

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 537 190**

51 Int. Cl.:

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/501 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2011 E 11755517 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2015 EP 2611798**

54 Título: **Piridazinonas, procedimiento de preparación y procedimientos de utilización de las mismas**

30 Prioridad:

01.09.2010 US 378964 P

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

03.06.2015

73 Titular/es:

GILEAD CONNECTICUT, INC. (50.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US y
GENENTECH, INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

CURRIE, KEVIN S.;
WANG, XIAOJING y
YOUNG, WENDY B.

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 537 190 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

Piridazinonas, procedimiento de preparación y procedimientos de utilización de las mismas.

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere de manera general a compuestos para tratar trastornos mediados por la tirosina cinasa de Bruton (Btk), entre ellos los inflamatorios, los inmunitarios y el cáncer, y más concretamente a compuestos que inhiben la actividad de la Btk. La invención se refiere además a la utilización de los compuestos para el diagnóstico o tratamiento *in vitro*, *in situ* e *in vivo* de células de mamífero o estados patológicos asociadas.

Antecedentes de la invención

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

La señalización de las células B mediante el receptor de células B (RCB) puede conducir a un amplio abanico de resultados biológicos, que a su vez dependen del estadio de desarrollo de la célula B. La magnitud y la duración de la señales del RCB deben regularse con precisión. La señalización mediada por RCB aberrante puede provocar la desregulación de la activación de las células B y/o la formación de autoanticuerpos patogénicos que conducen a múltiples enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias. La mutación de la Btk en el ser humano resulta en agamaglobulinemia ligada a X (ALX). Esta enfermedad se asocia a una maduración alterada de las células B, a una reducción de la producción de inmunoglobulinas, a un compromiso de las respuestas inmunológicas independientes de células T y a una marcada atenuación de la señal de calcio sostenido con la estimulación del RCB.

Se han encontrado pruebas en modelos de ratón deficiente en Btk del papel de la Btk en trastornos alérgicos y/o enfermedades autoinmunitarias y/o enfermedades inflamatorias. Por ejemplo, en modelos preclínicos murinos estándares de lupus eritematoso sistémico (LES), se ha demostrado que la deficiencia de Btk resulta en una marcada mejora del avance de la enfermedad. Además, los ratones deficientes en Btk también pueden ser resistentes al desarrollo de artritis inducida por colágeno y menos susceptibles a la artritis inducida por *Staphylococcus*.

Un gran conjunto de pruebas apoya el papel de las células B y el sistema inmunológico humoral en la patogénesis de las enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias. Los terapéuticos basados en proteínas (tales como el Rituxan) desarrollados para reducir el número de células B, representan un enfoque para el tratamiento de varias enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias. Debido al papel de la Btk en la activación de las células B, los inhibidores de la Btk podrían resultar útiles como inhibidores de la actividad patogénica mediada por las células B (tal como la producción de autoanticuerpos).

La Btk también se expresa en osteoclastos, mastocitos y monocitos y se ha demostrado que resulta importante para el funcionamiento de estas células. Por ejemplo, la deficiencia de Btk en ratones se asocia a alteraciones de la activación de los mastocitos mediada por IgE (marcada disminución de la liberación de TNF-alfa y otras citoquinas inflamatorias) y la deficiencia de la Btk en el ser humano se asocia a una producción de TNF-alfa muy reducida por parte de los monocitos activados.

De esta manera, la inhibición de la actividad de la Btk podría resultar útil en el tratamiento de trastornos alérgicos y/o enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias tales como LES, artritis reumatoide, múltiples vasculitis, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), miastenia grave, rinitis alérgica y asma. Además, se ha informado de que Btk desempeña un papel en la apoptosis; de esta manera, la inhibición de la actividad de la Btk podría resultar útil para el cáncer, así como en el tratamiento del linfoma de células B y la leucemia. Además, dado el papel de la Btk en la función de los osteoclastos, la inhibición de la actividad de la Btk podría resultar útil en el tratamiento de trastornos óseos tales como la osteoporosis.

El documento nº WO 2009/053269 A1 da a conocer determinados derivados de pirimidina y piridina que inhiben la Btk y resultan útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias causadas por la activación aberrante de las células B.

El documento nº WO 2009/156284 A1 da a conocer determinados derivados 5-fenil-1H-piridín-2-ona y 6-fenil-2H-piridazín-3-ona que inhiben la Btk y resultan útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias causadas por la activación aberrante de las células B.

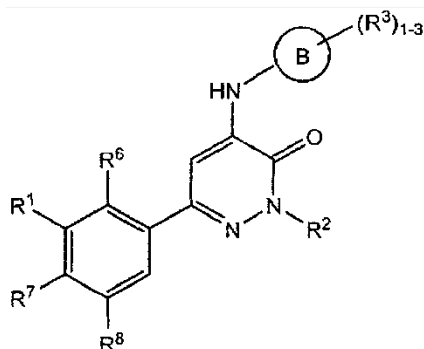
Tanto el documento nº WO 2010/100070 A1 como el documento nº WO 2010/122038 A1 dan a conocer además determinados derivados 5-fenil-1H-piridín-2-ona, 6-fenil-2H-piridazín-3-ona y 5-fenil-1H-piridazín-2-ona que inhiben la Btk y resultan útiles en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias causadas por la activación aberrante de las células B.

Sumario de la invención

La invención se refiere de manera general a compuestos de fórmula I con actividad moduladora de la tirosina cinasa de Bruton (Btk).

5

Los compuestos de fórmula I presentan la estructura:



10 incluyendo sus estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables. Los diversos sustituyentes se definen a continuación en la presente memoria.

Un aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I y un portador, deslizante, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede comprender además un segundo agente terapéutico.

15

Otro aspecto de la invención es un procedimiento para preparar una composición farmacéutica, que comprende combinar un compuesto de fórmula I con un portador farmacéuticamente aceptable.

20 La invención incluye la utilización de compuestos de fórmula I en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de entre trastornos inmunológicos, cáncer, enfermedades cardiovasculares, infección vírica, inflamación, trastornos del metabolismo/función endocrina y trastornos neurológicos, y mediados por la tirosina cinasa de Bruton.

25 La invención incluye un kit para el tratamiento de una condición mediada por la tirosina cinasa de Bruton, que comprende: a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I, y b) instrucciones de utilización.

30 La invención incluye un compuesto de fórmula I para la utilización a modo de medicamento y para la utilización en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de entre trastornos inmunológicos, cáncer, enfermedades cardiovasculares, infecciones víricas, inflamación, trastornos del metabolismo/función endocrina y trastornos neurológicos, y mediados por la tirosina cinasa de Bruton.

35 La invención incluye la utilización de un compuesto de fórmula I en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de trastornos inmunológicos, cáncer, enfermedades cardiovasculares, infecciones víricas, inflamación, trastornos del metabolismo/función endocrina y trastornos neurológicos, y en la que el medicamento media en la tirosina cinasa de Bruton.

40 La invención incluye métodos de preparación de un compuesto de fórmula I.

Breve descripción de los dibujos

45 La figura 1 muestra una ruta sintética ejemplificativa para preparar compuestos de fórmula I 8 que implica una reacción de Buchwald para acoplar una pirolona bicíclica 4 con un metil- o hidroximetil-benceno 5, rindiendo el intermediario 6, seguido de reacciones de Suzuki sucesivas para preparar un boronato 7 y acoplarlo con una bromo-piridona o bromo-pirazinona 2, o mediante una única reacción de Suzuki para acoplar 6 con un piridona-boronato o pirazinona-boronato 3. La bromo-piridona o bromo-pirazinona 2 puede prepararse mediante una reacción de Buchwald de una dibromo-piridona o dibromo-pirazinona con una amina heterocíclica o un compuesto de anilina. Los piridona-boronatos o pirazinona-boronatos 3 pueden prepararse mediante una reacción de Suzuki de 2 con un diboronato.

50

La figura 2 muestra una ruta sintética ejemplificativa para preparar compuestos de fórmula I 8, que implica ensamblar la pirolona bicíclica en un derivado bromoanilina, proporcionando un bromuro que puede utilizarse en las funciones indicadas en la figura 1.

La figura 3 muestra una ruta sintética ejemplificativa para preparar compuestos de fórmula I 8, que implica ensamblar la pirolona bicíclica en el derivado amino del resto de la molécula 12.

5 Descripción detallada de formas de realización ejemplificativas

A continuación se hace referencia en detalle a determinadas formas de realización de la invención, algunos ejemplos de los cuales se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas.

10 Definiciones

El término "alquilo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un radical hidrocarburo monovalente lineal o de cadena ramificada saturado con uno a doce átomos de carbono (C₁-C₁₂), en el que el radical alquilo opcionalmente puede sustituirse independientemente con uno o más sustituyentes indicados posteriormente. En otra forma de realización, un radical alquilo presenta uno a ocho átomos de carbono (C₁-C₈) o uno a seis átomos de carbono (C₁-C₆). Entre los ejemplos de grupos alquilo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, metilo (Me, -CH₃), etilo (Et, -CH₂CH₃), 1-propilo (n-Pr, n-propilo, -CH₂CH₂CH₃), 2-propilo (i-Pr, i-propilo, -CH(CH₃)₂), 1-butilo (n-Bu, n-butilo, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo, -CH₂CH(CH₃)₂), 2-butilo (s-Bu, s-butilo, -CH(CH₃)CH₂CH₃), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo, -C(CH₃)₃), 1-pentilo (n-pentilo, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃), 3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)₂), 2-metil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₃), 3-metil-2-butilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)₂), 3-metil-1-butilo (-CH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2-metil-1-butilo (-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃), 1-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃), 2-hexilo (-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃), 3-hexilo (-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃)), 2-metil-2-pentilo (-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃), 3-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃), 4-metil-2-pentilo (-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂), 3-metil-3-pentilo (-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂), 2-metil-3-pentilo (-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂), 2,3-dimetil-2-butilo (-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂), 3,3-dimetil-2-butilo (-CH(CH₃)C(CH₃)₃), 1-heptilo, 1-octilo y similares.

El término "alquileo" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un radical hidrocarburo divalente lineal o de cadena ramificada saturado con uno a doce átomos de carbono (C₁-C₁₂), en el que el radical alquileo opcionalmente puede sustituirse independientemente con uno o más sustituyentes indicados posteriormente. En otra forma de realización, un radical alquileo presenta uno a ocho átomos de carbono (C₁-C₈), o uno a seis átomos de carbono (C₁-C₆). Entre los ejemplos grupos alquileo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), propileno (-CH₂CH₂CH₂-) y similares.

Las expresiones "carbociclo", "carbociclilo", "anillo carbocíclico" y "cicloalquilo" se refieren a un anillo no aromático no monovalente saturado o parcialmente insaturado con 3 a 12 átomos de carbono (C₃-C₁₂) como anillo monocíclico o con 7 a 12 átomos de carbono como anillo bicíclico. Los carbociclos bicíclicos con 7 a 12 átomos pueden disponerse, por ejemplo, como sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], y los carbociclos bicíclicos que presentan 9 o 10 átomos de anillo pueden disponerse como sistema o como sistema biciclo [5,6] o [6,6], o como sistemas puenteados, tales como biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano y biciclo[3.2.2]nonano. Entre los ejemplos de carbociclos monocíclicos se incluyen, aunque sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo y similares.

El término "arilo" se refiere a un radical hidrocarburo aromático monovalente de 6 a 20 átomos de carbono (C₆-C₂₀) derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema de anillos aromático parental. Algunos grupos arilos se encuentran representados en las estructuras ejemplares como "Ar". Arilo incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático fusionado con un anillo saturado o parcialmente insaturado, o un anillo carbocíclico aromático. Entre los grupos arilo típicos se incluyen, aunque sin limitación, radicales derivados de benceno (fenilo), bencenos sustituidos, naftaleno, antraceno, bifenilo, indenilo, indanilo, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y similares. Los grupos arilo opcionalmente se sustituyen independientemente con uno o más sustituyentes indicados en la presente memoria.

El término "arileno" se refiere a un radical hidrocarburo aromático divalente con 6 a 20 átomos de carbono (C₆-C₂₀) derivado mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno de dos átomos de carbono de un sistema de anillos aromático parental. Algunos grupos arileno se encuentran representados en las estructuras ejemplares como "Ar". Arileno incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático fusionado con un anillo saturado o parcialmente insaturado, o un anillo carbocíclico aromático. Entre los grupos arileno típicos se incluyen, aunque sin limitación, radicales derivados de benceno (fenileno), bencenos sustituidos, naftaleno, antraceno, bifenileno, indenileno, indanileno, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y similares. Los grupos arileno se encuentran sustituidos opcionalmente.

Las expresiones "heterociclo", "heterociclilo" y "anillo heterocíclico" se utilizan intercambiabilmente en la presente memoria y se refieren a un radical carbocíclico saturado o parcialmente insaturado (es decir, que presenta uno o más dobles y/o triples enlaces dentro del anillo) de entre 3 y aproximadamente 20 átomos anulares en el que por lo menos un átomo anular es un heteroátomo seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre y silicio, siendo de C los átomos anulares restantes, en donde uno o más átomos anulares opcionalmente se sustituye

independientemente con uno o más sustituyentes descritos posteriormente. Un heterociclo puede ser un monociclo que presenta 3 a 7 elementos anulares (2 a 6 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados de entre N, O, P y S) o un biciclo que presenta 7 a 10 elementos anulares (4 a 9 átomos de carbono y 1 a 6 heteroátomos seleccionados de entre N, O, P y S), por ejemplo: un sistema biciclo [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6]. Los heterociclos se describen en Paquette Leo A., "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W.A. Benjamin, New York, 1968), en particular los capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 hasta la actualidad), en particular los volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28, y J. Am. Chem. Soc. 82:5566, 1960. El término "heterociclilo" incluye además radicales en los que los radicales heterociclo se fusionan con un anillo saturado o parcialmente insaturado o anillo carbocíclico o heterocíclico aromático. Entre los ejemplos de anillos heterocíclicos se incluyen, aunque sin limitación, morfolín-4-ilo, piperidín-1-ilo, piperidonilo, oxopiperinilo, piperazinilo, piperazín-4-il-2-ona, piperazín-4-il-3-ona, pirrolidín-1-il, tiomorfolín-4-il, S-dioxotiomorfolín-4-il, azocán-1-ilo, azetidín-1-ilo, octahidropirido[1,2-a]pirazín-2-ilo, [1,4]diazepán-1-ilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditanilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinil-imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, azabicyclo[2.2.2]hexanilo, 3H-indolil-quinolizínulo N-piridil-ureas. Las fracciones espiro también se encuentran incluidas dentro del alcance de la presente definición. Son ejemplos de un grupo heterocíclico en los que 2 átomos anulares se sustituyen con fracciones oxo (=O), pirimidinonilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. Los grupos heterociclo en la presente memoria opcionalmente se sustituyen independientemente con uno o más sustituyentes indicados en la presente memoria.

El término "heteroarilo" se refiere a un radical aromático monovalente de anillos de 5-, 6- o 7- elementos, e incluye sistemas de anillos fusionados (por lo menos uno de los cuales es aromático) de 5 a 20 átomos, que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente de entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Son ejemplos de grupos heteroarilo, piridinilo (incluyendo, por ejemplo 2-hidroxipiridinilo), imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo (incluyendo, por ejemplo, 4-hidroxipirimidinilo), pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizínulo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolínulo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. Los grupos heteroarilo opcionalmente se sustituyen independientemente con uno o más sustituyentes indicados en la presente memoria.

Los grupos heterociclo o heteroarilo pueden estar unidos mediante carbono (enlace de carbono) o nitrógeno (enlace de nitrógeno, cuando resulte posible. A título de ejemplo no limitativo, los heterociclos o heteroarilos unidos mediante carbono se encuentran unidos en la posición 2, 3, 4, 5 o 6 de una piridina; en la posición 3, 4, 5 o 6 de una piridazina, en la posición 2, 4, 5 o 6 de una pirimidina; en la posición 2, 3, 5 o 6 de una pirazina; en la posición 2, 3, 4 o 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol; en la posición 2, 4 o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol; en la posición 3, 4 o 5 de un isoxazol, pirazol o isotiazol; en la posición 2 o 3 de una aziridina; en la posición 2, 3 o 4 de una azetidina; en la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 de una quinolina o en la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 de una isoquinolina.

A título de ejemplo no limitativo, los heterociclos o heteroarilos unidos mediante nitrógeno se encuentran unidos en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1H-indazol; la posición 2 de un isoindol o isoindolina; la posición 4 de una morfolina, y la posición 9 de un carbazol o β -carbolina.

Los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren al tratamiento terapéutico, en el que el objetivo es ralentizar (reducir) un cambio o trastorno fisiológico no deseado, tal como el desarrollo o la extensión de artritis o cáncer. En el contexto de la presente invención, entre los resultados clínicos beneficiosos o deseados se incluyen, aunque sin limitación, el alivio de síntomas, la disminución del grado de la enfermedad, un estado estabilizado (es decir, que no empeora) de la enfermedad, el retraso o enlentecimiento de la progresión de la enfermedad, la mejora o paliación del estado de enfermedad y la remisión (parcial o total), sea detectable o indetectable. El "tratamiento" también puede referirse a prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no recibe tratamiento. Entre los que requieren tratamiento se incluyen aquellos que presentan la condición o trastorno.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de la presente invención que: (i) trata la enfermedad, afección o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, condición o trastorno particular, o (iii) previene o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, condición o trastorno particular indicado en la presente memoria. En el caso de cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco puede reducir el número de células de cáncer, reducir el tamaño tumoral, inhibir (es decir, enlentecer en cierto grado y preferentemente detener) la infiltración de células de cáncer en órganos periféricos, inhibir (es decir, enlentecer en cierto grado y preferentemente detener) la metástasis tumoral, inhibir, en cierto grado, el crecimiento tumoral, y/o aliviar en cierto grado uno o más de los síntomas asociados al cáncer. En la medida en que el fármaco puede evitar el crecimiento y/o eliminar las células de cáncer existentes, puede ser

citostático y/o citotóxico. Para la terapia del cáncer, puede medirse la eficacia mediante, por ejemplo, la evaluación del tiempo hasta la progresión de la enfermedad (TPE) y/o la determinación de la tasa de respuesta (TR).

5 La expresión "trastorno inflamatorio" tal como se utiliza en la presente memoria puede referirse a cualquier enfermedad, trastorno o síndrome en el que una respuesta inflamatoria excesiva o no regulada conduce a síntomas inflamatorios excesivos, daños a tejidos del huésped o pérdida de la función de tejidos. La expresión "trastorno inflamatorio" se refiere además a un estado patológico mediado por el flujo de entrada de leucocitos y/o la quimiotaxis de neutrófilos.

10 El término "inflamación tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a una respuesta protectora localizada inducida por la lesión o destrucción de tejidos, que sirve para destruir, diluir o circunscribir (secuestrar) tanto el agente dañino como el tejido dañado. La inflamación notablemente está asociada al flujo de entrada de leucocitos y/o a la quimiotaxis de neutrófilos. La inflamación puede resultar de la infección por organismos patogénicos y virus y debido a medios no infecciosos, tales como traumatismos o la reperfusión tras un infarto de miocardio o un ictus, la
15 respuesta inmunológica frente a un antígeno foráneo y las respuestas autoinmunitarias. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, los trastornos inflamatorios susceptibles de tratamiento con compuestos de fórmula I comprenden los trastornos asociados a reacciones del sistema de defensa específico, así como de reacciones del sistema de defensa no específico.

20 La expresión "sistema de defensa específico" se refiere al componente del sistema inmunológico que reacciona frente a la presencia de antígenos específicos. Entre los ejemplos de inflamación que resulta de una respuesta del sistema de defensa específicos se incluye la respuesta clásica a antígenos foráneos, las enfermedades autoinmunitarias y la respuesta de hipersensibilidad de tipo retardado mediada por células T. Las enfermedades inflamatorias crónicas, el rechazo de trasplantes sólidos de tejidos y órganos, por ejemplo los trasplantes de riñón y de médula ósea, y la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) son otros ejemplos de reacciones
25 inflamatorias del sistema de defensa específico.

La expresión "sistema de defensa no específico" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a trastornos inflamatorios que están mediados por leucocitos que no son capaces de memoria inmunológica (por ejemplo
30 granulocitos y macrófagos). Entre los ejemplos de inflamación que resulta, por lo menos en parte, de una reacción del sistema de defensa no específico se incluye la inflamación asociada a condiciones tales como el síndrome de distrés respiratorio (agudo) adulto (SDRA) o los síndromes de daño a múltiples órganos; el daño por reperfusión; la glomerulonefritis aguda; la artritis reactiva; las dermatosis con componentes inflamatorios agudos; la meningitis purulenta aguda u otros trastornos inflamatorios del sistema nervioso central tales como el ictus, el daño térmico, la
35 enfermedad intestinal inflamatoria, los síndromes asociados a la transfusión de granulocitos y la toxicidad inducida por citoquinas.

La expresión "enfermedad autoinmunitaria" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a cualquier grupo de trastornos en el que se asocia el daño a los tejidos a las respuestas humorales o mediadas por células contra los
40 propios constituyentes corporales.

La expresión "enfermedad alérgica" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a cualesquiera síntomas, daños a tejidos o pérdida de función de tejido resultante de la alergia. La expresión "enfermedad artrítica" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a cualquier enfermedad que se caracterice por lesiones inflamatorias de
45 las articulaciones atribuibles a una diversidad de etiologías. El término "dermatitis" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a cualquier de entre una gran familia de enfermedades de la piel que se caracterizan por inflamación de la piel atribuible a una diversidad de etiologías. La expresión "rechazo del trasplante" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a cualquier reacción inmunológica dirigida contra el tejido injertado, tal como órganos o células (por ejemplo la médula ósea), caracterizada por una pérdida de función de los tejidos injertados y circundantes, dolor, hinchazón, leucocitosis y trombocitopenia. La utilización de compuestos de fórmula I de la presente invención incluye la utilización para el tratamiento de trastornos asociados a la activación de células
50 inflamatorias.

La expresión "activación de células inflamatorias" se refiere a la inducción por un estímulo (incluyendo, aunque sin limitación, citocinas, antígenos o autoanticuerpos) de una respuesta celular proliferativa, la producción de mediadores solubles (incluyendo, aunque sin limitación, citoquinas, radicales de oxígeno, enzimas, prostanoïdes o aminas vasoactivas) o la expresión en superficie celular de nuevos mediadores o un número incrementado de los mismos (incluyendo, aunque sin limitación, antígenos de histocompatibilidad mayor o moléculas de adhesión celular) en células inflamatorias (incluyendo, aunque sin limitación, monocitos, macrófagos, linfocitos T, linfocitos B,
60 granulocitos (es decir, leucocitos polimorfonucleares, tales como neutrófilos, basófilos eosinófilos), mastocitos, células dendríticas, células de Langerhans y células endoteliales). El experto en la materia apreciará que la activación de un fenotipo o una combinación de estos fenotipos en estas células puede contribuir al inicio, perpetuación o exacerbación de un trastorno inflamatorio.

65 El término "AINE" es un acrónimo de fármaco "antiinflamatorio no esteroideo" y es un agente terapéutico con efectos analgésicos, antipiréticos (de reducción de una temperatura corporal elevada y que alivia el dolor sin alterar la

conciencia) y, a dosis más altas, con efectos antiinflamatorios (que reduce la inflamación). La expresión "no esteroideo" se utiliza para distinguir dichos fármacos de los esteroideos, los cuales (entre un amplio abanico de otros efectos) presentan una acción similar antiinflamatoria y depresión de los eicosanoides. Como analgésicos, los AINE son poco habituales en el aspecto de que son no narcóticos. Entre los AINE se incluyen la aspirina, el ibuprofeno y el naproxeno. Los AINE habitualmente están indicados para el tratamiento de condiciones agudas y crónicas, en las que se encuentra presente el dolor y la inflamación. Los AINE están generalmente indicados para el alivio sintomático de las condiciones siguientes: artritis reumatoide, osteoartritis, artropatías inflamatorias (por ejemplo la espondilitis anquilosante, la artritis sorriática, el síndrome de Reiter, la gota aguda, la dismenorrea, el dolor óseo metastásico, la cefalea y la migraña, el dolor postoperatorio, el dolor leve a moderado debido a inflamación y lesiones a los tejidos, la pirexia, el íleo y el cólico renal. La mayoría de AINE actúan como inhibidores no selectivos del enzima ciclooxigenasa, que inhiben los isoenzimas tanto ciclooxigenasa-1 (COX-1) y ciclooxigenasa-2 (COX-2). La ciclooxigenasa cataliza la formación de prostaglandinas y tromboxano a partir de ácido araquidónico (él mismo derivado de la bicapa fosfolipídica celular por parte de la fosfolipasa A₂). Las prostaglandinas actúan (entre otras cosas) como moléculas de mensajero en el proceso de inflamación. Entre los inhibidores de COX-2 se incluyen celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, parecoxib, rofecoxib, rofecoxib y valdecoxib.

El término "cáncer" se refiere o describe el estado fisiológico en mamíferos que se caracteriza típicamente por el crecimiento celular no regulado. Un "tumor" comprende una o más células cancerosas. Entre los ejemplos de cáncer se incluyen, aunque sin limitación, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma y leucemia o las neoplasias linfoides. Entre los ejemplos más particulares de dichos cánceres se incluyen el cáncer de células escamosas (por ejemplo cáncer de células escamosas epiteliales), el cáncer de pulmón, incluyendo el cáncer de pulmón de células pequeñas, el cáncer de pulmón de células no pequeñas ("CPCNP"), el adenocarcinoma de pulmón y el carcinoma escamoso de pulmón, cáncer de peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de estómago, incluyendo el cáncer gastrointestinal, cáncer pancreático, glioblastoma, cáncer cervical, cáncer ovárico, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, carcinoma endometrial o uterino, carcinoma de glándulas salivares, cáncer de riñón o renal, cáncer de próstata, cáncer vulvar, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma peneano, así como el cáncer de cabeza y cuello.

Un "agente quimioterápico" es un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer, con independencia del mecanismo de acción. Entre las clases de los agentes quimioterápicos se incluyen, aunque sin limitación, agentes alquilantes, antimetabolitos, alcaloides vegetales con actividad antimitótica, antibióticos citotóxicos/antitumorales, inhibidores de la topoisomerasa, anticuerpos, fotosensibilizadores e inhibidores de cinasa. Entre los agentes quimioterápicos se incluyen compuestos utilizados en "terapia dirigida" y quimioterapia convencional. Entre los ejemplos de agentes quimioterápicos se incluyen erlotinib (Tarceva[®], Genentech/OSI Pharm.), docetaxel (Taxotere[®], Sanofi-Aventis), 5-FU (flourouracilo, 5-flourouracilo, CAS n° 51-21-8), gemcitabina (Gemzar[®], Lilly), PD-0325901 (CAS n° 391210-10-9, Pfizer), cisplatino (cis-diamina, dicloroplatino (II), CAS n° 15663-27-1), carboplatino (CAS n° 41575-94-4), paclitaxel (Taxol[®], Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), trastuzumab (Herceptin[®], Genentech), temozolomida (4-metil-5-oxo-2,3,4,5,6,8-pentazabicyclo[4.3.0]nona-2,7,9-trien-9-carboxamida, CAS n° 85622-93-1, Temodar[®], Temodal[®], Schering Plough), tamoxifeno ((Z)-2-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenoxi]-N,N-dimetiletanamina, Nolvadex[®], Istubal[®], Valodex[®]) y doxorubicina (Adriamycin[®]), Akti-1/2, HPPD y rapamicina.

Entre los ejemplos adicionales de agentes quimioterápicos se incluyen oxaliplatino (Eloxatin[®], Sanofi), bortezomib (Velcade[®], Millennium Pharm.), sunitinib (Sunitinib[®], SU11248, Pfizer), letrozol (Femara[®], Novartis), mesilato de imatinib (Gleevec[®], Novartis), XL-518 (inhibidor de Mek, Exelixis, documento n° WO 2007/044515), ARRY-886 (inhibidor de Mek, AZD6244, Array BioPharma, Astra Zeneca), SF-1126 (inhibidor de PI3K, Exelixis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), fulvestrant (Faslodex[®], AstraZeneca), leucovorina (ácido folínico), rapamicina (sirolimus, Rapamune[®], Wyeth), lapatinib (Tykerb[®], GSK572016, Glaxo Smith Kline), lonafarnib (Sarasar[™], SCH 66336, Schering Plough), sorafenib (Nexavar[®], BAY43-9006, Bayer Labs), gefitinib (Iressa[®], AstraZeneca), irinotecán (Camptosar[®], CPT-11, Pfizer), tipifarnib (Zarnestra[™], Johnson & Johnson), Abraxane[™] (sin Cremophor), formulaciones de nanopartículas construidas con albúmina de paclitaxel (American Pharmaceutical Partners, Schaumberg, IL), vandetanib (rINN, ZD6474, Zactima[®], AstraZeneca), clorambucilo, AG1478, AG1571 (SU 5271, Sugen), temsirolimus (Torisel[®], Wyeth), pazopanib (GlaxoSmithKline), canfosfamida (Telcyta[®], Telike), tiotepa y ciclofosfamida (Cytosan[®], Neosar[®]); sulfonatos de alquilo, tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas, tales como benzodopa, carbocouona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas, incluyendo altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimetilomelamina; acetogeninas (especialmente bulatacina y bulatacinona); una camptotecina (incluyendo el análogo sintético topotecán); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluyendo su adozelesina, carzelesina y análogos sintéticos de bizelesina); criptoficinas (particularmente criptoficina-1 y criptoficina-8); dolastatina; duocarmicina (incluyendo los análogos sintéticos, KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictina; espongiatrina; mostazas nitrogenadas, tales como clorambucilo, clornafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, hidrocloreuro de óxido de mecloretamina, melfalán, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza uracilo; nitrosoureas, tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina y ranimustina; antibióticos, tales como los antibióticos enediina (por ejemplo caliqueamicina, caliqueamicina gamma-11, caliqueamicina omega-11 (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. 33:183-186, 1994); dinemicina; dinemicina A; bisfosfonatos, tales como clodronato; una esperamicina, así como el cromóforo neocarzinostatina y cromóforos antibióticos de cromoproteína enedina relacionados), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina,

carzinofilina, cromomicinas, dactinomomicina, daunorrubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, morfolino-doxorrubicina, cianomorfolino-doxorrubicina, 2-pirrolino-doxorrubicina y desoxidoxorrubicina), epirubicina, esorrubicina, idarrubicina, nemorrubicina, marcelomicina, mitomicinas tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; antimetabolitos, tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico, tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina, tales como fludarabina, 6-mercaptapurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina, tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, dideoxiuridina, doxifluridina, encocitabina, floxuridina; andrógenos, tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestano, mepitioestano, testolactona; antiadrenérgicos, tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reabastecedores de ácido fólico, tales como ácido frolínico; aceglatona; glucósido aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diazicuona; elfornitina; acetato de eliptinio; una epitolona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxiiurea; lentinano; lonidainina; maitansinoides, tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarrubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo polisacárido PSK[®] (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxano; rizoxina; sizofirano; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; tricotecenos (especialmente la toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos del platino, tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina (Navelbine[®]); novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (Xeloda[®], Roche); ibandronato; CPT-11; inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides, tales como ácido retinoico, y sales, ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriormente indicados.

También se encuentran incluidos en la definición de "agente quimioterápico": (i) agentes antihormonales que actúan regulando o inhibiendo la acción hormonal sobre los tumores, tales como antiestrógenos y moduladores selectivos de receptor de estrógeno (MSRE), incluyendo, por ejemplo, el tamoxifeno (incluyendo Nolvadex[®]; citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, queoxifeno, LY117018, onapristona y Fareston[®] (citrato de toremifina); (ii) inhibidores de aromatasas que inhiben el enzima aromatasas, que regulan la producción de estrógeno en las glándulas adrenales, tales como, por ejemplo 4(5)-imidazolas, aminoglutetimida, Megase[®] (acetato de megestrol), Aromasin[®] (exemestano; Pfizer), formestanie, fadrozol, Rivisor[®] (vorozol), Femara[®] (letrozol, Novartis) y Arimidex[®] (anastrozol, AstraZeneca); (iii) antiandrógenos, tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprólido y goserelina, así como troxacitabina (un análogo de citosina nucleósido 1,3-dioxolano); (iv) inhibidores de proteína cinasa, tales como inhibidores de MEK (documento n° WO 2007/044515); (v) inhibidores de lípido cinasa, (vi) oligonucleótidos antisentido, particularmente aquellos que inhiben la expresión de genes en rutas de señalización que participan en la proliferación celular aberrante, por ejemplo PKC-alfa, Raf y H-Ras, tales como oblimersen (Genasense[®], Genta Inc.); (vii) ribozimas, tales como inhibidores de la expresión del FCEV (por ejemplo Angiozyme[®]) e inhibidores de la expresión de HER2; (viii) vacunas, tales como vacunas de terapia génica, por ejemplo Allovecin[®], Leuvecin[®] y Vaxid[®]; proleukin[®] rIL-2; inhibidores de topoisomerasa-1, tales como Lurtotecan[®], Abarelix[®] mRH; (ix) agentes antiangiogénicos, tales como bevacizumab (Avastin[®], Genentech) y sales, ácidos y derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriormente indicados.

También se encuentran incluidos en la definición de "agente quimioterápico" algunos anticuerpos terapéuticos tales como alemtuzumab (Campath), bevacizumab (Avastin[®], Genentech); cetuximab (Erbix[®], Imclone); panitumumab (Vectibix[®], Amgen), rituximab (Rituxan[®], Genentech/Biogen Idec), pertuzumab (Omnitarg[™], 2C4, Genentech), trastuzumab (Herceptin[®], Genentech), tositumomab (Bexxar, Corixia) y el conjugado de anticuerpo-fármaco, gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg[®], Wyeth).

Entre los anticuerpos monoclonales humanizados con potencial terapéutico como agentes quimioterápicos en combinación con inhibidores de la Btk de la invención se incluyen: alemtuzumab, apolizumab, aselizumab, atlizumab, bapineuzumab, bevacizumab, bivatumab mertansina, cantuzumab mertansina, cedelizumab, certolizumab pegol, cidfusituzumab, cidtuzumab, daclizumab, eculizumab, efalizumab, epratuzumab, erlizumab, felvizumab, fontolizumab, gemtuzumab ozogamicina, inotuzumab ozogamicina, ipilimumab, labetuzumab, lintuzumab, matuzumab, mepolizumab, motavizumab, motovizumab, natalizumab, nimotuzumab, nolovizumab, numavizumab, ocrelizumab, omalizumab, palivizumab, pascolizumab, pectusituzumab, pectuzumab, pertuzumab, pexelizumab, ralivizumab, ranibizumab, reslivizumab, reslizumab, resivizumab, rovelizumab, ruplizumab, sibrotuzumab, sipilizumab, sontuzumab, tacatuzumab tetraxetan, tadocizumab, talizumab, tefibazumab, tocilizumab, toralizumab, trastuzumab, tucotuzumab celmoleuquina, tucusituzumab, umavizumab, urtoxazumab y visilizumab.

Un "metabolito" es un producto producido mediante metabolismo en el cuerpo, de un compuesto especificado o sal del mismo. Los metabolitos de un compuesto pueden identificarse utilizando técnicas rutinarias conocidas en la técnica y pueden determinarse sus actividades utilizando ensayos tales como los indicados en la presente memoria. Dichos productos pueden resultar de, por ejemplo, la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, corte enzimático y similares, del compuesto administrado.

El término "prospecto" se utiliza para referirse a instrucciones habitualmente incluidas en paquetes comerciales de

productos terapéuticos, que contienen información sobre las indicaciones, uso, dosis, administración, contraindicaciones y/o advertencias referentes a la utilización de dichos productos terapéuticos.

5 El término "quiral" se refiere a moléculas que presentan la propiedad de no-superponibilidad de la pareja de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles sobre su pareja de imagen especular.

10 El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que presentan una constitución química idéntica pero que difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

15 El término "diastereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diastereómeros presentan propiedades físicas diferentes, por ejemplo puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades.

20 Las mezclas de diastereómeros pueden separarse bajo procedimientos analíticos de alta resolución, tales como la electroforesis y la cromatografía.

25 Los "enantiómeros" se refieren a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles.

30 Las definiciones y convenciones estereoquímicas utilizadas en la presente memoria siguen generalmente S.P. Parker, ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms, McGraw-Hill Book Company, New York, 1984; y Eliel E. y Wilen S., Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales y por lo tanto existen en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo, aunque sin limitación, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos, tales como mezclas racémicas, forman parte de la presente invención. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, presentan la capacidad de hacer rotar el plano de la luz polarizada en un plano. Al describir un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L, o R y S, se utilizan para indicar la configuración absoluta de la molécula en torno a su centro o centros quirales. Los prefijos d y l, o (+) y (-), se utilizan para referirse al signo de rotación de la luz polarizada en un plano provocada por el compuesto, en donde (-) o l se refiere a que el compuesto es levorrotatorio. Un compuesto con prefijo (+) o d es dextrorrotatorio. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos excepto en que son imágenes especulares uno de otro. Un estereoisómero específico también puede denominarse enantiómero, y una mezcla de dichos isómeros con frecuencia se denomina mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica o racemato, produciéndose en el caso de que no haya estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o procedimiento químico. Las expresiones "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, sin actividad óptica. En un aspecto, un estereoisómero de la presente invención puede encontrarse presente en forma predominante, por ejemplo ee (exceso enantiomérico) superior a 50%, ee superior a 80%, ee superior a 90%, ee superior a 95% o ee superior a 99%.

45 Las expresiones "tautómero" o "forma tautomérica" se refieren a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles superando una barrera energética reducida. Por ejemplo, los tautómeros de protones (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante la migración de un protón, tal como las isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Entre los tautómeros de valencia se incluyen las interconversiones mediante reorganización de algunos de los electrones de enlace.

50 El término "diastereómero" se refiere a moléculas estereoisoméricas que no son enantiómeros. Entre los diastereómeros se incluyen los isómeros cis-trans y los isómeros conformacionales que presentan la misma fórmula molecular pero que presentan una estructura geométrica diferente.

55 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la invención. Entre las sales ejemplificativas se incluyen, aunque sin limitación, las sales sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentsinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanosulfonato "mesilato", etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilén-bis(2-hidroxi-3-naftoato)). Una sal farmacéuticamente aceptable puede implicar la inclusión de otra molécula, tal como un ión acetato, un ión succinato u otro contraión. El contraión puede ser cualquier fracción orgánica o inorgánica que establezca la carga en el compuesto parental. Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede presentar más de un átomo cargado en su estructura. Los casos en que múltiples átomos cargados son parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden presentar múltiples contraiones. Por lo tanto, una sal farmacéuticamente aceptable puede presentar uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.

65 En el caso de que el compuesto de la invención sea una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede

prepararse mediante cualquier método adecuado disponible de la técnica, por ejemplo el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa-hidroxiácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico; un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico; un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico; un ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.

En el caso de que el compuesto de la invención sea un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse mediante cualquier método adecuado, por ejemplo el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o un hidróxido de metal alcalino-térreo, o similares. Entre los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas se incluyen, aunque sin limitación, sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amonio, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, cinc, aluminio y litio.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser compatible química y/o toxicológicamente con los demás ingredientes que comprende una formulación, y/o el mamífero tratado con la misma.

Un "solvato" se refiere a una asociación o complejo de una o más moléculas de solvente y un compuesto de la invención. Entre los ejemplos de solventes que forman solvatos se incluyen, aunque sin limitación, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético y etanolamina.

Entre las expresiones "compuesto de la presente invención" y "compuestos de la presente invención" se incluyen compuestos de fórmula I y estereoisómeros, tautómeros, solvatos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

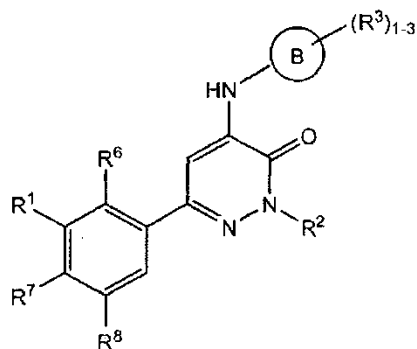
Cualquier fórmula o estructura proporcionada en la presente memoria, incluyendo compuestos de fórmula I, también pretende representar hidratos, solvatos y polimorfos de dichos compuestos, y mezclas de los mismos.

Cualquier fórmula o estructura proporcionada en la presente memoria, incluyendo los compuestos de fórmula I, también pretende representar formas no marcadas, así como formas isotópicamente marcadas de los compuestos. Los compuestos isotópicamente marcados presentan estructuras ilustradas mediante las fórmulas proporcionadas en la presente memoria, a excepción de que uno o más átomos han sido sustituidos por un átomo que presenta una masa atómica o número atómico seleccionado. Entre los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención se incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, aunque sin limitación, ^2H (deuterio, D), ^3H (tritio), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl y ^{125}I . Diversos compuestos isotópicamente marcados de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radioactivos tales como ^3H , ^{13}C y ^{14}C . Dichos compuestos isotópicamente marcados pueden resultar útiles en estudios metabólicos, estudios cinéticos de reacciones, técnicas de detección o de imagen tales como la tomografía de emisión de positrones (TEP) o la tomografía computerizada de emisión de fotones únicos (TCEFU), incluyendo los ensayos de distribución en tejidos de fármaco o sustrato, o en el tratamiento radioactivo de pacientes. Los compuestos terapéuticos de la invención marcados o sustituidos con deuterio pueden presentar propiedades de MFFC (metabolismo del fármaco y farmacocinética) mejoradas, referentes a la distribución, metabolismo y excreción (ADME). La sustitución con isótopos más pesados, tales como deuterio, puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una semivida *in vivo* incrementada o requisitos de dosis reducidos. Un compuesto marcado con ^{18}F puede resultar útil para estudios de TEP o TCEFU. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención generalmente pueden prepararse llevando a cabo los procedimientos dados a conocer en los esquemas o en los ejemplos y preparaciones descritos a continuación, mediante la sustitución de un reactivo isotópicamente marcado fácilmente disponible para un reactivo marcado no isotópicamente. Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (es decir, ^2H o D) puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo una semivida *in vivo* incrementada o unos requisitos de dosis reducidos o una mejora del índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en el presente contexto se considera un sustituyente en el compuesto de fórmula (I). La concentración de dicho isótopo más pesada, concretamente deuterio, puede definirse mediante un factor de enriquecimiento isotópico. En los compuestos de la presente invención cualquier átomo no señalado específicamente como isótopo particular pretende representar cualquier isótopo estable de dicho átomo. A menos que se indique lo contrario, en el caso de que una posición se indique específicamente como "H" o "hidrógeno", la posición se entiende que presenta hidrógeno en la composición isotópica de su abundancia natural. De acuerdo con lo anterior, en los compuestos de la presente invención cualquier átomo señalado específicamente como deuterio (D) pretende representar deuterio.

Compuestos piridazinona

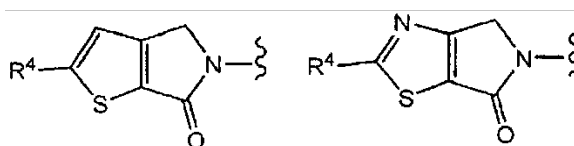
La presente invención proporciona compuestos piridazinona de fórmula I y formulaciones farmacéuticas de los mismos, los cuales resultan potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades, condiciones y/o trastornos moduladores por la cinasa Btk.

Los compuestos de fórmula I presentan la estructura:



incluyendo estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

R^1 se selecciona de entre:



en donde la línea ondulada indica el sitio de unión,

R^4 se selecciona de entre OH, CN, NR^bR^c , cicloalquilo C_3-C_6 sustituido opcionalmente con alquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_4 , y alquilo C_1-C_6 sustituido opcionalmente con OH o O-alquilo C_1-C_4 ,

R^2 es H, CH_3 o CF_3 ,

el anillo B se selecciona de entre fenilo, heteroarilo de 5 o 6 elementos que presenta por lo menos un átomo anular de nitrógeno, y heterociclilo de 8 a 11 elementos que presenta por lo menos un átomo anular de nitrógeno,

R^3 se selecciona independientemente de entre H, $-R^a$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-NR^bR^c$, halo, ciano, nitro, $-COR^b$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^bR^c$ y $-NR^cSO_2R^a$, o dos grupos R^3 contiguos opcionalmente forman conjuntamente un anillo de 5 o 6 elementos que presenta 0 a 2 heteroátomos seleccionados de entre O, S y N, en el que dicho anillo de 5 o 6 elementos se fusiona con el anillo B,

R^a es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que cada elemento de R^a se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos R^{11} ,

R^b es H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que cada elemento de R^b excepto H se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos R^{11} ,

R^c es H o alquilo C_1-C_4 sustituido opcionalmente con uno o tres grupos R^{11} , o R^b y R^c , y el nitrógeno al que se unen, forman un grupo heterocicloalquilo sustituido opcionalmente,

cada R^{11} se selecciona independientemente de entre alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aril-alquilo C_1-C_4 , heteroaril-alquilo C_1-C_4 , cicloalquil-alquilo C_1-C_4 , heterocicloalquil-alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , O-alquilo C_1-C_4 , O-heterocicloalquilo, O-alquil C_1-C_4 -fenilo, alquil C_1-C_4 -OH, O-haloalquilo C_1-C_4 , halo, -OH, $-NH_2$, alquil C_1-C_4 - NH_2 , $-NH$ (alquilo C_1-C_4), $-N$ (alquil C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), $-N$ (alquil C_1-C_4)(alquil C_1-C_4 -fenilo), $-NH$ (alquil C_1-C_4 -fenilo), ciano, nitro, oxo, $-CO_2H$, $-C(O)O$ -alquilo C_1-C_4 , $-CON$ (alquilo C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), $-CONH$ (alquilo C_1-C_4), $-CONH_2$, $-NHC(O)$ (alquilo C_1-C_4), $-NHC(O)$ (fenilo), $-N$ (alquil C_1-C_4) $C(O)$ (alquilo C_1-C_4), $-N$ (alquil C_1-C_4) $C(O)$ (fenilo), $-C(O)$ alquilo C_1-C_4 , $-C(O)$ alquil C_1-C_4 -fenilo, $-C(O)$ haloalquilo C_1-C_4 , $-OC(O)$ alquilo C_1-C_4 , $-SO_2$ (alquilo C_1-C_4), $-SO_2$ (fenilo), $-SO_2$ (haloalquilo C_1-C_4), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$ (alquilo C_1-C_4), $-SO_2NH$ (fenilo), -

NHSO₂(alquilo C₁-C₄), -NHSO₂(fenilo) y -NHSO₂(haloalquilo C₁-C₄),

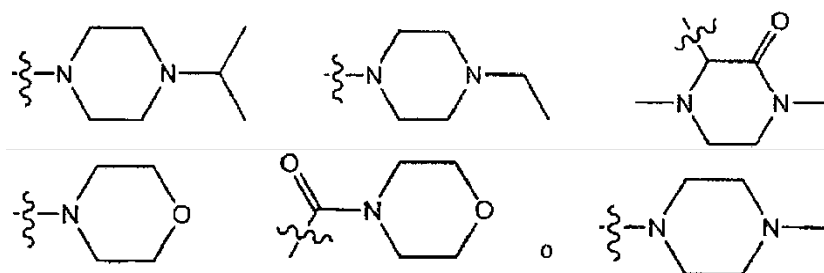
R⁶ es H, CH₃, F, Cl, CN, OCH₃, OH o metilo sustituido con OH, OCH₃ o uno o más grupos halo,

- 5 R⁷ es H, CH₃, F, Cl, CN o OCH₃,
 R⁸ es H, CH₃, CF₃, F, Cl, CN o OCH₃,
 cada R⁹ es, independientemente, alquilo C₁-C₃, y
 cada R¹⁰ es, independientemente, H o CH₃.

- 10 Entre las formas de realización ejemplificativas de compuestos de fórmula I se incluyen compuestos en los que R² es H o CH₃.

Entre las formas de realización ejemplificativas de compuestos de fórmula I se incluyen compuestos en los que R³ es:

15



en donde la línea ondulada indica el sitio de unión.

20

Entre las formas de realización ejemplificativas de compuestos de fórmula I se incluyen compuestos en los que R³ se selecciona de entre ciclopropilo, azetidino, azetidilmetilo, piperidino, oxopiperidino, piperazino y oxopiperazino, sustituidos opcionalmente con F, CH₃ o COCH₃.

- 25 Entre las formas de realización ejemplificativas de compuestos de fórmula I se incluyen compuestos en los que R⁴ es H, t-butilo, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-azepanilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo, prop-1-en-2-ilo, -N(CH₃)Et, i-propilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 3-metilbután-2-ilo, -N(CH₃)(i-Pr) o -NH(ciclopropilo).

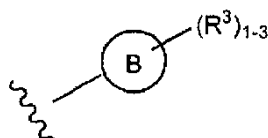
- 30 Entre las formas de realización ejemplificativas de compuestos de fórmula I se incluyen compuestos en los que R⁶ es H, CH₃, F o CH₂OH.

Entre las formas de realización ejemplificativas de compuestos de fórmula I se incluyen compuestos en los que R⁷ es H o F.

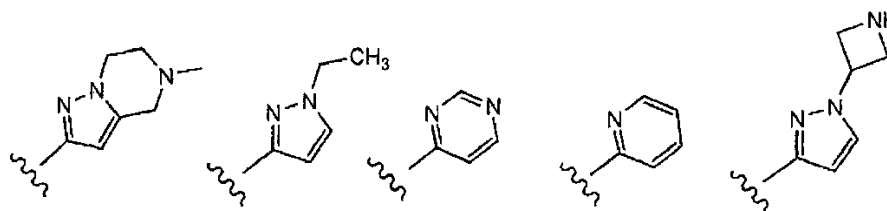
- 35 Entre las formas de realización ejemplificativas de compuestos de fórmula I se incluyen compuestos en los que B es pirazol[1,5-a]pirazín-2-ilo, pirazol-3-ilo, pirimidín-4-ilo o piridín-2-ilo.

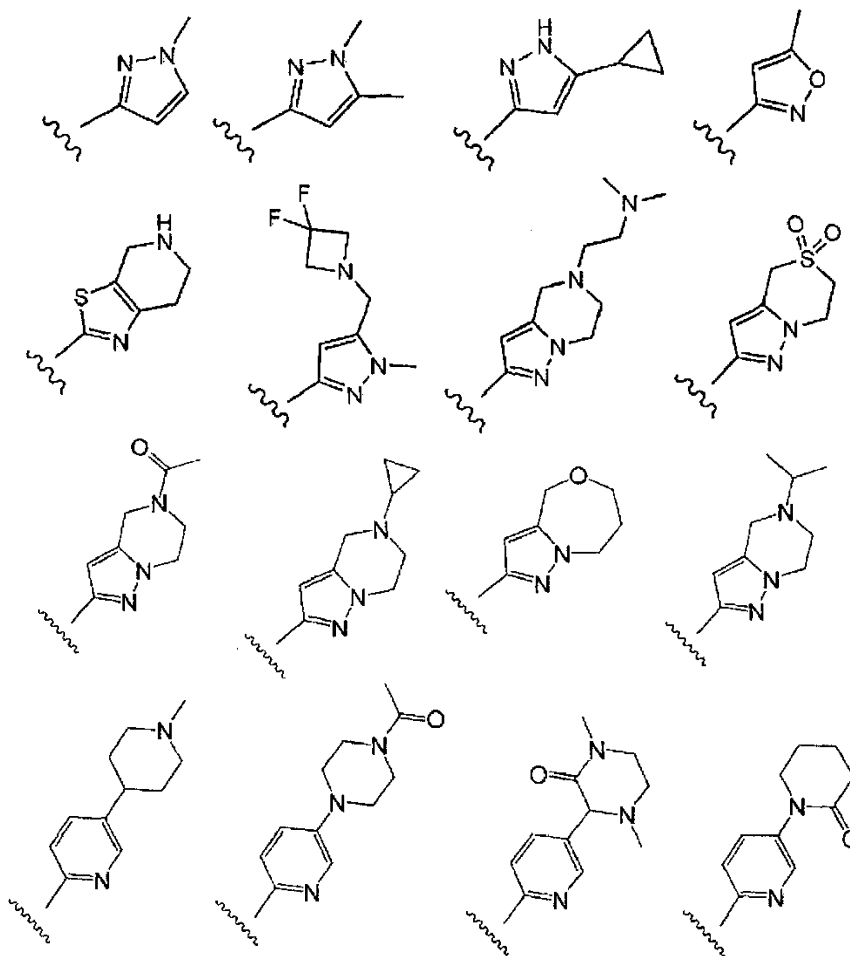
Entre las formas de realización ejemplificativas de compuestos de fórmula I se incluyen compuestos en los que:

40



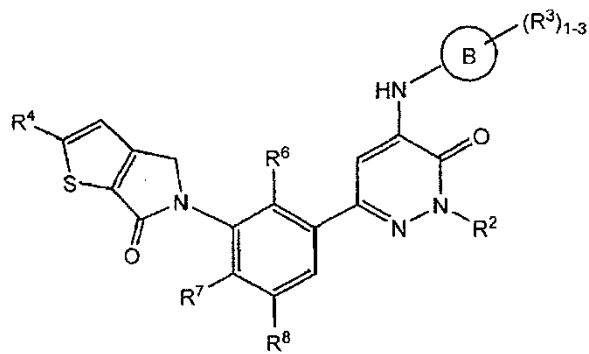
se selecciona de entre las estructuras:





5 en las que la línea ondulada indica el sitio de unión.

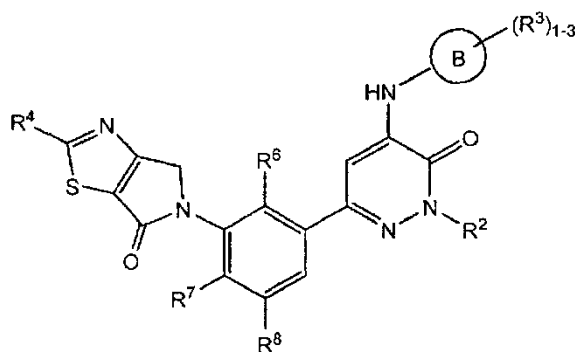
Entre las formas de realización ejemplificativas de compuestos de fórmula I se incluyen compuestos que presentan la estructura de fórmula Ib:



Ib.

10

Entre las formas de realización ejemplificativas de compuestos de fórmula I se incluyen compuestos que presentan la estructura de fórmula Ic:



Ic.

Entre las formas de realización ejemplificativas de compuestos de fórmula I se incluyen los de las Tablas 1 y 2.

- 5 Los compuestos de fórmula I de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales y por lo tanto pueden existir en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo, aunque sin limitación, diastereómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención.
- 10 Además, la presente invención comprende todos los diastereómeros, incluyendo los isómeros cis-trans (geométricos) y conformacionales. Por ejemplo, en el caso de que un compuesto de fórmula I incorpore un doble enlace o un anillo fusionado, las formas cis- y trans-, así como las mezclas de las mismas, se encuentran comprendidas dentro del alcance de la invención.
- 15 En las estructuras mostradas en la presente memoria, en el caso de que no se especifique la estereoquímica de cualquier átomo quiral particular, se encuentran contemplados e incluidos todos los estereoisómeros como compuestos de la invención. En el caso de que se especifique la estereoquímica con una cuña negra o línea discontinua, representando una configuración particular, ese estereoisómero se considera especificado y definido de esta manera.
- 20 Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas tanto no solvatada como solvatada, con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares, y se pretende que la invención comprenda tanto las formas solvatadas como las no solvatadas.
- 25 Los compuestos de la presente invención también pueden existir en diferentes formas tautoméricas y la totalidad de dichas formas se encuentra comprendida dentro del alcance de la invención. El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles con una barrera energética baja. Por ejemplo, los tautómeros de protones (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen las interconversiones mediante migración de un protón, tales como las isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Entre los tautómeros de valencia se incluyen las interconversiones mediante reorganización de algunos de los electrones de enlace.
- 30

Evaluación biológica

- 35 Las eficacias relativas de los compuestos de fórmula I como inhibidores de una actividad enzimática (u otra actividad biológica) pueden establecerse mediante la determinación de las concentraciones a las que cada compuesto inhibe la actividad en un grado predefinido, comparando seguidamente los resultados. Típicamente, la determinación preferente es la concentración que inhibe 50% de la actividad en un ensayo bioquímico, es decir, la concentración inhibidora al 50%, o "IC₅₀". La determinación de los valores de IC₅₀ puede llevarse a cabo utilizando técnicas convencionales conocidas de la técnica. En general, puede determinarse una IC₅₀ mediante la medición de la actividad de un enzima dado en presencia de un intervalo de concentraciones del inhibidor a estudio. Los valores obtenidos experimentalmente de actividad enzimática seguidamente se representan en un gráfico frente a las concentraciones de inhibidor utilizadas. La concentración del inhibidor que muestra una actividad enzimática del 50% (en comparación con la actividad en ausencia de ningún inhibidor) se considera que es el valor de IC₅₀.
- 40 Análogamente, pueden definirse otras concentraciones inhibidoras mediante determinados apropiados de la actividad. Por ejemplo, en algunos contextos puede resultar deseable establecer una concentración inhibidora al 90%, es decir, IC₉₀, etc.
- 45

- 50 Los compuestos de fórmula I se sometieron a ensayo mediante un ensayo bioquímico estándar de cinasa Btk (Ejemplo 901).

Un procedimiento general para un ensayo celular estándar de cinasa Btk que puede utilizarse para someter a ensayo compuestos de fórmula I es un ensayo de Btk de células Ramos (Ejemplos 902).

Puede utilizarse un ensayo celular estándar de proliferación de células B para someter a ensayo compuestos de fórmula I con células B que han sido purificadas a partir de bazos de ratones Balb/c (Ejemplo 903).

5 Puede utilizarse un ensayo estándar de proliferación de células T para someter a ensayo compuestos de fórmula I con células T purificadas a partir de bazos de ratones Balb/c (Ejemplo 904).

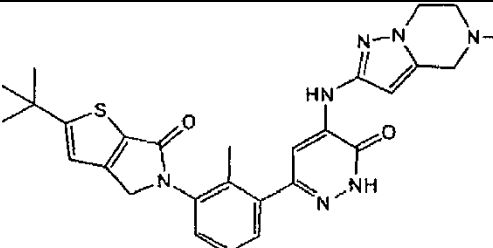
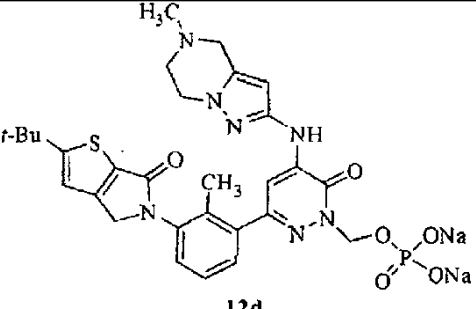
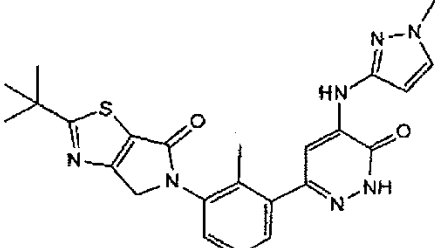
10 Puede llevarse a cabo un ensayo de inhibición de CD86 con compuestos de fórmula I para la inhibición de la actividad de las células B utilizando esplenocitos de ratón totales purificados a partir de bazos de ratones Balb/c de 8 a 16 semanas de edad (Ejemplo 905).

15 Puede llevarse a cabo un ensayo de supervivencia celular de células B-ALL con compuestos de fórmula I con el fin de medir el número de células B-ALL viables en cultivo (Ejemplo 906).

20 Puede llevarse a cabo un ensayo de sangre completa de CD69 con compuestos de fórmula I con el fin de determinar la capacidad de los compuestos de inhibir la producción de CD69 por parte de los linfocitos B en sangre completa humana activada mediante entrecruzamiento de IgM superficial con F(ab')₂ de cabra anti-IgM humana (Ejemplo 907).

25 Se prepararon compuestos de fórmula I ejemplificativos de las Tablas 1 y 2, se caracterizaron y se sometieron a ensayo para inhibición de la Btk siguiendo los métodos de la presente invención y presentaban las estructuras y nombres correspondientes siguientes (ChemDraw Ultra, versión 9.0.1 y ChemBioDraw, versión 11.0, CambridgeSoft Corp., Cambridge, MA). En el caso de que se encuentre asociado más de un nombre con un compuesto de fórmula I o intermediario, la estructura química definirá el compuesto.

Tabla I

Nº	Estructura	Nombre	M+H m/z	IC ₅₀ de Btk (µmoles)
101		6-(3-(2- <i>tert</i> -butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il)-2-metilfenil)4-((5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazín-2-il)amino)-2,3-dihidropiridazín-3-ona	530,2	≈.≈≈4
108	 12d	(3-(3-(2- <i>tert</i> -butil-6-oxo-4H-tieno[2,3-c]pirrol-5(6H)-il)-2-metilfenil)-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazín-2-ilamino)-6-oxopiridazín-1(6H)-il)metilfosfato sódico	684,2	
109		2- <i>tert</i> -butil-5-(3-(5-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazín-3-il)-2-metilfenil)-4H-pirrolol[3,4-d]tiazol-6(5H)-ona	476,2	

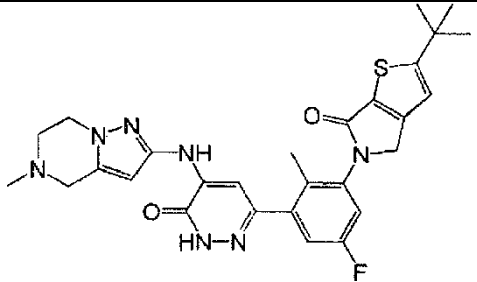
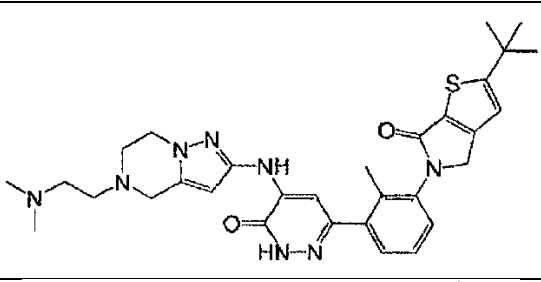
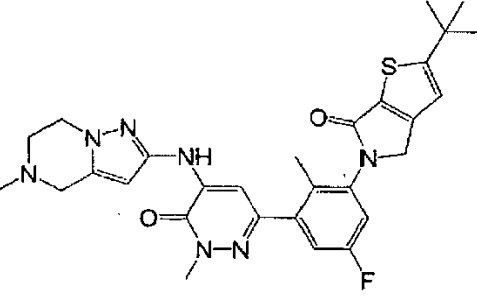
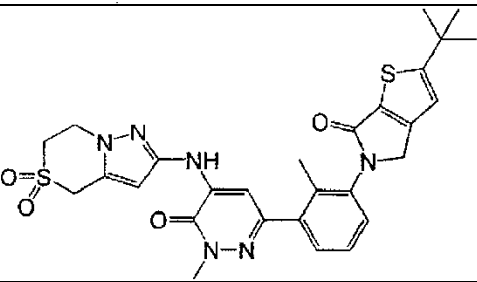
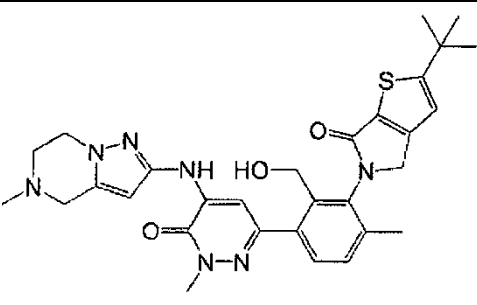
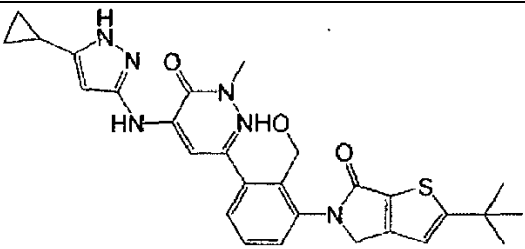
110		2- <i>tert</i> -butil-5-(3-(5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il-amino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazín-3-il)-2-metilfenil)-4H-pirrol[3,4-d]tiazol-6(5H)-ona	490,1	
111		2- <i>tert</i> -butil-5-(3-(5-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il-amino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridazín-3-il)-2-metilfenil)-4H-pirrol[3,4-d]tiazol-6(5H)-ona	501,7	

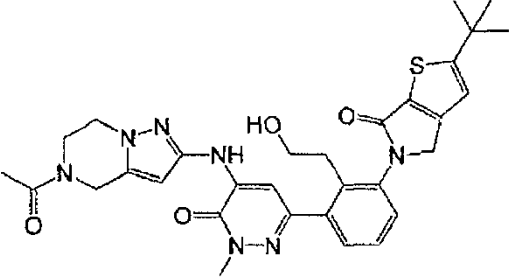
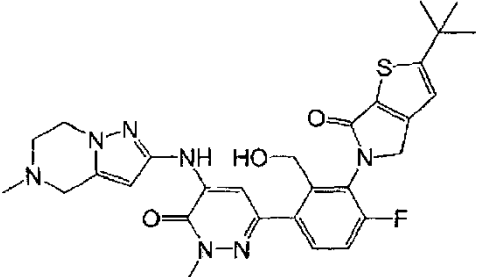
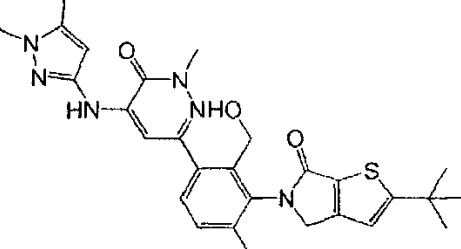
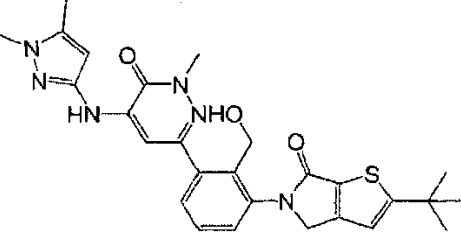
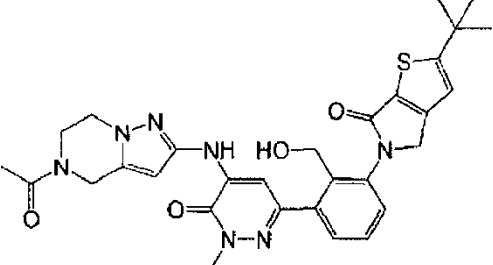
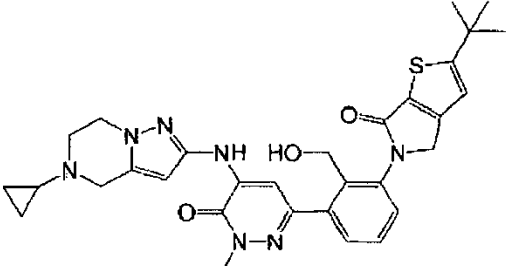
Los ejemplos en la Tabla 2 se prepararon utilizando procedimientos similares a los utilizados para los Ejemplos 101 y 108 a 126.

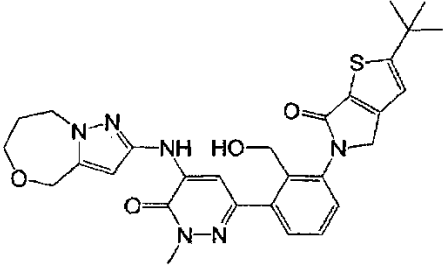
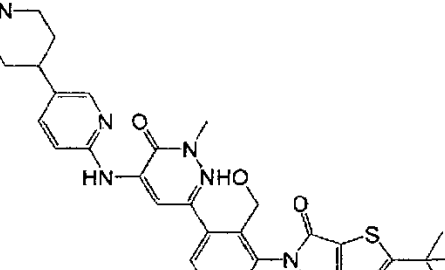
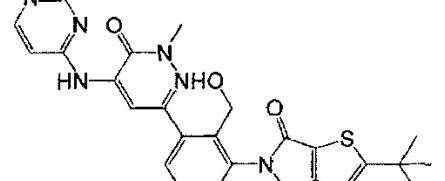
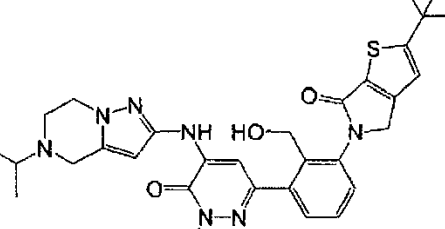
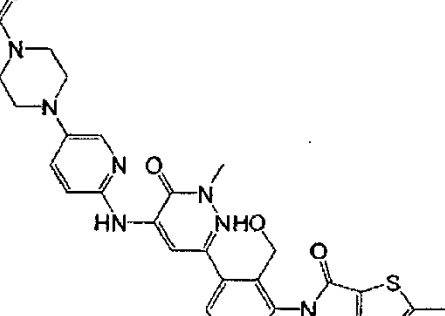
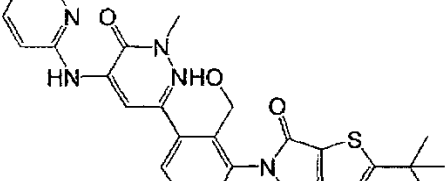
5 Tabla 2

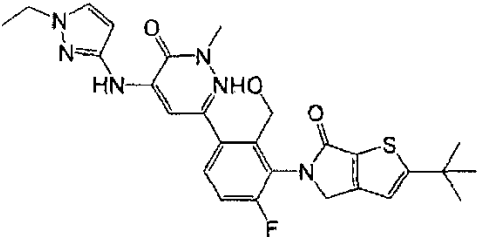
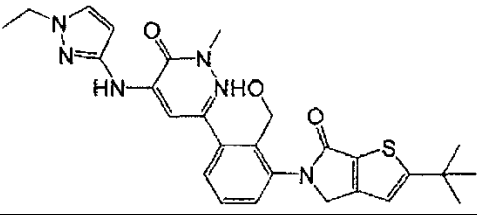
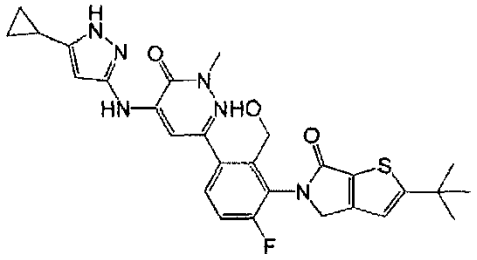
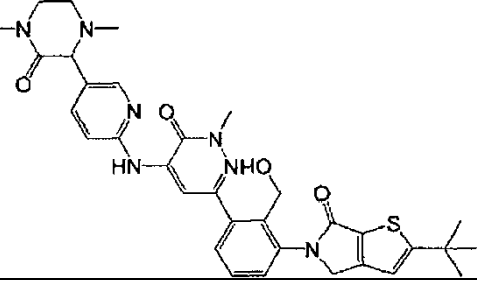
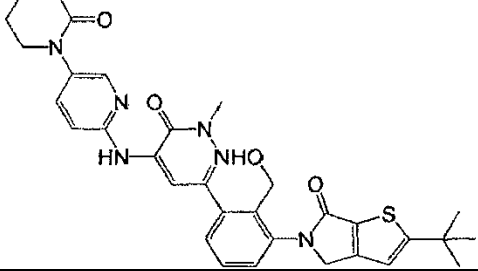
Nº	Estructura	Nombre	M+H m/z	IC ₅₀ de Btk (µmoles)
112		6-(3-{2- <i>tert</i> -butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il}-2-metilfenil)-4-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino]-2,3-dihidropiridazín-3-ona	488,58	0,003
113		6-(3-{2- <i>tert</i> -butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il}-2-metilfenil)-4-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2,3-dihidropiridazín-3-ona	500,57	0,004
114		6-(3-{2- <i>tert</i> -butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il}-4-fluorofenil)-4-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino]-2,3-dihidropiridazín-3-ona	491,3	0,009
115		6-(3-{2- <i>tert</i> -butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il}-2-metilfenil)-4-[(5-metil-1,2-oxazol-3-il)amino]-2,3-dihidropiridazín-3-ona	476,1	0.018

116		6-(6-(2- <i>tert</i> -butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il)-5-fluoropiridín-2-il)-4-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2,3-dihidropiridazín-3-ona		0,035
117		6-(6-(2- <i>tert</i> -butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il)-5-fluoropiridín-2-il)-4-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino]-2,3-dihidropiridazín-3-ona		0,045
118		6-(3-(2- <i>tert</i> -butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il)-2-metilfenil)-4-{4H,5H,6H,7H-pirido[4,3-d][1,3]tiazol-2-ilamino}-2,3-dihidropiridazín-3-ona		0,065
119		6-(3-(2- <i>tert</i> -butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il)-4-((3,3-difluoroazetidín-1-il)metil)-1-metil-1H-pirazol-3-il)amino)-2,3-dihidropiridazín-3-ona	580,17	0,005
120		6-(3-(2- <i>tert</i> -butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il)-2-(hidroximetil)fenil)-2-metil-4-((5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazín-2-il)amino)-2,3-dihidropiridazín-3-ona	560,2	0,055
121		6-(3-(2- <i>tert</i> -butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il)-2-(hidroximetil)fenil)-4-((5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazín-2-il)amino)-2,3-dihidropiridazín-3-ona	546,3	0/048

122		6-(3-{2- <i>terc</i> -butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il}-5-fluoro-2-metilfenil)-4-({5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazín-2-il)amino)-2,3-dihidropiridazín-3-ona	548	
123		6-(3-{2- <i>terc</i> -butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il}-2-metilfenil)-4-({5-[2-(dimetilamino)etil]-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazín-2-il)amino)-2,3-dihidropiridazín-3-ona	587,3	
124		6-(3-{2- <i>terc</i> -butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il}-5-fluoro-2-metilfenil)-2-metil-4-({5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazín-2-il)amino)-2,3-dihidropiridazín-3-ona	562	
125		2-{{6-(3-{2- <i>terc</i> -butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il}-2-metilfenil)-2-metil-3-oxo-2,3-dihidropiridazín-4-il)amino}-4H,6H,7H-pirazolo[3,2-c][1,4]tiazín-5,5-diona	579,22	
126		6-(3-{2- <i>terc</i> -butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il}-2-(hidroximetil)-4-metilfenil)-2-metil-4-({5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazín-2-il)amino)-2,3-dihidropiridazín-3-ona	574,3	
127		6-(3-{2- <i>terc</i> -butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il}-2-(hidroximetil)fenil)-4-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-metil-2,3-dihidropiridazín-3-ona	531,3	

128		6-(3-{2- <i>tert</i> -butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il)-2-(2-hidroxi-etil)fenil)-4-((5-acetil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazín-2-il)amino)-2-metil-2,3-dihidropiridazín-3-ona	602,3	
129		6-(3-{2- <i>tert</i> -butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il)-4-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-2-metil-4-((5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazín-2-il)amino)-2,3-dihidropiridazín-3-ona	578,1	
130		6-(3-{2- <i>tert</i> -butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il)-2-(hidroximetil)-4-metilfenil)-4-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-metil-2,3-dihidropiridazín-3-ona	533,3	
131		6-(3-{2- <i>tert</i> -butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il)-2-(hidroximetil)fenil)-4-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-metil-2,3-dihidropiridazín-3-ona	519,2	
132		6-(3-{2- <i>tert</i> -butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il)-2-(hidroximetil)fenil)-4-((5-acetil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazín-2-il)amino)-2-metil-2,3-dihidropiridazín-3-ona	588,2	
133		6-(3-{2- <i>tert</i> -butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il)-2-(hidroximetil)fenil)-4-((5-ciclopropil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazín-2-il)amino)-2-metil-2,3-dihidropiridazín-3-ona	586,1	

134		6-(3-{2- <i>terc</i> -butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il}-2-(hidroximetil)fenil)-2-metil-4-{4H,6H,7H,8H-pirazolo[3,2-c][1,4]oxazepín-2-ilamino}-2,3-dihidropiridazín-3-ona	561,2	
135		6-(3-{2- <i>terc</i> -butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il}-2-(hidroximetil)fenil)-2-metil-4-{[5-(1-metilpiperidín-4-il)piridín-2-il]amino}-2,3-dihidropiridazín-3-ona	599,2	
136		6-(3-{2- <i>terc</i> -butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il}-2-(hidroximetil)fenil)-2-metil-4-(pirimidín-4-ilamino)-2,3-dihidropiridazín-3-ona	503	
137		6-(3-{2- <i>terc</i> -butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il}-2-(hidroximetil)fenil)-2-metil-4-{[5-(propán-2-il)-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazín-2-il]amino}-2,3-dihidropiridazín-3-ona	588,3	
138		6-(3-{2- <i>terc</i> -butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il}-2-(hidroximetil)fenil)-4-([5-(4-acetilpiperazín-1-il)piridín-2-il]amino)-2-metil-2,3-dihidropiridazín-3-ona	628,3	
139		6-(3-{2- <i>terc</i> -butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il}-2-(hidroximetil)fenil)-2-metil-4-(piridín-2-ilamino)-2,3-dihidropiridazín-3-ona	502,5	

140		6-(3-{2- <i>tert</i> -butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il}-4-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-4-[(1-etil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-metil-2,3-dihidropiridazín-3-ona	537,2	
141		6-(3-{2- <i>tert</i> -butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il}-2-(hidroximetil)fenil)-4-[(1-etil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-metil-2,3-dihidropiridazín-3-ona	519,2	
142		6-(3-{2- <i>tert</i> -butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il}-4-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-4-[(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)amino]-2-metil-2,3-dihidropiridazín-3-ona	549,2	
143		6-(3-{2- <i>tert</i> -butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il}-2-(hidroximetil)fenil)-4-[[5-(1,4-dimetil-3-oxopiperazín-2-il)piridín-2-il]amino]-2-metil-2,3-dihidropiridazín-3-ona	628,2	
144		6-(3-{2- <i>tert</i> -butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il}-2-(hidroximetil)fenil)-2-metil-4-[[5-(2-oxopiperidín-1-il)piridín-2-il]amino]-2,3-dihidropiridazín-3-ona	599,2	

Administración de compuestos de fórmula I

Los compuestos de la invención pueden administrarse mediante cualquier vía adecuada a la afección que debe tratarse. Entre las vías adecuadas se incluyen las vías oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intradérmica, intratecal y epidural), transdérmica, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal. Para el tratamiento inmunosupresor local, los compuestos pueden administrarse mediante administración intralesional, incluyendo la perfusión o puesta en contacto de otra manera del injerto con el inhibidor antes del trasplante. Se apreciará que la vía preferida puede variar según, por ejemplo, la afección del receptor. En el caso de que el compuesto se administre por vía oral, puede formularse en forma de píldora, cápsula, comprimido, etc., con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En el caso de que el compuesto se administre por vía parenteral, puede formularse con un vehículo parenteral farmacéuticamente aceptable y en una forma inyectable de dosis unitaria, tal como se detalla a continuación.

Una dosis para tratar pacientes humanos puede encontrarse comprendida en el intervalo de entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 1.000 mg de compuesto de fórmula I. Una dosis típica puede ser de entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 300 mg del compuesto. Una dosis puede administrarse una vez al día

(QID), dos veces al día (BID), o más frecuentemente, según la farmacocinética y propiedades farmacodinámicas, incluyendo la absorción, distribución, metabolismo y excreción, del compuesto particular. Además, los factores de toxicidad pueden influir sobre la dosis y régimen de administración. En el caso de que se administre por vía oral, puede ingerirse la píldora, cápsula o comprimido diariamente o con menor frecuencia durante un periodo de tiempo especificado. El régimen puede repetirse durante varios ciclos de terapia.

Utilización de compuestos de fórmula I

Los compuestos de fórmula I de la presente invención resultan útiles para tratar un paciente humano o animal que sufre de una enfermedad o trastorno que aparece por el crecimiento, funcionamiento o comportamiento celular anormal asociado a la cinasa Btk, tal como un trastorno inmunológico, enfermedad cardiovascular, infección vírica, inflamación, trastorno del metabolismo/endocrino o trastorno neurológico. También resultan útiles para tratar un paciente humano o animal que sufre de cáncer. De esta manera puede mejorarse o aliviarse la afección del paciente.

Los compuestos de fórmula I pueden resultar útiles para el diagnóstico o tratamiento *in vitro*, *in situ* e *in vivo* de células de mamífero, organismos o afecciones patológicas asociadas, tales como la inflamación sistémica y local, enfermedades inmunológicas-inflamatorias tales como la artritis reumatoide, la supresión inmunológica, el rechazo del trasplante de órgano, las alérgicas, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, la dermatitis, el asma, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjögren, la esclerosis múltiple, el escleroderma/esclerosis sistémica, la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), los anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ACAN), las vasculitis, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la psoriasis y para efectos generales de protección de las articulaciones.

La utilización de compuestos de fórmula I de la presente invención incluye además la utilización en el tratamiento de dichas enfermedades, tales como enfermedades artríticas, tales como la artritis reumatoide, la artritis monoarticular, la osteoartritis, la artritis gotosa, la espondilitis, la enfermedad de Behçet; sepsis, choque séptico, choque endotóxico, sepsis Gram-negativa, sepsis Gram-positiva y síndrome de choque tóxico; síndrome de daño orgánico múltiple secundario a septicemia, traumatismos o hemorragia; trastornos oftalmológicos, tales como la conjuntivitis alérgica, la conjuntivitis vernal, la uveítis y la oftalmopatía asociada al tiroides; el granuloma eosinófilo; trastornos pulmonares o respiratorios, tales como el asma, la bronquitis crónica, la rinitis alérgica, el SDRA, la enfermedad inflamatoria pulmonar crónica (por ejemplo la enfermedad pulmonar obstructiva crónica), la silicosis, la sarcoidosis pulmonar, la pleuresía, la alveolitis, la vasculitis, el enfisema, la neumonía, la bronquiectasia y la toxicidad pulmonar del oxígeno; el daño por reperfusión del miocardio, cerebro o extremidades; la fibrosis, tal como la fibrosis cística; la formación de queloide o la formación de tejido cicatricial; la aterosclerosis; las enfermedades autoinmunitarias, tales como el lupus eritematoso sistémico (LES), la tiroiditis autoinmunitaria, la esclerosis múltiple, algunas formas de diabetes y el síndrome de Reynaud; y los trastornos de rechazo del trasplante, tales como GVHD y el rechazo del aloinjerto; la glomerulonefritis crónica; las enfermedades intestinales inflamatorias, tales como la enfermedad intestinal inflamatoria crónica (EIIc), la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y la enterocolitis necrotizante; las dermatosis inflamatorias, tales como la dermatitis por contacto, la dermatitis atópica, la psoriasis o la urticaria; la fiebre y las mialgias debidas a infección; los trastornos inflamatorios del sistema nervioso central o periférico, tales como la meningitis, la encefalitis y las lesiones cerebrales o de la médula espinal debido a traumatismos menores; el síndrome de Sjögren; las enfermedades que implican diapedesis de los leucocitos; la hepatitis alcohólica; la neumonía bacteriana; las enfermedades mediadas por complejo de antígeno-anticuerpo; el choque hipovolémico; la diabetes mellitus de tipo I; la hipersensibilidad aguda y retardada; los estados patológicos asociados a discrasia de los leucocitos y metástasis; las lesiones térmicas; los síndromes asociados a la transfusión de granulocitos y la toxicidad inducida por citoquinas.

La utilización de compuestos de fórmula I de la presente invención incluye además la utilización en el tratamiento del cáncer, seleccionado de entre cáncer de mama, ovario, cérvix, próstata, testículo, tracto genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estómago, de piel, queratoacantoma, de pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma pulmonar de células no pequeñas (CPCNP), carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma pulmonar, de hueso, de colon, adenoma, de páncreas, adenocarcinoma, de tiroides, carcinoma folicular, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de la vejiga, carcinoma hepático y de los conductos biliares, carcinoma de riñón, pancreático, trastornos mieloides, linfoma, células pilosas, cavidad bucal, cáncer nasofaríngeo, de faringe, de labio, de lengua, de boca, de intestino delgado, de colon-recto, de intestino grueso, de recto, de cerebro y sistema nervioso central, de Hodgkin, leucemia, bronquios, tiroides, hígado y conducto biliar intrahepático, hepatocelular, gástrico, glioma/glioblastoma, endometrial, melanoma, de riñón y pelvis renal, de vejiga urinaria, del cuerpo uterino, del cérvix uterino, mieloma múltiple, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica, leucemia mieloide, de cavidad oral y faringe, linfoma no de Hodgkin, melanoma y adenoma de colon vellosos.

Los compuestos de fórmula I pueden resultar útiles en el tratamiento de sujetos que sufren o pueden sufrir daño por reperfusión, es decir, una lesión resultante de lesiones en las que un tejido u órgano experimenta un periodo de isquemia seguido de reperfusión. El término "isquemia" se refiere a la anemia de un tejido localizado debida a la obstrucción de la entrada de flujo de sangre arterial. La isquemia transitoria seguido de reperfusión resulta

típicamente en la activación y transmigración de los neutrófilos a través del endotelio de los vasos sanguíneos en el área afectada. La acumulación de neutrófilos activados a su vez resulta en la generación de metabolitos de oxígeno reactivo, que dañan componentes del tejido u órgano afectado. Este fenómeno de "daño por reperfusión" se asocia comúnmente a condiciones tales como el ictus vascular (incluyendo la isquemia global y focal), el choque hemorrágico, la isquemia o infarto de miocardio, el trasplante de órganos y el vasoespasma cerebral. A título ilustrativo, el daño por reperfusión se produce al finalizar los procedimientos de derivación cardiaca o durante el paro cardiaco cuando el corazón, tras impedir que reciba sangre, empieza a reperfundirse. Se espera que la inhibición de la actividad de la Btk pueda resultar en un nivel reducido de daño por reperfusión en estas situaciones.

10 **Formulaciones farmacéuticas**

Con el fin de utilizar un compuesto de la presente invención para el tratamiento terapéutico de mamíferos, incluyendo seres humanos, normalmente se formula según la práctica farmacéutica estándar en forma de una composición farmacéutica. Según dicho aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención asociado a un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Se prepara una formulación típica mediante la mezcla de un compuesto de la presente invención y un vehículo, diluyente o excipiente. Los vehículos, diluyentes y excipientes adecuados son bien conocidos por el experto en la materia y entre ellos se incluyen materiales tales como carbohidratos, ceras, polímeros solubles en agua y/o hinchables, materiales hidrófilos o hidrófobos, gelatina, aceites, solventes, agua y similares. El vehículo, diluyente o excipiente particular utilizado dependerá de los medios y propósito para el que se está aplicando el compuesto de la presente invención. Los solventes se seleccionan generalmente de entre los solventes que el experto en la materia generalmente reconoce como seguros (GRAS) para la administración en un mamífero. En general, los solventes seguros son solventes acuosos no tóxicos, tales como agua y otros solventes no tóxicos que son solubles o miscibles en agua. Entre los solventes acuosos adecuados se incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo PEG 400, PEG 300), etc. y mezclas de los mismos. Las formulaciones pueden incluir además uno o más tampones, agentes estabilizadores, surfactantes, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificadores, deslizantes, adyuvantes de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes y otros aditivos que es conocido que proporcionan una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) o que ayudan en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, el medicamento).

Las formulaciones pueden prepararse utilizando procedimientos convencionales de disolución y mezcla. Por ejemplo, la sustancia farmacológica en masa (es decir, el compuesto de la presente invención o forma estabilizada del compuesto (por ejemplo un complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente de acomplejamiento conocido) se disuelve en un solvente adecuado en presencia de uno o más de los excipientes indicados anteriormente. El compuesto de la presente invención típicamente se formula en formas de dosificación farmacéutica con el fin de proporcionar una dosificación fácilmente controlable del fármaco y para facilitar el cumplimiento del paciente del régimen prescrito.

La composición (o formulación) farmacéutica para la aplicación puede empaquetarse de una diversidad de maneras según el método utilizado para administrar el fármaco. Generalmente un artículo para la distribución incluye un recipiente dentro del cual se ha depositado la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los recipientes adecuados son bien conocidos por el experto en la materia y entre ellos se incluyen materiales tales como botellas (de plástico y de vidrio), sobres, ampollas, bolsas de plástico, cilindros metálicos y similares. El recipiente también puede incluir un conjunto inviolable para evitar el acceso indiscreto al contenido del paquete. Además, sobre el recipiente se deposita una etiqueta que indica el contenido del recipiente. La etiqueta también puede incluir las advertencias correspondientes.

Las formulaciones farmacéuticas de los compuestos de la presente invención pueden prepararse para diversas vías y tipos de administración. Por ejemplo, un compuesto de fórmula I que presenta el grado deseado de pureza puede mezclarse opcionalmente con diluyentes, portadores, excipientes o estabilizadores farmacéuticamente aceptables (Remington's Pharmaceutical Sciences, 16a edición, Osol A., editor, 1980), en forma de una formulación liofilizada, polvos molidos o una solución acuosa. La formulación puede llevarse a cabo mediante la mezcla a temperatura ambiente al pH apropiado, y al grado deseado de pureza, con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que resultan no tóxicos para los receptores a las dosis y concentraciones utilizadas. El pH de la formulación depende principalmente del uso y concentración particulares del compuesto, aunque puede estar comprendido entre aproximadamente 3 y aproximadamente 8. La formulación en un tampón acetato a pH 5 es una forma de realización adecuada.

El compuesto habitualmente puede almacenarse en forma de una composición sólida, una formulación liofilizada o como solución acuosa.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan, dosifican y administran de un modo, es decir en

cantidades, concentraciones, programas, curso, vehículos y vía de administración, consistente con la buena práctica médica. Entre los factores a considerar en el presente contexto se incluyen el trastorno particular bajo tratamiento, el mamífero particular bajo tratamiento, la condición clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de administración del agente, el método de administración, la programación de la administración y otros factores conocidos por el médico. La "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto que debe administrarse estará gobernada por dichas consideraciones y es la cantidad mínima necesaria para mejorar o tratar el trastorno hiperproliferativo.

En términos generales, la cantidad farmacéuticamente eficaz inicial del inhibidor administrado por vía parenteral por cada dosis se encontrará comprendida en el intervalo de entre aproximadamente 0,01 y 100 mg/kg, es decir, de entre aproximadamente 0,1 y 20 mg/kg de peso corporal del paciente al día, siendo el intervalo inicio típico de compuesto utilizado de entre 0,3 y 15 mg/kg/día.

Los diluyentes, vehículos, excipientes y estabilizadores aceptables resultan no tóxicos para los receptores a las dosis y concentraciones utilizadas, y entre ellos se incluyen tampones tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes, incluyendo ácido ascórbico y metionina; conservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencil-amonio, cloruro de hexametonio, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; fenol, alcohol butílico o bencilico; alquilparabenos tales como metil- o propil-parabeno; catecol, resorcinol, ciclohexanol, 3-pentanol y m-cresol), polipéptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 residuos); proteínas tales como albúmina sérica, gelatina o inmunoglobulinas; polímeros hidrofílicos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparagina, histidina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos, incluyendo glucosa, manosa o dextrinas; agentes quelantes, tales como EDTA; azúcares, tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones formadores de sales, tales como sodio; complejos metálicos (por ejemplo complejos de Zn-proteína) y/o surfactantes no iónicos tales como TWEENTM, PLURONICSTM o polietilenglicol (PEG). Los principios farmacéuticos activos también pueden atraparse en microcápsulas preparadas mediante, por ejemplo, técnicas de coacervado o mediante polimerización interfacial, por ejemplo hidroximetilcelulosa o microcápsulas de gelatina y microcápsulas de poli-(metilmetacrilato), respectivamente, en sistemas de administración de fármaco coloidales (por ejemplo liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Estas técnicas se dan a conocer en Remington's Pharmaceutical Sciences, 16a edición, Osol A, editor, 1980.

Pueden prepararse preparaciones de liberación sostenida de compuestos de fórmula I. Entre los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida se incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrofóbicos sólidos que contienen un compuesto de fórmula I, las matrices de los cuales se encuentran en forma de artículos conformados, por ejemplo películas o microcápsulas. Entre los ejemplos de matrices de liberación sostenida se incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo poli(2-hidroxiethyl-metacrilato) o poli(alcohol vinílico), poliláctidos (patente US nº 3.773.919), copolímeros de ácido L-glutámico y gamma-ethyl-L-glutamato, copolímeros de etileno-acetato de vinilo no degradables, copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico degradables tales como Lupron DepotTM (microesferas inyectables compuestas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolido) y ácido poli-D-(-)-3-hidroxi-butírico.

Entre las formulaciones se incluyen aquellas adecuadas para las vías de administración indicadas en la presente memoria. Las formulaciones pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos de la técnica farmacéutica. Las técnicas y formulaciones se encuentran generalmente en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA). Entre dichos métodos se incluye la etapa de asociar el principio activo con el portador que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el principio activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos y después, en caso necesario, conformando el producto.

Las formulaciones de un compuesto de fórmula I adecuado para la administración oral pueden prepararse en forma de unidades discretas, tales como píldoras, cápsulas, trociscos o tabletas, conteniendo cada una, una cantidad predeterminada de un compuesto de fórmula I. Las tabletas comprimidas pueden prepararse comprimiendo en un aparato adecuado el principio activo en una forma de flujo libre, tal como unos polvos o gránulos, mezclados opcionalmente con un ligante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente activo en superficie o dispersante. Las tabletas moldeadas pueden prepararse moldeando en un aparato adecuado una mezcla del principio activo en polvo humectado con un diluyente líquido inerte. Las tabletas pueden recubrirse opcionalmente o ranurarse y opcionalmente se formulan de manera que proporcionen una liberación lenta o controlada del principio activo a partir de las mismas. Para el uso oral pueden prepararse tabletas, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, por ejemplo cápsulas de gelatina, jarabes o elixires. Las formulaciones de compuestos de fórmula I destinadas a la utilización oral pueden prepararse según cualquier método conocido de la técnica de preparación de composiciones farmacéuticas y estas composiciones pueden contener uno o más agentes, incluyendo agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar una preparación de sabor agradable. Las tabletas que contiene el principio activo mezclado con excipiente farmacéuticamente aceptable no tóxico que resultan adecuadas para la preparación de tabletas son comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo,

diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o sodio, lactosa, fosfato de calcio o sodio, agentes de granulación y desintegración, tales como almidón de maíz o ácido algínico, agentes ligantes, tales como almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar no recubiertos o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas, incluyendo el microencapsulado para retardar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar, de esta manera, una acción sostenida durante un periodo más prolongado. Por ejemplo, puede utilizarse un material de retardo temporal, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o con una cera.

Para el tratamiento ocular o de otros tejidos externos, por ejemplo la boca y la piel, las formulaciones preferentemente se aplican en forma de pomada tópica o crema que contiene el principio o principios activos en una cantidad de entre, por ejemplo, 0,075% y 20% p/p. En el caso de que se formule como una pomada, los principios activos pueden utilizarse con una base de pomada parafínica o miscible en agua. Alternativamente, los principios activos pueden formularse en una crema con una crema base de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la crema base puede incluir un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol con dos o más grupos hidroxilo, tales como propilenglicol, bután-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG-400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir deseablemente un compuesto que incrementa la absorción o penetración del principio activo en la piel u otras áreas afectadas. Entre los ejemplos de dichos intensificadores de la penetración dérmica se incluyen el dimetilsulfóxido y análogos relacionados. La fase aceitosa de las emulsiones de la presente invención puede constituirse a partir de ingredientes conocidos de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender meramente un emulsionante, deseablemente comprende una mezcla de por lo menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con tanto una grasa como un aceite. Preferentemente se incluye un emulsionante hidrofílico conjuntamente con un emulsionante lipofílico que actúa como estabilizador. También resulta preferente que incluya tanto un aceite como una grasa. Conjuntamente, el emulsionante o emulsionantes con o sin uno o más estabilizadores constituyen la denominada cera emulsionante, y la cera conjuntamente con el aceite y la grasa constituyen la denominada base de pomada emulsionante que forma la fase dispersada aceitosa de las formulaciones de crema. Entre los emulsionantes y estabilizadores de emulsión adecuados para la utilización en la formulación de la invención se incluyen Tween®-60, Span®-80, alcohol cetosteárico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y laurilsulfato sódico.

Las suspensiones acuosas de compuestos de fórmula I contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la preparación de suspensiones acuosas. Entre dichos excipientes se incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa sódica, croscarmelosa, povidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia, y agentes dispersantes o humectantes, tales como un fosfátido natural (por ejemplo lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido raso (por ejemplo estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo monooleato de polioxietilén-sorbitán). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes, tales como p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las composiciones farmacéuticas de compuestos de fórmula I pueden encontrarse en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginoso inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según la técnica conocida utilizando los agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión que se han indicado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, tal como una solución en 1,3-butanodiol o preparado en forma de unos polvos liofilizados. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden utilizarse se encuentran el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro sódico. Además, pueden utilizarse convencionalmente aceites fijos estériles como solvente o medio de suspensión. Con este fin puede utilizarse cualquier aceite fijo suave, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, de manera similar pueden utilizarse ácidos grasos, tales como el ácido oleico, en la preparación de los inyectables.

La cantidad de principio activo que puede combinarse con el material portador para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado y el modo de administración particular. Por ejemplo, una formulación de liberación retardada destinada a la administración oral en el ser humano puede contener aproximadamente 1 a 1.000 mg de material activo combinado con una cantidad apropiada y conveniente de material portador que puede variar entre aproximadamente 5% y aproximadamente 95% de la composición total (peso:peso). La composición farmacéutica puede prepararse para proporcionar cantidades fácilmente medibles para la administración. Por ejemplo, una solución acuosa destinada a la infusión intravenosa puede contener entre aproximadamente 3 y 500 µg del principio activo por cada mililitro de solución con el fin de que pueda realizarse la infusión de un volumen adecuado a una tasa de aproximadamente 30 ml/h.

Entre las formulaciones adecuadas para la administración parenteral se incluyen las soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que convierten la formulación en isotónica con la sangre del receptor deseado, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en el ojo también incluyen gotas oculares en las que el principio activo ha sido disuelto o suspendido en un portador adecuado, especialmente un solvente acuoso para el principio activo. El principio activo preferentemente se encuentra presente en dichas formulaciones en una concentración de aproximadamente 0,5% a 20% p/p, por ejemplo de aproximadamente 0,5% a 10% p/p, por ejemplo de aproximadamente 1,5% p/p.

Entre las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca se incluyen pastillas que comprenden el principio activo en una base saborizada, habitualmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia, y colutorios bucales que comprenden el principio activo en un portador líquido adecuado.

Las formulaciones para la administración rectal pueden presentarse en forma de un supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.

Las formulaciones adecuadas para la administración intrapulmonar o nasal presentan un tamaño de partícula comprendido en el intervalo de, por ejemplo, 0,1 a 500 micrómetros (incluyendo tamaños de partícula en un intervalo de entre 0,1 y 500 micrómetros en incrementos micrométricos tales como 0,5, 1, 30 micrómetros, 35 micrómetros, etc.), que se administran mediante inhalación rápida por el conducto nasal o mediante inhalación por la boca, de manera que alcancen los sacos alveolares. Entre las formulaciones adecuadas se incluyen soluciones acuosas o aceitosas del principio activo. Las formulaciones adecuadas para la administración mediante aerosol o polvos secos pueden prepararse siguiendo métodos convencionales y pueden administrarse con otros agentes terapéuticos, tales como compuestos utilizados hasta hoy en el tratamiento o profilaxis de trastornos tales como los indicados posteriormente.

Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal pueden presentarse en forma de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de espray que contengan, además del principio activo, tampones tales como los que es conocido de la técnica que resultan apropiados.

Las formulaciones pueden empaquetarse en recipientes unidos o multidosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en un estado seco mediante congelación (liofilizado) que requiere únicamente la adición del portador líquido estéril, por ejemplo agua, para la inyección inmediatamente antes de la utilización. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas se preparan a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo anteriormente indicado. Las formulaciones de dosificación unitaria preferentes son las que contienen una dosis diaria o subdosis diaria unitaria, tal como se ha indicado anteriormente en la presente memoria, o una fracción apropiada de la misma, del principio activo.

La invención proporciona además composiciones veterinarias que comprenden por lo menos un principio activo tal como se ha definido anteriormente, conjuntamente con un portador veterinario para el mismo. Los portadores veterinarios son materiales útiles para el fin de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que de otra manera son inertes o aceptables en la técnica veterinaria y que son compatibles con el principio activo. Estas composiciones veterinarias pueden administrarse por vía parenteral, oral o mediante cualquier otra vía deseada.

45 **Terapia de combinación**

Los compuestos de fórmula I pueden utilizarse solos o en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento de una enfermedad o trastorno indicado en la presente memoria, tal como la inflamación o un trastorno hiperproliferativo (por ejemplo el cáncer). En determinadas formas de realización, se combina un compuesto de fórmula I en una formulación de combinación farmacéutica o régimen de dosificación, como terapia de combinación, con un segundo compuesto terapéutico que presenta propiedades antiinflamatorias o antihiperproliferativas o que resulta útil para tratar una inflamación, trastorno de la respuesta inmunológica o trastorno hiperproliferativo (por ejemplo cáncer). El segundo agente terapéutico puede ser un agente antiinflamatorio AINE. El segundo agente terapéutico puede ser un agente quimioterápico. El segundo compuesto de la formulación de combinación farmacéutica o régimen de dosificación preferentemente presenta actividades complementarias a las del compuesto de fórmula I, de manera que no se afecten adversamente uno a otro. Dichos compuestos se encuentran convenientemente presentes en combinación en cantidades que resultan eficaces para el propósito deseado. En una forma de realización, una composición de la presente invención comprende un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero, tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en combinación con un agente terapéutico, tal como un AINE.

La terapia de combinación puede administrarse en forma de un régimen simultáneo o secuencial. En el caso de que se administre secuencialmente, la combinación puede administrarse en dos o más administraciones. La administración combinada incluye la coadministración, la utilización de formulaciones separadas o una única formulación farmacéutica, y la administración consecutiva en cualquier orden, en al que preferentemente se deja un periodo de tiempo mientras ambos (o todos) agentes activos ejercen simultáneamente sus actividades biológicas.

Las dosis adecuadas para cualquiera de los agentes coadministrados anteriormente indicados son las utilizadas actualmente y pueden reducirse debido a la acción combinada (sinergia) del agente recién identificado y otros agentes o tratamientos terapéuticos.

5 La terapia de combinación puede proporcionar "sinergia" y demostrar ser "sinérgica", es decir, el efecto producido al utilizar conjuntamente los principios activos es mayor que la suma de los efectos que resultan de utilizar los compuestos por separado. Puede conseguirse un efecto sinérgico en el caso de que los ingredientes activos: (1) se
10 coformulen y se administren o liberen simultáneamente en una formulación de dosis unitaria combinada, (2) se administren alternadamente o en paralelo como formulaciones separadas, o (3) mediante algún otro régimen. En el caso de que se administren en una terapia alternada, puede producirse un efecto sinérgico en el caso de que los compuestos se administren o se liberen secuencialmente, por ejemplo mediante inyecciones diferentes en jeringas separadas, píldoras o cápsulas separadas, o infusiones separadas. En general, durante la terapia alternada, se
15 administra secuencialmente una dosis eficaz de cada principio activo, es decir, en serie, mientras que en la terapia de combinación, se administran conjuntamente las dosis eficaces de dos o más ingredientes activos.

En una forma de realización particular de terapia, un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero, tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, puede combinarse con otros agentes terapéuticos, hormonales o de anticuerpos tales como los indicados en la presente memoria, así como combinarse con terapia
20 quirúrgica y radioterapia. De esta manera, las terapias de combinación según la presente invención comprenden la administración de por lo menos un compuesto de fórmula I o un estereoisómero, tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y la utilización de por lo menos otro método de tratamiento del cáncer. La cantidad del compuesto o compuestos de fórmula I y el otro u otros agentes terapéuticos farmacéuticamente activos y los tiempos relativos de administración se seleccionan con el fin de alcanzar el efecto terapéutico
25 combinado que se desea.

Artículos manufacturados

En otra forma de realización de la invención, se proporciona un artículo manufacturado o "kit", que contiene
30 materiales útiles para el tratamiento de las enfermedades y trastornos indicados anteriormente. En una forma de realización, el kit comprende un recipiente que comprende un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero, tautómero, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. El kit puede comprender además una etiqueta o prospecto sobre el recipiente o asociado al mismo. El término "prospecto" se utiliza para referirse a las instrucciones incluidas habitualmente en paquetes comerciales de productos terapéuticos, que contiene información
35 sobre las indicaciones, uso, dosis, administración, contraindicaciones y/o advertencias referentes a la utilización de dichos productos terapéuticos. Entre los recipientes adecuados se incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas, paquetes blíster, etc. El recipiente puede formarse a partir de una diversidad de materiales, tales como vidrio o plástico. El recipiente puede contener un compuesto de fórmula I o una formulación del mismo que resulta eficaz para tratar la afección y puede presentar una abertura de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente puede ser una
40 bolsa de solución intravenosa o un vial con un tapón perforable con una aguja de inyección hipodérmica). Por lo menos un agente activo en la composición es un compuesto de fórmula I. La etiqueta o prospecto indica que la composición se utiliza para tratar la condición de elección, tal como cáncer. Además, la etiqueta o prospecto puede indicar que el paciente que debe ser tratado presenta un trastorno, tal como un trastorno hiperproliferativo, neurodegeneración, hipertrofia cardíaca, dolor, migraña o una enfermedad o suceso neurotraumático. En una forma
45 de realización, la etiqueta o prospecto indica que la composición que comprende un compuesto de fórmula I puede utilizarse para tratar un trastorno resultante del crecimiento celular anormal. La etiqueta o prospecto puede indicar además que la composición puede utilizarse para tratar otros trastornos. Alternativamente, o adicionalmente, el artículo manufacturado puede comprender además un segundo recipiente que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (ABPI), solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Puede incluir además otros materiales deseables desde un punto
50 de vista comercial o del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringas.

El kit puede comprender además instrucciones para la administración del compuesto de fórmula I y, en caso de encontrarse presente, la segunda formulación farmacéutica. Por ejemplo, en el caso de que el kit comprenda una
55 primear composición que comprende un compuesto de fórmula I y una segunda formulación farmacéutica, el kit puede comprender además instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de la primera y segunda composiciones farmacéuticas en un paciente que lo requiere.

En otra forma de realización, los kits resultan adecuados para la administración de formas orales sólidas de un
60 compuesto de fórmula I, tales como comprimidos o cápsulas. Dicho kit preferentemente incluye varias dosis unitarias. Dichos kits pueden incluir una tarjeta con las dosis dispuestas en el orden en que se desea su utilización. Un ejemplo de este kit es un "paquete blíster". Los paquetes blíster son bien conocidos de la industria del envasado y se utilizan ampliamente para el envasado de las formas de dosificación farmacéutica unitarias. Si se desea, puede proporcionar una ayuda mnemotécnica, por ejemplo en forma de números, letras u otras marcas o con un calendario
65 en el paquete, que señale los días en el programa de tratamiento en los que pueden administrarse las dosis.

Según una forma de realización, un kit puede comprender: (a) un primer recipiente con un compuesto de fórmula I contenido en el mismo, y opcionalmente (b) un segundo recipiente con una segunda formulación farmacéutica contenida en el mismo, en el que la segunda formulación farmacéutica comprende un segundo compuesto con actividad antihiperproliferativa. Alternativamente, o adicionalmente, el kit puede comprender además un tercer recipiente que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyección (ABPI), solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Puede incluir además otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringas.

En determinadas otras formas de realización en las que el kit comprende una composición de fórmula I y un segundo agente terapéutico, el kit puede comprender un recipiente para contener las composiciones separadas, tal como una botella dividida o un paquete de aluminio dividido; sin embargo, las composiciones separadas también pueden estar contenidas dentro de un único recipiente no dividido. Típicamente, el kit comprende instrucciones para la administración de los componentes separados. La forma del kit resulta particularmente ventajosa en el caso de que los componentes separados se administren preferentemente en formas de dosificación diferentes (por ejemplo oral y parenteral), se administren a intervalos de administración diferentes, o en el caso de que el médico prescriptor desee titular los componentes individuales de la combinación.

Preparación de compuestos de fórmula I

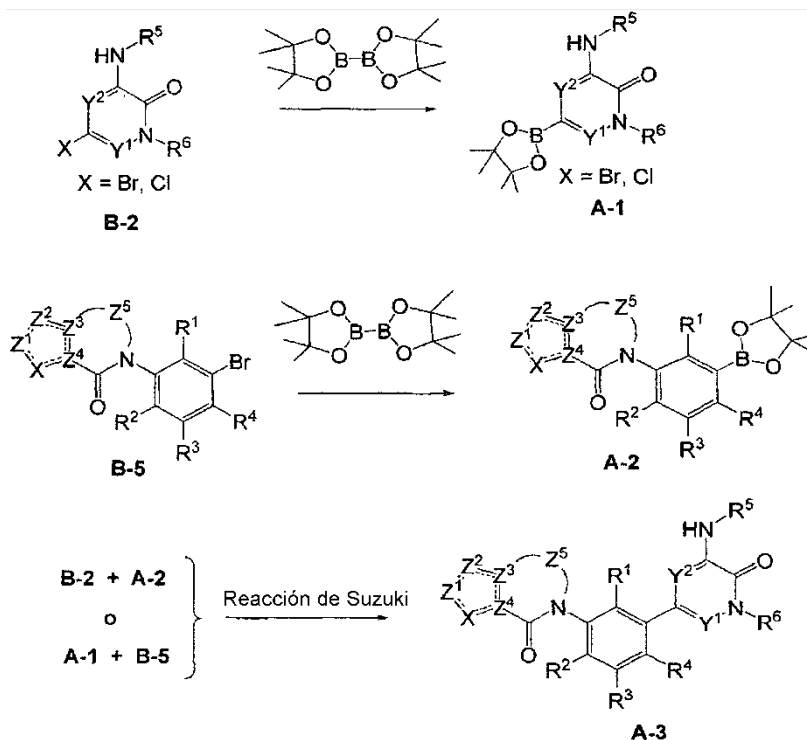
Los compuestos de fórmula I pueden sintetizarse mediante rutas sintéticas que incluyen procedimientos análogos a los bien conocidos en la técnica química, particularmente a partir de la descripción contenida en la presente memoria, y aquellos para otros heterociclos descritos en: *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, editores: Katritzky y Rees, Elsevier, 1997; por ejemplo, el volumen 3; *Liebigs Annalen der Chemie* (9):1910-16, 1985; *Helvetica Chimica Acta* 41:1052-60, 1958; *Arzneimittel-Forschung* 40(12):1328-31, 1990. Los materiales de partida se encuentran generalmente disponibles de fuentes comerciales, tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) o se preparan fácilmente utilizando métodos bien conocidos por el experto en la materia (por ejemplo se preparan mediante métodos descritos generalmente en Louis F. Fieser y Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-23, Wiley, N.Y. (ed. 1967-2006), o *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie* 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, incluyendo los suplementos (también disponibles en la base de datos en Internet de Beilstein).

Las transformaciones de química sintética y metodologías de grupo protector (protección y desprotección) útiles para sintetizar los compuestos de fórmula I y los reactivos e intermediarios necesarios son conocidos en la técnica, y entre ellos se incluyen, por ejemplo, los indicados en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, 1989; T.W. Greene y P.G.M. Wutts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3a ed., John Wiley and Sons, 1999, y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1995, y ediciones posteriores de la misma.

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse individualmente o como bibliotecas de compuestos que comprenden por lo menos 2, por ejemplo 5 a 1.000 compuestos, o 10 a 100 compuestos. Las bibliotecas de compuestos de fórmula I pueden prepararse mediante un enfoque combinatorial de 'división y mezcla' o mediante múltiples síntesis en paralelo utilizando química de fase solución o de fase sólida, mediante procedimientos conocidos por el experto en la materia. De esta manera, según un aspecto adicional de la invención se proporciona una biblioteca de compuestos que comprende por lo menos 2 compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Las figuras y los ejemplos proporcionan métodos ejemplificativas para preparar compuestos de fórmula I. El experto en la materia apreciará que pueden utilizarse otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos de fórmula I. Aunque se ilustran materiales de partida y reactivos específicos y se comentan en las figuras y Ejemplos, pueden sustituirse fácilmente por otros materiales de partida y reactivos, proporcionando una diversidad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, pueden modificarse adicionalmente muchos de los compuestos ejemplificativos preparados mediante los métodos descritos a partir de la presente exposición utilizando química convencional bien conocida por el experto en la materia.

Durante la preparación de compuestos de fórmula I, puede resultar necesaria la protección de funcionalidades alejadas (por ejemplo aminas primarias o secundarias) de los intermediarios. La necesidad de esta protección variará según la naturaleza de la funcionalidad alejada y de las condiciones de preparación. Entre los grupos protectores de amino adecuados se incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetileno carbonilo (Fmoc). La necesidad de dicha protección será fácilmente determinada por el experto en la materia. Para una descripción general de los grupos protectores y su utilización, ver T.W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991.

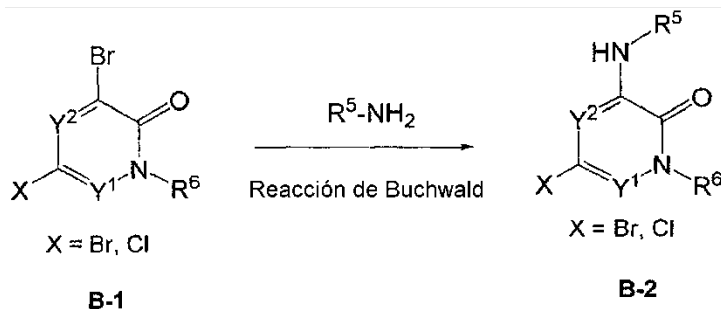
Procedimiento general A: acoplamiento de Suzuki

- 5 La reacción de acoplamiento de tipo Suzuki resulta útil para formar enlaces carbono-carbono para unir los anillos de los compuestos de fórmula I e intermediarios tales como A-3 (Suzuki, Pure Appl. Chem. 63:419-422, 1991; Miyaura y Suzuki, Chem. Reviews 95(7):2457-2483, 1979; Suzuki, J. Organometal. Chem. 576:147-168, 1999). El acoplamiento de Suzuki es una reacción de acoplamiento cruzado mediada por paladio de un haluro de arilo, tal como B-2 o B-5, con un ácido borónico tal como A-1 o A-2. Por ejemplo, B-2 puede combinarse con aproximadamente 1,5 equivalentes de 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) y disolverse en aproximadamente 3 equivalentes de carbonato sódico en forma de una solución 1 molar en agua y un volumen igual de acetonitrilo. Se añade la cantidad catalítica, o una cantidad superior, de un reactivo de paladio de valencia baja, tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II). En algunos casos se utiliza acetato de potasio en lugar de carbonato sódico para ajustar el pH de la capa acuosa. A continuación, la reacción se calienta a aproximadamente 140°C-150°C bajo presión en un reactor de microondas, tal como el Biotage Optimizer (Biotage, Inc.) durante 10 a 30 minutos. Se extrae el contenido con acetato de etilo u otro solvente orgánico. Tras la evaporación de la capa orgánica, puede purificarse el éster de boro A-1 en sílice o mediante HPLC de fase inversa. Los sustituyentes Y¹, Y², R⁵ y R⁶ son los definidos, o formas o precursores protegidos de los mismos. De manera similar, el intermediario de bromo B-5 puede boronarse, proporcionando A-2. Los sustituyentes Y¹, Y², R¹, R², R³, R⁴, Z¹, Z², Z³, Z⁴ y X son los definidos, o formas o precursores protegidos de los mismos.

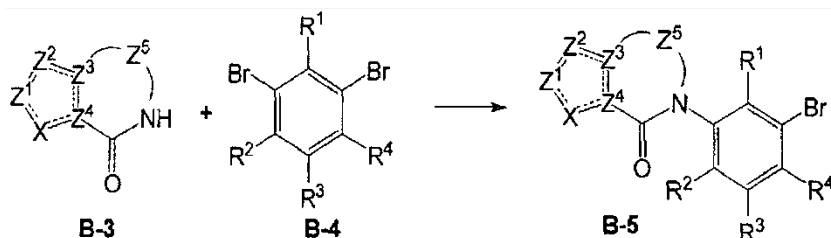
El acoplamiento de Suzuki de B-2 y A-2, o de A-1 y B-5, proporciona compuesto de fórmula I o intermediario A-3. El éster (o ácido) borónico (1,5 eq.) A-1 o A-2 y un catalizador de paladio, tal como cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (0,05 eq.) se añade a una mezcla de intermediario halo (1 eq.) B-2 o B-5 en acetonitrilo y solución acuosa 1 M de carbonato sódico (volumen igual al de acetonitrilo). Se calienta la mezcla de reacción a aproximadamente 150°C en un microondas durante aproximadamente 15 min. La CL/EM indica cuándo se ha completado la reacción. Se añade agua a la mezcla y el producto precipitado se filtra y se purifica mediante HPLC, rindiendo el producto A-3. Los sustituyentes R¹, R² y R⁴ pueden ser R¹, R² y R⁴ tal como se han definido, o formas o precursores protegidos de los mismos.

Puede utilizarse una diversidad de catalizadores de paladio durante la etapa de acoplamiento de Suzuki. Pueden utilizarse diversos catalizadores de baja valencia, Pd(II) y Pd(0), en la reacción de acoplamiento de Suzuki, incluyendo PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(t-Bu)₃, PdCl₂dppfCH₂Cl₂, Pd(PPh₃)₄, Pd(OAc)/PPh₃, Cl₂Pd[(Pet₃)₂], Pd(DIPHOS)₂, Cl₂Pd(Bipy), [PdCl(Ph₂PCH₂PPh₂)₂], Cl₂Pd[P(o-tol)₃]₂, Pd₂(dba)₃/P(o-tol)₃, Pd₂(dba)/P(furilo)₃, Cl₂Pd[P(furilo)₃]₂, Cl₂Pd(PMePh₂)₂, Cl₂Pd[P(4-F-Ph)₃]₂, Cl₂Pd[P(C₆F₅)₃]₂, Cl₂Pd[P(2-COOH-Ph)(Ph)₂]₂, Cl₂Pd[P(4-COOH-Ph)(Ph)₂]₂, y catalizadores encapsulados Pd EnCatTM 30, Pd EnCatTM TPP30 y Pd(II)EnCatTM BINAPP30 (documento n° US 2004/0254066).

Procedimiento general B: reacción de Buchwald



- 5 La reacción de Buchwald resulta útil para aminorar los intermediarios 6-bromo B-1 (Wolf y Buchwald, *Org. Synth. Coll.* 10:423, 2004; Paul *et al.*, *Jour. Amer. Chem. Soc.* 116:5969-5970, 1994). A una solución de intermediario halo B-1 en DMF se añadió la amina apropiada $\text{R}^5\text{-NH}_2$ (200% molar), Cs_2CO_3 (50% molar), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5% molar) y Xantfos (10% molar). La reacción se calentó a aproximadamente 110°C bajo presión en un reactor de microondas Biotage Optimizer durante aproximadamente 30 min. La solución resultante se concentró al vacío, proporcionando B-2. Otros catalizadores de paladio y ligandos de fosfina pueden resultar útiles.
- 10



- 15 También pueden prepararse intermediarios N-aryl-amida B-5 bajo condiciones de Buchwald con intermediarios de amida cíclica B-3 y bromuros de arilo B-4.

20 La figura 1 muestra una ruta sintética ejemplar para preparar compuestos de fórmula I 8 que implica una reacción de Buchwald para acoplar una pirolona bicíclica 4 con un metil- o hidroximetil-benceno 5, rindiendo el intermediario 6, seguido de reacciones de Suzuki sucesivas para preparar un boronato 7 y acoplarlo con una bromo-piridona o -pirazinona 2, o una única reacción de Suzuki para acoplar 6 con un piridona- o pirazinona-boronato 3. La bromo-piridona o -pirazinona 2 puede prepararse mediante una reacción de Buchwald de una dibromo-piridona o -pirazinona con una amina heterocíclica o una anilina. Los piridona- o pirazinona-boronatos 3 pueden prepararse mediante una reacción de Suzuki de 2 con un diboronato.

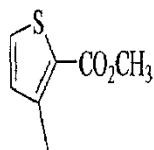
25 La figura 2 muestra una ruta sintética ejemplificativa para preparar compuestos de fórmula I 8 que implica ensamblar la pirolona bicíclica en un derivado bromoanilina, proporcionando un bromuro que puede utilizarse en las funciones indicadas en la figura 1.

30 La figura 3 muestra una ruta sintética ejemplar para preparar compuestos de fórmula I 8 que implica ensamblar la pirolona bicíclica en el derivado amino del resto de la molécula 12.

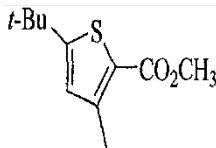
Ejemplos

Ejemplo 101

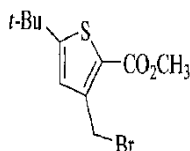
Ejemplo 101a: 3-metiltiofén-2-carboxilato de metilo 101a



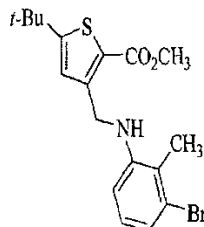
- 40 Se calentó cloruro de 3-metiltiofén-2-carbonilo (1) (10 ml, 18 mmoles) en 30 ml de metanol hasta la ebullición bajo reflujo durante 18 horas y después se concentró al vacío. El residuo se dividió entre éter dietílico y agua. La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró, proporcionando 101a (12,12 g, 100%) en forma de un aceite transparente, que se utilizó sin purificación adicional.

Ejemplo 101b: 5-*tert*-butil-3-metiltiofén-2-carboxilato de metilo 101b

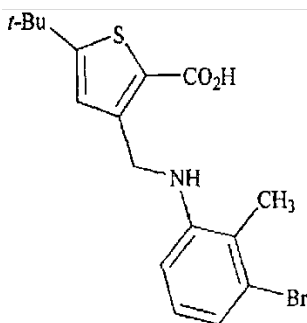
5 Se suspendió AlCl_3 (15,60 g, 117 mM) en CH_2Cl_2 (18 ml) y la mezcla se enfrió a -78°C . Se añadió gota a gota durante 5 min. una solución de 12,28 g (78 mM) de 101a en CH_2Cl_2 (9 ml). La mezcla se agitó durante 5 min. A continuación, se añadió durante 45 min. una solución de 8,9 ml (82 mM) de 2-cloro-2-metilpropano en CH_2Cl_2 (9 ml) y la mezcla resultante se agitó a -78°C durante 1 h. La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. Seguidamente la mezcla de reacción se vertió sobre hielo y se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó con Na_2SO_4 y se concentró hasta formar un aceite, que se purificó en sílice eluyendo con un gradiente de CH_2Cl_2 en hexano (0% a 10%), proporcionando 9,94 g (60%) de 101b.

Ejemplo 101c: 3-(bromometil)-5-*tert*-butiltiofén-2-carboxilato de metilo 101c

15 Una mezcla de 3,15 g (14,8 mM) de 101b, 3,17 g (17,8 mM) de N-bromosuccinimida y 0,122 g (0,742 mmoles) de 2,2'-azobis-isobutironitrilo en 40 ml de tetracloruro de carbono se calentó a 85°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó en sílice: columna ISCO de 40 g, 0% a 20% de CH_2Cl_2 en hexano. Se aislaron 3,0 g (70%) de 101c.

Ejemplo 101d: 3-((3-bromo-2-metilfenilamino)metil)-5-*tert*-butiltiofén-2-carboxilato de metilo 101d

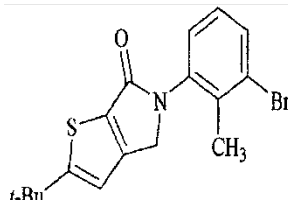
25 Un matraz de fondo redondo de un cuello de 250 ml dotado de un agitador magnético se purgó con nitrógeno y se cargó con 101c (1,09 g, 4,68 mmoles), 3-bromo-2-metil-anilina (2,61 g, 14,0 mmoles) y acetonitrilo (25 ml). Se añadió carbonato de cesio (1,67 g, 5,15 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía de columna proporcionó un rendimiento de 70% (1,30 g) de **101d** en forma de un aceite amarillo. RMN^{-1}H (300 MHz, CDCl_3) δ 6,92 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,57 (dd, 1H, $J=4,8, 2,1$ Hz), 4,60 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,37 (s, 9H); EM (IEP+) m/z 396,2 (M+H).

Ejemplo 101e: ácido 3-((3-bromo-2-metilfenilamino)metil)-5-*tert*-butiltiofén-2-carboxílico 101e

35 Un matraz de fondo redondo de un cuello de 50 ml dotado de un agitador magnético se cargó con 101d (1,30 g, 3,28 mmoles), THF (5,0 ml), metanol (5,0 ml) y agua (5,0 ml). Se añadió hidróxido de litio (1,38 g, 32,8 mmoles) y la

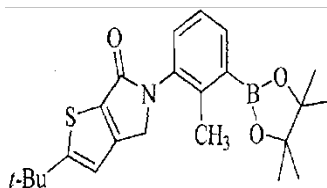
mezcla se introdujo en un baño de aceite a 40°C. Tras 16 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se eliminaron los volátiles bajo presión reducida. La solución acuosa resultante se acidificó con ácido clorhídrico 2 N hasta pH 4. El sólido resultante se separó mediante filtración y se secó en un horno de vacío a 40°C, proporcionando un rendimiento cuantitativo (1,25 g) de 101e en forma de un sólido blanco. p.f.: 150°C a 152°C; RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6,85 (t, 1H, J=7,8 Hz), 6,75-6,67 (m, 3H), 4,35 (s, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,26 (s, 9H); EM (APCI-) m/z 380,2 (M-H).

Ejemplo 101f: 5-(3-bromo-2-metilfenil)-2-terc-butil-4H-tieno[3,2-c]pirrol-6(5H)-ona 101f



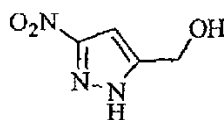
Un matraz de fondo redondo de un cuello de 250 ml con un agitador magnético se purgó con nitrógeno y se cargó con 101e (1,12 g, 2,93 mmoles) y cloruro de metileno anhidro (50 ml). Se añadió cloruro de tionilo (1,25 g, 10,5 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Tras 16 h, la reacción se concentró bajo presión reducida. La purificación del residuo resultante mediante cromatografía de columna proporcionó un rendimiento de 65% (757 mg) de 101f en forma de un sólido blanco. p.f.: 185°C a 186°C; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (dd, 1H, J=6,6 1,2 Hz), 7,20 (dd, 1H, J=6,3, 1,5 Hz), 7,11 (t, 1H, 7,8 Hz), 6,87 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,45 (s, 9H); EM (IEP+) m/z 364,2 (M+H).

Ejemplo 101g: 2-terc-butil-5-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)fenil)-4H-tieno[3,2-c]pirrol-6(5H)-ona 101g



Un matraz de fondo redondo de un cuello de 100 ml dotado de un agitador magnético se cargó con (7) (757 mg, 2,08 mmoles), bis(pinacolato)diboro (554 mg, 2,18 mmoles), bis(dibencilidén-acetona)paladio (191 mg, 0,21 mmoles), dicitclohexil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (X-Phos) (198 mg, 0,42 mmoles), acetato de potasio (306 mg, 3,12 mmoles) y dioxano anhidro (10 ml). A continuación, se selló el matraz y la mezcla se desgasificó mediante evacuación del matraz y rellenado con nitrógeno tres veces. Seguidamente la reacción se introdujo en un baño de aceite a 80°C. Tras 16 h, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida hasta generar un residuo. A continuación, el residuo resultante se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con agua (120 ml). Seguidamente se separó la capa orgánica y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se eliminó mediante filtración al vacío; el filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de columna, proporcionando (8) con un rendimiento de 63% (541 mg) en forma de una espuma amarilla: p.f.: 102°C a 104°C; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (dd, 1H, J=5,4, 1,8 Hz), 7,29 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,27 (s, 12H); EM (IQPA+) m/z 411,2 (M).

Ejemplo 101h: (3-nitro-1H-pirazol-5-il)metanol 101 h

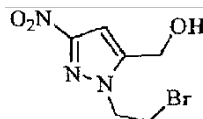


101h

Un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 3 l dotado de un agitador mecánico, embudo de adición y entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno y se cargó con ácido 3-nitropirazol-5-carboxílico (28,0 g, 178 mmoles) y THF (420 ml) y se enfrió a -5°C utilizando un baño de hielo/acetona. Se añadió una solución de complejo de borano-THF (1,0 M, 535 ml, 535 mmoles) a una tasa que mantuvo la temperatura de reacción interna a menos de 5°C. Tras completar la adición, se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Después de este tiempo, se enfrió la reacción a -5°C utilizando un baño de hielo/acetona, agua (70 ml) y se añadió ácido clorhídrico 4 N (70 ml) y la reacción se agitó bajo reflujo durante 1 h con el fin de destruir el complejo de borano con

pirazol. Se enfrió la reacción hasta la temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida hasta un volumen de aproximadamente 30 ml. Se añadió acetato de etilo (175 ml) y la mezcla se agitó durante 15 min. Se separó la capa acuosa y se extrajo con acetato de etilo (4x200 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2x50 ml), solución hipersalina (50 ml) y se secaron sobre sulfato sódico; se eliminó el agente de secado mediante filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida, proporcionando (3-nitro-1H-pirazol-5-il)metanol (101h) con un rendimiento de 94% (24,0 g) en forma de un sólido amarillo pálido: RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,90 (br s, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,58 (t, 1H, J=5,4 Hz), 4,53 (d, 2H, J=5,1 Hz); EM (IEP+) m/z 144,0 (M+H).

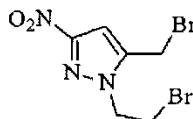
10 Ejemplo 101i: (1-(2-bromoetil)-3-nitro-1H-pirazol-5-il)metanol 101i



101i

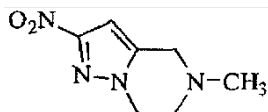
Un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 1 l dotado de un agitador mecánico y termorregulador se purgó con nitrógeno y se cargó con (3-nitro-1H-pirazol-5-il)metanol 101h (25,0 g, 175 mmoles), DMF (250 ml) y carbonato de cesio (70,0 g, 215 mmoles) y se calentó a 104°C durante 5 min. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C utilizando un baño de hielo/acetona y se añadió en partes dibromoetano (329 g, 1,75 moles) (sin exoterma). La reacción se agitó a 0°C durante 1 h y después a temperatura ambiente durante 4 h. Después de este tiempo, se añade lentamente una solución de KH₂PO₄ (40 g) en agua (400 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió acetato de etilo (450 ml) y se separó la capa acuosa y extrajo con acetato de etilo (2x100 ml). Se lavaron las capas orgánicas agrupadas con agua (200 ml) y solución hipersalina (200 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se eliminó el agente de secado mediante filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida, proporcionando un rendimiento de 86% (37,5 g) de (1-(2-bromoetil)-3-nitro-1H-pirazol-5-il)metanol en bruto (101i) en forma de un aceite naranja: RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,85 (s, 1H), 4,82 (d, 2H, J=5,4 Hz), 4,66 (t, 2H, J=6,3 Hz), 3,83 (t, 2H, J=6,3 Hz); EM (IEP+) m/z 249,9 (M+H). Este material se utilizó en la etapa siguiente directamente.

Ejemplo 101j: 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1H-pirazol 101j

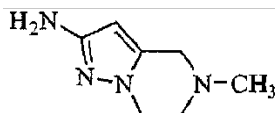


101j

Un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 500 ml dotado de un agitador magnético, entrada de nitrógeno y condensador de reflujo se purgó con nitrógeno y se cargó con (1-(2-bromoetil)-3-nitro-1H-pirazol-5-il)metanol 101j (37,0 g, 148 mmoles) y cloroformo (160 ml). La reacción se enfrió a -5°C utilizando un baño de hielo/acetona y se añadió en partes tribromuro de fósforo (40,0 g, 148 mmoles). Se retiró el baño de enfriamiento y al reacción se agitó bajo reflujo durante 2 h. Después de este tiempo, se enfrió la reacción a -5°C y se añadió solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (250 ml) hasta alcanzar un pH de 8,5. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3x150 ml) y las capas orgánicas agrupadas se lavaron con carbonato sódico acuoso saturado (2x50 ml) y solución hipersalina (75 ml) y se secaron sobre sulfato sódico y se eliminó el agente de secado mediante filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida, proporcionando un residuo amarillo que se disolvió bajo calentamiento suave en cloruro de metileno (60 ml). Se añadieron hexanos (aproximadamente 20 ml) y se enturbió la solución. Se calentó la mezcla hasta formarse un precipitado sólido, se añadió cloruro de metileno (9 ml) y la solución se clarificó. Se dejó que la solución se enfriase hasta la temperatura ambiente y tras 4 h se recogieron los cristales resultantes mediante filtración al vacío. La torta de filtración se lavó con una mezcla helada 1:2 de cloruro de metileno:hexanos (2x20 ml), proporcionando 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1H-pirazol (101j) (19,7 g). Los filtrados agrupados se evaporaron y el procedimiento se llevó a cabo nuevamente, proporcionando 9,70 adicionales de 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1H-pirazol. Se agruparon los sólidos y se secaron bajo alto vacío durante 18 h, proporcionando un rendimiento de 57% (26,0 g) de 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1H-pirazol en forma de cristales blancos; p.f.: 95°C a 97°C; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,93 (s, 1H), 4,63 (t, 2H, J=6,0 Hz), 4,54 (s, 2H), 3,86 (t, 2H, J=6,0 Hz).

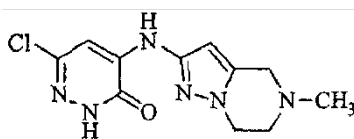
Ejemplo 101k: 5-metil-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina 101k**101k**

5 Un matraz de fondo redondo de un único cuello de 1 l dotado de un agitador magnético y entrada de nitrógeno se cargó con THF (350 ml), 1-(2-bromoetil)-5-(bromometil)-3-nitro-1H-pirazol 101j (10,0 g, 32,2 mmoles), solución de metilamina 2 M en THF (113 ml, 225 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. Después de este tiempo, se concentró la reacción a sequedad bajo presión reducida y el sólido resultante se agitó con una mezcla de acetato de etilo (75 ml) y carbonato potásico acuoso al 10% (75 ml). Se separó la capa acuosa y se extrajo con acetato de etilo (2x75 ml). Los extractos orgánicos agrupados se lavaron con carbonato potásico acuoso al 10% (75 ml), seguido de solución hipersalina (50 ml) y se secaron sobre sulfato sódico. Se eliminó el agente de secado mediante filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida, proporcionando 5-metil-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina 101k con un rendimiento de 97% (5,70 g) en forma de un sólido amarillo. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 6,62 (s, 1H), 4,28 (t, 2H, J=5,4 Hz), 3,67 (s, 2H), 2,95 (t, 2H, J=5,4 Hz), 2,52 (s, 3H); EM (IEP+) m/z 183,0 (M+H).

Ejemplo 101l: 5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazín-2-amina 101l**101l**

20 Una botella reactiva de Parr de 500 ml se purgó con nitrógeno y se cargó con paladio al 10% sobre carbono (al 50% húmeda, 800 mg de peso seco) y una solución de 5-metil-2-nitro-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina 101k (4,00 g, 2,20 mmoles) en etanol (160 ml). Se acopló la botella a un hidrogenador de Parr, se evacuó y se cargó con gas hidrógeno hasta una presión de 45 psi y se agitó durante 2 h. Después de este tiempo, se evacuó el hidrógeno y se cargó nitrógeno en la botella. Se añadió Celite 521 (1,0 g) y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite 521. Se lavó la torta de filtración con etanol (2x75 ml) y los filtrados agrupados se concentraron a sequedad bajo presión reducida, proporcionando un rendimiento de 99% de 5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazín-2-amina (101l) (3,31 g) en forma de un sólido naranja. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 5,34 (s, 1H), 3,98 (t, 2H, J=5,4 Hz), 3,52 (s, 3H), 2,84 (t, 2H, J=5,7 Hz), 2,45 (s, 3H); EM (IEP+) m/z 153,1 (M+H).

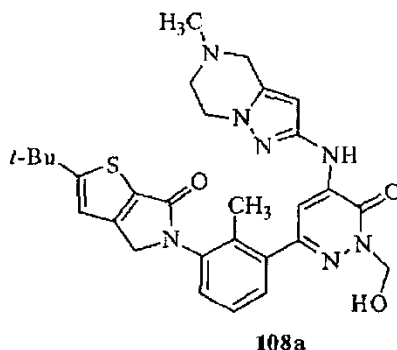
30 **Ejemplo 101m: 6-cloro-4-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazín-2-ilamino)piridazín-3(2H)-ona 101m**

**101m**

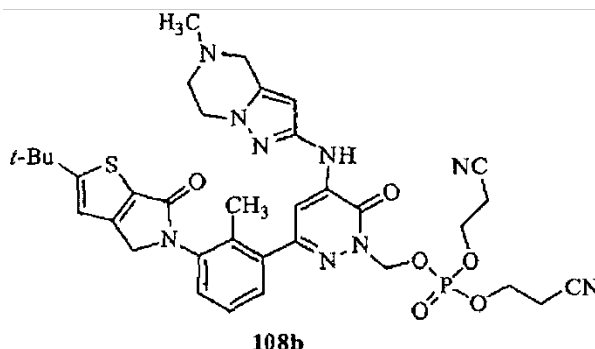
35 Un matraz de fondo redondo de un único cuello de 50 ml dotado de un agitador magnético, condensador de reflujo y entrada de nitrógeno se cargó con 1,4-dioxano (5,0 ml), 5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazín-2-amina 101l (152 mg, 1,00 mmol), 4-bromo-6-cloropiridazín-3(2H)-ona (209 mg, 1,00 mmol) y una solución 1 M de THF de LiHMDS (5,0 ml, 5,00 mmoles). Tras burbujear nitrógeno a través de la solución resultante durante 30 min., se añadió Xantfos (49 mg, 0,05 mmoles) y tris(dibencilidén-acetona)dipaladio (0) (59 mg, 0,085 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 3 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió agua (10 ml). Se ajustó el pH a 6,5 con ácido clorhídrico 2 N. El precipitado resultante se recogió mediante filtración de vacío, se lavó con agua (2x25 ml), se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía flash, proporcionando un rendimiento de 74% (210 mg) de 6-cloro-4-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazín-2-ilamino)piridazín-3(2H)-ona 101m en forma de un sólido marrón pálido. RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,94 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,04 (t, 1H, J=5,7 Hz), 3,53 (s, 2H), 2,82 (t, 2H, J=5,7 Hz), 2,36 (s, 3H); EM (IEP+) m/z 281,1 (M+H).

Ejemplo 101: 6-(3-(2-*terc*-butil-6-oxo-4H,5H,6H-tieno[2,3-c]pirrol-5-il)-2-metilfenil)-4-((5-metil-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirazín-2-il)amino)-2,3-dihidropiridazín-3-ona 101

En un matraz de presión seco se introdujeron 0,968 mmoles de 101m, 1,065 mmoles de 101g y 56 mg (5% molar) de tetracis(trifenilfosfina)paladio (0). Se evacuó el matraz bajo vacío y después se rellenó con nitrógeno. Se repitió este procedimiento dos veces más y después se añadieron 8 ml de dioxano anhidro y 2,4 ml (2,5 equivalentes) de solución acuosa 1 M de carbonato sódico y la mezcla se calentó a 100°C durante 18 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, después se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de NaCl cuatro veces, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se purificó mediante cromatografía en una columna Biotage 25M KP NH, proporcionando 101. RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ 12,96 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,54-7,32 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,97 (t, J=5,3, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,80 (t, J=5,4, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,11 (d, J=12,1, 3H), 1,42 (s, 9H). EM-IEP m/z=530,2 (M+1).

Ejemplo 108**Ejemplo 108a: 2-*terc*-butil-5-(3-(1-(hidroximetil)-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazín-3-il)-2-metilfenil)-4H-tieno[2,3-c]pirrol-6(5H)-ona 108a**

Un matraz de fondo redondo de un único cuello de 250 ml dotado de un agitador magnético y entrada de nitrógeno se cargó con 101 (2,50 g, 4,72 mmoles), metanol (30 ml) y una solución al 37% de formaldehído en metanol (30 ml, 100 mmoles). Se acopló un condensador de reflujo al matraz y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 3 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de este tiempo, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se filtró por un embudo Buchner. Se lavó la torta de filtración con metanol (3x5 ml) y se secó bajo vacío a 40°C durante 12 h, proporcionando 108a con un rendimiento de 93% (2,45 g) en forma de un sólido blanco. p.f.: 185°C a 187°C. RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,33 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,77 (t, J=7,8 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,43 (d, J=7,5 Hz, 2H), 4,78 (s, 2H), 3,97 (t, J=5,0 Hz, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,79 (t, J=5,0 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,41 (s, 9H); EM (IEP+) m/z 530,2 (M+H).

Ejemplo 108b: bis(2-cianoetil)fosfato de (3-(3-(2-*terc*-butil-6-oxo-4H-tieno[2,3-c]pirrol-5(6H)-il)-2-metilfenil)-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazín-2-ilamino)-6-oxopiridazín-1(6H)-il)metilo 108b

Un matraz de fondo redondo de un único cuello de 100 ml dotado de un agitador magnético y entrada de nitrógeno se cargó con 108a (2,45 g, 4,38 mmoles), tetrazol (1,22 g, 17,5 mmoles) y cloruro de metileno (20 ml). Se añadió una solución de 5c (2,37 g, 8,76 mmoles) en cloruro de metileno (2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de este tiempo, se enfrió la mezcla a 0°C. Se añadió gota a gota una solución 5,5 M de hidroperóxido de *terc*-butilo en decano (4,8 ml, 26,4 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno (200 ml). La fase orgánica se lavó con solución saturada de tiosulfato sódico (20 ml) y solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml). Se separó la capa orgánica y se secó sobre sulfato sódico. Se eliminó el agente de secado mediante

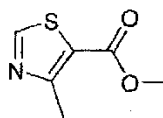
filtración al vacío y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía *flash*, proporcionando un rendimiento de 36% (1,20 g) de 108b en forma de un sólido blanco. p.f.: 208°C a 210°C; RMN-¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,55 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,49 (t, J=5,0 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,9 (d, J=2,5 Hz, 2H), 5,97 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,22 (q, J=6,0 Hz, 4H), 3,97 (t, J=5,5 Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,92 (t, J=6,0 Hz, 4H), 2,79 (t, J=5,5 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,41 (s, 9H); EM (IEP+) m/z 746,3 (M+H).

Ejemplo 108: (3-(3-(2-*terc*-butil-6-oxo-4H-tieno[2,3-c]pirrol-5(6H)-il)-2-metilfenil)-5-(5-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazín-2-ilamino)-6-oxopiridazín-1(6H)-il)metilfosfato sódico 108

Un matraz de fondo redondo de un único cuello de 25 ml dotado de un agitador magnético se cargó con 108b (400 mg, 0,356 mmoles), acetonitrilo (5 ml), trietilamina (2,5 ml) y N,O-bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida (2,5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se concentró a sequedad bajo presión reducida. Se añadió solución saturada de bicarbonato sódico (5 ml) al residuo y el precipitado blanco resultante se recogió mediante filtración. Se trituró la torta de filtración con metanol (5 ml), proporcionando 108 con un rendimiento de 35% (130 mg) en forma de un sólido amarillo pálido. p.f.: 240°C a 242°C; RMN-¹H (500 MHz, CD₃OD) δ 7,71 8s, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,07 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,84 (d, J=7,0 Hz, 2H), 4,72 (d, J=10,0 Hz, 2H), 4,06 (t, J=5,5 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,92 (t, J=5,5 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,45 (s, 9H); EM (IEP+) m/z 684,2 (M+H).

Ejemplo 109

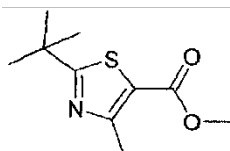
Ejemplo 109a: 3-metiltiofén-2-carboxilato de metilo 109a



109a

Un matraz de fondo redondo de un único cuello de 100 ml se cargó con cloruro de 4-metiltiazol-5-carbonilo (13,1 g, 10,0 mmoles) en metanol (30 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante la noche. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente y se concentró. El residuo se dividió entre éter dietílico (50 ml) y agua (50 ml). Se lavó la capa orgánica con solución hipersalina y se secó sobre sulfato sódico. El agente de secado se eliminó mediante filtración. Se concentró el filtrado bajo presión reducida, proporcionando 3-metiltiofén-2-carboxilato de metilo (101a) (12,8 g, 95%) en forma de un aceite incoloro, que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

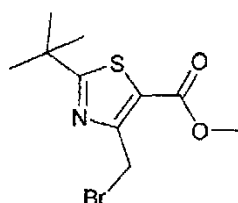
Ejemplo 109b: 5-*terc*-butil-3-metiltiofén-2-carboxilato de metilo 109b



109b

Una solución de 3-metiltiofén-2-carboxilato de metilo 109a (33 g, 0,211 moles) en CH₂Cl₂ seco (30 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de cloruro de aluminio (40 g, 0,297 mmoles) y CH₂Cl₂ seco (200 ml) a -78°C, bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min. a -78°C y se añadió gota a gota a -78°C una solución de cloruro de *terc*-butilo (23 ml, 0,211 moles) en CH₂Cl₂ seco (30 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -78°C, se dejó que se calentase gradualmente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Se vertió sobre hielo y se extrajo con CH₂Cl₂ (2x200 ml). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó el solvente bajo vacío. El residuo obtenido se purificó mediante destilación fraccionada, rindiendo 5-*terc*-butil-3-metiltiofén-2-carboxilato de metilo 109b (19 g, 43%) en forma de un líquido amarillo pálido.

Ejemplo 109c: 3-(bromometil)-5-*terc*-butiltiofén-2-carboxilato de metilo 109c



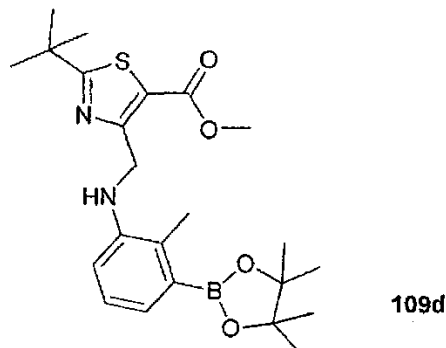
109c

Se añadió N-bromosuccinimida (18,5 g, 0,103 moles) a una solución de 5-*terc*-butil-3-metiltiofén-2-carboxilato de metilo (109b) (20 g, 0,09 moles) y AIBN (0,774 g, 0,0047 moles) en CCl₄ (200 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 2 h, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró bajo vacío y el residuo obtenido se purificó mediante cromatografía de columna flash (sílice, 95:5 hexanos/diclorometano), proporcionando

3-(bromometil)-5-*terc*-butiltiofén-2-carboxilato de metilo (109c) (11 g, 40%) en forma de un líquido amarillo pálido.

Ejemplo 109d: 2-*terc*-butil-4-((2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-borolán-2-il)fenilamino)metil)tiazol-5-carboxilato de metilo 109d

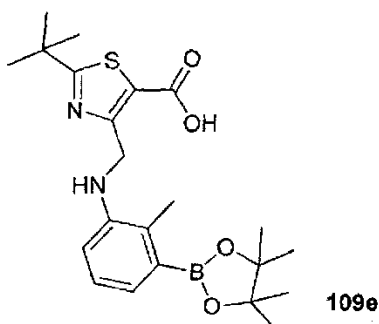
5



Se suspendió 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)anilina (466,2 mg, 2,0 mmoles) y carbonato de cesio (782,0 mg, 2,4 mmoles) en acetonitrilo anhidro (20 ml) y la mezcla se enfrió a 0°C. A continuación, se añadió 3-(bromometil)-5-*terc*-butiltiofén-2-carboxilato de metilo (109c) (584,4 mg, 2,0 mmoles). La mezcla resultante se dejó que se calentase gradualmente hasta la temperatura ambiente y después se agitó a 40°C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite® y se concentró el filtrado. El residuo se purificó en sílice eluyendo con un gradiente de 0% a 10% de acetato de etilo en heptano, proporcionando 2-*terc*-butil-4-((2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)fenilamino)metil)tiazol-5-carboxilato de metilo (109d) (501,6 mg, 56%).

15

Ejemplo 109e: ácido 2-*terc*-butil-4-((2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)fenilamino)metil)tiazol-5-carboxílico 109e



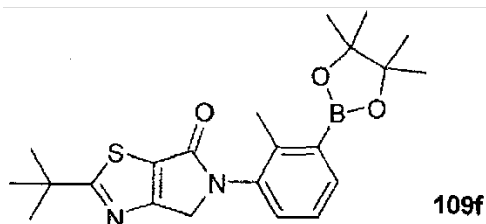
20

Una mezcla de 2-*terc*-butil-4-((2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)fenilamino)metil)tiazol-5-carboxilato de metilo 109d (1,80 g, 4,05 mmoles) e hidróxido de litio (970,0 mg, 40,50 mmoles) en alcohol isopropílico (15 ml) y agua (15 ml, 830 mmoles) se agitó a 40°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a ~50% del volumen original, se acidificó a pH~2 con ácido clorhídrico conc. y se extrajo con 9:1 acetato de isopropilo/alcohol isopropílico. Se secó el extracto con sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración. Se concentró el filtrado bajo presión reducida, proporcionando ácido 2-*terc*-butil-4-((2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)fenilamino)metil)tiazol-5-carboxílico 109e (1,74 g, 92%), que se utilizó sin purificación adicional.

25

Ejemplo 109f: 2-*terc*-butil-5-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)fenil)-4H-pirrol-3,4-diltiazol-6(5H)-ona 109f

30

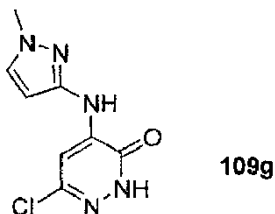


A una mezcla de ácido 2-*terc*-butil-4-((2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)fenilamino)metil)tiazol-5-carboxílico 109e (430,37 mg, 0,0010000 moles) en cloruro de metileno (10 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina

35

(870,91 μ l, 5,0 mmoles) y hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (1,1407 g, 0,0030000 moles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con agua. Se separó la capa orgánica y se secó con sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el agente de secado mediante filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó en sílice eluyendo con un gradiente de 0% a 20% de acetato de etilo en heptano, proporcionando 2-*terc*-butil-5-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)fenil)-4H-pirrol-3-il)piridazín-3(2H)-ona 109f (163 mg, 40%).

Ejemplo 109g: 6-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridazín-3(2H)-ona



A una mezcla de 4-bromo-6-cloropiridazín-3(2H)-ona (838 mg, 4,0 mmoles), 1-metil-1H-pirazol-3-amina (427 mg, 4,4 mmoles), tris(dibencilidén-acetona)dipaladio (0) (91,6 mg, 0,1 mmoles) y 2-di-*terc*-butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo, 97% (170 mg, 0,4 mmoles) en 1,4-dioxano (12 ml) se le añadió *terc*-butóxido sódico (845,7 mg, 8,8 mmoles). La mezcla se purgó con nitrógeno y se selló en un tubo de presión. La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante la noche. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de Celite®. Se concentró el filtrado. El residuo se purificó en sílice, eluyendo con un gradiente de 0% a 3,5% de metanol en cloruro de metileno con hidróxido amónico al 1%, proporcionando 6-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridazín-3(2H)-ona (109g) (230 mg, 25%).

Ejemplo 109: 2-*terc*-butil-5-(2-metil-3-(5-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazín-3-il)fenil)-4H-pirrol-3-il)piridazín-3(2H)-ona 109

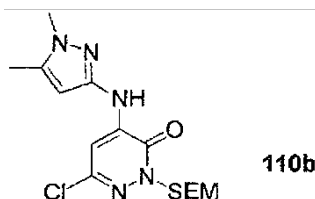
Un tubo de presión de 5 ml se cargó con 6-cloro-4-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)piridazín-3(2H)-ona 109g (20,0 mg, 0,089 mmoles), 2-*terc*-butil-5-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)fenil)-4H-pirrol-3-il)piridazín-3(2H)-ona 109f (43,9 mg, 0,11 mmoles), 1,27 M de fosfato de potasio en agua (0,15 ml, 0,20 mmoles), tris(dibencilidén-acetona)dipaladio (0) (4,1 mg, 0,0044 mmoles), S-Phos (4,4 mg, 0,011 mmoles) y 1,4-dioxano (1,4 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno, se selló y se calentó a 110°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de Celite®. La torta de filtración se lavó con cloruro de metileno/metanol (~9:1). Se concentró el filtrado. El residuo se purificó en sílice, eluyendo con un gradiente de 0% a 3,5% de metanol en cloruro de metileno. El material obtenido se purificó adicionalmente mediante HPLC de fase inversa: columna C-18, eluyendo con un gradiente de 0% a 80% de acetonitrilo en agua durante 20 min. con ácido trifluoroacético al 0,05%, proporcionando 2-*terc*-butil-5-(2-metil-3-(5-(1-metil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazín-3-il)fenil)-4H-pirrol-3-il)piridazín-3(2H)-ona (109) (13 mg, 31%). $M+1$ 476,2. RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ 12,92 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,48 d, J=2,2, 1H), 7,44 (dd, J=5,3, 3,9, 1H), 7,32 (dd, J=6,5, 2,7, 2H), 6,08 (d, J=2,3, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

Ejemplo 110

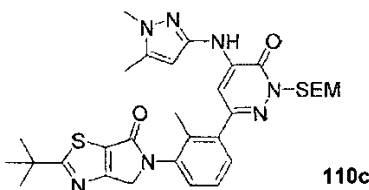
Ejemplo 110a: 4-bromo-6-cloro-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piridazín-3(2H)-ona 110a



Un matraz de fondo redondo de un único cuello de 500 ml dotado de un agitador magnético se purgó con nitrógeno y se cargó con DMF anhidro (150 ml) y 4-bromo-6-cloro-piridazín-3(2H)-ona (10,0 g, 47,8 mmoles). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió hidruro sódico. Se agitó al reacción a 0°C durante 20 min. Después de este tiempo, se añadió cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetil (11,9 g, 71,6 mmoles) y se retiró el baño de enfriamiento y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. A continuación, se inactivó la reacción con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2x300 ml). Los extractos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash, proporcionando 110a con un rendimiento de 56% (9,00 g) en forma de un aceite amarillo. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,02 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,79 (t, 2H, J=5,4 Hz), 0,96 (t, 2H, J=5,4 Hz), 0,01 (s, 9H).

Ejemplo 110b: 6-cloro-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piridazín-3(2H)-ona 110b

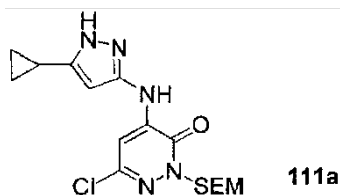
5 A una mezcla de 4-bromo-6-cloro-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piridazín-3(2H)-ona 110a (1,19 g, 3,50 mmoles), 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-amina (409 mg, 3,68 mmoles) en 1,4-dioxano (20 ml) en un matraz de fondo redondo de un único cuello de 100 ml se le añadió carbonato de cesio (3,42 g, 10,5 mmoles). Se purgó la mezcla con nitrógeno durante 30 min. A continuación, se añadió tris(dibencilidén-acetona)dipaladio (0) (321 mg, 0,350 mmoles) y 4,5-bis(difenil-fosfino)-9,9-dimetilxanteno (344 mg, 0,596 mmoles). El matraz se conectó a un condensador purgado con nitrógeno y la mezcla se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante 18 h. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. Se suspendió la torta de filtración en acetato de etilo (30 ml) y agua (10 ml) y se filtró a través de Celite®. Se separaron las capas. Las capas orgánicas agrupadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el agente de secado mediante filtración. Se concentró el filtrado bajo presión reducida. El residuo se purificó en sílice, eluyendo con un gradiente de 0% a 50% de acetato de etilo en heptano, proporcionando 6-cloro-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piridazín-3(2H)-ona 110b en forma de un sólido amarillo (928 mg, 72%).

Ejemplo 110c: 2-terc-butil-5-(3-(5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazín-3-il)-2-metilfenil)-4H-pirrolol[3,4-d]tiazol-6(5H)-ona 110c

25 Siguiendo el Ejemplo 109, se hicieron reaccionar 247,2 mg (0,6 mmoles) de 2-terc-butil-5-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)fenil)-4H-pirrolol[3,4-d]tiazol-6(5H)-ona 109f, 185 mg (0,5 mmoles) de 6-cloro-4-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piridazín-3(2H)-ona 110b, 45,8 mg (0,05 mmoles) de tris(dibencilidén-acetona)dipaladio (0), 49,3 mg (0,12 mmoles) de 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,596 mmoles), 0,67 ml (0,85 mmoles) de 1,27 M de fosfato de potasio en agua y 10 ml de 1,4-dioxano, proporcionando 186 mg (60%) de 2-terc-butil-5-(3-(5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazín-3-il)-2-metilfenil)-4H-pirrolol[3,4-d]tiazol-6(5H)-ona 110c.

Ejemplo 110: 2-terc-butil-5-(3-(5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazín-3-il)-2-metilfenil)-4H-pirrolol[3,4-d]tiazol-6(5H)-ona 110

35 Se burbujé gas de cloruro de hidrógeno en 2-terc-butil-5-(3-(5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazín-3-il)-2-metilfenil)-4H-pirrolol[3,4-d]tiazol-6(5H)-ona 110c (186 mg, 0,30 mmoles) y anisol (0,163 ml, 1,50 mmoles) en metanol (20 ml) a 0°C durante 5 min. La mezcla resultante se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 16 h. Se concentró la mezcla de reacción. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa: columna C-18, eluyendo con 20% a 60% de acetonitrilo en agua con hidróxido amónico al 1% durante 14 min., proporcionando 2-terc-butil-5-(3-(5-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazín-3-il)-2-metilfenil)-4H-pirrolol[3,4-d]tiazol-6(5H)-ona 110 (40 mg, 30%). M+1 490,1. RMN-1H (400 MHz, DMSO) δ 12,95 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,50 (dd, J=5,6, 3,6, 1H), 7,41-7,32 (m, 2H), 5,97 (s, 1H), 4,97 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,17 (d, J=19,6, 6H), 1,47 (s, 9H).

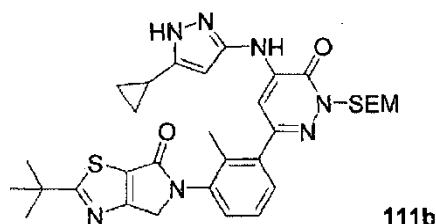
Ejemplo 111**Ejemplo 111a: 6-cloro-4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-((2-(trimetil-silil)etoxi)metil)piridazín-3(2H)-ona 111a**

5

A una mezcla de 110a (2,38 g, 7,00 mmoles), 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina (905 mg, 7,35 mmoles) en 1,4-dioxano (40 ml) en un matraz de fondo redondo de un único cuello de 100 ml se le añadió carbonato de cesio (6,84 g, 21,0 mmoles). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 30 min. A continuación, se añadió tris(dibencilidén-acetona)dipaladio (0) (641 mg, 0,700 mmoles) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (688 mg, 1,19 mmoles). Se conectó el matraz con un condensador purgado con nitrógeno y la mezcla se sometió a reflujo durante 6 h bajo nitrógeno. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtración se suspendió en acetato de etilo (30 ml) y agua (10 ml) y se filtró a través de Celite®. Se separaron las capas. Las capas orgánicas agrupadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración. Se concentró el filtrado bajo presión reducida. El residuo se purificó en sílice, eluyendo con un gradiente de 0% a 50% de acetato de etilo en heptano, proporcionando 6-cloro-4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piridazín-3(2H)-ona (111a) (1,58 g, 59%).

Ejemplo 111b: 2-terc-butil-5-(3-(5-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazín-3-il)-2-metilfenil)-4H-pirrolol[3,4-d]tiazol-6(5H)-ona 111b

20



25 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 109, se hicieron reaccionar 148,4 mg (0,36 mmoles) de 2-terc-butil-5-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)fenil)-4H-pirrolol[3,4-d]tiazol-6(5H)-ona 109f, 114,6 mg (0,3 mmoles) de 6-cloro-4-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)piridazín-3(2H)-ona 111a, 27,5 mg (0,03 mmoles) de tris(dibencilidén-acetona)dipaladio (0), 29,6 mg (0,072 mmoles) de 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,596 mmoles), 0,71 ml (0,9 mmoles) de 1,27 M de fosfato de potasio en agua y 10 ml de 1,4-dioxano, proporcionando 129 mg (68%) de 2-terc-butil-5-(3-(5-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazín-3-il)-2-metilfenil)-4H-pirrolol[3,4-d]tiazol-6(5H)-ona 111b.

30

Ejemplo 111: 2-terc-butil-5-(3-(5-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazín-3-il)-2-metilfenil)-4H-pirrolol[3,4-d]tiazol-6(5H)-ona 111

35 A una mezcla de 2-terc-butil-5-(3-(5-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1,6-dihidropiridazín-3-il)-2-metilfenil)-4H-pirrolol[3,4-d]tiazol-6(5H)-ona 111b en diclorometano (5 ml) y ácido trifluoroacético (5 ml) se le añadió anisol (0,11 ml, 1,0 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (0,054 ml, 0,61 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se concentró la mezcla. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa: columna C-18, eluyendo con 20% a 60% de acetonitrilo en agua con hidróxido amónico al 1%, proporcionando 2-terc-butil-5-(3-(5-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridazín-3-il)-2-metilfenil)-4H-pirrolol[3,4-d]tiazol-6(5H)-ona 111 (50 mg, 50%). M+1 502,2. RMN-¹H (400 MHz, DMSO) δ 12,94 (s, 1H), 12,02 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,50 (dd, J=5,8, 3,5, 1H), 7,38 (dd, J=8,0, 5,6, 2H), 5,87 (d, J=2,0, 1H), 4,96 (s, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,84 (td, J=8,4, 4,2, 1H), 1,47 (s, 9H), 0,98-0,82 (m, 2H), 0,71-0,59 (m, 2H).

45

Ejemplo 901: ensayo bioquímico de la Btk

50 Un procedimiento generalizado para un ensayo bioquímico estándar de la cinasa Btk que puede utilizarse para someter a ensayo los compuestos de fórmula 1 es el siguiente. Se preparó una mezcla madre sin enzima Btk que contenía tampón de cinasa Cell Signaling 1X (Tris-HCl 25 mM, pH 7,5, beta-glicerofosfato 5 mM, ditiotreitól 2 mM, Na₃VO₄ 0,1 mM, MgCl₂ 10 mM), sustrato péptido 2 biotinilado PTK Promega 0,5 μM y BSA al 0,01%. Se preparó una mezcla madre de enzima Btk que contenía tampón de cinasa Cell Signaling 1X, sustrato péptido 2 biotinilado PTK 0,5 μM, BSA al 0,01% y 100 ng/pocillo (0,06 mU/pocillo) de enzima Btk. Se preparó enzima Btk de la manera

siguiente: Btk de tipo salvaje humano de longitud completa (número de acceso NM-000061) con una V5 C-terminal y etiqueta 6x His se subclonó en el vector pFastBac para generar baculovirus que portaban esta Btk etiquetada con epítipo. La generación de baculovirus se lleva a cabo siguiendo las instrucciones de Invitrogen detalladas en su protocolo publicado "Bac-to-Bac Baculovirus Expression Systems" [Sistemas de expresión baculovírica Bac-to-Bac] (nº de cat. 10359-016 y 10608-016). Los virus de pase 3 se utilizan para infectar células Sf9 con el fin de sobreexpresar la proteína Btk recombinante. A continuación, se purifica la proteína Btk hasta la homogeneidad utilizando una columna de Ni-NTA. La pureza de la preparación de proteínas final es superior a 95% basada en la tinción sensible Sypro-Ruby. Se preparó una solución de 200 µM de ATP en agua y se ajustó a pH 7,4 con NaOH 1 N. Se transfirió una cantidad de 1,25 µl de compuestos en DMSO al 5% a una placa de poliestireno Costar de 1/2 área de 96 pocillos. Los compuestos se sometieron a ensayo individualmente y con una curva de respuesta a dosis de 11 puntos (concentración inicial de 10 µM, dilución 1:2). Una cantidad de 18,75 µl de mezcla madre sin enzima (a modo de control negativo) y mezcla madre con enzima se transfirió a los pocillos apropiados en una placa de poliestireno Costar de 1/2 área de 96 pocillos. Se añadieron 5 µl de 200 µM de ATP a dicha mezcla en la placa de poliestireno Costar de 1/2 área de 96 pocillos para una concentración final de ATP de 40 µM. Se dejó incubar la reacción durante 1 hora a temperatura ambiente. Se detuvo la reacción con tampón de detección 1X de Perkin Elmer que contenía EDTA 30 mM, SA-APC 20 nM y Ab PT66 1 nM. Se leyó la placa utilizando fluorescencia con resolución temporal con un Envision de Perkin Elmer utilizando un filtro de excitación de 330 nm, un filtro de emisión de 665 nm y un filtro de 2a emisión de 615 nm. A continuación se calcularon los valores de IC₅₀. Alternativamente, puede utilizarse el ensayo Lanthascreen para evaluar la actividad de Btk mediante la cuantificación de su producto péptido fosforilado. El TERF (transferencia de energía mediante resonancia fluorescente) que se produce entre la fluoresceína en el producto péptido y el terbio en el anticuerpo de detección se reduce con la adición de inhibidores de Btk que reducen la fosforilación del péptido. En un volumen de reacción final de 25 µl, se incubó Btk (h) (0,1 ng/25 µl de reacción) con Hepes 50 mM, pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, MnCl₂ 2 mM, DTT 2 mM, NaVO₄ 0,2 mM, BSA al 0,01% y 0,4 µM de fluoresceína poli-GAT. La reacción se inició mediante la adición de ATP a 25 µM (Km de ATP). Tras la incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente, se detuvo la reacción mediante la adición de una concentración final de 2 nM de anticuerpo de detección Tb-PY20 en EDTA 60 mM durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se determinó la detección en un Envision de Perkin Elmer con excitación a 340 nm y emisión a 495 nm y 520 nm. Se muestran los valores de IC₅₀ de inhibición de Btk ejemplificativos en las tablas 1 y 2.

30 **Ejemplo 902: ensayo de Bt de células Ramos**

Otro procedimiento generalizado para un ensayo celular estándar de cinasa Btk que puede utilizarse para someter a ensayo los compuestos de fórmula 1 es el siguiente. Se incuban células Ramos a una densidad de 0,5x10⁷ células/ml en presencia de compuesto de ensayo durante 1 h a 37°C. A continuación, se estimulan las células mediante incubación con 10 µg/ml de F(ab)₂ anti-IgM humana durante 5 minutos a 37°C. Se peletizan las células, se lisan y se lleva a cabo un ensayo de proteínas en el lisado clarificado. Se someten cantidades iguales de proteína de cada muestra a SDS-PAGE y transferencia *western* con anticuerpo anti-fosfoBtk(Tyr223) (Cell Signaling Technology nº 3531; Epitomics, nº de cat. 2207-1) o anticuerpo fosfoBtk(Tyr551) (BD Transduction Labs nº 558034) con el fin de evaluar la autofosforilación de Btk o de un anticuerpo anti-Btk (BD Transduction Labs nº 611116) para el control de las cantidades totales de Btk en cada lisado.

45 **Ejemplo 903: ensayo de proliferación de células B**

Un procedimiento generalizado para un ensayo celular estándar de proliferación de células B que puede utilizarse para someter a ensayo los compuestos de fórmula 1 es el siguiente. Se purifican las células B a partir de bazo de ratones Balb/c de 8 a 16 semanas de edad utilizando un kit de aislamiento de células B (Miltenyi Biotech, nº de cat. 130-090-862). Los compuestos de ensayo se diluyen en DMSO al 0,25% y se incuban con 2,5x10⁵ células B esplénicas de ratón purificadas durante 30 min. antes de la adición de 10 µg/ml de un anticuerpo anti-IgM de ratón (Southern Biotechnology Associates, nº de cat. 1022-01) en un volumen final de 100 µl. Tras una incubación de 24 h, se añade 1 µCi de ³H-timidina y las placas se incuban 36 h adicionales antes de la recolección utilizando el protocolo del fabricante para el sistema de ensayo de incorporación de SPA [³H]timidina (Amersham Biosciences nº RPNQ 0130). Se cuenta la fluorescencia basada en perlas SPA en un contador Microbeta (Wallace Triplex 1450, Perkin Elmer).

55 **Ejemplo 904: ensayo de proliferación de células T**

Un procedimiento generalizado para un ensayo estándar de proliferación de células T que puede utilizarse para someter a ensayo los compuestos de fórmula 1 es el siguiente. Se purifican células T a partir de bazo de ratones Balb/c de 8 a 16 semanas de edad utilizando un kit de aislamiento de células PanT (Miltenyi Biotech, nº de cat. 130-090-861). Los compuestos de ensayo se diluyen en DMSO al 0,25% y se incuban con 2,5x10⁵ células T esplénicas de ratón purificadas en un volumen final de 100 µl en placas de fondo transparentes planas prerrecubiertas durante 90 min. a 37°C con 10 µg/ml de anticuerpo anti-CD3 (BD nº 553057) y 10 µg/ml de anticuerpo anti-CD28 (BD nº 553294). Tras una incubación de 24 h, se añade 1 µCi de ³H-timidina y se incuban las placas durante 36 h adicionales antes de la recolección utilizando el protocolo del fabricante para el sistema de ensayo de incorporación de [³H]timidina SPA (Amersham Biosciences nº RPNQ 0130). Se cuenta la fluorescencia basada en perlas SPA en un contador Microbeta (Wallace Triplex 1450, Perkin Elmer).

Ejemplo 905: ensayo de inhibición de CD86

Un procedimiento generalizado para un ensayo estándar de inhibición de la actividad de las células B que puede utilizarse para someter a ensayo los compuestos de fórmula I es el siguiente. Se purifican esplenocitos de ratón totales a partir de bazos de ratones Balb/c de 8 a 16 semanas de edad mediante lisis de los glóbulos rojos (BD Pharmingen nº 555899). Los compuestos de ensayo se diluyeron con DMSO al 0,5% y se incubaron con $1,25 \times 10^6$ esplenocitos en un volumen final de 200 μ l en placas de fondo transparente planas (Falcon 353072) durante 60 min. a 37°C. A continuación, las células se estimularon con la adición de 15 μ g/ml de IgM (Jackson ImmunoResearch 115-006-020) y se incubaron durante 24 h a 37°C, 5% de CO₂. Tras la incubación de 24 h, las células se transfirieron a placas de 96 pocillos de fondo transparente cónico y se peletizaron mediante centrifugación a 1.200 x g x 5 min. Las células se prebloquearon con CD16/CD32 (BD Pharmingen nº 553142), seguido de triple tinción con CD19-FITC (BD Pharmingen nº 553785), CD86-PE (BD Pharmingen nº 553692) y 7AAD (BD Pharmingen nº 51-68981E). Las células se clasificaron en un BD FACSCalibur y se separó la población CD19⁺/7AAD⁻. Los niveles de expresión superficial de CD86 en la población separada se midieron frente a la concentración de compuesto de ensayo. Se muestran los resultados ejemplificativos en la Tabla 3.

Compuesto	Inhibición de CD86 EC ₅₀ (μ M)
101	0,192
119	0,352
120	0,189
122	0,211
124	1,1
127	0,178
131	0,139
132	0,113
134	0,206
136	0,704
142	1,2

Ejemplo 906: ensayo de supervivencia celular B-ALL

A continuación se proporciona un procedimiento para un estudio de supervivencia celular estándar B-ALL (leucemia linfoblástica aguda) utilizando una lectura XTT para medir el número de células viables. Este ensayo puede utilizarse para someter a ensayo compuestos de fórmula I para su capacidad de inhibir la supervivencia de las células B-ALL en cultivo. Una línea de leucemia linfoblástica aguda de células B humanas que puede utilizarse es SUP-B15, una línea de células pre-B humanas ALL que se encuentra disponible de la ATCC.

Se sembraron en placa células pre-B-ALL SUP-B15 en múltiples placas de microtitulación de 96 pocillos en 100 μ l de medio de Iscove + FBS al 20% a una concentración de 5×10^5 células/ml. A continuación se añadieron los compuestos de ensayo con una conc. final de DMSO al 0,4%. Se incubaron las células a 37°C con 5% de CO₂ durante hasta 3 días. Tras 3 días, las células se dividieron 1:3 en placas frescas de 96 pocillos que contenían el compuesto de ensayo y se dejó que crecieran durante 3 días adicionales. Tras cada periodo de 24 h, se añadieron 50 μ l de una solución de XTT a una de las placas réplicas de 96 pocillos y se extrajeron lecturas de absorbancia a las 2, 4 y 20 horas siguiendo las instrucciones del fabricante. A continuación, se obtiene la lectura con una DO para las células tratadas sólo con DMSO en el intervalo lineal del ensayo (0,5 a 1,5) y se midió el porcentaje de células viables en los pocillos tratados con compuesto frente a las células tratadas con sólo DMSO.

Ejemplo 907: ensayo de sangre completa CD69

Se obtuvo sangre humana de voluntarios sanos, con las restricciones siguientes: 1 semana sin fármaco, no fumadores. Se recogió sangre (aproximadamente 20 ml para someter a ensayo 8 compuestos) mediante venipunción en tubos Vacutainer® (Becton, Dickinson and Co.) con heparina sódica.

Se diluyeron 1:10 en DMSO al 100% soluciones de compuestos de fórmula I a 10 mM en DMSO; después se diluyeron mediante diluciones en serie de tres veces en DMSO al 100% para una curva de dosis-respuesta de diez puntos. Los compuestos se diluyeron adicionalmente 1:10 en PBS y después se añadió por duplicado una alícuota de 5,5 μ l de cada compuesto a una placa de 96 pocillos de 2 ml; se añadieron 5,5 μ l de DMSO al 10% en PBS a modo de control y a pocillos sin estímulo. Se añadió sangre completa humana -HWB (100 μ l) a cada pocillo. Tras mezclar, se incubaron las placas a 37°C, 5% de CO₂, 100% de humedad durante 30 minutos. Se añadió F(ab')₂ de cabra anti-IgM humana (10 μ l de una solución 500 μ g/ml, 50 μ g/ml final) a cada pocillo (excepto los pocillos sin estímulo) con mezcla y las placas se incubaron durante 20 horas adicionales. Al final de la incubación de 20 horas, las muestras se incubaron con anticuerpos marcados fluorescentemente durante 30 minutos, a 37°C, con 5% de

CO₂ y 100% de humedad. Se incluyeron control inducido, sin tinción y con una sola tinción para los ajustes compensatorios y ajustes de voltaje inicial. A continuación, las muestras se lisaron con PharM Lyse™ (BD Biosciences Pharmingen) siguiendo las instrucciones del fabricante. A continuación, las muestras se transfirieron a una placa de 96 pocillos adecuada para utilizarse en el sistema de 96 pocillos HTS de BD Biosciences en el aparato LSRII. Se adquirieron los datos y los valores de intensidad media de fluorescencia utilizando el software DIVA de BD Biosciences. Los resultados se analizaron inicialmente utilizando el software de análisis FACS (Flow Jo). La IC₅₀ para los compuestos de ensayo se define como la concentración que reduce en 50% el porcentaje de células que son positivas para CD69 y que también son positivas para CD20 estimuladas por anti-IgM (media de 8 pocillos de control, tras restar la media de 8 pocillos para el fondo sin estímulo). Los valores de IC₅₀ se calcularon con Prism versión 5 utilizando un ajuste de curva de regresión no lineal.

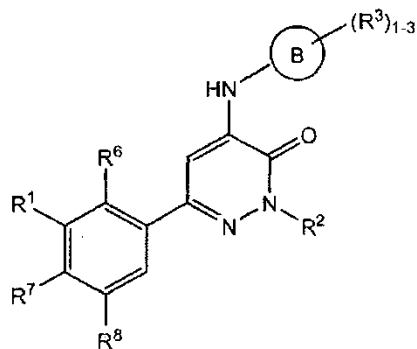
Entre los valores de IC₅₀ ejemplificativos de los compuestos seleccionados de las Tablas 1 y 2 en el ensayo de sangre completa CD69 se incluyen:

15 Tabla 4.

Compuesto nº	IC ₅₀ (micromolar)
113	0,213
116	2,5
122	0,101
128	0,568
133	0,147
142	0,41

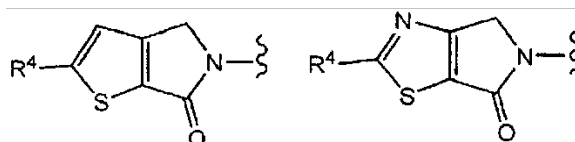
REIVINDICACIONES

1. Compuesto seleccionado de la fórmula I:



y sus estereoisómeros, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

R¹ se selecciona de entre:



en las que la línea ondulada indica el sitio de unión;

R⁴ se selecciona de entre OH, CN, NR^bR^c, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido opcionalmente con alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₄ y alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente con OH u O-alquilo C₁-C₄;

R² es H, CH₃ o CF₃;

el anillo B se selecciona de entre fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros que presenta por lo menos un átomo anular de nitrógeno y heterociclilo de 8 a 11 miembros que presenta por lo menos un átomo anular de nitrógeno;

R³ se selecciona independientemente de entre H, -R^a, -OR^b, -SR^b, -NR^bR^c, halo, ciano, nitro, -COR^b, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -OCOR^b, -OCO₂R^a, -OCONR^bR^c, -NR^cCOR^b, -NR^cCO₂R^a, -NR^cCONR^bR^c, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -NR^cCOR^b, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^bR^c y -NR^cSO₂R^a; o dos grupos R³ adyacentes se toman opcionalmente conjuntamente para formar un anillo de 5-6 miembros que presenta 0 a 2 heteroátomos seleccionados de entre O, S o N, en el que dicho anillo de 5-6 miembros se fusiona al anillo B;

R^a es un grupo C₁-C₆ alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que cada miembro de R^a se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos R¹¹;

R^b es H, un grupo C₁-C₆ alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, en el que cada miembro de R^b excepto H se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos R¹¹;

R^c es H o alquilo C₁-C₄ sustituido opcionalmente con uno a tres grupos R¹¹; o R^b y R^c, y el nitrógeno al que se encuentran unidos, forman un grupo heterocicloalquilo sustituido opcionalmente;

cada R¹¹ se selecciona independientemente de entre un grupo C₁-C₄ alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, aril-alquilo C₁-C₄, heteroaril-alquilo C₁-C₄, cicloalquil-alquilo C₁-C₄, heterocicloalquil-alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, -O-alquilo C₁-C₄, -O-heterocicloalquilo, -O-alquil C₁-C₄-fenilo, -alquilo C₁-C₄-OH, -O-haloalquilo C₁-C₄, -OH, -NH₂, -alquilo C₁-C₄-NH₂, -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)(alquil C₁-C₄-fenilo), -NH(alquil C₁-C₄-fenilo), ciano, nitro, oxo, -CO₂H, -C(O)O-alquilo C₁-C₄, -CON(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -CONH(alquilo C₁-C₄), -CONH₂, -NHC(O)(alquilo C₁-C₄), -NHC(O)(fenilo), -N(alquilo C₁-C₄)C(O)(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)C(O)(fenilo), -C(O)alquilo C₁-C₄, -C(O)fenilo C₁-C₄, -C(O)haloalquilo C₁-C₄, -OC(O)alquilo C₁-C₄, -SO₂(alquilo C₁-C₄), -SO₂(fenilo), -SO₂(haloalquilo C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₄), -SO₂NH(fenilo), -NHSO₂(alquilo C₁-C₄), -NHSO₂(fenilo) y -NHSO₂(haloalquilo C₁-C₄);

R⁶ es H, CH₃, F, Cl, CN, OCH₃, OH o metilo sustituido con OH, OCH₃ o uno o más grupos halo;

R⁷ es H, CH₃, F, Cl, CN u OCH₃;

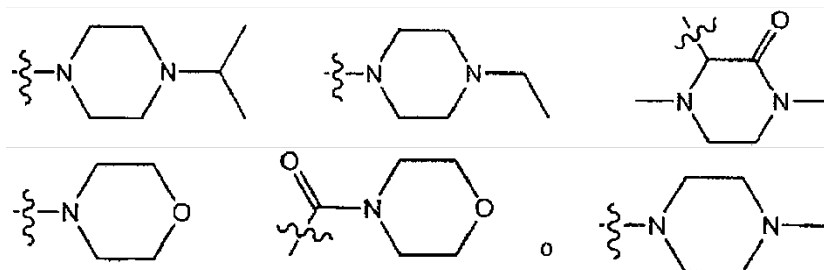
R⁸ es H, CH₃, CF₃, F, Cl, CN u OCH₃;

cada R^9 es independientemente alquilo C_1-C_3 ; y
 cada R^{10} es independientemente H o CH_3 .

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^2 es H o CH_3 .

5

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^3 es:



10

en el que la línea ondulada indica el sitio de unión.

4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^3 se selecciona de entre ciclopropilo, azetidino, azetidilmetilo, piperidinilo, oxopiperidinilo, piperazinilo y oxopiperazinilo, sustituidos opcionalmente con F, CH_3 o $COCH_3$.

15

5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^4 es H, t-butilo, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, N-azepanilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo, prop-1-en-2-ilo, - $N(CH_3)Et$, i-propilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 3-metilbután-2-ilo, - $N(CH_3)(i-Pr)$ o -NH(ciclopropilo).

20

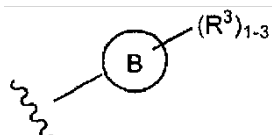
6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^6 es H, CH_3 , F o CH_2OH .

7. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^7 es H o F.

25

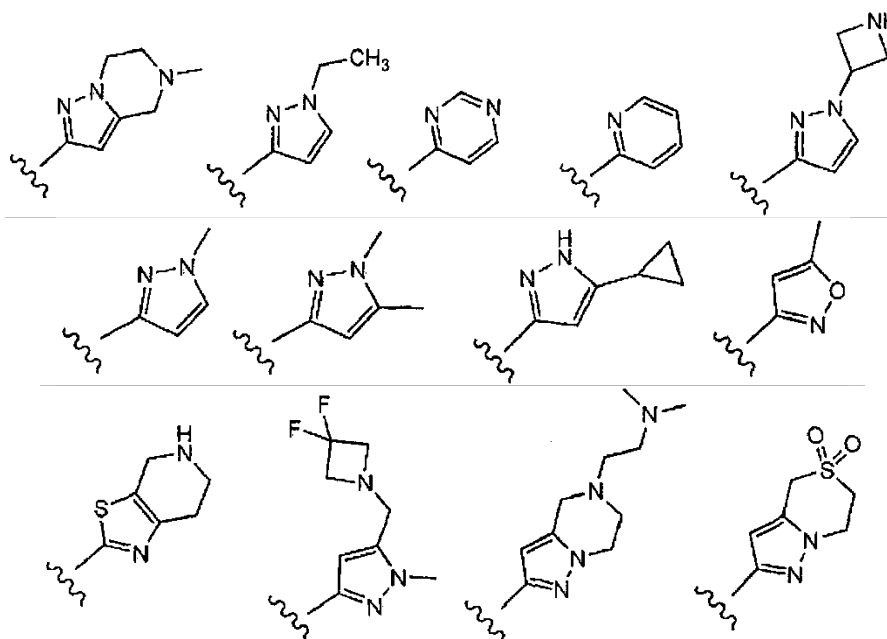
8. Compuesto según la reivindicación 1, en el que B es pirazolo[1,5-a]pirazín-2-ilo, pirazol-3-ilo, pirimidín-4-ilo o piridín-2-ilo.

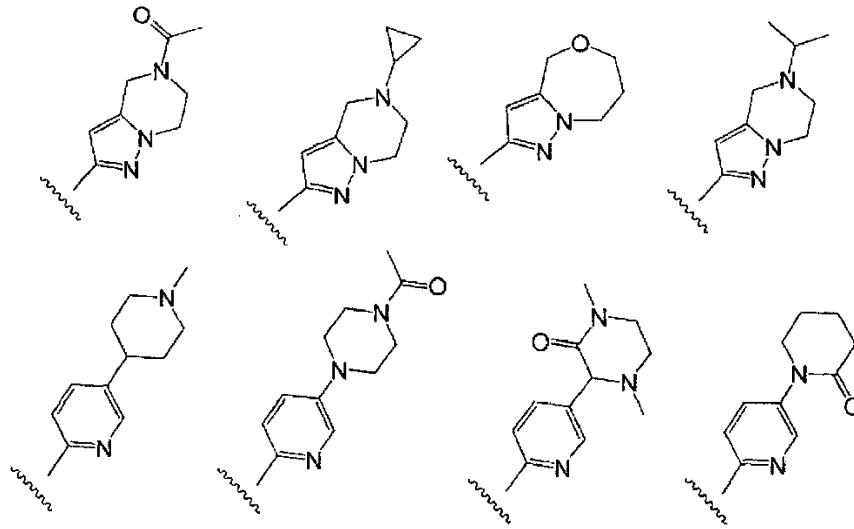
9. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:



30

se selecciona de entre las estructuras:

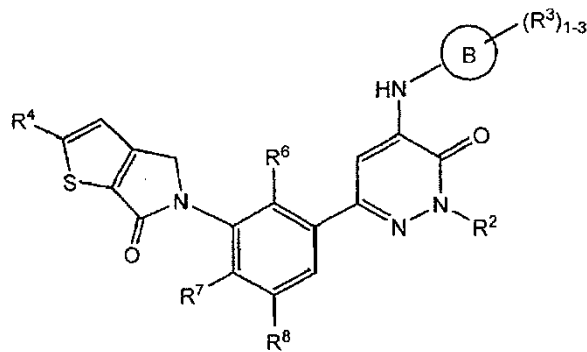




en las que la línea ondulada indica el sitio de unión.

5

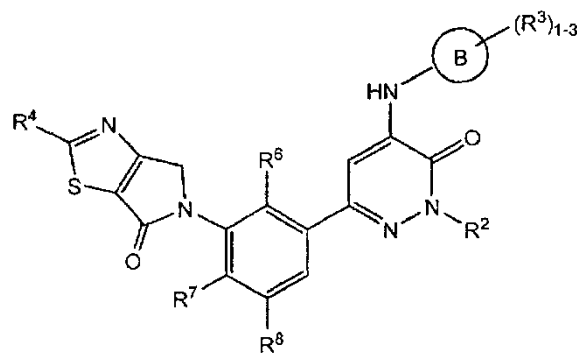
10. Compuesto según la reivindicación 1, que presenta la estructura de la fórmula Ib:



Ib.

10

11. Compuesto según la reivindicación 1, que presenta la estructura de la fórmula Ic:



Ic.

15

12. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de la tabla 1.

13. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de la tabla 2.

14. Composición farmacéutica constituida por un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un vehículo, deslizante, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptables.

20

15. Composición farmacéutica según la reivindicación 14, que comprende además un segundo agente terapéutico.

16. Procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende combinar un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25

17. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la utilización en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de entre trastornos inmunitarios, cáncer, enfermedad cardiovascular, infección vírica, artritis, inflamación, trastornos del metabolismo/función endocrina y trastornos neurológicos y mediados por la tirosina cinasa de Bruton.
- 5 18. Compuesto según la reivindicación 17, en el que la enfermedad o trastorno es un trastorno inmunitario.
19. Compuesto según la reivindicación 17, en el que la enfermedad o trastorno es inflamación sistémica y local, artritis, inflamación relacionada con la supresión inmunitaria, rechazo del trasplante de órgano, alergias, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, dermatitis, asma, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, escleroderma/esclerosis sistémica, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos (ACAN), vasculitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y psoriasis.
- 10 20. Compuesto según la reivindicación 19, en el que la enfermedad o trastorno es la artritis reumatoide.
- 15 21. Compuesto según la reivindicación 17, en el que la enfermedad o trastorno es el cáncer seleccionado de entre cáncer de mama, ovario, de cérvix, próstata, testículo, tracto genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, de pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma pulmonar amicrocítico (NSCLC), carcinoma microcítico, adenocarcinoma pulmonar, de hueso, de colon, adenoma, de páncreas, adenocarcinoma, de tiroides, carcinoma folicular, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma hepático y de los conductos biliares, carcinoma de riñón, pancreático, trastornos mieloides, linfoma, tricoleucocitos, cavidad bucal, cáncer nasofaríngeo, de faringe, de labio, de lengua, de boca, de intestino delgado, de colon-recto, de intestino grueso, de recto, de cerebro y sistema nervioso central, de Hodgkin, leucemia, bronquios, tiroides, hígado y conducto biliar intrahepático, hepatocelular, gástrico, glioma/glioblastoma, endometrial, melanoma, de riñón y pelvis renal, de vejiga urinaria, del cuerpo uterino, del cérvix uterino, mieloma múltiple, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica, leucemia mielóide, de cavidad oral y faringe, linfoma no hodgkiniano, melanoma y adenoma de colon vellosa.
- 20 22. Compuesto según la reivindicación 17, en el que el tratamiento comprende además la administración de un agente terapéutico adicional seleccionado de entre un agente antiinflamatorio, un agente antiartrítico, un agente inmunomodulador, un agente quimioterápico, un factor neurotrópico, un agente para tratar enfermedades cardiovasculares, un agente para tratar enfermedades hepáticas, un agente antivírico, un agente para tratar trastornos sanguíneos, un agente para tratar la diabetes y un agente para tratar los trastornos de inmunodeficiencia.
- 25 23. Kit para el tratamiento de una afección mediada por la tirosina cinasa de Bruton, que comprende:
- 30 a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13; y
- 35 b) las instrucciones de utilización.
- 40 24. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la utilización como medicamento en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de entre trastornos inmunitarios, cáncer, enfermedad cardiovascular, infección vírica, inflamación, trastornos del metabolismo/función endocrina y trastornos neurológicos y mediado por la tirosina cinasa de Bruton.
- 45 25. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de trastornos inmunitarios, cáncer, enfermedad cardiovascular, artritis, infección vírica, inflamación, trastornos del metabolismo/función endocrina y trastornos neurológicos, y en la que el medicamento media en la tirosina cinasa de Bruton.
- 50

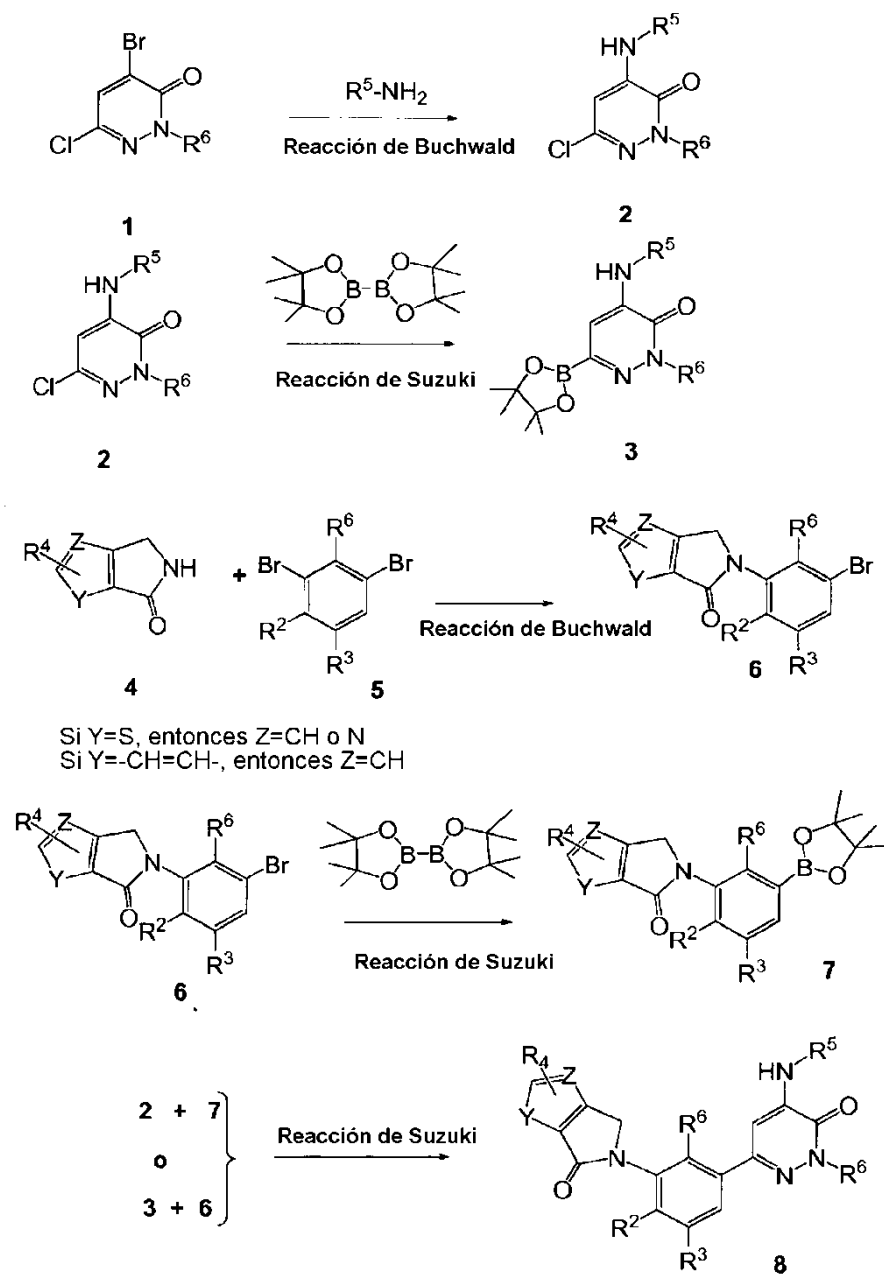


Figura 1

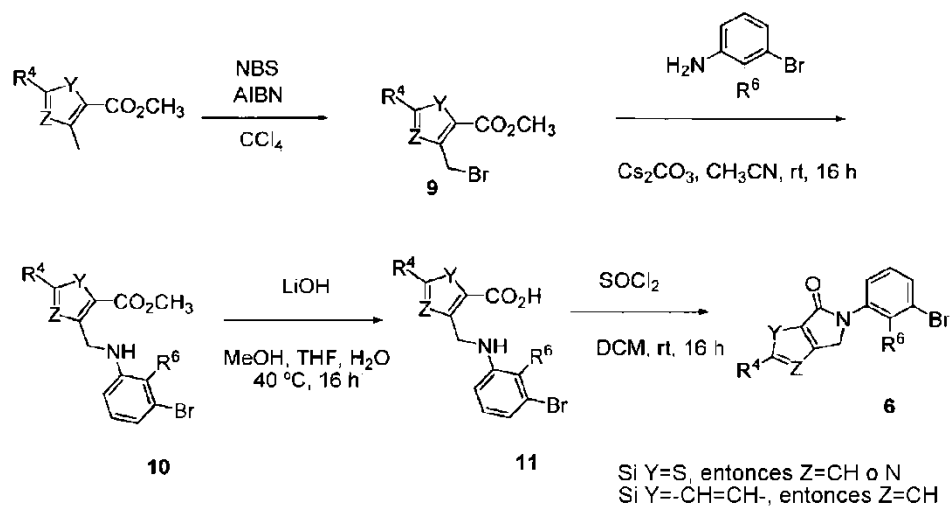


Figura 2

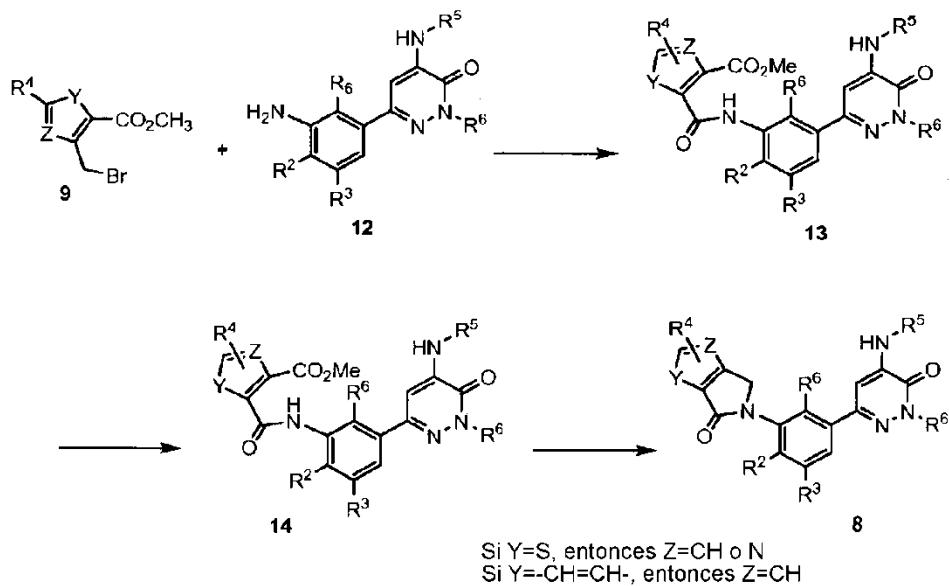


Figura 3