos de la presente invención, así como sus sales farmacéuticamente utilizables, conjuntamente con uno o más excipientes, portadores o diluyentes convencionales, pueden presentarse en forma de composiciones farmacéuticas y dosis unitarias. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitaria pueden comprender 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 adecuada al intervalo de dosificación diaria que se pretende utilizar. Las composiciones farmacéuticas pueden utilizarse en forma de sólidos, tales como tabletas o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, o líquidos, tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas para la utilización oral, o en forma de supositorios para la administración rectal o vaginal, o en forma de soluciones inyectables estériles para la utilización parenteral. Una preparación típica contendrá entre aproximadamente 5% y aproximadamente 95% de compuesto o compuestos activos (p/p). La

expresión "preparación" o "forma de dosificación" pretende incluir formulaciones tanto sólidas como líquidas del compuesto activo y el experto en la materia apreciará que un ingrediente activo puede existir en diferentes preparaciones según el órgano o tejido diana y la dosis deseada y los parámetros farmacocinéticos.

5 La expresión "excipiente" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un compuesto que resulta útil para preparar una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y ni biológica ni de otro modo no deseable, e incluye excipientes que resultan aceptables para el uso veterinario, sí como para el uso farmacéutico humano. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos, aunque generalmente se administran mezclados con uno o más excipientes, diluyentes o portadores farmacéuticos adecuados seleccionados según la vía de administración deseada y la práctica farmacéutica estándar.

10 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a que resulta útil para preparar una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y ni biológica ni de otro modo no deseable, e incluye lo que resulta aceptable para el uso farmacéutico tanto veterinario como humano.

15 Una forma de "sal farmacéuticamente aceptable" de un ingrediente activo también puede proporcionar inicialmente una propiedad farmacocinética deseable al ingrediente activo que se encontraría ausente en la forma no salina, e incluso puede afectar positivamente a la farmacodinámica del ingrediente activo con respecto a su actividad terapéutica en el cuerpo. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto se refiere a una sal que es farmacéuticamente aceptable y que presenta la actividad farmacológica deseada del compuesto parental. Entre dichas sales se incluyen: (1) sales de adición de ácido formadas con ácidos orgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, 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-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbencilo[2.2.2]-oct-2-en-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico y ácido mucónico, o (2) sales formadas al sustituirse un protón ácido presente en el compuesto parental por un ión metálico, por ejemplo un ión de metal alcalino, un ión de metal alcalino-térreo o un ión de aluminio, o que se coordina con una base orgánica, tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina y N-metilglucamina.

35 Entre las preparaciones en forma sólida se incluyen polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios y gránulos dispersables. Un portador sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizadores, lubricantes, agentes de suspensión, ligantes, conservantes, agentes desintegrantes de tableta o un material de encapsulado. En polvo, el portador generalmente es un sólido finamente dividido que es una mezcla con el componente activo finamente dividido. En tabletas, el componente activo generalmente se mezcla con el portador, que presenta la capacidad ligante necesaria, en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados. Entre los portadores adecuados se 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, colorantes, saborizantes, estabilizadores, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes y agentes solubilizadores.

45 Entre las formulaciones líquidas que también resultan adecuadas para la administración oral se incluyen formulaciones líquidas, incluyendo emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas y suspensiones acuosas. Entre ellas se incluyen las preparaciones en forma sólida destinadas a ser convertidas en preparaciones en forma líquida poco antes de la utilización. Pueden prepararse emulsiones en soluciones, por ejemplo en soluciones acuosas de propilenglicol, o pueden contener agentes emulsionantes, tales como lecitina, monooleato de sorbitán o acacia. Pueden prepararse soluciones acuosas mediante la disolución del componente activo en agua y la adición de colorantes, saborizantes, estabilizadores y agentes espesantes adecuados. Pueden prepararse suspensiones acuosas mediante la dispersión del componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión bien conocidos.

50 Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración parenteral (por ejemplo mediante inyección, por ejemplo la inyección de bolo o la infusión continua) y pueden presentarse en forma de dosis unitaria en ampollas, jeringas prerrellenas, infusión de volúmenes reducidos o recipientes multidosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden presentarse en formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso. Entre los ejemplos de portadores, diluyentes, solventes o vehículos aceitosos o no acuosos se incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (por ejemplo aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables (por ejemplo oleato de etilo) y pueden contener agentes de formulación tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes o de suspensión, estabilizadores y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede encontrarse en forma de polvos,

obtenidos mediante el aislamiento aséptico de sólido estéril o mediante la liofilización a partir de solución, para la constitución antes del uso con un vehículo adecuado, por ejemplo agua sin pirógenos estéril.

5 Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración tópica en la epidermis en forma de pomadas, cremas o lociones, o como parche transdérmico. Las pomadas y cremas pueden formularse, por ejemplo, con una base acuosa o aceitosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las lociones pueden formularse con una base acuosa o aceitosa y en general también contendrán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizadores, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes. Entre las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca se incluyen pastillas
10 que comprenden agentes activos en una base saborizada, habitualmente sacarosa y acacia o tragacanto, pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia, y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un portador líquido adecuado.

15 Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración como supositorios. Una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácido graso o manteca de cacao, en primer lugar se funde y el componente activo se dispersa homogéneamente, por ejemplo mediante agitación. La mezcla homogénea fundida seguidamente se vierte en moldes de tamaño conveniente, se deja que se enfríe y que solidifique.

20 Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración vaginal. Los pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o sprays que contienen además el ingrediente activo dichos portadores es conocido de la técnica que resultan apropiados.

25 Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente en la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo con un cuentagotas, pipeta o pulverizador. Las formulaciones pueden proporcionarse en una forma de dosis única o multidosis. En este último caso, de un cuentagotas o pipeta, ello puede conseguirse al administrar el paciente un volumen predeterminado apropiado de la solución o suspensión. En el caso de un pulverizador, ello puede conseguirse, por ejemplo, mediante una bomba de pulverización-atomización dosificadora.

30 Los compuestos de la presente invención pueden formularse para la administración de aerosol, particularmente en el tracto respiratorio e incluyendo la administración intranasal. El compuesto generalmente presenta un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo del orden de cinco (5) micrómetros o menos. Dicho tamaño de partícula puede obtenerse por medios conocidos de la técnica, por ejemplo mediante micronizado. El ingrediente activo se proporciona en un paquete presurizado con un propelente adecuado, tal como clorofluorocarbono (CFC), por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoroetano, o dióxido de carbono u otro gas
35 adecuado. El aerosol puede contener convenientemente además un surfactante, tal como lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse mediante una válvula dosificadora. Alternativamente, los ingredientes activos pueden proporcionarse en forma de polvos secos, por ejemplo una mezcla de polvos del compuesto en una base de polvos adecuada, tal como lactosa, almidón, derivados de almidón, tal como hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP). El portador de polvos formará un gel en la cavidad nasal. La composición de polvos puede presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina o paquetes blíster a partir de los que pueden administrarse los polvos mediante un inhalador.

45 En caso de que se desee, las formulaciones pueden prepararse con recubrimientos entéricos adaptados para la administración mediante liberación sostenida o controlada del ingrediente activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse en dispositivos de administración de fármaco transdérmica o subcutánea. Estos sistemas de administración resultan ventajosos en el caso de que resulte necesaria la liberación sostenida del compuesto y en el caso de que el cumplimiento por parte del paciente de un régimen de tratamiento resulte crucial. Los compuestos en los sistemas de administración transdérmica frecuentemente se adhieren a un soporte sólido
50 adhesivo en la piel. El compuesto de interés también puede agruparse con un intensificador de la penetración, por ejemplo Azona (1-dodecilaza-cicloheptán-2-ona). Los sistemas de administración de liberación sostenida se insertan subcutáneamente en la capa subdérmica quirúrgicamente o mediante inyección. Los implantes subdérmicos encapsulan el compuesto en una membrana liposoluble, por ejemplo goma de silicona, o en un polímero biodegradable, por ejemplo ácido poliláctico.

55 Se describen formulaciones adecuadas conjuntamente con portadores, diluyentes y excipientes farmacéuticos en Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, editado por E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19a edición, Easton, Pennsylvania. Evidentemente un científico experto en formulación podrá modificar las formulaciones dentro de las enseñanzas de la memoria con el fin de proporcionar numerosas formulaciones para una vía particular de administración sin provocar que las composiciones de la presente invención sean inestables o comprometer su actividad terapéutica.
60

La modificación de los presentes compuestos para que sean más solubles en agua u otro vehículo, por ejemplo, puede conseguirse fácilmente mediante modificaciones menores (formulación como sal, esterificación, etc.) que se encuentran perfectamente comprendidas dentro de los conocimientos del experto ordinario en la materia. También se encuentra perfectamente comprendido dentro de los conocimientos del experto ordinario en la materia modificar
65

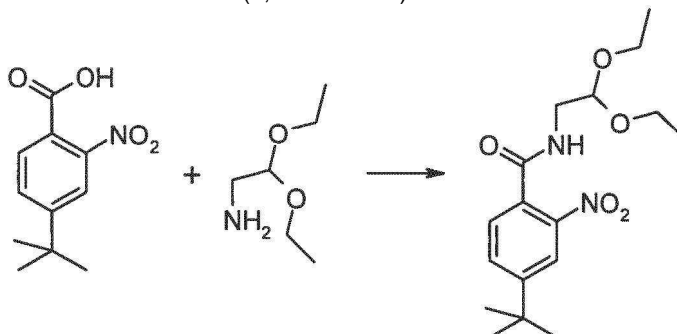
la vía de administración y el régimen de dosificación de un compuesto particular con el fin de controlar la farmacocinética de los presentes compuestos para el máximo efecto beneficioso en los pacientes.

5 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a una cantidad necesaria para reducir los síntomas de la enfermedad en un individuo. La dosis se ajustará a los requisitos individuales en cada caso particular. La dosificación puede variar dentro de amplios límites según numerosos factores, tales como la gravedad de la enfermedad que debe tratarse, la edad y estado general de salud del paciente, otros medicamentos con los que se está tratando el paciente, la vía y forma de administración y las preferencias y experiencia del profesional médico responsable. Para la administración oral una dosis diaria de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1.000 mg/kg de peso corporal al día debería resultar apropiada en monoterapia y/o en terapia de combinación. Una dosis diaria preferente se encuentra comprendida entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal, más preferentemente de entre 0,1 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal y todavía más preferentemente de entre 1,0 y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día. De esta manera, para la administración en una persona de 70 kg, el intervalo de dosis se encontraría comprendido entre aproximadamente 7 mg y 0,7 g al día. La dosis diaria puede administrarse en forma de una dosis única o en dosis divididas, típicamente entre 1 y 5 dosis al día. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosis más bajas, que son inferiores a la dosis óptima del compuesto. Después, se incrementa la dosis en pequeños incrementos hasta alcanzar el efecto óptimo para el paciente individual. El experto ordinario en la materia del tratamiento de dichas enfermedades podrá, sin necesidad de experimentación indebida y basándose en sus conocimientos personales y la exposición de la presente solicitud, determinar una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad y paciente dados.

25 Las preparaciones farmacéuticas preferentemente se encuentran en formas de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación empaquetada, conteniendo el paquete cantidades discretas de preparación, tal como tabletas empaquetadas, cápsulas y polvos en viales o ampollas. Además, la forma de dosificación unitaria puede ser la cápsula, tableta, sello o pastilla misma, o puede ser el número apropiado de cualquiera de ellos en forma empaquetada.

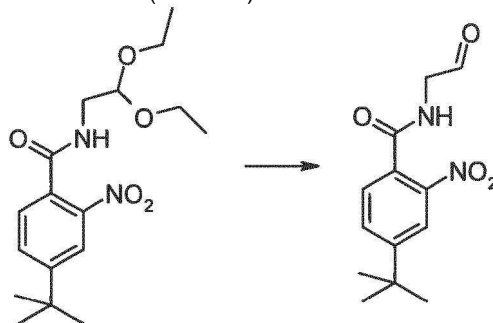
30 Ejemplos

Ejemplo 1. Preparación de 2-nitro-4-*tert*-butil-N-(2,2-dietoxi-etil)-benzamida:



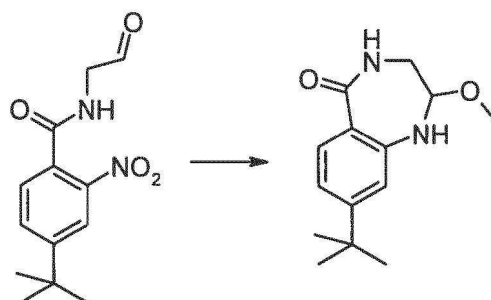
35 Se agitó ácido 2-nitro-4-*tert*-butilbenzoico (1,5 g, 7 mmoles, preparado según J. Am. Chem. Soc. 77:5441, 1955) en THF a temperatura ambiente, se añadió 1,7 ml de diisopropiletil-amina (13 mmoles, 2 eq.), seguido de 984 mg (7,7 mmoles, 1,1 eq.) de dietilacetil de 2-amino-acetaldehído. Se añadió (3-dimetilamino-propil)-etil-carbodiimida (1,55 g, 8 mmoles, 1,2 eq.), seguido de una cantidad catalítica (aproximadamente 50 mg) de hidrato de hidroxibenzotriazol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, diluida con agua, se extrajo con éter dietílico 3x, se lavaron las capas de éter con agua y solución hipersalina, y se secaron sobre MgSO₄. La eliminación del solvente al vacío, seguido de la cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 25% en hexanos proporcionó el compuesto del título (0,950 g), (M+H)⁺=224.

Ejemplo 2. Preparación de 2-nitro-4-*tert*-butil-N-(2-oxi-etil)-benzamida:



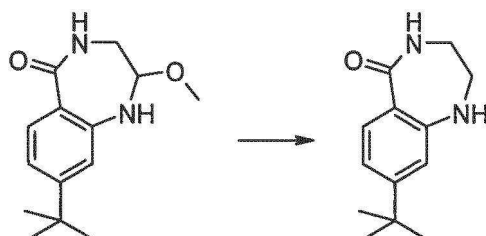
Se añadieron 2 ml de HCl acuoso 1 N a 950 mg (3 mmoles) de 2-amino-4-*terc*-butil-N-(2,2-dietoxi-etil)-benzamida, bajo agitación en 20 ml de acetona a temperatura ambiente. Se agitó durante 12 horas, seguido de la adición de 2 ml de HCl acuoso 1 N y continuando la agitación durante 6 horas adicionales. Se diluyó la reacción con agua, se extrajo con acetato de etilo 3x, se lavó con solución hipersalina y se secó sobre MgSO₄. La eliminación del solvente bajo vacío proporcionó un aceite, 717 mg del compuesto del título, que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación.

Ejemplo 3. Preparación de 8-*terc*-butil-2-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepín-5-ona:



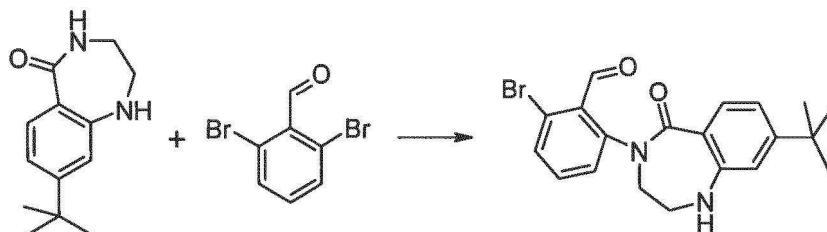
Se humectaron 70 mg de Pd al 10% en peso sobre carbono con una cantidad reducida de metanol bajo argón. A lo anterior se añadieron 717 mg (3 mmoles) de 2-nitro-4-*terc*-butil-N-(2-oxo-etil)-benzamida disueltos en 20 ml de metanol. Se evacuó el matraz y se substituyó la atmósfera por gas hidrógeno utilizando un balón como lastre, y la mezcla se hidrogenó durante 3 horas. Se filtró la reacción a través de Celite bajo argón, y se lavó el Celite con acetato de etilo. Se eliminó el solvente bajo vacío, proporcionando un sólido. La RMN y la CL/EM demostró que lo anterior era una mezcla del compuesto del título y 8-*terc*-butil-3,4-dihidro-benzo[e][1,4]diazepín-5-ona en forma de mezcla uno a uno, que se utilizó sin purificación.

Ejemplo 4. Preparación de 8-*terc*-butil-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepín-5-ona:



Se disolvieron 275 mg de 8-*terc*-butil-3,4-dihidro-benzo[e][1,4]diazepín-5-ona en 5 ml de metanol. Se añadió cianoborohidruro sódico (139 mg, 2 mmoles, 2 eq.) y la reacción se agitó durante 16 horas. La reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo 3x, se lavó con bicarbonato sódico saturado y solución hipersalina, y se secó sobre MgSO₄. Se eliminó el solvente al vacío y el residuo se cromatógrafió sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo a 80% a 100% en hexanos, proporcionando el compuesto del título (98 mg), (M+H)⁺=219.

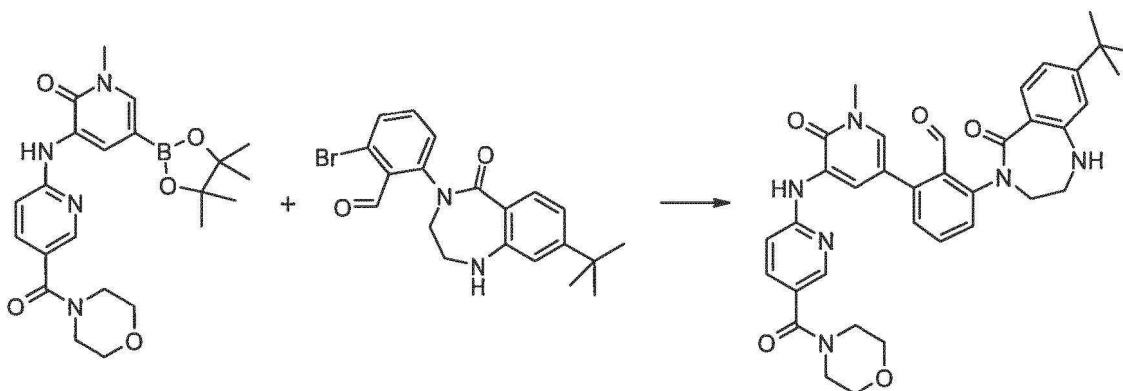
Ejemplo 5. Preparación de 2-bromo-6-(8-*terc*-butil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepín-4-il)-benzaldehído:



Se introdujeron en dioxano (5,0 ml), 8-*terc*-butil-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepín-5-ona (420 mg, 2 mmoles), 2,6-dibromo-benzaldehído (2,03 g, 8 mmoles, 3 eq.), Xantfos (22 mg, 0,02 eq.) y carbonato de cesio (1,23 g, 4 mmoles, 2 eq.) y se burbujeó un flujo de gas argón a través de la mezcla durante 1 minuto. Se añadió el catalizador Pd(dba)₂ (33 mg, 0,03 eq.) y se burbujeó argón durante un minuto adicional. La mezcla resultante se selló bajo argón y se agitó a 100°C durante 18 horas. La reacción se enfrió y se filtró. El sólido recogido se trituroó con agua y se filtró, proporcionando un sólido. El filtrado de dioxano se agrupó con dicho sólido, se eliminó el solvente bajo vacío y se

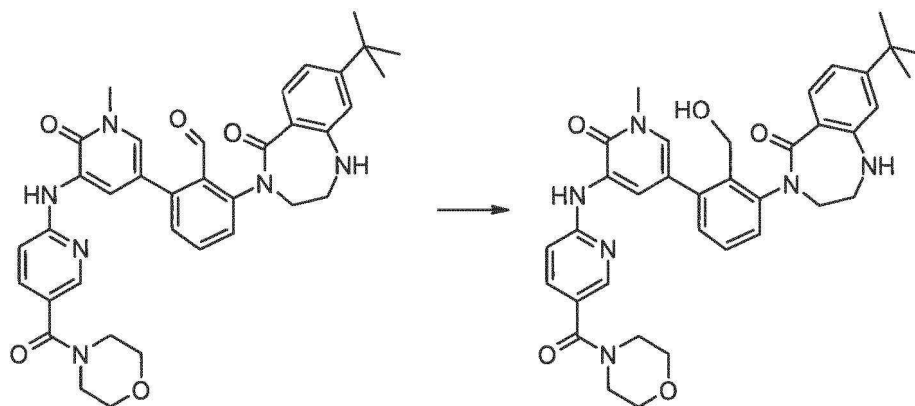
5 cromatografió el residuo, eluyendo con acetato de etilo al 50% en hexanos, proporcionando un sólido (81 mg), $(M+H)^+=402$.

Ejemplo 6. Preparación de 2-(8-*terc*-butil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepín-4-il)-6-{1-metil-5-[5-morfolín-4-carbonil]-piridín-2-ilamino}-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-benzaldehído:



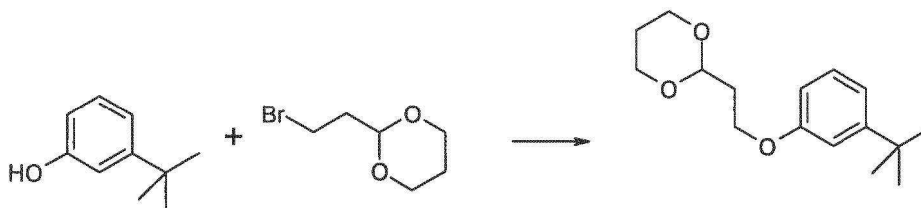
10 Se introdujo en *n*-butanol (3 ml) y agua (0,5 ml), 2-bromo-6-(8-*terc*-butil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidrobenzo[e][1,4]diazepín-4-il)-benzaldehído (0,100 g, 0,23 mmoles), 1-metil-3-[5-(morfolín-4-carbonil)-piridín-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-1H-piridín-2-ona (0,091 g, 1,0 eq.), Xantfos (12 mg, 0,09 eq.) y fosfato potásico (0,096 g, 2 eq.), y se burbujeó un flujo de argón a través de la mezcla durante 1 minuto. Se añadió Pd(dba)₂ (0,008 g, 0,06 eq.) y se burbujeó argón durante un minuto adicional. La reacción se calentó bajo argón y se agitó a 100°C durante 3 horas. Se enfrió la reacción, se eliminó el solvente bajo vacío y se introdujo directamente en una columna de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 100%, seguido de MeOH al 4% en CH₂Cl₂, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido marrón, 76 mg en forma de una mezcla 60:40 (el compuesto del título como componente principal) con una impureza, y se utilizó sin purificación adicional.

20 **Ejemplo 7.** Preparación de 8-*terc*-butil-4-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolín-4-carbonil)-piridín-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il}-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepín-5-ona:



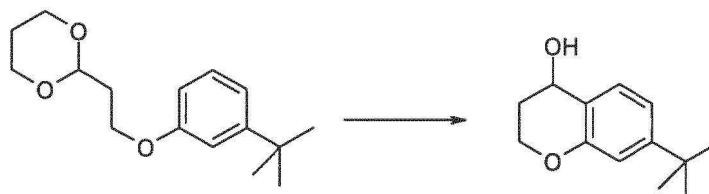
25 La mezcla 60:40 de la etapa anterior, siendo el componente principal 2-(8-*terc*-butil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepín-4-il)-6-{1-metil-5-[5-morfolín-4-carbonil]-piridín-2-ilamino}-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-benzaldehído (76 mg), se disolvió en 3 ml de THF y se añadieron 3 ml de etanol absoluto. Se añadió borohidruro sódico (5 mg, 1 eq.) y la reacción se agitó durante 20 minutos, periodo durante el que la reacción cambió de color violeta a incolora. La reacción se inactivó con agua y después se añadió 1 gota de ácido acético glacial. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo 3x, se agruparon las capas orgánicas y se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y solución hipersalina, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se eliminó el solvente orgánico al vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo en primer lugar con cloruro de metileno y después con metanol al 3% en cloruro de metileno, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido blanco (33 mg), $(M+H)^+=637$.

35 **Ejemplo 8.** Preparación de 2-[2-(3-*terc*-butil-fenoxi)-etil]-[1,3]dioxano:



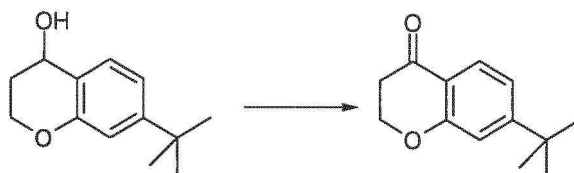
Se introdujo hidróxido sódico (3,46 g, 1,3 eq.) en agua (20 ml) y se agitó durante aproximadamente 30 minutos. A continuación se añadió 3-*tert*-butilfenol (10,0 g, 66,6 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación se añadió 2-(2-bromoetil)-[1,3]dioxano (9,9 ml, 1,1 eq.) y la mezcla resultante se calentó bajo reflujo durante 40 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se añadió acetato de etilo (150 ml) y y bajo agitación se añadió ácido acético hasta pH 4, seguido de dilución con agua (100 ml) y acetato de etilo (150 ml). Tras la división en capas, éstas se separaron y después se lavó la capa orgánica con agua (3X de 100 ml) y las capas de acetato de etilo se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (16,91 g).

Ejemplo 9. Preparación de 7-*tert*-butil-cromán-4-ol:



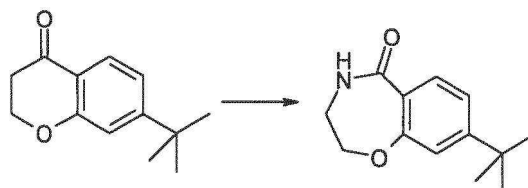
Se enfrió ácido clorhídrico concentrado (70 ml) en un baño de hielo y después se añadieron aproximadamente 40 ml de THF y se agitaron. A 0°C bajo agitación se añadió 2-[2-(3-*tert*-butil-fenoxi)-etil]-[1,3]dioxano (8,48 g, 32,1 mmoles) lentamente en THF (30 ml). Tras completar la adición, se retiró del baño de hielo y la mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación se añadió éter (300 ml) y se separaron las capas y la capa orgánica se extrajo con agua (3x100 ml) y finalmente se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido y se utilizó para la etapa siguiente sin purificación adicional.

Ejemplo 10. Preparación de 7-*tert*-butil-cromán-4-ona:



Se introdujo 7-*tert*-butil-cromán-4-ol (teóricamente 32,1 mmoles) en diclorometano (250 ml) y bajo agitación se añadió PCC (14,36 g, 2 eq.) en partes. Tras completar la adición, la mezcla resultante se agitó durante aproximadamente 3 horas, transcurridas las cuales se había completado la reacción según el análisis de CCF. Se añadieron aproximadamente 250 ml de hexanos a la mezcla y seguidamente se filtró a través de un filtro de Celite y se concentró el filtrado. La purificación mediante cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 2% en hexanos hasta acetato de etilo al 10% en hexanos proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (3,838 g) (M+H)⁺=205.

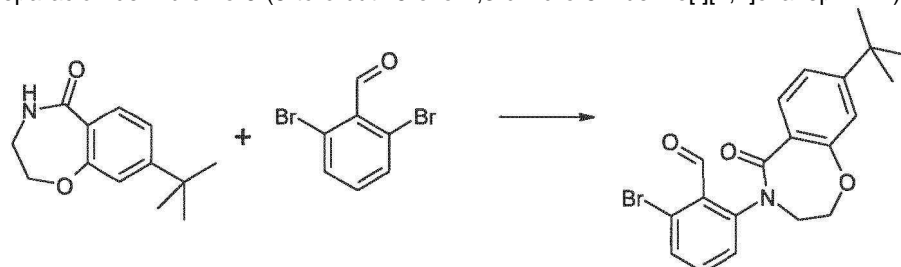
Ejemplo 11. Preparación de 8-*tert*-butil-3,4-dihidro-2H-benzo[f][1,4]oxazepín-5-ona:



Se introdujo 7-*tert*-butil-cromán-4-ol (1,3 g, 6,36 mmoles) en diclorometano (11,25 ml) y ácido metanosulfónico (7,5 ml) y se enfrió a 0°C. Bajo agitación a 0°C se añadió azida sódica (827 mg, 2 eq.) en partes. La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 3 horas y se observó mediante análisis de CCF que no quedaba más material de partida, de

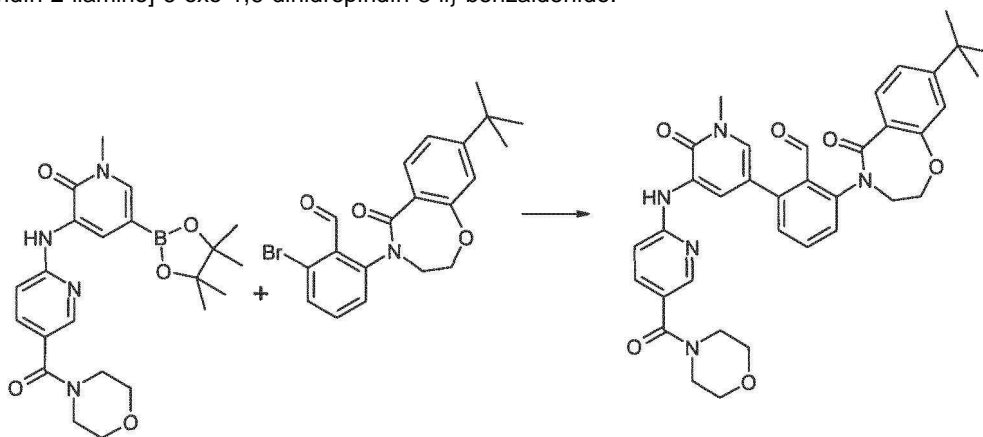
manera que la mezcla de reacción se vertió en una solución al 20% de NaOH(aq) (25 ml) a 0°C. Esta solución se agitó durante 10 minutos y después se extrajo con diclorometano (3x50 ml) y las capas de diclorometano agrupadas se lavaron con solución hipersalina (1x50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 5% en hexanos hasta acetato de etilo al 100% en hexanos proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,304g) (M+H)⁺=220.

Ejemplo 12. Preparación de 2-bromo-6-(8-*tert*-butil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-benzo[f][1,4]oxazepín-4-il)-benzaldehído:



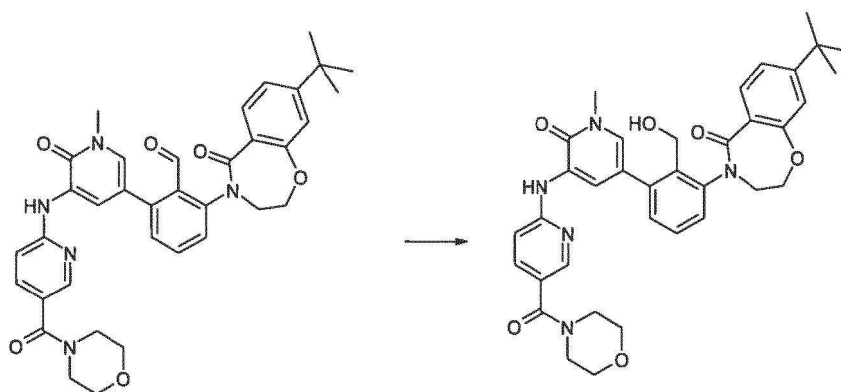
Se introdujeron en dioxano (5,3 ml), 8-*tert*-butil-3,4-dihidro-2H-benzo[f][1,4]oxazepín-5-ona (600 mg, 2,74 mmoles), 2,6-dibromo-benzaldehído (3,62g, 5 eq.), Xantfos (71 mg, 0,045 eq.) y carbonato de cesio (1,25 g, 1,4 eq.) y se burbujeó a través de la mezcla durante 10 minutos. Se añadió el catalizador Pd(dba)₂ (47 mg, 0,03 eq.) y la mezcla resultante se sometió a argón y se agitó a 100°C durante tres horas. Según la CCF se había completado la reacción y tras enfriar la mezcla hasta la temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo (150 ml) y agua (50 ml) y se dividieron las capas y se separaron. La capa orgánica se lavó adicionalmente con agua (3x50 ml) y finalmente se lavó con solución hipersalina (1x50 ml) antes de secarla sobre sulfato de magnesio, filtrarla y concentrarla. La purificación mediante cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 5% en hexanos hasta acetato de etilo al 30% en hexanos proporcionó polvos blanquecinos (793 mg) (M+H)⁺=404.

Ejemplo 13. Preparación de 2-(8-*tert*-butil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-benzo[f][1,4]diazepín-4-il)-6-(1-metil-5-[5-morfolín-4-carbonil]-piridín-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-benzaldehído:



Se introdujo en *n*-butanol (2 ml) y agua (0,5 ml), 2-bromo-6-(8-*tert*-butil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-benzo[f][1,4]oxazepín-4-il)-benzaldehído (109 mg, 0,27 mmoles), 1-metil-3-[5-(morfolín-4-carbonil)-piridín-2-ilamino]-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-1H-piridín-2-ona (179 mg, 1,5 eq.), Xantfos (8 mg, 0,06 eq.) y fosfato potásico (115 mg, 2 eq.), y se burbujeó un flujo de argón a través de la mezcla durante 10 minutos. A continuación, se añadió el catalizador Pd(dba)₂ (5 mg, 0,03 eq.) y la reacción se sometió a argón y se agitó a 100°C durante 40 minutos. Según el análisis de CCF la reacción se había completado, de manera que se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y agua (50 ml). Se dividieron las capas y después se separaron y la capa orgánica se lavó adicionalmente con agua (3x50 ml) y después finalmente se lavó con solución hipersalina (1x50 ml). La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía preparativa de capa fina en gel de sílice eluyendo con metanol al 7% en diclorometano proporcionó el compuesto del título en forma de unos polvos blanquecinos (168 mg) (M+H)⁺=636.

Ejemplo 14. Preparación de 8-*tert*-butil-4-(2-hidroxi-metil-3-(1-metil-5-[5-(morfolín-4-carbonil)-piridín-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-fenil)-3,4-dihidro-benzo[f][1,4]diazepín-5-ona:



A 2-(8-*terc*-butil-5-oxo-2,3-dihidro-5H-benzo[f][1,4]oxazepín-4-il)-6-(1-metil-5-[5-(morfolín-4-carbonil)-piridín-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-3-il)-benzaldehído (0,27 mmoles) en isopropanol (5 ml) y THF (10 ml) a 0°C bajo agitación se añadió borohidruro sódico (21 mg, 2 eq.) y después se retiró el baño de hielo y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Según el análisis de CCF la reacción se había completado, de manera que la mezcla se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y agua (50 ml). Se dividieron las capas y después se separaron y la capa orgánica se lavó adicionalmente con agua (3x50 ml) y después finalmente se lavó con solución hipersalina (1x50 ml). La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La purificación mediante cromatografía preparativa de capa fina en gel de sílice eluyendo con metanol al 10% en diclorometano proporcionó el compuesto del título en forma de unos polvos gris pálido (94 mg) $(M+H)^+ = 638$.

Datos de ensayo

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

El ensayo es una captura mediante filtración de producto radioactivo fosforilado con ^{33}P Las interacciones de Btk, sustrato péptido-SH₂ biotinilado (dominio de homología de Src) y ATP condujo a la fosforilación del sustrato peptídico. El producto biotinilado se unía perlas de sefarosa-estreptavidina. Todos los productos marcados radioactivamente unidos se detectaron con un contador de centelleo.

Las placas sometidas a ensayo eran placas de 96 pocillos de propileno (Greiner) y de filtración de PVDF hidrofílico de 1,2 mm de 96 pocillos (Millipore). Las concentraciones informadas en la presente memoria son las concentraciones de ensayo finales: compuestos 10-100 mM en DMSO (Burdick y Jackson), enzima Btk 5-10 nM (etiquetado con His, de longitud completa), sustrato péptido 30 mM (biotina-Aca-AAEEIYGEI-NH₂), ATP 100 mM (Sigma), imidazol 8 mM (Sigma, pH 7,2), glicerol-2-fosfato 8 mM (Sigma), EGTA 200 mM (Roche Diagnostics), MnCl₂ 1 mM (Sigma), MgCl₂ 20 mM (Sigma), BSA 0,1 mg/ml (Sigma), DTT 2 mM (Sigma), 1 mCi de ATP- ^{33}P (Amersham), perlas de sefarosa-estreptavidina al 20% (Amersham), EDTA 50 mM (Gibco), NaCl 2 M (Gibco), NaCl 2 M/ácido fosfórico al 1% (Gibco), microscint-20 (Perkin Elmer).

Las determinaciones de IC₅₀ se calcularon a partir de 10 puntos de datos por cada compuesto utilizando los datos de una plantilla de ensayo estándar de placa de 96 pocillos. Se sometieron a ensayo un compuesto de control y siete inhibidores desconocidas en cada placa y se utilizó cada placa dos veces. Típicamente se diluyeron los compuestos semilogarítmicamente, partiendo de 100 mM y finalizando a 3 nM. El compuesto de control era la estaurosporina. Se realizó un recuento del fondo en ausencia de sustrato péptido. Se determinó la actividad total en presencia de sustrato péptido. Se utilizó el protocolo siguiente para determinar la inhibición de Btk.

- 1) Sample preparation: Se diluyeron los compuestos de ensayo a incrementos semilogarítmicos en tampón de ensayo (imidazol, glicerol-2-fosfato, EGTA, MnCl₂, MgCl₂, BSA).
- 2) Preparación de las perlas
 - a.) enjuagar las perlas mediante centrifugación a 500 g
 - b.) reconstituir las perlas con PBS y EDTA, produciendo una suspensión al 20% de perlas
- 3) Preincubar la mezcla de reacción sin sustrato (tampón de ensayo, DTT, ATP, ATP- ^{33}P) y mezclar con sustrato (tampón de ensayo, DTT, ATP, ATP- ^{33}P , sustrato péptido) a 30°C durante 15 min. 4) Para iniciar el ensayo, preincubar 10 ml de Btk en tampón de enzima (imidazol, glicerol-2-fosfato, BSA) y 10 ml de compuestos de ensayo, durante 10 minutos a TA.
- 5) Añadir 30 ml de mezcla de reacción sin o con sustrato a Btk y compuestos.
- 6) Incubar 50 ml de mezcla de ensayo total durante 30 minutos a 30°C.
- 7) Transferir 40 ml de ensayo a 150 ml de suspensión de perlas en placa de filtración para detener la reacción.
- 8) Lavar la placa de filtración tras 30 minutos, siguiendo las etapas siguientes:
 - a.) 3 x 250 ml de NaCl
 - b.) 3 x 250 ml de ácido fosfórico al 1% que contenía NaCl
 - c.) 1 x 250 ml de H₂O

- 9) Secar la placa durante 1 h a 65°C o durante la noche a TA
 10) Añadir 50 ml de microscint-20 y realizar un recuento de cpm de ³³P en el contador de centelleo.

Calcular la actividad en porcentaje a partir de los datos en bruto, en cpm:

$$\text{porcentaje de activ.} = (\text{muestra} - \text{fondo}) / (\text{actividad total} - \text{fondo}) \times 100$$

Calcular la IC₅₀ a partir del porcentaje de actividad, utilizando un modelo sigmoidal de respuesta de dosis de un sitio:

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

x=conc. comp., y=% de actividad, A=min, B=max, C=IC₅₀, D=1 (pendiente de Hill)

Inhibición de la activación de las células B en sangre completa medida a partir de la expresión de CD69

Un procedimiento para someter a ensayo la capacidad de los inhibidores de Btk de suprimir la activación de las células B mediada por receptores de las células B en sangre humana es el siguiente:

Se obtuvo sangre completa humana (SCH) de voluntarios sanos, con las restricciones siguientes: no fumadores, libre de drogas en las últimas 24 h. Se recogió sangre mediante venipunción en tubos Vacutainer anticoagulados con heparina sódica. Los compuestos de ensayo se diluyeron a diez veces la concentración inicial de fármaco deseada en PBS (20x), seguido de las diluciones en serie de tres veces en DMSO al 10% en PBS con el fin de producir una curva de dosis-respuesta de nueve puntos. Se añadieron 5,5 ml de cada dilución de compuesto por duplicado a una placa de fondo en V de 2 ml de 96 pocillos (Analytical Sales and Services, nº 59623-23); se añadieron 5,5 ml de DMSO al 10% en PBS a los pocillos de control y de no estímulo. Se añadió SCH (100 ml) a cada pocillo y tras mezclar las placas, se incubaron a 37°C, 5% de CO₂, 100% de humedad, durante 30 minutos. Se añadió F(ab')₂ de cabra anti-IgM humana (Southern Biotech, nº 2022-14) (10 ml de una solución 500 mg/ml, concentración final de 50 mg/ml) a cada pocillo (excepto los pocillos de no estímulo) bajo agitación, y las placas se incubaron durante 20 horas adicionales. Al final de la incubación de 20 horas, se incubaron muestras con anticuerpos marcados con sonda fluorescente (15 ml de anticuerpo de ratón anti-CD20 humano-P3, BD Pharmingen, nº 555623 y/o 20 ml de anticuerpo de ratón anti-CD69 humano-APC, BD Pharmingen, nº 555533) durante 30 minutos, a 37°C, 5% de CO₂ y 100% de humedad. Se incluyeron el control inducido, los no teñidos y las tinciones únicas para los ajustes de compensación y los parámetros iniciales del voltaje. A continuación se lisaron las muestras con 1 ml de tampón de lisis de Pharmingen 1X (BD Pharmingen, nº 555899) y las placas se centrifugaron a 1.800 rpm durante 5 minutos. Se eliminaron los sobrenadantes mediante succión y los pellets restantes se lisaron nuevamente con 1 ml adicional de tampón de lisis de Pharmingen 1X, y las placas se pelletizaron tal como anteriormente. Se aspiraron los sobrenadantes y los pellets restantes se lavaron en tampón FACS (PBS + FBS al 1%). Tras una centrifugación final, se eliminaron los sobrenadantes y se resuspendieron los pellets en 180 µl de tampón de FACS. Se transfirieron las muestras a una placa de 96 pocillos adecuada para el análisis en el sistema de 96 pocillos HTS en el citómetro de flujo BD LSR II. Utilizando longitudes de onda de excitación y emisión apropiadas para los fluoróforos utilizados, se captaron los datos y se obtuvieron los porcentajes de células positivas utilizando el software Cell Quest. Los resultados se analizaron inicialmente con el software de análisis de FACS (Flow Jo). La IC₅₀ de los compuestos de ensayo se define como la concentración que reduce en 50% el porcentaje de células positivas para CD69 que también son positivas para CD20 tras la estimulación con anti-IgM (media de 8 pocillos de control, tras restar la media de 8 pocillos para el fondo no estímulo). Se calcularon los valores de IC₅₀ utilizando el software Xlfit, versión 3, ecuación 201.

Los datos de compuesto representativos para dicho ensayo se listan a continuación, en la Tabla II.

TABLA II.

Compuesto	Sangre completa humana (µM)
I-1	0,016
I-3	0,008
I-7	0,111
I-8	0,096

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

La inhibición de la activación de las células B por los compuestos de la presente invención se demostró mediante la determinación del efecto de los compuestos de ensayo sobre las respuestas de células B estimuladas por anti-IgM.

El ensayo FLIPR de células B es un método funcional celular para determinar el efecto de potenciales inhibidores del incremento del calcio intracelular a partir de la estimulación con un anticuerpo anti-IgM. Las células Ramos (línea celular de linfoma de Burkitt humano, ATCC nº CRL-1596) se cultivaron en medio de crecimiento (descrito

posteriormente). Un día antes del ensayo se resuspendieron células RAMos en medio de crecimiento fresco (igual que anteriormente) y se fijó en una concentración de $0,5 \times 10^6$ /ml en matraces de cultivo de tejidos. El día del ensayo se realizó un recuento de las células y se fijaron a una concentración de 1×10^6 /ml en medio de crecimiento suplementado con FLUO-3AM $1 \mu\text{M}$ (TefLabs, nº de cat. 0116, preparado en DMSO anhidro y ácido plurónico al 10%) en un matraz de cultivo de tejidos, y se incubaron a 37°C (4% de CO_2) durante una hora. Para eliminar el pigmento extracelular, las células se recolectaron mediante centrifugación (5 min, 1.000 rpm), se resuspendieron en tampón de FLIPR (descrito posteriormente) a 1×10^6 células/ml y después se dispensaron en placas negras/transparentes de 96 pocillos recubiertas con poli-D-lisina (BD, nº de cat. 356692) en una cantidad de 1×10^5 células en cada pocillo. Se añadieron los compuestos de ensayo a diversas concentraciones, comprendidas entre $100 \mu\text{M}$ y $0,03 \mu\text{M}$ (7 concentraciones, detalles posteriormente) y se dejaron bajo incubación con células durante 30 minutos a TA. La señalización de Ca^{2+} de las células Ramos se estimuló mediante la adición de $10 \mu\text{g/ml}$ de anti-IgM (Southern Biotech, nº de cat. 2020-01) y se midió en un FLIPR (Molecular Devices, imágenes capturadas de las placas de 96 pocillos utilizando una cámara CCD con un láser de argón a una longitud de onda de excitación de 480 nm).

Medios/Tampones:

Medio de crecimiento: medio RPMI 1640 con L-glutamina (Invitrogen, nº de cat. 61870-010), suero de feto bovino al 10% (FBS, Summit Biotechnology, nº de cat. FP-100-05), piruvato sódico 1 mM (Invitrogen, nº de cat. 11360-070).

Tampón de FLIPR: HBSS (Invitrogen, nº de cat. 141175-079), CaCl_2 2 mM (Sigma, nº de cat. C-4901), HEPES (Invitrogen, nº de cat. 15630-080), probenecid $2,5 \text{ mM}$ (Sigma, nº de cat. P-8761), BSA al 0,1% (Sigma, nº de cat. A-7906), glucosa 11 mM (Sigma, nº de cat. G-7528).

Datos de dilución de los compuestos:

Con el fin de conseguir la concentración de ensayo final máxima de $100 \mu\text{M}$, se añadieron $24 \mu\text{l}$ de solución madre de compuesto 10 mM (preparada en DMSO) a $576 \mu\text{l}$ de tampón de FLIPR. Los compuestos de ensayo se diluyeron en tampón de FLIPR (utilizando el pipeteador robótico Biomek 2000), resultando en el esquema de dilución siguiente: vehículo, $1,00 \times 10^{-4} \text{ M}$, $1,00 \times 10^{-5}$, $3,16 \times 10^{-6}$, $1,00 \times 10^{-6}$, $3,16 \times 10^{-7}$, $1,00 \times 10^{-7}$, $3,16 \times 10^{-8}$.

Ensayo y análisis:

Se informó de incrementos intracelulares del calcio utilizando un estadístico max-min (restando la línea base de reposo del pico causado por la adición del anticuerpo estimulador utilizando un control de FLIPR de Molecular Devices y software de exportación de estadísticos. Se determinó la IC_{50} utilizando un ajuste de la curva no lineal (software GraphPad Prism). Se prepararon composiciones farmacéuticas de los compuestos de ensayo para la administración mediante varias vías tal como se describe en el presente Ejemplo.

Composición para la administración oral (A)

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

Se mezclaron los ingredientes y se dispensaron en cápsulas que contenían aproximadamente 100 mg cada una; una cápsula se aproximaría a una dosis diaria total.

Composición para la 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%

Se agruparon los ingredientes y se granularon utilizando un solvente tal como metanol. A continuación se secó la formulación y se formó en tabletas (que contenían aproximadamente 20 mg de compuesto activo) con una tableteadora apropiada.

Composición para la administración oral (C)

ES 2 513 915 T3

Ingrediente	% p/p
Compuesto activo	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloruro sódico	2,0 g
Metilparabeno	0,15 g
Propilparabeno	0,05 g
Azúcar granulado	25,5 g
Sorbitol (solución al 70%)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Saborizante	0,035 ml
Colorantes	0,5 mg
Agua destilada	c.s. para 100 ml

Se mezclaron los ingredientes para formar una suspensión para la administración oral.

Formulación parenteral (D)

5

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

Se disolvió el ingrediente activo en una parte del agua para inyección. A continuación se añadió una cantidad suficiente de cloruro sódico bajo agitación para hacer isotónica la solución. Se completó la solución hasta el peso deseado con el resto del agua para inyección; se filtró a través de un filtro de membrana de 0,2 micrómetros y se empaquetó bajo condiciones estériles.

10

Formulación para supositorios (E)

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

15 Se fundieron juntos los ingredientes y se mezclaron en un baño de vapor y se vertieron en moldes que contenían 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
Metilparabeno	0,15
Propilparabeno	0,05
BHA (hidroxianisol butilado)	0,01
Agua	c.s. para 100

20

Artritis inducida por colágeno en el ratón (mCIA)

El día 0 se inyectó en los ratones en la base de la cola o en varios puntos del lomo una emulsión de colágeno de tipo II (i.d.) en adyuvante completo de Freund (ACF). Tras la inmunización con colágeno, los animales desarrollan artritis aproximadamente tras 21 a 35 días. La aparición de la artritis se sincroniza (refuerza) mediante la administración sistémica de colágeno en adyuvante incompleto de Freund (AIF, i.d.) el día 21. Los animales fueron examinados diariamente tras el día 20 para cualquier signo de artritis leve (puntuación de 1 ó 2; ver la descripción de la puntuación posteriormente), que es la señal a reforzar. Tras el refuerzo, se puntuaron los ratones y recibieron una dosis de los agentes terapéuticos candidatos durante el tiempo (típicamente 2 a 3 semanas) y frecuencia de dosificación prescritos: diaria (QD) o dos veces al día (BID).

25

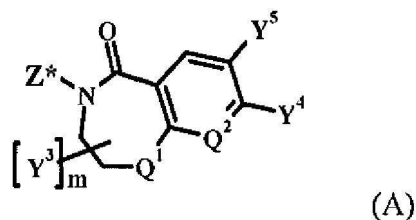
30

Artritis inducida por colágeno en la rata (rCIA)

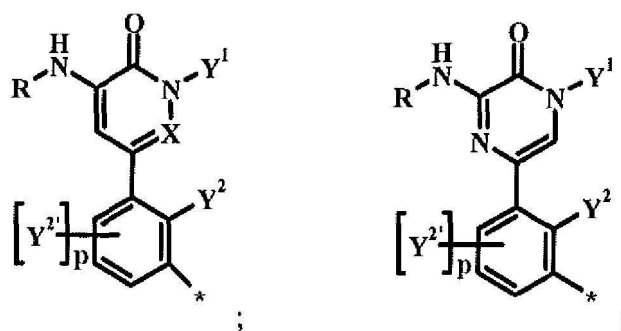
- 5 El día 0 se inyectó en las ratas una emulsión de colágeno de tipo II bovino en adyuvante incompleto de Freund (AIF), por vía intradérmica (i.d.) en varios sitios del lomo. Se administró una inyección de refuerzo de emulsión de colágeno aproximadamente el día 7, (i.d.) en la base de la cola o en sitios alternativos del lomo. Generalmente se observó artritis 12 a 14 días después de la inyección inicial de colágeno. Los animales pueden evaluarse para el desarrollo de artritis tal como se indica posteriormente (Evaluación de artritis) desde el día 14 en adelante. Los animales recibieron dosis de los agentes terapéuticos candidatos de manera preventiva desde el tiempo del reto secundario y durante el tiempo (típicamente 2 a 3 semanas) y frecuencia de dosificación prescritos: diariamente (QD) o dos veces al día (BID).
- 10 Evaluación de artritis:
- En ambos modelos se cuantificó la inflamación de las patas y articulaciones de las extremidades utilizando un sistema de puntuación que implicaba la evaluación de las 4 patas siguiendo los criterios descritos a continuación:
- 15 Puntuación:
1=edema y/o enrojecimiento de pata o una falange.
2=edema en dos o más articulaciones.
3=edema importante de la pata con afectación de más de dos articulaciones.
4=artritis grave de la pata entera y falanges.
- 20 Las evaluaciones se realizaron el día 0 para la medición de la línea base y nuevamente desde los primeros signos de edema durante un máximo de tres veces a la semana hasta el final del experimento. Se obtuvo el índice artrítico de cada ratón mediante la adición de las cuatro puntuaciones de las patas individuales, proporcionando una puntuación máxima de 16 por animal.
- 25 La invención anteriormente proporcionada ha sido descrita en cierto detalle a modo ilustrativo y ejemplar, en aras de la claridad y la comprensión.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula A:



5 en la que: Z* se selecciona de entre el grupo que consiste de:



y en el que:

10 Q¹ es NH o O,
Q² es N o C(Y⁶),
R es H, -R¹, -R¹-R²-R³, -R¹-R³ o -R²-R³,

15 R¹ es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, y se sustituye opcionalmente con uno o más alquilos C₁₋₆, hidroxil, hidroxialquilos C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo, nitro, amino, amido, ciano, oxo o haloalquilo C₁₋₆, R² es -C(=O), -C(=O)O, -C(=O)NR², -NHC(=O)O, -C(=NH)NR² o -S(=O)₂,

R² es H o alquilo C₁₋₆,

20 R³ es H o R⁴,

25 R⁴ es alquilo C₁₋₆, amino, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, alquilheterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo, y se sustituye opcionalmente con uno o más de entre alquilo C₁₋₆, hidroxil, alcoxi C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonamido C₁₋₆, carbamato, carboxi, éster, amido, acilo, halo, nitro, amino, ciano, oxo o haloalquilo C₁₋₆,

X es CH o N;

30 Y¹ es H, alquilo C₁₋₆, o haloalquilo C₁₋₆,
Y² es Y^{2a} o Y^{2b},

Y^{2a} es H o halógeno,

Y^{2b} es alcoxi C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆, sustituido opcionalmente con uno o más Y^{2b'},

35 Y^{2b'} es hidroxil o halógeno,

cada Y² es independientemente Y^{2a} o Y^{2b},

Y^{2a} es halógeno o hidroxil,

40 Y^{2b} es alcoxi C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆, sustituido opcionalmente con uno o más Y^{2b'},
Y^{2b'} es hidroxil o halógeno,

p es 0, 1 ó 2;

45 Y³ es Y^{3a} o Y^{3b},

Y^{3a} es halógeno o hidroxil,

Y^{3b} es alcoxi C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de hidroxil, alcoxi C₁₋₆, amino y halógeno,

m es 0 ó 1;
 Y^4 is Y^{4a} , Y^{4b} , Y^{4c} , o Y^{4d} ,

- 5 Y^{4a} es hidroxilo o halógeno,
 Y^{4b} es alcoxi C_{1-6} o alquilo C_{1-6} , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de haloalquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, amino, ciano y alcoxi C_{1-6} ,
 Y^{4c} es cicloalquilo C_{3-6} , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, amino, ciano y alcoxi C_{1-6} ,
 10 Y^{4d} es amino, sustituido opcionalmente con uno o más de entre alquilo C_{1-6} , alcohalquilo C_{1-6} o hidrohalquilo C_{1-6} ,

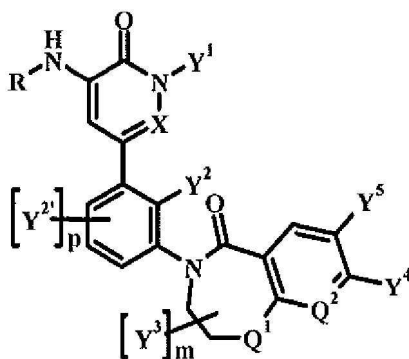
Y^5 es halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , hidrohalquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} , y

- 15 Y^6 es H, hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , amino o hidrohalquilo C_{1-6} ,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. Compuesto de fórmula I según la reivindicación 1,

20



I

en la que:

- 25 Q^1 es NH o O,
 Q^2 es N o $C(Y^6)$,
 R es H, $-R^1$, $-R^1-R^2-R^3$, $-R^1-R^3$ o $-R^2-R^3$,

- 30 R^1 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, y se sustituye opcionalmente con uno o más alquilos C_{1-6} , hidroxilo, hidrohalquilos C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo, nitro, amino, amido, ciano, oxo o haloalquilo C_{1-6} ,
 R^2 es $-C(=O)$, $-C(=O)O$, $-C(=O)NR^2$, $-NHC(=O)O$, $-C(=NH)NR^2$, o $-S(=O)_2$,

R^2 es H o alquilo C_{1-6} ,

- 35 R^3 es H o R^4 ,
 R^4 es alquilo C_{1-6} , amino, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquiheteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, alquiheterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo, y se sustituye opcionalmente con uno o más de entre alquilo C_{1-6} , hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , hidrohalquilo C_{1-6} , hidrohalcoxi C_{1-6} , alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilsulfonamido C_{1-6} , carbamato, carboxi, éster, amido, acilo, halo, nitro, amino, ciano, oxo o haloalquilo C_{1-6} ,

40

X es CH o N, Y^1 es H, alquilo C_{1-6} , o haloalquilo C_{1-6} , Y^2 es Y^{2a} o Y^{2b} ,

Y^{2a} es H o halógeno,

45

Y^{2b} es alcoxi C_{1-6} o alquilo C_{1-6} , sustituido opcionalmente con uno o más $Y^{2b'}$,

$Y^{2b'}$ es hidroxilo o halógeno,

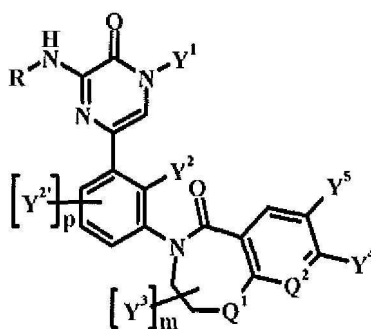
cada Y^2 es independientemente Y^{2a} o Y^{2b} ,

50

Y^{2a} es halógeno o hidroxilo,

Y^{2b} es alcoxi C_{1-6} o alquilo C_{1-6} , sustituido opcionalmente con uno o más $Y^{2b'}$,

- $Y^{2b'}$ es hidroxilo o halógeno,
- 5 p es 0, 1 ó 2; Y^3 es Y^{3a} o Y^{3b} ,
- Y^{3a} es halógeno o hidroxilo, Y^{3b} es alcoxi C_{1-6} o alquilo C_{1-6} , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , amino y halógeno,
- 10 m es 0 ó 1, Y^4 is Y^{4a} , Y^{4b} , Y^{4c} o Y^{4d} ,
- Y^{4a} es hidroxilo o halógeno,
 Y^{4b} es alcoxi C_{1-6} o alquilo C_{1-6} , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de haloalquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, amino, ciano y alcoxi C_{1-6} , Y^{4c} es cicloalquilo C_{3-6} , sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que
- 15 consiste de alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, amino, ciano y alcoxi C_{1-6} , Y^{4d} es amino, sustituido opcionalmente con uno o más alquilos C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} o hidroxialquilos C_{1-6} ,
- Y^5 es halógeno, hidroxilo, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} , y
- 20 Y^6 es H, hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , tioalquilo C_{1-6} , amino o hidroxialquilo C_{1-6} ,
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 25 3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que Y^1 es metilo.
4. Compuesto según la reivindicación 3, en el que m es 0.
5. Compuesto según la reivindicación 4, en el que p es 0.
- 30 6. Compuesto según la reivindicación 5, en el que Y^2 es hidroximetilo.
7. Compuesto según la reivindicación 6, en el que Y^4 es *tert*-butilo, dimetilamina o ciclopropilo.
- 35 8. Compuesto según la reivindicación 7, en el que 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, sustituida opcionalmente con uno o más alquilos C_{1-6} .
9. Compuesto según la reivindicación 8, en el que Y^5 es flúor.
- 40 10. Compuesto según la reivindicación 7, en el que X es CH.
11. Compuesto según la reivindicación 10, en el que Q^1 es NH.
12. Compuesto según la reivindicación 10, en el que Q^1 es O.
- 45 13. Compuesto según la reivindicación 7, en el que X es N.
14. Compuesto según la reivindicación 13, en el que Q^1 es NH.
- 50 15. Compuesto según la reivindicación 13, en el que Q^1 es O.
16. Compuesto de fórmula 11 según la reivindicación 1,



II

en la que:

5 Q¹ es NH o O,
 Q² es N o C(Y⁶),
 R es H, -R¹, R¹-R²-R³, -R¹-R³, o -R²-R³;

10 R¹ es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, y se sustituye opcionalmente con uno o más de entre alquilo C₁₋₆, hidroxil, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo, nitro, amino, amido, ciano, oxo, o haloalquilo C₁₋₆, R² es -C(=O), -C(=O)O, -C(=O)NR^{2'}, -NHC(=O)O, -C(=NH)NR^{2'}, o -S(=O)₂,

R^{2'} es H o alquilo C₁₋₆,

15 R³ es H o R⁴,

R⁴ es alquilo C₁₋₆, amino, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquilheteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, alquilheterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo, y se sustituye opcionalmente con uno o más de entre alquilo C₁₋₆, hidroxil, alcoxi C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxialcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonamido C₁₋₆, carbamato, carboxil, éster, amido, acilo, halo, nitro, amino, ciano, oxo o haloalquilo C₁₋₆,

25 Y¹ es H, alquilo C₁₋₆, o haloalquilo C₁₋₆,
 Y² es Y^{2a} o Y^{2b},

Y^{2a} es H o halógeno,
 Y^{2b} es alcoxi C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆, sustituido opcionalmente con uno o más Y^{2b'},

Y^{2b'} es hidroxil o halógeno,

30 cada Y^{2'} es independientemente Y^{2a} o Y^{3b},

Y^{2a} es halógeno o hidroxil,
 Y^{2b} es alcoxi C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆, sustituido opcionalmente con uno o más Y^{2b'},

35 Y^{2b'} es hidroxil o halógeno,

p es 0, 1 ó 2,
 Y³ es Y^{3a} o Y^{3b},

40 Y^{3a} es halógeno o hidroxil,
 Y^{3b} es alcoxi C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de hidroxil, alcoxi C₁₋₆, amino y halógeno,

45 m es 0 ó 1,
 Y⁴ es Y^{4a}, Y^{4b}, Y^{4c} o Y^{4d},

Y^{4a} es hidroxil o halógeno,
 Y^{4b} es alcoxi C₁₋₆ o alquilo C₁₋₆, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de haloalquilo C₁₋₆, halógeno, hidroxil, amino, ciano y alcoxi C₁₋₆,

50 Y^{4c} es cicloalquilo C₃₋₆, sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, halógeno, hidroxil, amino, ciano y alcoxi C₁₋₆,
 Y^{4d} es amino, sustituido opcionalmente con uno o más de entre alquilo C₁₋₆, alcoxialquilo C₁₋₆ o hidroxialquilo

C₁₋₆,

Y⁵ es halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆, y

5 Y⁶ es H, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, tioalquilo C₁₋₆, amino o hidroxialquilo C₁₋₆,
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 17. Composición farmacéutica que comprende el compuesto inhibidor de Btk según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, mezclada con por lo menos un portador, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

15 18. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 para la utilización en el tratamiento de una condición inflamatorio y/o autoinmunitaria.