

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 576 478**

51 Int. Cl.:

C07D 213/64 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.09.2007 E 07842263 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2016 EP 2081923**

54 Título: **Determinadas amidas sustituidas, procedimiento de preparación y procedimiento de utilización de las mismas**

30 Prioridad:

11.09.2006 US 843959 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.07.2016

73 Titular/es:

**GILEAD CONNECTICUT, INC. (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US**

72 Inventor/es:

**BLOMGREN, PETER A.;
CURRIE, KEVIN S.;
KROPF, JEFFREY E.;
LEE, SEUNG H.;
DARROW, JAMES W.;
MITCHELL, SCOTT A.;
XU, JIANJUN y
SCHMITT, AARON C.**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 576 478 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

Determinadas amidas sustituidas, procedimiento de preparación y procedimiento de utilización de las mismas.

5 La presente solicitud reivindica los derechos de la fecha de presentación de la solicitud provisional de patente US nº de serie 60/843.959, presentada el 11 de septiembre de 2006.

En la presente memoria se proporcionan determinadas amidas sustituidas y compuestos relacionados, composiciones que comprenden dichos compuestos y métodos de utilización de las mismas.

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

15 La señalización de los linfocitos B a través del receptor de linfocitos B (RCB) puede conducir a un amplio abanico de resultados biológicos, que a su vez dependen del estadio de desarrollo del linfocito B. La magnitud y duración de las señales del RCB debe estar regulada con precisión. La señalización mediada por el RCB aberrante puede provocar una activación desregulada de los linfocitos B y/o la formación de autoanticuerpos patógenos, conduciendo a múltiples enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias. La mutación de Btk en el ser humano resulta en agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (ALX). Esta enfermedad se asocia a una maduración alterada de los linfocitos B, a una producción disminuida de inmunoglobulinas, al compromiso de las respuestas inmunitarias independientes de los linfocitos T y a una atenuación marcada de la señal sostenida de calcio con la estimulación del RCB.

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

35 Un gran cuerpo de datos apoya el papel de los linfocitos B y del 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 linfocitos B representan un enfoque al tratamiento de varias enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias. Debido al papel de la Btk en la activación de los linfocitos B, los inhibidores de Btk pueden resultar útiles como inhibidores de la actividad patogénica mediada por los linfocitos B (tal como la producción de autoanticuerpos).

40 La Btk también se expresa en los osteoclastos, los mastocitos y los monocitos y se ha demostrado que resulta importante para la función de dichas células. Por ejemplo, la deficiencia de Btk en ratones se asocia a una activación de los mastocitos mediada por IgE alterada (disminución marcada de TNF-alfa y liberación de otras citocinas inflamatorias) y la deficiencia de Btk en el ser humano se asocia a una producción de TNF-alfa reducida en gran medida por los monocitos activados.

45 De esta manera, la inhibición de la actividad de Btk puede resultar útil para el tratamiento de trastornos alérgicos y/o enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias tales como: LES, artritis reumatoide, vasculitis múltiple, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), miastenia grave, rinitis alérgica y asma. Además, se ha informado de que Btk desempeña un papel en la apoptosis, de esta manera, la inhibición de la actividad de la Btk puede resultar útil para el cáncer, así como para el tratamiento del linfoma de linfocitos 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 puede resultar útil para el tratamiento de trastornos óseos tales como la osteoporosis.

55 El documento WO 2006/065946 A describe pirid-2-onas útiles como inhibidores de la familia Tec de inhibidores para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, proliferativas y mediadas inmunológicamente. El documento WO 2006/065946 A describe, entre otros, compuestos que presentan una 3-piridil-amina.

60 El documento WO 2006/099075 A describe determinadas amidas sustituidas, un método de preparación y un método de utilización de las mismas en métodos de tratamiento de pacientes que sufren determinadas enfermedades que responden a la inhibición de la actividad de la Btk y/o de la actividad de los linfocitos B.

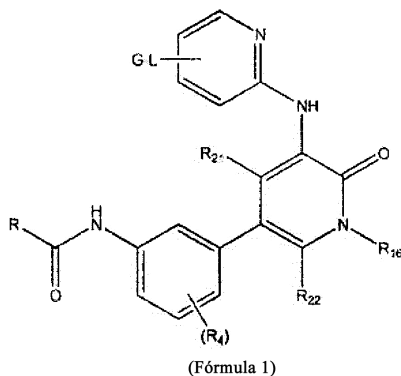
El documento WO 2007/027729 A describe pirid-2-onas 3,5-disustituidas que pueden resultar útiles como inhibidores de la familia Tec de no receptor de tirosina cinasas. Dichos compuestos se caracterizan, entre otros, porque los sustituyentes -X2-X1- en todos los casos son amidas.

65 El documento WO 00/43373 A describe inhibidores de cinasa, composiciones que comprenden dichos inhibidores y métodos de utilización de dichos inhibidores y composiciones de los mismos. Dichos compuestos se caracterizan,

entre otros, por la presencia de una pirimidinona y fenilamina. Además, el documento WO 00/43373 A describe, entre otras cosas, compuestos que presentan un sustituyente ciano en el anillo central.

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

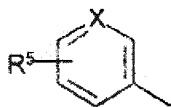
5



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

10

R se selecciona de entre arilo, heteroarilo y



15 en el que:

arilo comprende anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 elementos, sistemas de anillos bicíclicos en los que por lo menos un anillo es carbocíclico y aromático, y sistemas de anillos tricíclicos en los que por lo menos un anillo es carbocíclico y aromático, y en el que arilo incluye anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 elementos fusionados con un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 elementos que contiene 1 o más heteroátomos seleccionados de entre N, O y S,

20

heteroarilo comprende anillos monocíclicos aromáticos de 5 a 7 elementos que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, siendo los átomos de anillo restantes de carbono, y anillos heterocicloalquilo bicíclico que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, siendo los átomos de anillo restantes de carbono y en los que por lo menos un heteroátomo se encuentra presente en un anillo aromático, y en el que el heteroarilo incluye un anillo aromático heterocicloalquilo de 5 a 7 elementos fusionado con un anillo cicloalquilo de 5 a 7 elementos,

25

R₅ se selecciona de entre hidrógeno, hidroxilo y grupos alquilo que presentan cuatro carbonos, sulfonilo, amino y grupos alcoxi que presentan cuatro carbonos, grupos alquilo que presentan cuatro carbonos sustituidos con uno o más halo, grupos alcoxi que presentan cuatro carbonos sustituidos con uno o más halo, grupos alquilo que presentan cuatro carbonos sustituidos con hidroxilo, heterocicloalquilo y heteroarilo, y

35

X se selecciona de entre N y CH.

R⁴ se selecciona de entre hidrógeno y grupos alquilo que presentan cuatro carbonos, grupos alcoxi que presentan cuatro carbonos, halo e hidroxilo.

40

R₂₁ y R₂₂ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno y grupos alquilo que presentan cuatro carbonos,

45

R₁₆ se selecciona de entre hidrógeno, ciano, cicloalquilo y grupos alquilo que presentan cuatro carbonos sustituidos con un grupo seleccionado de entre alcoxi, amino y acilo,

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

G se selecciona de entre hidrógeno, halo, hidroxilo, alcoxi, nitro, alquilo, -NR₇R₈, en el que R₇ y R₈ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, acilo y alquilo C₁-C₆, o en el que R₇ y R₈ conjuntamente con el nitrógeno al que se encuentran unidos, forman un heterocicloalquilo que contiene nitrógeno de 5 a 7 elementos que además incluye opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, O y S, carbamimidoilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, 4-acil-piperazín-1-ilo, grupos 4-alquilo que presentan cuatro carbonos, piperidín-1-ilo, 4-hidroxi-4-alquilo que presentan cuatro carbonos, piperidín-1-ilo, 3-oxo-piperazín-1-ilo y grupos 4-alquilo que presentan cuatro carbonos, homopiperazín-1-ilo.

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

Se proporciona una composición farmacéutica envasada, que comprende una composición farmacéutica indicada en la presente memoria e instrucciones para utilizar la composición en el tratamiento de un paciente que sufre una enfermedad que responde a la inhibición de la actividad de la Btk.

Se proporciona por lo menos una entidad química indicada en la presente memoria para la utilización en un método para el tratamiento de un paciente que presenta una enfermedad que responde a la inhibición de la actividad de la Btk, que comprende administrar en el paciente una cantidad eficaz de por lo menos una entidad química indicada en la presente memoria.

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

Se proporciona por lo menos una entidad química indicada en la presente memoria para la utilización en un método para incrementar la sensibilidad de las células cancerosas a la quimioterapia, que comprende administrar en el paciente sometido a quimioterapia con un agente quimioterápico, una cantidad de por lo menos una entidad química indicada en la presente memoria suficiente para incrementar la sensibilidad de las células cancerosas al agente quimioterápico.

Se proporciona una preparación farmacéutica envasada indicada en la presente memoria para la utilización en un método para la reducción de los errores de medicación y para incrementar el cumplimiento terapéutico de un paciente sometido a tratamiento para una enfermedad que responde a la inhibición de la actividad de la Btk, comprendiendo el método proporcionar una preparación farmacéutica envasada indicada en la presente memoria en la que las instrucciones incluyen adicionalmente información sobre contraindicaciones y reacciones adversas referidas a la composición farmacéutica envasada.

Se proporciona un método *in vitro* para la inhibición de la hidrólisis del ATP, comprendiendo el método poner en contacto las células que expresan Btk con por lo menos una entidad química indicada en la presente memoria en una cantidad suficiente para reducir detectablemente el nivel de hidrólisis del ATP *in vitro*.

Se proporciona la utilización de por lo menos una entidad química indicada en la presente memoria en un método *in vitro* para determinar la presencia de Btk en una muestra, que comprende poner en contacto la muestra con por lo menos una entidad química indicada en la presente memoria bajo condiciones que permiten la detección de la actividad de Btk, detectar un nivel de actividad de la Btk en la muestra y a partir de lo anterior, determinar la presencia o ausencia de Btk en la muestra.

Se proporciona la utilización de por lo menos una entidad química indicada en la presente memoria en un método *in vitro* para la inhibición de la actividad de los linfocitos B, que comprende poner en contacto las células que expresan Btk con por lo menos una entidad química indicada en la presente memoria, en una cantidad suficiente para reducir detectablemente la actividad de los linfocitos B *in vitro*.

Tal como se utiliza en la presente memoria, los términos y expresiones siguientes pretenden de manera general presentar los significados indicados posteriormente, excepto en la medida en que el contexto en que se utilicen indique lo contrario. Las abreviaturas y términos a continuación presentan los significados indicados en toda la memoria.

Tal como se utilizan en la presente memoria, en el caso de que cualquier variable aparezca en más de una ocasión en una fórmula química, su definición en cada aparición será independiente de su definición en cualquier otra aparición. De acuerdo con el significado habitual de "un" o "una" y "el" o "la" en las patentes, la referencia a, por

ejemplo, "una" cinasa o "la" cinasa, incluye una o más cinasas.

Un guión ("-") que no se encuentre entre dos letras o símbolos se utiliza para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, -CONH₂ se une mediante el átomo de carbono.

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

10 El término "opcional" u "opcionalmente" se refiere a que el suceso o circunstancia indicado a continuación puede producirse o no producirse, y a que la descripción incluye casos en los que se produce el suceso o circunstancia y casos en los que no se produce. El experto en la materia entenderá con respecto a cualquier grupo que contiene uno o más sustituyentes que dichos grupos no están destinados a introducir alguna sustitución o patrones de sustitución que resulten estéricamente no convenientes, sintéticamente no viables y/o inherentemente inestables.

15 El término "alquilo" comprende cadenas lineales y cadenas ramificadas que presentan el número indicado de átomos de carbono, habitualmente entre 1 y 20 átomos de carbono, por ejemplo entre 1 y 8 átomos de carbono, tal como entre 1 y 6 átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C₁-C₆ comprende alquilos tanto de cadena lineal como ramificada de entre 1 y 6 átomos de carbono. Entre los ejemplos de grupo alquilo se incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 3-metilpentilo y similares. Alquileno es otro subgrupo de alquilos referido a los mismos residuos que alquilo pero que presenta dos puntos de unión. Los grupos alquileno habitualmente presentan entre 2 y 20 átomos de carbono, por ejemplo entre 2 y 8 átomos de carbono, tal como entre 2 y 6 átomos de carbono. Por ejemplo alquileno C₀ indica un enlace covalente y alquileno C₁ es un grupo metileno. En el caso de que se haga referencia a un alquileno con un número específico de residuos, todos los isómeros geométricos que presentan ese número de carbonos se pretende que se encuentren comprendidos, de esta manera, por ejemplo, "butilo" pretende incluir n-butilo, sec-butilo, isobutilo y t-butilo, "propilo" incluye n-propilo e isopropilo. La expresión "alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo que presentan cuatro carbonos.

30 El término "cicloalquilo" indica un grupo de anillo hidrocarburo saturado con el número especificado de átomos de carbono, habitualmente entre 3 y 7 átomos de carbono de anillo. Entre los ejemplos de grupos cicloalquilo se incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, así como grupos de anillo saturados puenteados y enjaulados tales como norbornano.

35 El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo del número indicado de átomos de carbono unidos mediante un puente de oxígeno, tal como, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, 2-pentiloxi, isopentoxi, neopentoxi, hexoxi, 2-hexoxi, 3-hexoxi, 3-metilpentoxi y similares. Los grupos alcoxi habitualmente presentan entre 1 y 6 átomos de carbono unidos mediante el puente de oxígeno. La expresión "alcoxi inferior" se refiere a grupos alcoxi que presentan uno a cuatro carbonos.

40 El término "acilo" se refiere a los grupos (alquilo)-C(O)-, (cicloalquilo)-C(O)-, (arilo)-C(O)-, (heteroarilo)-C(O)- y (heterocicloalquilo)-C(O)-, en los que el grupo se une a la estructura parental mediante la funcionalidad carbonilo y en los que el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo son tal como se indica en la presente memoria. Los grupos acilo presentan el número indicado de átomos de carbono, incluyendo el carbono del grupo ceto en los átomos de carbono numerados. Por ejemplo, un grupo acilo C₂ es un grupo acetilo que presenta la fórmula CH₃(C=O)-.

El término "amino" se refiere al grupo -NH₂.

El término "arilo" comprende:

50 anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 elementos, por ejemplo benceno, sistemas de anillo bicíclicos en los que por lo menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo naftaleno, indano y tetralina, y sistemas de anillo tricíclicos en los que por lo menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo fluoreno.

55 Por ejemplo, arilo incluye anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 elementos fusionados con un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 elementos que contiene 1 o más heteroátomos seleccionados de entre N, O y S. Para dichos sistemas de anillo bicíclicos fusionados en los que únicamente uno de los anillos es un anillo aromático carbocíclico, el punto de unión puede encontrarse en el anillo aromático carbocíclico o el anillo heterocicloalquilo. Los radicales bivalentes formados a partir de derivados benceno sustituidos y que presentan las valencias libres en átomos de anillo se denominan como radicales fenileno sustituidos. Los radicales bivalentes derivados de radicales de hidrocarburo policíclico univalente los nombres de los cuales terminan en "ilo" mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo de carbono con la valencia libre se denominan mediante la adición de "-ideno" al nombre del radical univalente correspondiente, por ejemplo un grupo naftilo con dos puntos de unión se denomina naftilideno. Sin embargo, arilo no comprende o se superpone en modo alguno con heteroarilo, definidos separadamente después. Por lo tanto, en el caso de que uno o más anillos aromáticos carbocíclicos se fusionen con un anillo aromático heterocicloalquilo, el sistema de anillos resultante es heteroarilo, no arilo, tal como se define en la

presente memoria.

El término "ariloxi" se refiere al grupo -O-arilo.

- 5 El término "halo" incluye flúor, cloro, bromo y yodo, y el término "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

10 El término "heteroarilo" comprende anillos monocíclicos aromáticos de 5 a 7 elementos que contienen uno o más, por ejemplo entre 1 y 4, o en determinadas formas de realización, entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, siendo los átomos de anillo restantes de carbono, y conteniendo los anillos heterocicloalquilo bicíclicos uno o más, por ejemplo entre 1 y 4, o en determinadas formas de realización, entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, siendo los átomos de anillo restantes de carbono y en los que por lo menos un heteroátomo se encuentra presente en un anillo aromático.

15 Por ejemplo, heteroarilo incluye un anillo aromático heterocicloalquilo de 5 a 7 elementos fusionado con un anillo cicloalquilo de 5 a 7 elementos. Para dichos sistemas de anillos heteroarilo bicíclicos fusionados en los que únicamente uno de los anillos contiene uno o más heteroátomos, el punto de unión puede encontrarse en el anillo heteroaromático o el anillo cicloalquilo. En el caso de que el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo exceda 1, dichos heteroátomos no son contiguos entre sí. En determinadas formas de realización, el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo no es superior a 2. En determinadas formas de realización, el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es superior a 1. Entre los ejemplos de grupos heteroarilo se incluyen, aunque sin limitación (numerados a partir de la posición de unión, asignada una prioridad de 1), 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2,3-pirazinilo, 3,4-pirazinilo, 2,4-pirimidinilo, 3,5-pirimidinilo, 2,3-pirazolinilo, 2,4-imidazolinilo, isoxazolinilo, oxazolinilo, tiazolinilo, tiadiazolinilo, tetrazolinilo, tienilo, benzotiofenilo, furanilo, benzofuranilo, benzoimidazolinilo, indolinilo, piridizinilo, triazolilo, quinolinilo, pirazolilo y 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina. Los radicales bivalentes derivados de radicales heteroarilo univalentes cuyos nombres finalizan en "-ilo" mediante eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo con la valencia libre se denominan mediante la edición de "-ideno" al nombre del radical univalente correspondiente, por ejemplo un grupo piridilo con dos puntos de unión es un piridilideno. Heteroarilo no comprende o se solapa con arilo tal como se ha definido anteriormente.

30 El término "heterocicloalquilo" se refiere a un único anillo alifático, habitualmente de entre 3 y 7 átomos, que contiene por lo menos 2 átomos de carbono además de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de entre oxígeno, azufre y nitrógeno, así como combinaciones que comprenden por lo menos uno de los heteroátomos anteriormente indicados. Entre los grupos heterocicloalquilo adecuados se incluyen, por ejemplo (numerados a partir de la posición de unión, asignada la prioridad 1), 2-pirrolinilo, 2,4-imidazolidinilo, 2,3-pirazolidinilo, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo y 2,5-piperazinilo. Los grupos morfolinilo también se encuentran contemplados, incluyendo 2-morfolinilo y 3-morfolinilo (numerados de manera que al oxígeno se le ha asignado la prioridad 1).

El término "carbamimidoilo" se refiere al grupo -C(=NH)-NH₂.

40 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "modulación" se refiere a un cambio en la actividad de cinasa como respuesta directa o indirecta a la presencia de compuestos de fórmula 1, respecto a la actividad de la cinasa en ausencia del compuesto. El cambio puede ser un incremento de actividad o una reducción de actividad, y puede deberse a la interacción directa del compuesto y la cinasa, o deberse a la interacción del compuesto y otro u otros factores que, a su vez, afectan a la actividad de la cinasa. Por ejemplo, la presencia del compuesto puede, por ejemplo, incrementar o reducir la actividad de la cinasa mediante la unión directamente a la cinasa, causando (directa o indirectamente) que otro factor incremente o reduzca la actividad de la cinasa, o incrementando o reduciendo (directa o indirectamente) la cantidad de cinasa presente en la célula u organismo.

50 El término "sulfonilo" incluye los grupos -S(O₂)-H, -S(O₂)-(alquilo C₁-C₆ sustituido), -S(O₂)-arilo sustituido, -S(O₂)-heteroarilo sustituido, -S(O₂)-(heterocicloalquilo sustituido), -S(O₂)-(alcoxi sustituido), -S(O₂)-(ariloxi sustituido), -S(O₂)-(heteroariloxi sustituido), -S(O₂)-(heterocicloalquilo sustituido) y -S(O₂)-(amino sustituido).

55 El término "sustituido", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a que uno o más hidrógenos cualesquiera en el átomo o grupo designado son sustituidos con una selección de entre el grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal del átomo designado. En el caso de que el sustituyente sea oxo (es decir, =O), se sustituyen 2 hidrógenos en el átomo. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles únicamente en el caso de que dichas combinaciones resulten en compuestos estables o intermediarios sintéticos útiles. Un compuesto estable o estructura estable pretende implicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento respecto a la mezcla de reacción y la posterior formulación como agente que presenta por lo menos utilidad práctica. A menos que se indique lo contrario, los sustituyentes se denominan respecto a la estructura nuclear. Por ejemplo, debe entenderse que al listar (cicloalquil)alquilo como posible sustituyente, el punto de unión de dicho sustituyente a la estructura nuclear se encuentra en la parte alquilo. Entre los heteroátomos presentes en los heteroarilos o heterocicloalquilos indicados en la presente memoria se incluyen las formas oxidadas de dichos heteroátomos, tales como N⁺=O⁻, S(O) y S(O)₂.

65 Entre los compuestos de fórmula I se incluyen de manera no limitativa isómeros ópticos de compuestos de fórmula I,

racematos y otras mezclas de los mismos. En dichas situaciones, los enantiómeros o diastereómeros individuales, es decir las formas ópticamente activas, pueden obtenerse mediante síntesis asimétrica o mediante resolución de los racematos. La resolución de los racematos puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante métodos convencionales, tales como la cristalización en presencia de un agente de resolución, o la cromatografía, utilizando, por ejemplo, una columna quiral de cromatografía líquida a alta presión (HPLC). Además, entre los compuestos de fórmula 1 se incluyen las formas Z y E (o formas cis y trans) de compuestos con dobles enlaces carbono-carbono. En el caso de que los compuestos de fórmula 1 existan en diversas formas tautoméricas, entre las entidades químicas de la presente invención se incluyen todas las formas tautoméricas del compuesto. Entre los compuestos de fórmula 1 se incluyen además formas cristalinas, incluyendo polimorfos y clatratos.

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

Entre las "sales farmacéuticamente aceptables" se incluyen de manera no limitativa sales con ácidos inorgánicos, tales como hidróclorato, fosfato, difosfato, hidrobromato, sulfato, sulfinato, nitrato y sales similares, así como sales con un ácido orgánico, tales como malato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, acetato, lactato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, 2-hidroxietilsulfonato, benzoato, salicilato, estearato y alcanoato, tal como acetato, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ en la que n es 0 a 4, y sales similares. De manera similar, entre los cationes farmacéuticamente aceptables se incluyen de manera no limitativa sodio, potasio, calcio, aluminio, litio y amonio.

Además, en el caso de que el compuesto de fórmula 1 se obtenga en forma de sal de adición de ácido, la base libre puede obtenerse mediante basificación de una solución de la sal de ácido. A la inversa, en el caso de que el producto sea una base libre, puede producirse una sal de adición, particularmente una sal de adición farmacéuticamente aceptable, mediante disolución de la base libre en un solvente orgánico adecuado y tratando la solución con un ácido, siguiendo procedimientos convencionales de preparación de sales de adición de ácido a partir de compuestos básicos. El experto en la materia reconocerá diversas metodologías sintéticas que pueden utilizarse para preparar sales de adición farmacéuticamente aceptables no tóxicas.

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

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

La expresión "complejo no covalente" se refiere a la entidad química formada mediante la interacción de un compuesto y otra molécula, en la que no se forma un enlace covalente entre el compuesto y la molécula. Por ejemplo, puede producirse el acomplejamiento mediante interacciones de van der Waals, los enlaces de hidrógeno y las interacciones electrostáticas (también denominadas enlaces iónicos).

La expresión "enlace de hidrógeno" se refiere a una forma de asociación entre un átomo electronegativo (también conocido como aceptor de enlace de hidrógeno) y un átomo de hidrógeno unido a un segundo átomo relativamente electronegativo (también conocido como donante de enlace de hidrógeno). Los donantes y aceptores de enlace de hidrógeno adecuados son bien conocidos de la química medicinal (G.C. Pimentel y A.L. McClellan, The Hydrogen Bond, Freeman, San Francisco, 1960, R. Taylor y O. Kennard, "Hydrogen Bond Geometry in Organic Crystals", Accounts of Chemical Research 17:320-326, 1984).

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

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

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" de una entidad química de la presente invención se refiere a una cantidad eficaz al administrarse en un paciente humano o no humano, para proporcionar un beneficio terapéutico, tal como la mejora de los síntomas, el entencimiento de la progresión de la enfermedad, o la prevención de una enfermedad, por ejemplo una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad eficaz para reducir los síntomas de una enfermedad que responde a la inhibición de la actividad de la Btk. En algunas formas de realización, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para reducir los síntomas del cáncer,

los síntomas de trastornos óseos, los síntomas de un trastorno alérgico, los síntomas de una enfermedad autoinmunitaria y/o inflamatoria, o los síntomas de una reacción inflamatoria aguda. En algunas formas de realización, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para reducir el número de células cancerosas detectables en un organismo, enlentecer detectablemente o detener el crecimiento de un tumor canceroso. En algunas formas de realización, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para encoger un tumor canceroso. Bajo determinadas circunstancias un paciente que sufre de cáncer puede no presentar síntomas. En algunas formas de realización, una cantidad terapéuticamente eficaz de una entidad química es una cantidad suficiente para prevenir un incremento significativo o para reducir significativamente el nivel detectable de células cancerosas o marcadores de cáncer en la sangre, suero o tejidos del paciente. En los métodos indicados en la presente memoria para el tratamiento de trastornos alérgicos y/o enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias y/o reacciones inflamatorias agudas, una cantidad terapéuticamente eficaz también puede ser una cantidad suficiente, al administrarla en un paciente, para enlentecer detectablemente la progresión de la enfermedad o para evitar que el paciente en el que se administra la entidad química presente síntomas de los trastornos alérgicos y/o enfermedad autoinmunitaria y/o enfermedad inflamatoria y/o respuesta inflamatoria aguda. En determinados métodos indicados en la presente memoria para la utilización en el tratamiento de trastornos alérgicos y/o enfermedades autoinmunitarias y/o enfermedades inflamatorias y/o reacciones inflamatorias agudas, una cantidad terapéuticamente eficaz también puede ser una cantidad suficiente para producir una reducción detectable de la cantidad de una proteína marcadora o tipo celular en la sangre o suero del paciente. Por ejemplo, en algunas formas de realización, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad de una entidad química indicada en la presente memoria suficiente para reducir significativamente la actividad de los linfocitos B. En otro ejemplo, en algunas formas de realización, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad de una entidad química indicada en la presente memoria suficiente para reducir significativamente el número de linfocitos B. En otro ejemplo, en algunas formas de realización, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad de una entidad química indicada en la presente memoria suficiente para reducir el nivel de anticuerpo anti-receptor de acetilcolina en la sangre de un paciente con la enfermedad miastenia grave.

El término "inhibición" indica una reducción significativa en la actividad de línea base de una actividad o proceso biológico. La expresión "inhibición de la actividad de la Btk" se refiere a una reducción de la actividad de la Btk como respuesta directa o indirecta a la presencia de por lo menos una entidad química indicada en la presente memoria, respecto a la actividad de la Btk en ausencia de por lo menos una entidad química. La reducción de actividad puede deberse a la interacción directa del compuesto con la Btk, o debido a la interacción de la entidad o entidades químicas indicadas en la presente memoria con otro u otros factores que, a su vez, afectan a la actividad de la Btk. Por ejemplo, la presencia de la entidad o entidades químicas puede reducir la actividad de la Btk mediante la unión directamente a la Btk, causando (directa o indirectamente) que otro factor reduzca la actividad de la Btk o reduciendo (directa o indirectamente) la cantidad de Btk presente en la célula u organismo.

La inhibición de la actividad de la Btk también se refiere a la inhibición observable de la actividad de la Btk en un ensayo bioquímico estándar para la actividad de la Btk, tal como el ensayo de hidrólisis del ATP indicado posteriormente. En algunas formas de realización, la entidad química indicada en la presente memoria presenta un valor de IC_{50} inferior o igual a 1 micromolar. En algunas formas de realización, la entidad química presenta un valor de IC_{50} inferior o igual a 100 nanomolar. En algunas formas de realización, la entidad química presenta un valor de IC_{50} inferior o igual a 10 nanomolar.

La expresión "inhibición de la actividad de los linfocitos B" se refiere a una reducción de la actividad de los linfocitos B como respuesta directa o indirecta a la presencia de por lo menos una entidad química indicada en la presente memoria, respecto a la actividad de los linfocitos B en ausencia de por lo menos una entidad química. La reducción de la actividad puede deberse a la interacción directa del compuesto con la Btk o con otro u otros factores que, a su vez, afectan a la actividad de los linfocitos B.

La inhibición de la actividad de los linfocitos B se refiere además a una inhibición observable de la expresión de CD86 en un ensayo estándar, tal como el ensayo indicado posteriormente. En algunas formas de realización, la entidad química indicada en la presente memoria presenta un valor de IC_{50} inferior o igual a 10 micromolar. En algunas formas de realización, la entidad química presenta un valor de IC_{50} inferior o igual a 1 micromolar. En algunas formas de realización, la entidad química presenta un valor de IC_{50} inferior o igual a 500 nanomolar.

La expresión "actividad de los linfocitos B" incluye además la activación, redistribución, reorganización o adición de caperuza de uno o más diversos receptores de membrana de linfocitos B, por ejemplo CD40, CD86 y receptores de tipo Toll RTT (en particular RTT4) o inmunoglobulinas unidas a membrana, por ejemplo IgM, IgG e IgD. La mayoría de linfocitos B presentan además receptores de membrana para la parte Fc de IgG en forma de complejos de antígeno-anticuerpo o IgG agregada. Los linfocitos B son portadores además de receptores de membrana para los componentes activados del complemento, por ejemplo C3b, C3d, C4 y C1q. Estos diversos receptores de membrana e inmunoglobulinas unidas a membrana presentan movilidad membranal y pueden experimentar redistribución y adición de caperuza que puede iniciar la transducción de señales.

La actividad de los linfocitos B incluye además la síntesis o la producción de anticuerpos o inmunoglobulinas. Las inmunoglobulinas son sintetizadas por la serie de linfocitos B y presentan características estructurales y unidades

estructurales comunes. Son reconocidas cinco clases de inmunoglobulina: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE, basándose en las diferencias estructurales de sus cadenas pesadas, incluyendo la secuencia de aminoácidos y la longitud de la cadena polipeptídica. Los anticuerpos de un antígeno dado pueden detectarse en todas o varias clases de inmunoglobulina o pueden encontrarse restringidas a una única clase o subclase de inmunoglobulina. De manera similar, los autoanticuerpos o anticuerpos autoinmunitarios pueden pertenecer a una o varias clases de inmunoglobulina. Por ejemplo, los factores reumatoides (anticuerpos de IgG) son los reconocidos con mayor frecuencia como inmunoglobulina IgM, aunque también pueden consistir de IgG o IgA.

Además, también se pretende que la actividad de linfocitos B incluya una serie de sucesos que conducen a la expansión (proliferación) clonal de los linfocitos B a partir de linfocitos B precursores y la diferenciación en células plasmáticas sintetizadoras de anticuerpos que tiene lugar conjuntamente con la unión a antígenos y con las señales de citocinas de otras células.

La "inhibición de la proliferación de los linfocitos B" se refiere a la inhibición de la proliferación de los linfocitos B anormales, tales como linfocitos B cancerosos, por ejemplo los linfocitos B de linfoma y/o la inhibición de linfocitos B normales, no enfermos. La expresión "inhibición de la proliferación de los linfocitos B" indica la falta de incremento o cualquier reducción significativa del número de linfocitos B, *in vitro* o *in vivo*. De esta manera, la inhibición de la proliferación de los linfocitos B *in vitro* sería cualquier reducción significativa del número de linfocitos B en una muestra *in vitro* puesta en contacto con por lo menos una entidad química indicada en la presente memoria en comparación con una muestra correspondiente no puesta en contacto con la entidad o entidades químicas.

La inhibición de la proliferación de los linfocitos B se refiere además a la inhibición observable de la proliferación de los linfocitos B en un ensayo estándar de incorporación de timidina de proliferación de los linfocitos B, tal como el ensayo indicado en la presente memoria. En algunas formas de realización, la entidad química presenta un valor de IC₅₀ inferior o igual a 10 micromolar. En algunas formas de realización, la entidad química presenta un valor de IC₅₀ inferior o igual a 1 micromolar. En algunas formas de realización, la entidad química presenta un valor de IC₅₀ inferior o igual a 500 nanomolar.

Una "alergia" o "trastorno alérgico" se refiere a hipersensibilidad adquirida a una sustancia (alérgeno). Entre las afecciones alérgicas se incluyen el eccema, la rinitis alérgica o la coriza, la fiebre del heno, el asma bronquial, la urticaria y las alergias alimentarias, y otras afecciones atópicas.

El "asma" se refiere a un trastorno del sistema respiratorio caracterizado por la inflamación, el estrechamiento de las vías respiratorias y una reactividad incrementada de las vías respiratorias a los agentes inhalados. El asma con frecuencia, aunque no exclusivamente, se asocia a síntomas atópicos o alérgicos.

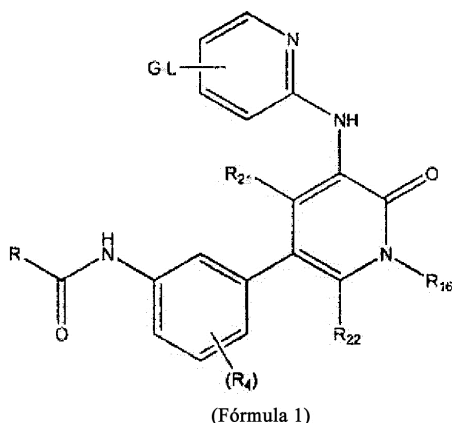
El término "significativo" se refiere a cualquier cambio detectable que sea estadísticamente significativo en un ensayo paramétrico estándar de significancia estadística, tal como la prueba T de Student, en la que $p < 0,05$.

Una "enfermedad que responde a la inhibición de la actividad de la Btk" es una enfermedad en la que la inhibición de la cinasa Btk proporciona un beneficio terapéutico, tal como una mejora de los síntomas, una reducción de la progresión de la enfermedad, la prevención o retraso de la aparición de la enfermedad, o la inhibición de la actividad aberrante de determinados tipos celulares (monocitos, osteoclastos, linfocitos B, mastocitos, células mieloides, basófilos, macrófagos, neutrófilos y células dendríticas).

El término "tratamiento" o "tratar" se refiere a la mera utilización de por lo menos una entidad química de la presente invención en un método para el tratamiento de una enfermedad de acuerdo con la invención, incluyendo: a) prevenir la enfermedad, es decir, provocar que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen, b) inhibir la enfermedad, c) enlentecer o detener el desarrollo de los síntomas clínicos, y/o d) aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de los síntomas clínicos.

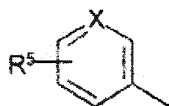
El término "paciente" se refiere a un animal, tal como un mamífero, que ha sido o será el objetivo de la utilización de por lo menos una entidad química de la presente invención en un método de tratamiento de una enfermedad de acuerdo con la invención, la observación o la experimentación. Los métodos de la invención pueden resultar útiles en aplicaciones terapéuticas tanto humanas como veterinarias. En algunas formas de realización, el paciente es un mamífero, en algunas formas de realización, el paciente es un ser humano, y en algunas formas de realización el paciente se selecciona de entre gatos y perros.

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



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

R se selecciona de entre arilo, heteroarilo y



10 en el que:

15 arilo comprende anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 elementos, sistemas de anillos bicíclicos en los que por lo menos un anillo es carbocíclico y aromático, y sistemas de anillos tricíclicos en los que por lo menos un anillo es carbocíclico y aromático, y en los que arilo incluye anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 elementos fusionados con un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 elementos que contiene 1 o más heteroátomos seleccionados de entre N, O y S,

20 heteroarilo comprende anillos monocíclicos aromáticos de 5 a 7 elementos que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, siendo los átomos de anillo restantes de carbono, y anillos heterocicloalquilo bicíclicos que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, siendo los átomos de anillo restantes de carbono y en los que por lo menos un heteroátomo se encuentra presente en un anillo aromático, y en los que el heteroarilo incluye un anillo aromático heterocicloalquilo de 5 a 7 elementos fusionado con un anillo cicloalquilo de 5 a 7 elementos,

25 R₅ se selecciona de entre hidrógeno, hidroxilo, grupos alquilo que presentan cuatro carbonos, sulfonilo, amino, grupos alcoxi que presentan cuatro carbonos, grupos alquilo que presentan cuatro carbonos sustituidos con uno o más halos, grupos alcoxi que presentan cuatro carbonos sustituidos con uno o más halos, grupos alquilo que presentan cuatro carbonos sustituidos con hidroxilo, heterocicloalquilo y heteroarilo, y

30 X se selecciona de entre N y CH.

35 R₄ se selecciona de entre hidrógeno, grupos alquilo que presentan cuatro carbonos, grupos alcoxi que presentan cuatro carbonos, halo e hidroxilo.

R₂₁ y R₂₂ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno y grupos alquilo que presentan cuatro carbonos,

40 R₁₆ se selecciona de entre hidrógeno, ciano, cicloalquilo y grupos alquilo que presentan cuatro carbonos sustituidos con un grupo seleccionado de entre alcoxi, amino y acilo,

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

45 G se selecciona de entre hidrógeno, halo, hidroxilo, alcoxi, nitro, alquilo, -NR₇R₈, en el que R₇ y R₈ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, acilo y alquilo C₁-C₆, o en el que R₇ y R₈

conjuntamente con el nitrógeno al que se encuentran unidos forman un heterocicloalquilo que contiene nitrógeno de 5 a 7 elementos que opcionalmente incluye además uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, O y S, carbamimidoilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, 4-acil-piperazín-1-ilo, grupos de 4-alquilo que presentan cuatro carbonos-piperazín-1-ilo, grupos de 4-alquilo que presentan cuatro carbonos-piperidín-1-ilo, grupos de 4-hidroxi-4-alquilo que presentan cuatro carbonos-piperidín-1-ilo, 3-oxo-piperazín-1-ilo, grupos de 4-alquilo que presentan cuatro carbonos-homopiperazín-1-ilo.

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

En determinadas formas de realización, R₄ se selecciona de entre hidrógeno, grupos alquilo que presentan cuatro carbonos, grupos alquilo que presentan cuatro carbonos, halo e hidroxilo. En determinadas formas de realización, R₄ se selecciona de entre metilo, trifluorometilo, difluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi y fluoro. En determinadas formas de realización, R₄ es metilo.

En determinadas formas de realización, R₂₂ se selecciona de entre hidrógeno y grupos alquilo que presentan cuatro carbonos. En determinadas formas de realización, R₂₂ es hidrógeno.

En determinadas formas de realización, R₂₁ se selecciona de entre hidrógeno y grupos alquilo que presentan cuatro carbonos. En determinadas formas de realización, R₂₁ es hidrógeno.

En determinadas formas de realización, R₁₆ se selecciona de entre hidrógeno y grupos alquilo que presentan cuatro carbonos. En determinadas formas de realización, R₁₆ es un grupo alquilo que presentan cuatro carbonos. En determinadas formas de realización, R₁₆ es hidrógeno.

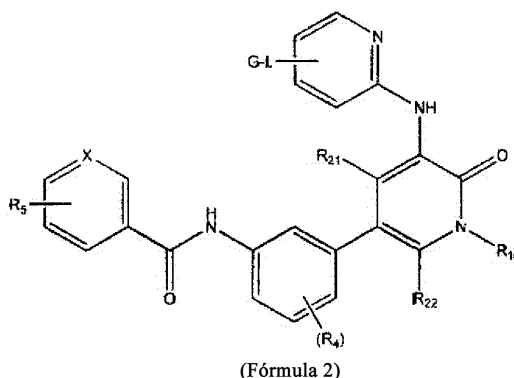
En determinadas formas de realización, L se selecciona de entre alquileo C₀-C₄, -O-alquileo C₀-C₄, -(alquileo C₀-C₄)(SO₂)- y -(alquileo C₀-C₄)(C=O)-. En determinadas formas de realización, L se selecciona de entre alquileo C₀-C₄ y -(alquileo C₀-C₄)(C=O)-. En determinadas formas de realización, L es -(C=O)-.

En determinadas formas de realización, G se selecciona de entre hidrógeno, hidroxilo, -NR₇R₈, en el que R₇ y R₈ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, acilo sustituido opcionalmente y alquilo C₁-C₆ sustituido opcionalmente, o en el que R₇ y R₈ conjuntamente con el nitrógeno al que se encuentran unidos forman un heterocicloalquilo que contiene nitrógeno de 5 a 7 elementos sustituido opcionalmente que opcionalmente incluye además uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, O y S.

En determinadas formas de realización, G se selecciona de entre hidrógeno, 4-acil-piperazín-1-ilo, grupos 4-alquilo que presentan cuatro carbonos-piperazín-1-ilo, grupos 4-alquilo que presentan cuatro carbonos-piperidín-1-ilo, grupos 4-hidroxi-4-alquilo que presentan cuatro carbonos-piperidín-1-ilo, 3-oxo-piperazín-1-ilo y grupos 4-alquilo que presentan cuatro carbonos-homopiperazín-1-ilo.

En determinadas formas de realización, G se selecciona de entre grupos 4-alquilo que presentan cuatro carbonos-piperazín-1-ilo y halo.

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



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

en los que R₄, R₁₆, R₂₁, R₂₂, L y G son tal como se ha indicado para los compuestos de fórmula 1 o tal como se ha definido en cualquiera de las formas de realización anteriores, y en los que:

R₅ se selecciona de entre hidrógeno, hidroxilo, grupos alquilo que presentan cuatro carbonos, sulfonilo, amino, grupos

alcoxi que presentan cuatro carbonos, grupos alquilo que presentan cuatro carbonos sustituidos con uno o más halos, grupos alcoxi que presentan cuatro carbonos sustituidos con uno o más halos, grupos alquilo que presentan cuatro carbonos sustituidos con hidroxilo, heterocicloalquilo y heteroarilo,

5 y X se selecciona de entre N y CH.

En determinadas formas de realización, X es CH. En determinadas formas de realización, X es N.

10 En determinadas formas de realización, R₅ se selecciona de entre hidrógeno, piperidinilo y grupos alquilo que presentan cuatro carbonos.

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

15 N-{3-[5-(6-amino-piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-3-il]-2-metilfenil}-4-terc-butil-benzamida,

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

20 N-{3-[5-(4-amino-piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-3-il]-2-metilfenil}-4-terc-butil-benzamida,

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

25 (2-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolín-4-carbonil)-piridín-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-3-il}-fenil)-amida de ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofén-2-carboxílico,

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

30 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[1-metil-5-(5-morfolín-4-il-piridín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-3-il]-fenil}-benzamida,

(2-metil-3-{5-[5-(morfolín-4-carbonil)-piridín-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-3-il}-fenil)-amida de ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofén-2-carboxílico,

35 {2-metil-3-[1-metil-6-oxo-5-(piridín-2-ilamino)-1,6-dihidro-piridín-3-il]-fenil}-amida de ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofén-2-carboxílico,

{2-metil-3-[1-metil-5-(5-morfolín-4-il-piridín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-3-il]-fenil}-amida de ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofén-2-carboxílico,

40 4-terc-butil-N-{3-[5-(4-hidroxi-4-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-il-amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-3-il]-2-metil-fenil}-benzamida,

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

45 {3-[5-(4-hidroxi-4-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-il-amino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-3-il]-2-metil-fenil}-amida de ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofén-2-carboxílico,

50 (2-metil-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazín-1-carbonil)-piridín-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-3-il}-fenil)-amida de ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofén-2-carboxílico,

4-terc-butil-N-{3-(5-{5-[1-hidroxi-2-(isopropil-metil-amino)-etil]-piridín-2-ilamino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-3-il)-2-metil-fenil}-benzamida,

55 N-{3-[5-(6-amino-piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-3-il]-2-metilfenil}-4-terc-butil-benzamida,

N-(2-metil-3-(5-(5-(4-metilpiperazín-1-il)pyridine-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofén-2-carboxamida,

60 4-terc-butil-N-(2-metil-3-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazín-1-carbonil)piridín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)benzamida,

N-(3-(5-(4-amino-5-(4-hidroxi-4-metilpiperidín-1-il)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-metilfenil)-4-terc-butilbenzamida,

65 4-terc-butil-N-(2-metil-3-(1-metil-6-oxo-5-(5-(piperidín-1-carbonil)piridín-2-ilamino)-1,6-dihidropiridín-3-

- il)fenil)benzamida,
- 5 4-terc-butil-N-(2-metil-3-(1-metil-6-oxo-5-(5-(2-(pirrolidín-1-ilmetil)morfolín-4-carbonil)piridín-2-ilamino)-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)benzamida,
- N-(2-metil-3-(1-metil-5-(5-(morfolín-4-carbonil)piridín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)-4-(piperidín-1-il)benzamida,
- 10 N-(3-(5-(5-(1-hidroxi-2-(isopropil(metil)amino)etil)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidro benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 6-(5-(3-(4-terc-butilbenzamido)-2-metilfenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridín-3-ilamino)-N,N-dimetilnicotinamida,
- 15 N-(2-metil-3-(1-metil-6-oxo-5-(5-(piperidín-1-carbonil)piridín-2-ilamino)-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- N-(2-metil-3-(1-metil-5-(5-(4-metil-1,4-diazepán-1-carbonil)piridín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 20 4-terc-butil-N-(5-fluoro-2-metil-3-(1-metil-5-(5-(morfolín-4-carbonil)piridín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)benzamida,
- 4-terc-butil-N-(3-(5-(5-(4-hidroxipiperidín-1-carbonil)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-metilfenil)benzamida,
- 25 N-(3-(5-(5-(4-hidroxipiperidín-1-carbonil)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- N-(3-(5-(5-(4-hidroxipiperidín-1-carbonil)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofén-2-carboxamida,
- 30 4-terc-butil-N-(2-metil-3-(1-metil-5-(5-(morfolinometil)piridín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)benzamida,
- 35 N-(2-hidroxietil)-N-metil-6-(1-metil-5-(2-metil-3-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofén-2-carboxamido)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridín-3-ilamino)nicotinamida,
- N-(2-metil-3-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazín-1-carbonil)piridín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofén-2-carboxamida,
- 40 6-(5-(3-(4-terc-butilbenzamido)-2-metilfenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridín-3-ilamino)-N-(2-hidroxietil)-N-metilnicotinamida,
- 45 N-(2-metil-3-(1-metil-5-(5-(morfolín-4-carbonil)piridín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofén-2-carboxamida,
- N-(3-(5-(5-(1,4-oxazepán-4-carbonil)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-metilfenil)-4-terc-butilbenzamida,
- 50 4-terc-butil-N-(2-metil-3-(1-metil-6-oxo-5-(5-((tetrahidro-2H-pirán-4-il-amino)metil)piridín-2-ilamino)-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)benzamida,
- 6-(5-(3-(4-terc-butilbenzamido)-2-metilfenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridín-3-ilamino)-N,N-bis(2-metoxietil)nicotinamida,
- 55 N,N-bis(2-metoxietil)-6-(1-metil-5-(2-metil-3-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofén-2-carboxamido)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridín-3-ilamino)nicotinamida,
- 60 N,N-bis(2-metoxietil)-6-(1-metil-5-(2-metil-3-(5,5,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofén-2-carboxamido)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridín-3-ilamino)nicotinamida,
- 4-terc-butil-N-(2-cloro-5-fluoro-3-(1-metil-5-(5-(morfolín-4-carbonil)piridín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)benzamida,
- 65 4-terc-butil-N-(3-(5-(5-(4-isopropilpiperazín-1-carbonil)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-metilfenil)benzamida,

- N-(3-(5-(5-(4-isopropilpiperazín-1-carbonil)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 5 N-(3-(5-(5-(4-isopropilpiperazín-1-carbonil)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofén-2-carboxamida,
- N-(2-metil-3-(1-metil-5-(5-(morfolinometil)piridín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 10 4-terc-butil-N-(3-(5-(5-(hidroximetil)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-metilfenil)benzamida,
- N-(3-(5-(5-(hidroximetil)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 15 4-terc-butil-N-(3-(5-(5-((isopropil(metil)amino)metil)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-metilfenil)benzamida,
- N-(3-(5-(5-((isopropil(metil)amino)metil)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 20 N-(3-(5-(5-((isopropil(metil)amino)metil)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofén-2-carboxamida,
- 25 4-terc-butil-N-(3-(5-(5-(4-(2-hidroxietyl)piperazín-1-carbonil)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-metilfenil)benzamida,
- N-(3-(5-(5-(4-(2-hidroxietyl)piperazín-1-carbonil)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 30 N-(3-(5-(5-(4-(2-hidroxietyl)piperazín-1-carbonil)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofén-2-carboxamida,
- 35 5-metil-N-(2-metil-3-(1-metil-5-(5-(morfolín-4-carbonil)piridín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- N-(2-cloro-3-(1-metil-5-(5-(morfolín-4-carbonil)piridín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 40 6-(5-(3-(4-terc-butilbenzamido)-2-metilfenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridín-3-ilamino)nicotinamida,
- N-(3-(5-(5-(4-acetilpiperazín-1-carbonil)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-metilfenil)-4-terc-butilbenzamida,
- 45 N-(3-(5-(5-(4-acetilpiperazín-1-carbonil)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-metilfenil)-4,5,5,7-tetrahidrobenzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- N-(3-(5-(5-(4-acetilpiperazín-1-carbonil)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofén-2-carboxamida,
- 50 4-terc-butil-N-(2-metil-3-(1-metil-6-oxo-5-(5-(3-oxopiperazín-1-carbonil)piridín-2-ilamino)-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)benzamida,
- N-(2-metil-3-(1-metil-6-oxo-5-(5-(3-oxopiperazín-1-carbonil)piridín-2-ilamino)-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 55 N-(2-metil-3-(1-metil-6-oxo-5-(5-(3-oxopiperazín-1-carbonil)piridín-2-ilamino)-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofén-2-carboxamida,
- 60 6-(5-(3-(4-terc-butilbenzamido)-2-metilfenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridín-3-ilamino)-N-(2-metoxietyl)-N-metilnicotinamida,
- N-(2-metoxietyl)-N-metil-6-(1-metil-5-(2-metil-3-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofén-2-carboxamido)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridín-3-ilamino)nicotinamida,
- 65 N-(2-metoxietyl)-N-metil-6-(1-metil-5-(2-metil-3-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofén-2-carboxamido)fenil)-2-

- oxo-1,2-dihidropiridín-3-ilamino)nicotinamida,
- 6-(5-(3-(4-terc-butylbenzamido)-2-metilfenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridín-3-ilamino)-N-etil-N-metilnicotinamida,
- 5 N-etil-N-metil-6-(1-metil-5-(2-metil-3-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofén-2-carboxamido)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridín-3-ilamino)nicotinamida,
- N-etil-N-metil-6-(1-metil-5-(2-metil-3-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofén-2-carboxamido)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridín-3-ilamino)nicotinamida,
- 10 N-(5-fluoro-2-metil-3-(1-metil-5-(5-(morfolín-4-carbonil)piridín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofén-2-carboxamida,
- 15 N-(5-fluoro-2-metil-3-(1-metil-5-(5-(morfolín-4-carbonil)piridín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 6-(5-(3-(4-terc-butylbenzamido)-2-metilfenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridín-3-ilamino)-N-etilnicotinamida,
- 20 ácido 6-(5-(3-(4-terc-butylbenzamido)-2-metilfenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridín-3-ilamino)nicotínico,
- ácido 6-(1-metil-5-(2-metil-3-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofén-2-carboxamido)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridín-3-ilamino)nicotínico,
- 25 ácido 6-(1-metil-5-(2-metil-3-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofén-2-carboxamido)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridín-3-ilamino)nicotínico,
- 4-terc-butyl-N-(2-metil-3-(1-metil-6-oxo-5-(5-(4-oxopiperidín-1-carbonil)piridín-2-ilamino)-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)benzamida,
- 30 N-(2-metil-3-(1-metil-6-oxo-5-(5-(4-oxopiperidín-1-carbonil)piridín-2-ilamino)-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- N-(2-metil-3-(1-metil-6-oxo-5-(5-(4-oxopiperidín-1-carbonil)piridín-2-ilamino)-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofén-2-carboxamida,
- 35 4-terc-butyl-N-(3-(5-(5-(4-(metoximetil)piperidín-1-carbonil)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-metilfenil)benzamida,
- N-(3-(5-(5-(4-(metoximetil)piperidín-1-carbonil)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 40 N-(3-(5-(5-(4-(metoximetil)piperidín-1-carbonil)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofén-2-carboxamida,
- 45 4-terc-butyl-N-(3-(5-(5-(4-cianopiperidín-1-carbonil)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-metilfenil)benzamida,
- N-(3-(5-(5-(4-cianopiperidín-1-carbonil)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 50 4-terc-butyl-N-(3-(5-(4-cloro-5-(morfolín-4-carbonil)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-metilfenil)benzamida,
- 4-terc-butyl-N-(2-metil-3-(1-metil-5-(5-(4-morfolinopiperidín-1-il)piridín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)benzamida,
- 55 N-(2-metil-3-(1-metil-5-(5-(4-morfolinopiperidín-1-il)piridín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 60 N-(2-metil-3-(1-metil-5-(5-(4-morfolinopiperidín-1-il)piridín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofén-2-carboxamida,
- 4-terc-butyl-N-(2-metil-3-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazín-1-il)piridín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)benzamida,
- 65 N-(2-metil-3-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazín-1-il)piridín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)-4,5,6,7-

- tetrahidrobenzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 5 N-(2-metil-3-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazín-1-il)piridín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofén-2-carboxamida,
- 4-terc-butil-N-(3-(5-(5-(4-metoxipiperidín-1-il)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-metilfenil)benzamida,
- 10 N-(3-(5-(5-(4-metoxipiperidín-1-il)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 4-terc-butil-N-(3-(5-(5-(4-(dimetilamino)piperidín-1-il)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-metilfenil)benzamida,
- 15 N-(5-fluoro-2-metil-3-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazín-1-carbonil)piridín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- N-(3-(5-(5-(4-cianopiperidín-1-carbonil)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 20 N-etil-6-(5-(5-fluoro-2-metil-3-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofén-2-carboxamido)fenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridín-3-ilamino)-N-metilnicotinamida,
- N-(3-(5-(5-(4-(dimetilamino)piperidín-1-il)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 25 4-terc-butil-N-(2-metil-3-(1-metil-5-(5-(4-(4-metilpiperazín-1-il)piperidín-1-il)piridín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)benzamida,
- 30 4-terc-butil-N-(2-metil-5-(1-metil-5-(5-(morfolín-4-carbonil)pyridín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)benzamida,
- N-(2-metil-3-(1-metil-5-(5-(4-(4-metilpiperazín-1-il)piperidín-1-il)piridín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 35 4-terc-butil-N-(5-fluoro-2-metil-3-(1-metil-5-(5-morfolinopiridín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)benzamida,
- 4-terc-butil-N-(5-fluoro-2-metil-3-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazín-1-il)piridín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)benzamida,
- 40 4-terc-butil-N-(5-fluoro-2-metil-3-(1-metil-5-(5-(4-morfolinopiperidín-1-il)piridín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)benzamida,
- 45 4-terc-butil-N-(5-fluoro-3-(5-(5-(4-hidroxi-4-metilpiperidín-1-il)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-metilfenil)benzamida,
- 4-terc-butil-N-(3-(5-(5-(4-etilpiperazín-1-il)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-metilfenil)benzamida,
- 50 N-(3-(5-(5-(4-etilpiperazín-1-il)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 4-terc-butil-N-(3-(5-(5-(4-isopropilpiperazín-1-il)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-metilfenil)benzamida,
- 55 N-(3-(5-(5-(4-isopropilpiperazín-1-il)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 60 N-(2-metil-3-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazín-1-il)piridín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)benzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 5-terc-butil-N-(2-metil-3-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazín-1-il)piridín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)pirazín-2-carboxamida,
- 65 4-terc-butil-N-(3-(5-(5-(4-(2-hidroxi-etil)piperazín-1-il)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-

- metilfenil)benzamida,
- 5 N-(2-metil-3-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazín-1-il)piridín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)-4-(piperidín-1-il)benzamida,
- N-(3-(5-(5-(4-(2-hidroxietyl)piperazín-1-il)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofén-2-carboxamida,
- 10 4-terc-butyl-N-(2-metil-3-(1-metil-6-oxo-5-(5-(piperazín-1-il)piridín-2-ilamino)-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)-benzamida,
- N-(3-(5-(5-(4-hidroxi-4-metilpiperidín-1-il)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofén-2-carboxamida,
- 15 N-(3-(5-(5-(4-etilpiperazín-1-il)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofén-2-carboxamida,
- N-(3-(5-(5-(4-isopropilpiperazín-1-il)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofén-2-carboxamida,
- 20 4-(etil-metil-amino)-N-(2-metil-3-(1-metil-5-[5-(4-metil-piperazín-1-il)-piridín-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-3-il)-fenil)-benzamida,
- 25 (2,5-difluoro-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazín-1-il)-piridín-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-3-il}-fenil)-amida de ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofén-2-carboxílico ,
- (2,5-difluoro-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazín-1-il)-piridín-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-3-il}-fenil)-amida de ácido 5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofén-2-carboxílico,
- 30 4-(1-metil-ciclopropil)-N-(2-metil-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazín-1-il)-piridín-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-3-il}-fenil)-benzamida,
- (2-metil-3-{5-[5-(4-metil-piperazín-1-il)-piridín-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-3-il}-fenil)-amida de ácido 4,5,6,7-tetrahidro-benzo[b]tiofén-2-carboxílico,
- 35 [2-fluoro-3-(5-[5-[4-(2-metoxi-etyl)-piperazín-1-il]-piridín-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-3-il)-fenil]-amida de ácido 5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofén-2-carboxílico,
- 40 4-(1-etil-ciclopropil)-N-(2-metil-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazín-1-il)-piridín-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-3-il)-fenil)-benzamida,
- N-(3-(5-(5-(4-ciclopropilpiperazín-1-il)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofén-2-carboxamida,
- 45 N-(3-(5-(5-(4-(2-cianoetyl)piperazín-1-il)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofén-2-carboxamida,
- N-(2-fluoro-3-(5-(5-(4-(2-metoxietyl)piperazín-1-il)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofén-2-carboxamida,
- 50 N-(2-fluoro-3-(5-(5-(4-(2-fluoroetyl)piperazín-1-il)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofén-2-carboxamida,,
- N-(2-fluoro-3-(1-metil-5-(5-(4-(2-(metilsulfonil)etyl)piperazín-1-il)piridín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofén-2-carboxamida,
- 55 N-(2-fluoro-3-(1-metil-5-(5-(4-metil-1,4-diazepán-1-il)piridín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofén-2-carboxamida,
- 60 N-(3-(5-(5-(1,4-oxazepán-4-il)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofén-2-carboxamida,
- N-(2-fluoro-3-(1-metil-6-oxo-5-(5-(1,1-dioxo-1,6-thiomorfólín-4-il)-piridín-2-ilamino)-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofén-2-carboxamida,
- 65 N-(3-(5-(5-(4-ciclopropilpiperazín-1-il)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-metilfenil)-5,6,7,8-

tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofén-2-carboxamida,

N-(3-(5-(5-(4-(2-cianoetil)piperazín-1-il)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofén-2-carboxamida,

N-(3-(5-(5-(4-(2-metoxietil)piperazín-1-il)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofén-2-carboxamida,

N-(3-(5-(5-(4-(2-fluoroetil)piperazín-1-il)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofén-2-carboxamida,

N-(2-metil-3-(1-metil-5-(5-(4-(2-(metilsulfonyl)etil)piperazín-1-il)piridín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofén-2-carboxamida,

N-(2-metil-3-(1-metil-5-(5-(4-metil-1,4-diazepán-1-il)piridín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofén-2-carboxamida,

N-(3-(5-(5-(1,4-oxazepán-4-il)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofén-2-carboxamida,

N-(2-metil-3-(1-metil-6-oxo-5-(5-(5-(1,1-dioxo-1 λ ⁶-tiomorfolín-4-il)-piridín-2-ilamino)-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta [b]tiofén-2-carboxamida,

N-(3-(5-(5-(4-ciclopropilpiperazín-1-il)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofén-2-carboxamida,

N-(3-(5-(5-(4-(2-cianoetil)piperazín-1-il)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofén-2-carboxamida,

N-(3-(5-(5-(4-(2-metoxietil)piperazín-1-il)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofén-2-carboxamida,

N-(3-(5-(5-(4-(2-fluoroetil)piperazín-1-il)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofén-2-carboxamida,

N-(2-metil-3-(1-metil-5-(5-(4-(2-(metilsulfonyl)etil)piperazín-1-il)piridín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofén-2-carboxamida,

N-(2-metil-3-(1-metil-5-(5-(4-metil-1,4-diazepán-1-il)piridín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofén-2-carboxamida,

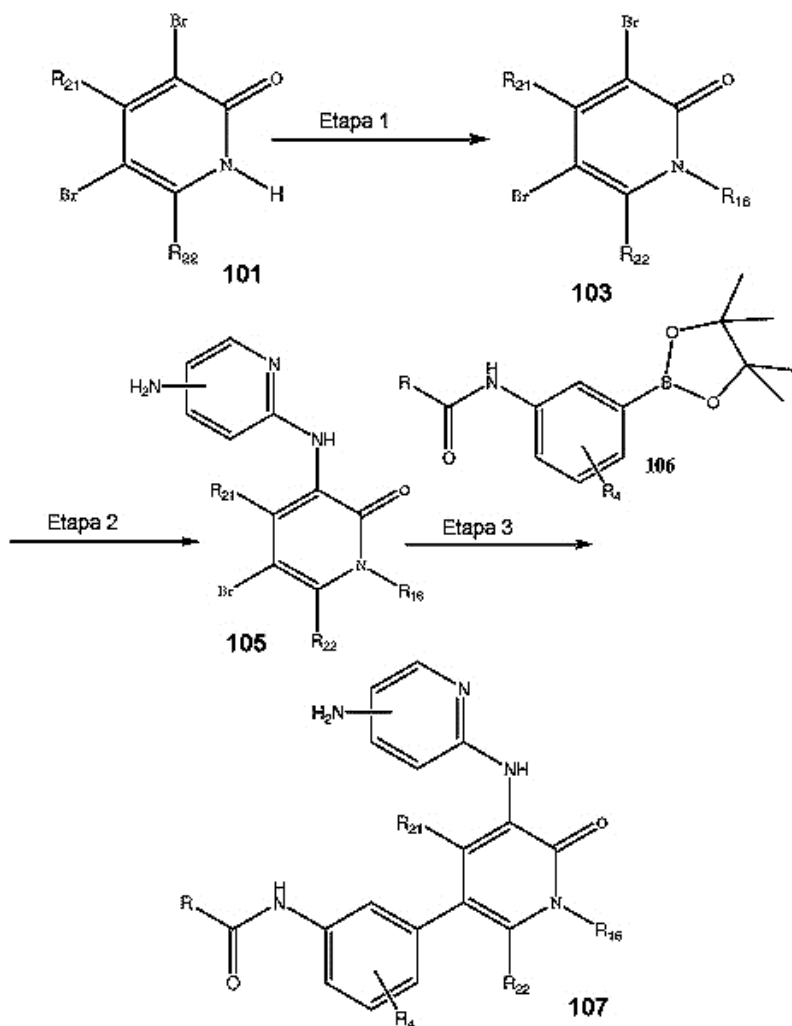
N-(3-(5-(5-(1,4-oxazepán-4-il)piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofén-2-carboxamida y

N-(2-metil-3-(1-metil-6-oxo-5-(5-(5-(1,1-dioxo-1 λ ⁶-tiomorfolín-4-il)-piridín-2-ilamino)-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofén-2-carboxamida.

Las entidades químicas indicadas en la presente memoria son potentes inhibidores de la Btk. Aunque sin limitarse a ninguna teoría en particular, dicha potencia incrementada puede resultar de la combinación de un grupo de cabeza 2-aminopiridina con un núcleo piridona. En otras palabras, las entidades químicas indicadas en la presente memoria son inhibidores de Btk más potentes que compuestos similares que presentan un núcleo pirazinona o un grupo de cabeza diferente. Por ejemplo, un compuesto que presenta un núcleo 6-piridona con un grupo de cabeza fenilamina mostró una IC₅₀ de 273 nM en un ensayo bioquímico de Btk (en presencia de ATP 10 micromolar) (ver el Ejemplo 6), mientras que un compuesto que de otro modo era estructuralmente idéntico excepto por la sustitución del grupo de cabeza fenilamino por 2-aminopiridilo mostró una IC₅₀ de 12 nM en el mismo ensayo. Un compuesto que presentaba un núcleo 5-pirazinona con un grupo de cabeza 2-aminopiridilo mostró una IC₅₀ de 193 nM en un ensayo bioquímico de Btk (en presencia de ATP 10 micromolar) tal como se indica en el Ejemplo 6, mientras que un compuesto que de otra modo era estructuralmente idéntico excepto por la sustitución del núcleo 5-pirazinona por 6-piridona mostró una IC₅₀ de 12 nM en el mismo ensayo.

Los procedimientos para obtener los nuevos compuestos indicados en la presente memoria resultarán evidentes para el experto ordinario en la materia, describiéndose procedimientos adecuados, por ejemplo, en el esquema de reacción y ejemplos, a continuación, y en las referencias citadas en la presente memoria.

Esquema de reacción 1

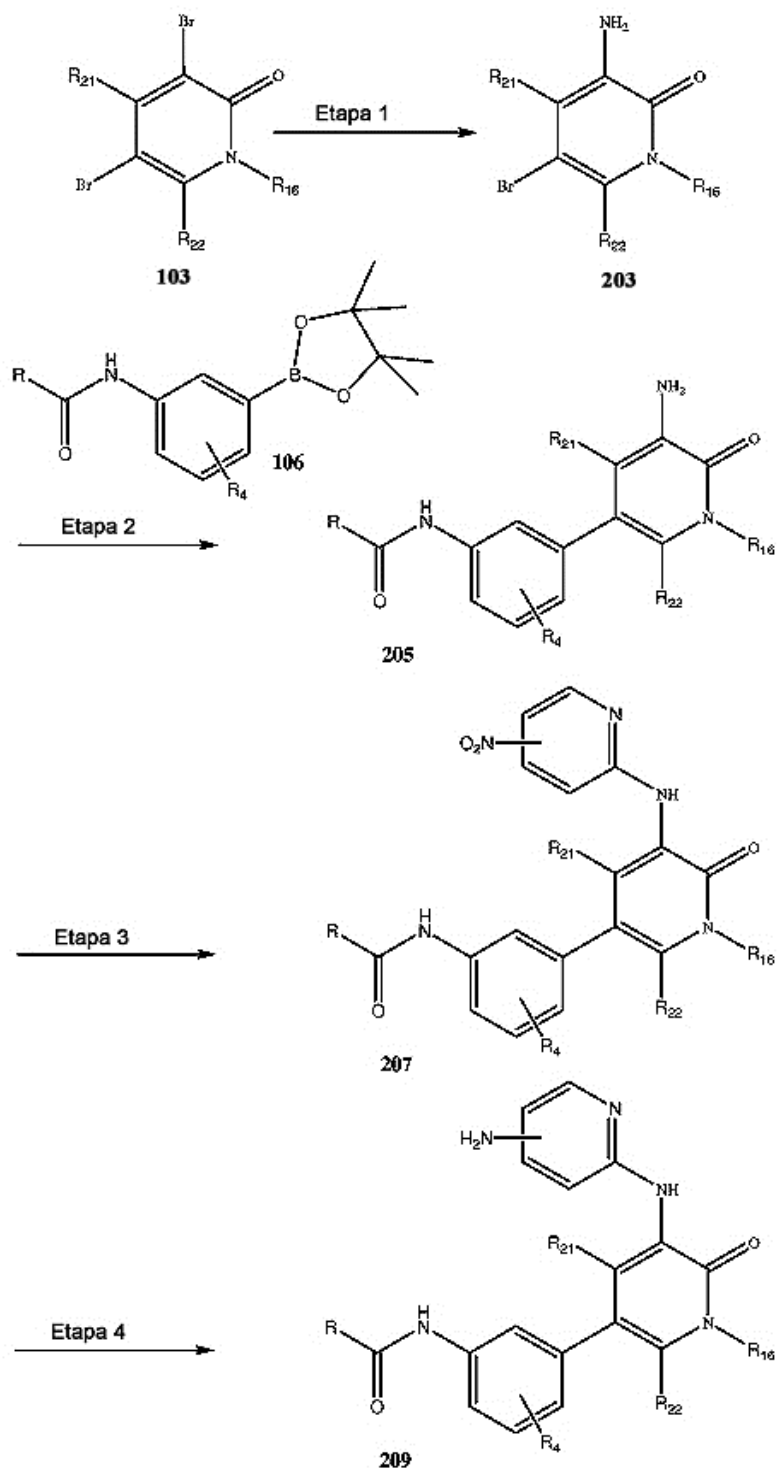


5 En referencia al Esquema de reacción 1, etapa 1, se agitó un compuesto de fórmula 101 en un solvente adecuado, tal como DMF anhidro, y un exceso (tal como por lo menos 2 equivalentes) de carbonato potásico en polvo durante aproximadamente 15 minutos. Se añadió un exceso (tal como aproximadamente 1,1 equivalentes) de un compuesto de fórmula $R_{16}X$, en la que X es un grupo saliente, tal como yodo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Se aisló el producto, un compuesto de fórmula 103, y se purificó opcionalmente.

10 En referencia al Esquema de reacción 1, etapa 2, a una solución de un exceso (tal como aproximadamente 1,2 equivalentes) de diaminopiridina, un compuesto de fórmula 103, 0,05 equivalentes de $Pd_2(dba)_3$, aproximadamente 0,15 equivalentes de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno y un exceso (tal como aproximadamente 1,5 equivalentes) de Cs_2CO_3 en dioxano se calentó a aproximadamente $95^\circ C$ durante aproximadamente 16 h. Se aisló el producto, un compuesto de fórmula 105, y se purificó opcionalmente.

15 En referencia al Esquema de reacción 1, etapa 3, una mezcla de un compuesto de fórmula 105, un exceso (tal como aproximadamente 1,2 equivalentes) de un compuesto de fórmula 106, y aproximadamente 0,05 equivalentes de $Pd(PPh_3)_4$ en un solvente adecuado, tal como DMF, se calentaron a aproximadamente $85^\circ C$ durante aproximadamente 16 h. Se aisló el producto, un compuesto de fórmula 107, y se purificó opcionalmente.

Esquema de reacción 2



- En referencia al Esquema de reacción 2, etapa 1, una mezcla de un exceso (tal como aproximadamente 1,2 equivalentes) de benzofenona-imina, un compuesto de fórmula 103, aproximadamente 0,6 equivalentes de $Pd(OAc)_2$, 0,07 equivalentes de 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (*rac*-BINAP) y un exceso (tal como aproximadamente 1,4 equivalentes) de Cs_2CO_3 en un solvente adecuado, tal como dioxano, se calentó a aproximadamente $95^\circ C$ durante aproximadamente 16 h. Se aisló el producto, un compuesto de fórmula 203, y se purificó opcionalmente.
- 10 En referencia al Esquema de reacción 2, etapa 2, una mezcla de un compuesto de fórmula 203, un exceso (tal como aproximadamente 1,4 equivalentes) de un compuesto de fórmula 106 y 0,05 equivalentes de $Pd(PPh_3)_4$ en un solvente adecuado, tal como DME con una base acuosa, tal como Na_2CO_3 1 N, se calentó a aproximadamente

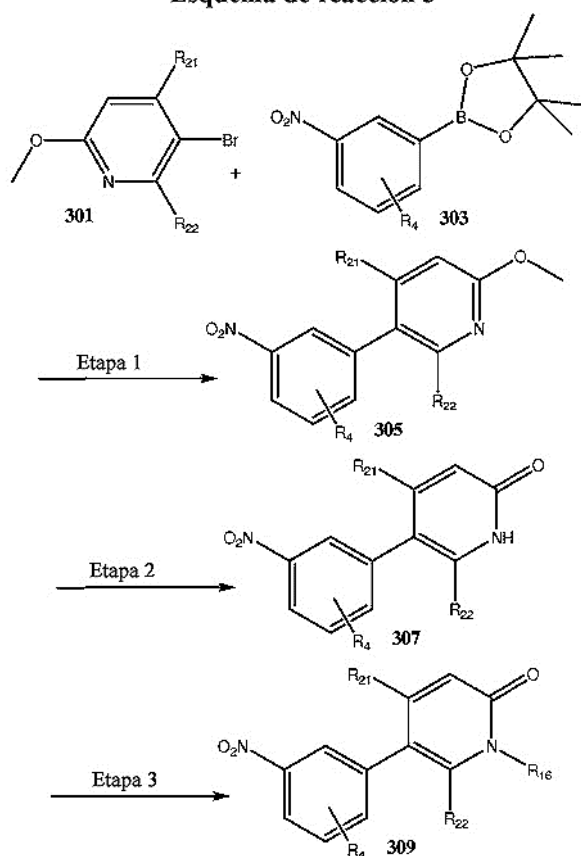
95°C durante aproximadamente 16 h. Se aisló el producto, un compuesto de fórmula 205, y se purificó opcionalmente.

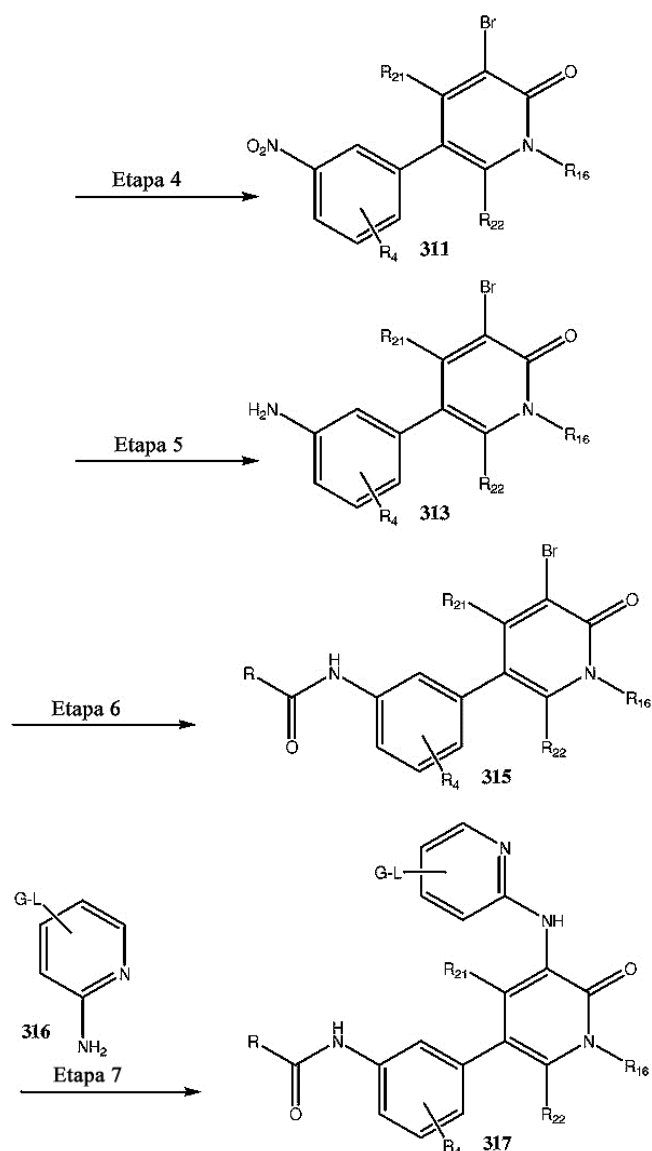
5 En referencia al Esquema de reacción 2, etapa 3, una mezcla de un compuesto de fórmula 205, un exceso (tal como aproximadamente 1,09 equivalentes) de 2-cloronitropiridina, aproximadamente 0,09 equivalentes de Pd₂(dba)₃, aproximadamente 0,1 equivalentes de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno y un exceso (tal como aproximadamente 2 equivalentes) de Cs₂CO₃ en un solvente adecuado, tal como dioxano, se calentó a aproximadamente 95°C durante aproximadamente 16 h. Se aisló el producto, un compuesto de fórmula 207, y se purificó opcionalmente.

10 En referencia al Esquema de reacción 2, etapa 4, un compuesto de fórmula 207, Pd/C al 10% y ciclohexeno en un solvente adecuado, tal como EtOAc:MeOH, se sometió a microondas utilizando 300 W de potencia a aproximadamente 135°C durante aproximadamente 10 minutos. Se aisló el producto, un compuesto de fórmula 209, y se purificó opcionalmente.

15

Esquema de reacción 3





5 En referencia al Esquema de reacción 3, etapa 1, a un compuesto de fórmula 301, un exceso (tal como aproximadamente 1,2 equivalentes) de un compuesto de fórmula 303 y una base acuosa, tal como carbonato sódico 2 M, en un solvente adecuado tal como 1,4-dioxano, se añadió aproximadamente 0,1 equivalentes de tetrakis(trifenilfosfina)paladio y la mezcla de reacción se agitó bajo reflujo durante aproximadamente 18 h. Se aisló el producto, un compuesto de fórmula 305, y se purificó opcionalmente.

10 En referencia al Esquema de reacción 3, etapa 2, se introdujo un compuesto de fórmula 305 y un exceso (tal como aproximadamente 4 equivalentes) de hidrocloreto de piridina durante aproximadamente 5 minutos en un baño de aceite precalentado a aproximadamente 165°C. Se aisló el producto, un compuesto de fórmula 307, y se purificó opcionalmente.

15 En referencia al Esquema de reacción 3, etapa 2, un compuesto de fórmula 307, un exceso (tal como aproximadamente 1,1 equivalentes) de un compuesto de fórmula R16X en la que X es un grupo saliente, tal como yoduro, y una base, tal como carbonato potasio, en un solvente adecuado, tal como DMF, se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 h. Se aisló el producto, un compuesto de fórmula 309, y se purificó opcionalmente.

20 En referencia al Esquema de reacción 3, etapa 4, a una solución de un compuesto de fórmula 309 y ácido acético glacial se añadió un exceso (tal como aproximadamente 1,5 equivalentes) de bromo. La reacción se agitó durante aproximadamente 18 h a temperatura ambiente. Se aisló el producto, un compuesto de fórmula 311, y se purificó opcionalmente.

25 En referencia al Esquema de reacción 3, etapa 5, una mezcla de un compuesto de fórmula 311, hierro en polvo y

ácido clorhídrico acuoso, tal como ácido clorhídrico 2 N, se agitó bajo reflujo durante aproximadamente 4 h. Se aisló el producto, un compuesto de fórmula 313, y se purificó opcionalmente.

5 En referencia al Esquema de reacción 3, etapa 6, se agitó un compuesto de fórmula 313, una base tal como trietilamina y un exceso (tal como aproximadamente 1,1 equivalentes) de un compuesto de fórmula RCOCl a temperatura ambiente durante aproximadamente 18 h. Se aisló el producto, un compuesto de fórmula 315, y se purificó opcionalmente.

10 En referencia al Esquema de reacción 3, etapa 7, un compuesto de fórmula 315, un compuesto de fórmula 316, aproximadamente 0,09 equivalentes de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 0,14 equivalentes de 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno y un exceso (tal como aproximadamente 1,9 equivalentes) de Cs_2CO_3 en un solvente adecuado, tal como dioxano, se calentó a aproximadamente 95°C durante aproximadamente 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió en H_2O (10 ml). Se aisló el producto, un compuesto de fórmula 317, y se purificó opcionalmente.

15 En algunas formas de realización, las entidades químicas indicadas en la presente memoria se administran en forma de una composición o formulación farmacéutica. De acuerdo con lo expuesto anteriormente, la invención proporciona formulaciones farmacéuticas que comprenden por lo menos una entidad química seleccionada de entre compuestos de fórmula 1 y sales, solvatos, quelatos y complejos no covalentes farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos, conjuntamente con por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable seleccionado de entre portadores, adyuvantes y excipientes.

20 Los vehículos farmacéuticamente aceptables deben ser de una pureza suficientemente elevada y toxicidad suficientemente reducida para que resulten adecuados para la administración en el animal que debe tratarse. El vehículo puede ser inerte o puede presentar beneficios farmacéuticos. La cantidad de vehículo utilizada conjuntamente con la entidad química resulta suficiente para proporcionar una cantidad práctica de material para la administración por cada dosis unitaria de la entidad química.

25 Son portadores farmacéuticamente aceptables ejemplificativos o componentes de los mismos, azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y derivados de la misma, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y metilcelulosa; tragacanto en polvo; malta, gelatina, talco; lubricantes sólidos, tales como ácido esteárico y estearato de magnesio; sulfato de calcio, aceites sintéticos; aceites vegetales, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva y aceite de maíz; polioles, tales como propilenglicol, glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ácido algínico; 30 soluciones de tampón fosfato; emulsionantes, tales como los TWEENS; agentes humectantes, tales como laurilsulfato sódico; agentes colorantes, agentes saborizantes, agentes de tableteo, estabilizadores, antioxidantes, conservantes, agua sin pirógenos, solución salina isotónica y soluciones de tampón fosfato.

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

40 Se mezclan concentraciones eficaces de por lo menos una entidad química seleccionada de entre compuestos de fórmula 1 y sales, solvatos, quelatos y complejos no covalentes farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos, con un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado. En los casos en que la entidad química muestra 45 una solubilidad insuficiente, pueden utilizarse métodos para solubilizar los compuestos. Dichos métodos son conocidos por el experto en la materia y entre ellos se incluyen de manera no limitativa la utilización de cosolventes, tales como dimetilsulfóxido (DMSO), la utilización de surfactantes, tales como TWEEN, o la disolución en bicarbonato sódico acuoso.

50 Con la mezcla o adición de la entidad química indicada en la presente memoria, la mezcla resultante puede ser una solución, suspensión, emulsión o similar. La forma de la mezcla resultante depende de varios factores, entre ellos el modo pretendido de administración y la solubilidad de la entidad química en el vehículo seleccionado. La concentración eficaz suficiente para mejorar los síntomas de la enfermedad tratada puede determinarse empíricamente.

55 Las entidades químicas indicadas en la presente memoria pueden administrarse por vía oral, tópica, parenteral, intravenosa, mediante inyección intramuscular, mediante inhalación o pulverización, por vía sublingual, transdérmica, mediante la administración bucal, rectal, en forma de una solución oftálmica, o por otros medios, en formulaciones de dosis unitaria.

60 Entre las formulaciones de dosis adecuadas para la utilización oral se incluyen, por ejemplo, comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a la utilización oral pueden prepararse según cualquier método conocido de la técnica para la preparación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden 65 contener uno o más agentes, tales como agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y de sabor agradable. En

- 5 algunas formas de realización, las formulaciones orales contienen entre 0,1% y 99% de por lo menos una entidad química indicada en la presente memoria. En algunas formas de realización, las formulaciones oral contienen por lo menos 5% (% en peso) de por lo menos una entidad química indicada en la presente memoria. Algunas formas de realización contienen entre 25% y 50%, o entre 5% y 75% de por lo menos una entidad química indicada en la presente memoria.
- 10 Entre las composiciones administradas por vía oral se incluyen además soluciones líquidas, emulsiones, suspensiones, polvos, gránulos, elixires, tinturas, jarabes y similares. Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de dichas composiciones son bien conocidos de la técnica. Las formulaciones orales pueden contener conservantes, agentes saborizantes, agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina, agentes enmascaradores del sabor y agentes colorantes.
- 15 Entre los componentes típicos de portadores para jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones se incluyen etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, sacarosa líquida, sorbitol y agua. Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones pueden contener además un demulcente.
- 20 Las entidades químicas indicadas en la presente memoria pueden incorporarse en preparaciones líquidas orales, tales como suspensiones acuosas o aceitosas, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, por ejemplo. Además, las formulaciones que contienen dichas entidades químicas pueden presentarse en forma de un producto seco para la reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de la utilización. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes de suspensión (por ejemplo jarabe de sorbitol, metilcelulosa, glucosa/azúcar, jarabe, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio y grasas comestibles hidrogenadas), agentes emulsionantes (por ejemplo lecitina, monooleato de sorbitán o acacia),
- 25 vehículos no acuosos, entre los que pueden incluirse agentes comestibles (por ejemplo aceite de almendra, aceite de coco fraccionado, ésteres de sililo, propilenglicol y alcohol etílico) y conservantes (por ejemplo p-hidroxibenzoato de metilo o propilo y ácido sórbico).
- 30 Para una suspensión, entre los agentes de suspensión típicos se incluyen metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, AVICEL RC-591, tragacanto y alginato sódico; entre los agentes humectantes típicos se incluyen lecitina y polisorbato-80, y entre los conservantes típicos se incluyen metilparabeno y benzoato sódico.
- 35 Las suspensiones acuosas contienen el material o los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la preparación de suspensiones acuosas. Entre dichos excipientes se incluyen agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes dispersantes o humectantes; fosfátidos de origen natural, por ejemplo lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo y ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno y ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, tal como sucedáneo polioxietilén-sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno y ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo el sucedáneo polietilén-sorbitán. Las suspensiones acuosas pueden contener además uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo.
- 45 Pueden formularse suspensiones aceitosas mediante la suspensión de los principios activos en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral, tal como parafina líquida. Las suspensiones aceitosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes tales como los indicados anteriormente y agentes saborizantes para proporcionar preparaciones orales comestibles. Estas composiciones
- 50 pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico.
- 55 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden encontrarse en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo parafina líquida o mezclas de los mismos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas naturales, por ejemplo la goma acacia o la goma tragacanto, fosfátidos naturales, por ejemplo la soja, la lecitina y los ésteres o ésteres parciales derivado de ácidos grasos y hexitol, anhídridos, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de polioxietilén-sorbitán.
- 60 Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo mezclado con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados se han ejemplificado con los ya indicados anteriormente.
- 65 Los comprimidos típicamente comprenden adyuvantes farmacéuticamente aceptables convencionales como diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, manitol, lactosa y celulosa; ligantes, tales como

almidón, gelatina y sacarosa; desintegrantes, tales como almidón, ácido algínico y croscarmelosa; lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Pueden utilizarse deslizantes, tales como dióxido de silicio, para mejorar las características de flujo de la mezcla de polvos. Pueden añadirse agentes colorantes, tales como los pigmentos FD&C, para mejorar la apariencia. Los edulcorantes y agentes saborizantes, tales como el aspartamo, la sacarina, el mentol, la hierbabuena y los saborizantes de fruta, pueden ser adyuvantes útiles para los comprimidos masticables. Las cápsulas (incluyendo las formulaciones de liberación retardada y de liberación sostenida) típicamente comprenden uno o más diluyentes sólidos dados a conocer anteriormente. La selección de componentes portadores con frecuencia depende de consideraciones secundarias, tales como el sabor, el coste y la estabilidad de almacenamiento.

Dichas composiciones también pueden recubrirse mediante métodos convencionales, típicamente con recubrimientos dependientes del pH o del tiempo, de manera que la entidad química es liberada en el tracto gastrointestinal en un sitio próximo a la aplicación tópica deseada, o en diversos tiempos para extender la acción deseada. Entre dichas formas de administración típicamente se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, una o más de entre ftalato de acetato de celulosa, ftalato de polivinilacetato, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, recubrimientos de Eudragit, ceras y shellac.

Las formulaciones para la utilización oral también pueden presentarse en forma de cápsulas de gelatina dura, en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo carbonato cálcico, fosfato de calcio o caolín, o en forma de cápsulas de gelatina blanda, en las que el principio activo se mezcla con agua o en un medio aceite, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las composiciones farmacéuticas pueden encontrarse en forma de una suspensión acuosa u oleaginosas inyectables estériles. Dicha 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 vehículo parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos aceptables que pueden utilizarse se encuentra agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, convencionalmente se utilizan aceites fijos estériles como solvente o medio de suspensión. Con este fin, puede utilizarse cualquier aceite fijo suave, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, pueden resultar útiles en la preparación de inyectables ácidos grasos tales como el ácido oleico.

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

Las entidades químicas indicadas en la presente memoria también pueden administrarse en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mediante la mezcla del fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto, liberando el fármaco. Entre dichos materiales se incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles.

Las entidades químicas indicadas en la presente memoria pueden formularse para la aplicación local o tópica, tal como para la aplicación tópica en la piel y membranas mucosas, tal como en el ojo, en forma de geles, cremas y lociones y para la aplicación en el ojo. Las composiciones tópicas pueden encontrarse en cualquier forma, incluyendo, por ejemplo soluciones, cremas, pomadas, geles, lociones, leches, limpiadores, hidratantes, espráis, parches cutáneos y similares.

Dichas soluciones pueden formularse en forma de soluciones isotónicas al 0,01%-10%, pH 5 a 7, con sales apropiadas. Las entidades químicas indicadas en la presente memoria también pueden formularse para la administración transdérmica en forma de un parche transdérmico.

Las composiciones tópicas que comprenden por lo menos una entidad química indicada en la presente memoria pueden mezclarse con una diversidad de materiales portadores bien conocidos en la técnica, tales como por ejemplo, agua, alcoholes, gel de aloe vera, alantoína, glicerina, aceites de vitamina A y E, aceite mineral, propilenglicol, miristil-propionato de PPG-2 y similares.

Entre otros materiales adecuados para la utilización en portadores tópicos se incluyen, por ejemplo, emolientes, solventes, humectantes, espesantes y polvos. Son ejemplos de cada uno de dichos tipos de materiales, que pueden utilizarse individualmente o como mezclas de uno o más materiales, los indicados a continuación.

Entre los emolientes representativos se incluyen alcohol estearílico, monorricinoleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, propano-1,2-diol, butano-1,3-diol, aceite de visón, alcohol cetílico, isoestearato de isopropilo, ácido esteárico, palmitato de isobutilo, estearato de isocetilo, alcohol oleílico, laurato de isopropilo, laurato de hexilo, oleato de decilo, octadecán-2-ol, alcohol isocetílico, palmitato de cetilo, dimetilpolisiloxano, sebacato de di-n-butilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, estearato de isopropilo, estearato de butilo, polietilenglicol, metilenglicol, lanolina, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de araquís, aceite de ricino, alcohol lanolina acetilada, petróleo, aceite mineral, miristato de butilo, ácido isoesteárico, ácido palmítico, linoleato de isopropilo, lactato de laurilo, lactato de miristilo, oleato de decilo y miristato de miristato; propelentes, tales como propano, butano, isobutano, éter dimetílico, dióxido de carbono y óxido nitroso; solventes, tales como alcohol etílico, cloruro de metileno, isopropanol, aceite de ricino, monoetil-éster de etilenglicol, monobutil-éter de dietilenglicol, monoetil-éter de dietilenglicol, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, tetrahidrofurano; humectantes, tales como glicerina, sorbitol, 2-pirrolidón-5-carboxilato de sodio, colágeno soluble, ftalato de dibutilo y gelatina; y polvos, tales como yeso, talco, greda, caolín, almidón, gomas, dióxido de silicio coloidal, poliacrilato sódico, esmectitas de tetra-alkil-amonio, esmectitas de trialquil-aril-amonio, silicato de magnesio-aluminio modificado químicamente, arcilla montmorillonita modificada orgánicamente, aluminosilicato hidratado, sílice ahumado, polímero de carboxivinilo, carboximetilcelulosa sódica y monoestearato de etilenglicol.

Las entidades químicas indicadas en la presente memoria también pueden administrarse tópicamente en forma de sistemas de administración liposómicos, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina y fosfatidilcolinas.

Entre otras composiciones útiles para conseguir la administración sistémica de la entidad química se incluyen las formas de administración sublinguales, bucales y nasales. Dichas composiciones típicamente comprenden una o más sustancias de relleno solubles, tales como sacarosa, sorbitol y manitol, y ligantes, tales como acacia, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. También pueden incluirse deslizantes, lubricantes, edulcorantes, colorantes, antioxidantes y agentes saborizantes dados a conocer anteriormente.

Las composiciones para inhalación típicamente pueden proporcionarse en forma de una solución, suspensión o emulsión que puede administrarse en forma de unos polvos secos o en forma de un aerosol utilizando un propelente convencional (por ejemplo diclorodifluorometano o triclorofluorometano).

Las composiciones de la presente invención también pueden comprender opcionalmente un intensificador de la actividad. El intensificador de la actividad puede seleccionarse de entre una amplia diversidad de moléculas que funcionan de diferentes maneras potenciando, o siendo independientes de los efectos terapéuticos de las entidades químicas indicadas en la presente memoria. Entre las clases particulares de intensificadores de la actividad se incluyen intensificadores de la penetración en la piel e intensificadores de la absorción.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener además agentes activos adicionales que pueden seleccionarse de entre una amplia diversidad de moléculas, las cuales pueden funcionar de diferentes maneras en la potenciación de los efectos terapéuticos de por lo menos una entidad química indicada en la presente memoria. Estos otros agentes activos opcionales, en caso de hallarse presentes, se utilizan típicamente en las composiciones de la invención en un nivel comprendido entre 0,01% y 15%. Algunas formas de realización contienen entre 0,1% y 10% en peso de la composición. Otras formas de realización contienen entre 0,5% y 5% en peso de la composición.

La invención incluye formulaciones farmacéuticas envasadas. Entre dichas formulaciones envasadas se incluyen una composición farmacéutica que comprende por lo menos una entidad química seleccionada de entre compuestos de fórmula 1 y sales, solvatos, quelatos y complejos no covalentes farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos, e instrucciones para utilizar la composición para el tratamiento de un mamífero (típicamente un paciente humano). En algunas formas de realización, las instrucciones están destinadas a utilizar la composición farmacéutica para el tratamiento de un paciente que sufre una enfermedad que responde a la inhibición de la actividad de Btk y/o a la inhibición de la actividad de los linfocitos B y/o de las células mieloides. La invención puede incluir proporcionar información de prescripción; por ejemplo para un paciente o profesional de la salud, o en forma de una etiqueta en una formulación farmacéutica envasada. La información de prescripción puede incluir, por ejemplo, la eficacia, la dosificación y administración, las contraindicaciones e información de reacciones adversas relacionadas con la formulación farmacéutica.

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

De acuerdo con lo anterior, la invención incluye por lo menos una de las entidades químicas para la utilización en un método de tratamiento de un paciente, por ejemplo un mamífero, tal como un ser humano, que presenta una enfermedad que responde a la inhibición de la actividad de la Btk, que comprende administrar en el paciente que presenta dicha enfermedad, una cantidad eficaz de por lo menos una entidad química seleccionada de entre compuestos de fórmula 1 y sales, solvatos, quelatos y complejos no covalentes farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos.

5 En la medida en que la Btk participa en la enfermedad, el alivio de la enfermedad, síntomas de la enfermedad, y tratamiento preventivo y profiláctico se encuentra comprendido dentro del alcance de la presente invención. En algunas formas de realización, las entidades químicas indicadas en la presente memoria también pueden inhibir otras cinasas, de manera que el alivio de la enfermedad, síntomas de enfermedad, y tratamiento preventivo y profiláctico de afecciones asociadas a dichas cinasas también se encuentra comprendido dentro del alcance de la presente invención.

10 La entidad o entidades químicas de la invención para la utilización en los métodos de tratamiento también incluyen la inhibición de la actividad de la Btk y/o la inhibición de la actividad de los linfocitos B y/o de las células mieloides, mediante la inhibición de la unión o la hidrólisis del ATP por la Btk o por algún otro mecanismo *in vivo* en un paciente que sufre una enfermedad que responde a la inhibición de la actividad de la Btk, mediante la administración de una concentración eficaz de por lo menos una entidad química seleccionada de entre compuestos de fórmula 1 y sales, solvatos, quelatos y complejos no covalentes farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos. Un ejemplo
15 de una concentración eficaz sería aquella concentración suficiente para inhibir la actividad de la Btk *in vitro*. Una concentración eficaz puede determinarse experimentalmente, por ejemplo sometiendo a ensayo la concentración sanguínea *in vitro* de la entidad química o teóricamente mediante el cálculo de la biodisponibilidad *in vitro*.

20 En algunas formas de realización, la condición que responde a la inhibición de la actividad de Btk y/o de la actividad de los linfocitos B y/o de las células mieloides es el cáncer, un trastorno óseo, un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmunitaria y/o inflamatoria, y/o una reacción inflamatoria aguda.

25 La invención incluye la utilización de por lo menos una de las entidades químicas de la invención en un método de tratamiento de un paciente que presenta cáncer, un trastorno óseo, un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmunitaria y/o inflamatoria, y/o una reacción inflamatoria aguda, mediante la administración de una cantidad eficaz de por lo menos una entidad química seleccionada de entre compuestos de fórmula 1 y sales, solvatos, quelatos y complejos no covalentes farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos.

30 En algunas formas de realización, entre las afecciones y enfermedades que pueden resultar afectadas por la utilización de entidades químicas indicadas en la presente memoria en los métodos de tratamiento se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, trastornos alérgicos, incluyendo, aunque sin limitación, el eccema, la rinitis alérgica o la coriza, fiebre del heno, asma bronquial, urticaria y alergias alimentarias, y otras afecciones atópicas; enfermedades autoinmunitarias y/o inflamatorias, incluyendo, aunque sin limitarse a ellas, soriasis, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable, enfermedad de Sjögren, rechazo del injerto de tejido y rechazo hiperagudo de órganos trasplantados, asma, lupus sistémico eritematoso (y glomerulonefritis asociada), dermatomiositis, esclerosis múltiple,
35 escleroderma, vasculitis (asociada a AANC y otras vasculitis), estados hemolíticos y trombocitopénicos autoinmunitarios, síndrome de Goodpasture (y glomerulonefritis y hemorragias pulmonares asociadas), aterosclerosis, artritis reumatoide, osteoartritis, púrpura trombocitopénica idiopática crónica (PTI), enfermedad de Addison, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, diabetes *mellitus* (de tipo 1), choque séptico,
40 miastenia grave, colitis ulcerosa, anemia aplásica, enfermedad celíaca, granulomatosis de Wegener y otras enfermedades en las que las células y los anticuerpos aparecen y están dirigidos contra los propios tejidos del individuo; reacciones inflamatorias agudas, incluyendo, aunque sin limitación, quemaduras cutáneas, enfermedad pélvica inflamatoria, enfermedad intestinal inflamatoria, uretritis, uveítis, sinusitis, neumonitis, meningitis, miocarditis, nefritis, osteomielitis, miositis, hepatitis, gastritis, enteritis, dermatitis, gingivitis, apendicitis, pancreatitis y colicistitis y cáncer, incluyendo, aunque sin limitación, neoplasias hematológicas malignas, tales como el linfoma de linfocitos B y leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica y leucemia linfocítica crónica y aguda, leucemia de las células pilosas, enfermedad de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, mieloma múltiple y otras enfermedades que se caracterizan por cáncer de la sangre o del sistema linfático, trastornos óseos,
45 incluyendo, aunque sin limitación, la osteoporosis.

50 La Btk es un inhibidor conocido de la apoptosis de los linfocitos B de linfoma. La apoptosis defectiva contribuye a la patogénesis y resistencia a fármacos de las leucemias y linfomas humanos. De esta manera, se proporciona además la utilización de por lo menos una de las entidades químicas de la invención en un método de estimulación o inducción de la apoptosis de células que expresan Btk, que comprende poner en contacto la célula con por lo menos
55 una entidad química seleccionada de entre las sales, solvatos, quelatos o complejos no covalentes farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula 1, y mezclas de los mismos.

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

65 De esta manera, en una forma de realización, la invención proporciona por lo menos una de las entidades químicas

para la utilización en un método de tratamiento de cáncer, un trastorno óseo, un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmunitaria y/o inflamatoria, y/o una reacción inflamatoria aguda, que comprende administrar en un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de por lo menos una entidad química seleccionada de entre compuestos de fórmula 1 y sales, solvatos, quelatos y complejos no covalentes farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos, conjuntamente con un segundo agente activo, que pueden resultar útiles para tratar un cáncer, un trastorno óseo, un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmunitaria y/o inflamatoria, y/o una reacción inflamatoria aguda. Por ejemplo, el segundo agente puede ser un agente antiinflamatorio. La utilización de por lo menos una de las entidades química en un método de tratamiento con el segundo agente activo puede ser anterior, concomitante o posterior al tratamiento con por lo menos una entidad química seleccionada de entre compuestos de fórmula 1 y sales, solvatos, quelatos y complejos no covalentes farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos. En determinadas formas de realización, por lo menos una entidad química seleccionada de entre compuestos de fórmula 1 y sales, solvatos, quelatos y complejos no covalentes farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos, se combina con otro agente activo en una forma de administración unitaria. Entre los terapéuticos antitumorales adecuados que pueden utilizarse en combinación con por lo menos una entidad química indicada en la presente memoria se incluyen de manera no limitativa agentes quimioterápicos, por ejemplo mitomicina C, carboplatino, taxol, cisplatino, paclitaxel, etopósido, doxorubicina o una combinación que comprende por lo menos uno de los agentes quimioterápicos anteriormente indicados. También pueden utilizarse agentes antitumorales radioterápicos, solos o en combinación con agentes quimioterápicos.

Las entidades químicas indicadas en la presente memoria pueden resultar útiles como agentes quimiosensibilizadores y, de esta manera, pueden resultar útiles en combinación con otros fármacos quimioterápicos, en particular fármacos que inducen apoptosis.

En la presente memoria también se proporciona por lo menos una de las entidades químicas para la utilización en un método para incrementar la sensibilidad de las células cancerosas a la quimioterapia, que comprende administrar en un paciente sometido a quimioterapia un agente quimioterápico conjuntamente con por lo menos una entidad química seleccionada de entre compuestos de fórmula 1 y sales, solvatos, quelatos y complejos no covalentes farmacéuticamente aceptables, y mezclas de los mismos, en una cantidad suficiente para incrementar la sensibilidad de las células cancerosas al agente quimioterápico.

Entre los ejemplos de otros fármacos quimioterápicos que pueden utilizarse en combinación con entidades químicas indicadas en la presente memoria se incluyen inhibidores de la topoisomerasa I (camptotecina o topotecán), inhibidores de la topoisomerasa II (por ejemplo daunomicina y etopósido), agentes alquilantes (por ejemplo ciclofosfamida, melfalán y BCNU), agentes dirigidos a la tubulina (por ejemplo taxol y vinblastina) y agentes biológicos (por ejemplo anticuerpos tales como anticuerpo anti-CD20 (por ejemplo Rituxan®), IDEC 8, inmunotoxinas y citocinas), inhibidores de tirosina cinasa (por ejemplo Gleevec®) y similares.

En la presente memoria se incluye por lo menos una de las entidades químicas de la invención para la utilización en métodos de tratamiento en los que por lo menos una entidad química seleccionada de entre compuestos de fórmula 1 y sales, solvatos, quelatos y complejos no covalentes farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos, se administra en combinación con un agente antiinflamatorio. Entre los agentes antiinflamatorios se incluyen de manera no limitativa los NSAID, inhibidores del enzima ciclooxigenasa específico de COX-2 y no específico, compuestos de oro, corticoesteroides, metotrexato, antagonistas de receptores del factor de necrosis tumoral (FNT), inmunosupresores y metotrexato.

Entre los ejemplos de NSAID se incluyen de manera no limitativa ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno y naproxeno sódico, diclofenac, combinaciones de diclofenac sódico y misoprostol, sulindac, oxaprozín, diflunisal, piroxicam, indometacina, etodolac, fenoprofeno calcio, quetoprofeno, nabumetona sódica, sulfasalazina, tometina sódica e hidroxiclороquina. Entre los ejemplos de NSAID se incluyen además inhibidores específicos de COX-2 (es decir, un compuesto que inhibe COX-2 con una IC₅₀ que es por lo menos 50 veces inferior a la IC₅₀ para COX-1), tales como celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib, etoricoxib y/o rofecoxib.

En una forma de realización adicional, el agente antiinflamatorio es un salicilato. Entre los salicilatos se incluyen de manera no limitativa ácido acetilsalicílico o aspirina, salicilato sódico y colina y salicilatos de magnesio.

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

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

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

Otras formas de realización de la invención se refieren a combinaciones en las que por lo menos un compuesto antiinflamatorio es un anticuerpo monoclonal anti-C5 (tal como eculizumab o pexelizumab), un antagonista de FNT, tal como entanercept, infliximab y adalimumab (Humira®) que son anticuerpos monoclonales anti-FNT-alfa.

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

10 Los niveles de dosis del orden de, por ejemplo 0,1 mg a 140 mg por kilogramo de peso corporal al día pueden resultar útiles en los métodos de tratamiento de las afecciones anteriormente indicadas (0,5 mg a 7 g por paciente y día). La cantidad de principio activo que puede combinarse con el vehículo para producir una forma de administración unitaria variará según el huésped tratado y el modo de administración particular. Las formas de administración unitaria generalmente contienen entre 1 y 500 mg de un principio activo.

15 La frecuencia de la administración también puede variar según el compuesto utilizado y la enfermedad particular tratada. En algunas formas de realización, por ejemplo, para el tratamiento de un trastorno alérgico y/o enfermedad autoinmunitaria y/o inflamatoria, se utiliza un régimen de administración de 4 veces al día o menos. En algunas formas de realización, se utiliza un régimen de administración de 1 o 2 veces al día. Sin embargo, debe apreciarse que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico utilizado, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración y la tasa de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular en el paciente sometido a terapia.

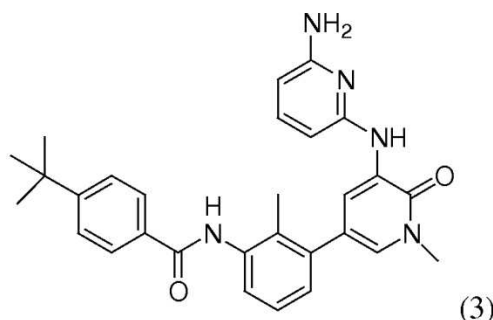
20 Puede utilizarse una forma marcada de un compuesto de la invención como diagnóstico para identificar y/o obtener compuestos que presentan la función de modulación de una actividad de una cinasa tal como se indica en la presente memoria. Los compuestos de la invención pueden utilizarse adicionalmente para bioensayos de validación, optimización y estandarización.

25 El término "marcado" en la presente memoria se refiere a que el compuesto se marca directa o indirectamente con un marcado que proporciona una señal detectable, por ejemplo un isótopo radioactivo, una etiqueta fluorescente, un enzima, anticuerpos, particulares tales como partículas magnéticas, una etiqueta quimioluminiscente o moléculas de unión específicas, etc. Entre las moléculas de unión específicas se incluyen parejas, tales como biotina y estreptavidina, digoxina y antidigoxina, etc. Para los elementos de unión específicos, el elemento complementario normalmente se marcaría con una molécula que proporcione la detección, según procedimientos conocidos, tal como se ha indicado de manera general anteriormente. El marcado puede proporcionar directa o indirectamente una señal detectable.

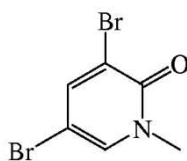
La invención se ilustra con mayor detalle mediante los ejemplos siguientes.

40 **Ejemplo 1**

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



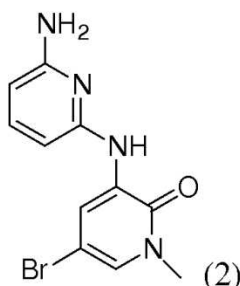
45 3,5-Dibromo-1-metil-1H-piridín-2-ona (1)



50 Se cargó un matraz de fondo redondo de 1 l provisto de un agitador magnético, con una 3,5-dibromo-1H-piridín-2-

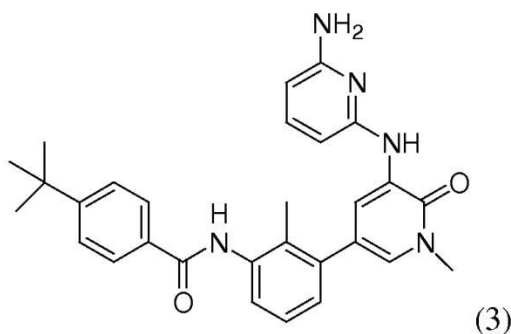
ona (7,0 g, 27,7 mmoles), DMF anhidro (280 ml) y carbonato de potasio en polvo (malla 350, 8,4 g, 61,1 mmoles) y la suspensión se agitó durante 15 min. a temperatura ambiente. Después de este tiempo, se añadió yoduro de metilo (4,3 g, 30,5 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 18 h adicionales. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con agua (200 ml), se extrajo con acetato de etilo (3x250 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash en sílice, proporcionando un rendimiento de 84% (6,2 g) de 3,5-dibromo-1-metil-1H-piridín-2-ona (1) en forma de un sólido blanquecino; p.f.: 87°C a 88°C; EM (IEP⁺) m/z 266 (M+H).

3-(6-Amino-piridín-2-ilamino)-5-bromo-1-metil-1H-piridín-2-ona (2)



Un tubo sellado de 48 ml provisto de una barra de agitación magnética se cargó con 2,6-diaminopiridina (0,27 g, 1,2 mmoles), 3,5-dibromo-1-metil-1H-piridín-2-ona (1) (0,27 g, 1 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,046 g, 0,05 mmoles), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0,089 g, 0,15 mmoles) y Cs₂CO₃ (0,49 g, 1,5 mmoles) en dioxano (10 ml). Tras desgasificar la mezcla durante 15 min., se calentó a 95°C durante 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió en H₂O (10 ml). Se añadió diclorometano (10 ml) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3x10 ml) y los extractos orgánicos agrupados se lavaron con H₂O (5 ml) y solución hipersalina (5 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía de columna, gradiente de 0% a 10%, MeOH en diclorometano/éter (1/1), proporcionando 0,054 g (18%) de 3-(6-amino-piridín-2-ilamino)-5-bromo-1-metil-1H-piridín-2-ona (2) en forma de un sólido.

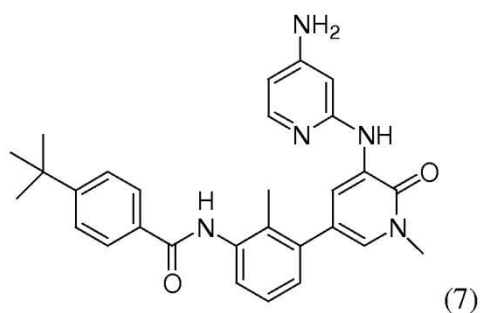
N-{3-[5-(6-Amino-piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-3-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida (3)



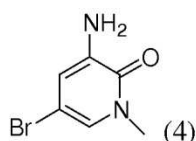
Un tubo sellado de 48 ml provisto de una barra de agitación magnética se cargó con 3-(6-amino-piridín-2-ilamino)-5-bromo-1-metil-1H-piridín-2-ona (2) (0,054 g, 0,18 mmoles), 4-terc-butil-N42-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-fenil)-benzamida (0,086 g, 0,22 mmoles) y Pd(PPh₃)₄ (0,010 g, 0,010 mmoles) en DMF (10 ml) y Na₂CO₃ 1 N (5 ml). Tras desgasificar la mezcla durante 15 min., se calentó a 95°C durante 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió en H₂O (10 ml). Se añadió diclorometano (10 ml) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3x10 ml) y los extractos orgánicos agrupados se lavaron con H₂O (5 ml) y solución hipersalina (5 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía de columna, gradiente de 0% a 10%, MeOH en diclorometano/éter (1/1), proporcionando 0,035 g (al 40%) de N-{345-(6-amino-piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-3-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida (3) en forma de un sólido; CL-EM m/z 482,2018 (M⁺).

Ejemplo 2

N-{3-[5-(4-Amino-piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-3-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida (7)

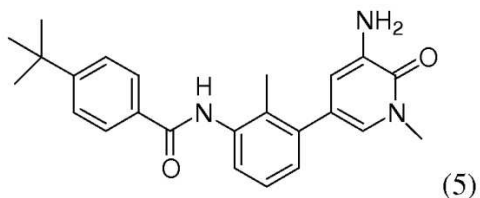


3-Amino-5-bromo-1-metil-1H-piridín-2-ona (4)



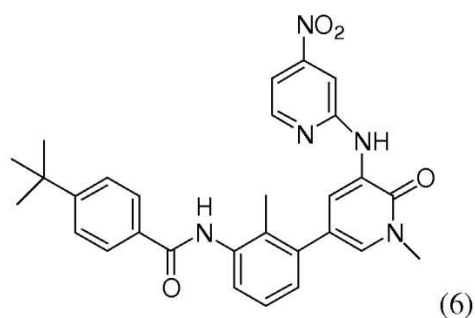
5 Un tubo sellado de 48 ml provisto de una barra de agitación magnética se cargó con benzofenona-imina (0,43 g, 2,4 mmoles), 3,5-dibromo-1-metil-1H-piridín-2-ona (1) (0,51 g, 2,0 mmoles), Pd(OAc)₂ (0,025 g, 0,040 mmoles), rac-BINAP (0,082 g, 0,13 mmoles) y Cs₂CO₃ (0,92 g, 2,8 mmoles) en dioxano (15 ml). Tras desgasificar la mezcla durante 15 min., se calentó a 95°C durante 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió en H₂O (10 ml). Se añadió diclorometano y se separaron las capas. Se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3x10 ml) y los extractos orgánicos agrupados se lavaron con H₂O (5 ml) y solución hipersalina (5 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto en bruto se disolvió en HCl 1 N/MeOH (3 ml) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación, a la mezcla de reacción se le añadió NaHCO₃ sat. (10 ml) y diclorometano (10 ml) y se separaron las fases. La capa acuosa se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas agrupadas se lavaron con H₂O (5 ml) y solución hipersalina (5 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía de columna, gradiente de MeOH al 0% a 10% en diclorometano/éter (1/), proporcionando 0,22 g (54%) de 3-amino-5-bromo-1-metil-1H-piridín-2-ona (4) en forma de un sólido.

20 N-[3(5-Amino-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-3-il)-2-metil-fenil]-4-terc-butilbenzamida (5)



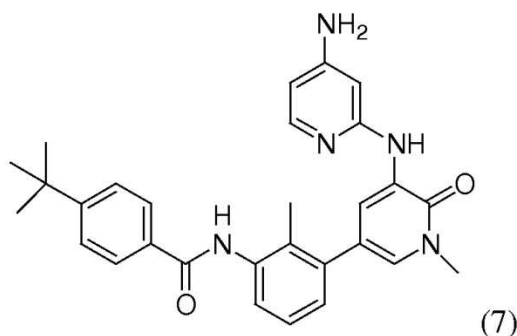
25 Un tubo sellado de 48 ml provisto de una barra de agitación magnética se cargó con 3-amino-5-bromo-1-metil-1H-piridín-2-ona (4) (0,10 g, 0,50 mmoles), 4-terc-butil-N-[2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolán-2-il)-fenil]-benzamida (0,24 g, 0,70 mmoles) y Pd(PPh₃)₄ (0,030 g, 0,025 mmoles) en DME (10 ml) y Na₂CO₃ 1 N (5 ml). Tras desgasificar la mezcla durante 15 min., se calentó a 95°C durante 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió en H₂O (10 ml). Se añadió diclorometano y se separaron las fases. La capa acuosa se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas agrupadas se lavaron con H₂O (5 ml) y solución hipersalina (5 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía de columna, gradiente de 0% a 10% de MeOH en diclorometano/éter (1/1), proporcionando 0,14 g (68%) de N-[3-(5-amino-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-3-il)-2-metil-fenil]-4-terc-butil-benzamida (5) en forma de un sólido.

35 4-terc-Butil-N-{2-metil-3-[1-metil-5-(4-nitro-piridín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-2-il]-fenil}-benzamida (6)



Un tubo sellado de 48 ml provisto de una barra de agitación magnética se cargó con N-[3-(5-amino-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-3-il)-2-metil-fenil]-4-terc-butil-benzamida (5) (0,14 g, 0,34 mmoles), 2-cloro-4-nitropiridina (0,058 g, 0,37 mmoles), Pd₂(dba)₃ (0,027 g, 0,030 mmoles), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0,020 g, 0,034 mmoles) y Cs₂CO₃ (0,25 g, 0,70 mmoles) en dioxano (10 ml). Tras desgasificar la mezcla durante 15 min., se calentó a 95°C durante 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió en H₂O (10 ml). Se añadió diclorometano (10 ml) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3x10 ml) y los extractos orgánicos agrupados se lavaron con H₂O (5 ml) y solución hipersalina (5 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía de columna, un gradiente de MeOH de 0% a 10% en diclorometano/éter (1/1), proporcionando 0,15 g (85%) de 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[1-metil-5-(4-nitropiridín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-2-il]-fenil}-benzamida (6) en forma de un sólido.

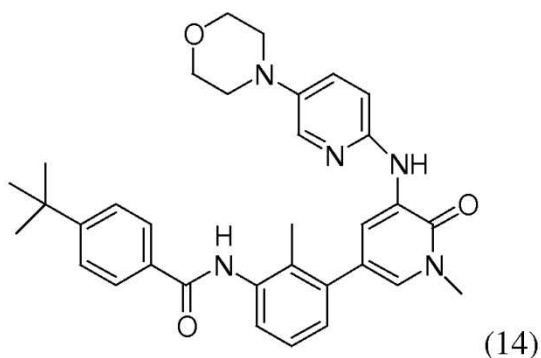
N-{3-[5-(4-Amino-piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-3-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida (7)



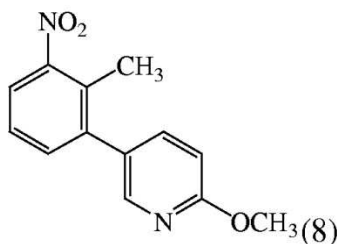
Un vial de 10 ml provisto de una barra de agitación magnética se cargó con 4-terc-butil-N-{2-metil-3-[1-metil-5-(4-nitropiridín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-2-il]-fenil}-benzamida (6) (0,10 g, 0,20 mmoles), Pd/C al 10% (0,10 g) y ciclohexeno (2 ml) en EtOAc:MeOH (1:1, 4 ml). Tras desgasificar la mezcla durante 5 min., se sometió a microondas utilizando 300 W de potencia a 135°C durante 10 min. A continuación, la mezcla e reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de un filtro de Celite. Se concentró el filtrado y se purificó mediante cromatografía de columna, gradiente de MeOH de 0% a 10% en diclorometano/éter (1/1), proporcionando 0,015 g (15%) de N-{3-[5-(4-amino-piridín-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-3-il]-2-metil-fenil}-4-terc-butil-benzamida (7) en forma de un sólido; CL-EM m/z 482,2635 (M⁺).

Ejemplo 3

4-terc-Butil-N-{2-metil-3-[1-metil-5-(5-morfolín-4-il-piridín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-3-il]-fenil}-benzamida (14)



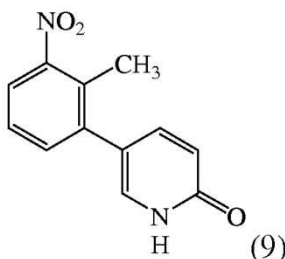
2-Metoxi-5-(2-metil-3-nitrofenil)piridina (8)



5

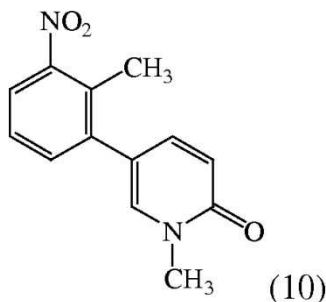
Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 100 ml provisto de un agitador magnético, condensador de reflujo y entrada de nitrógeno se cargó con 1,4-dioxano (40 ml), carbonato sódico acuoso 2 M (8,0 ml, 16,0 mmoles), 5-bromo-2-metoxi-piridina (1,00 g, 5,32 mmoles) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-3-nitro-fenil)-[1,3,2]dioxaborolano (1,68 g, 6,40 mmoles). Tras burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 30 min., se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0,61 g, 0,53 mmoles) y a continuación la mezcla de reacción se agitó bajo reflujo durante 18 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se dividió entre acetato de etilo (150 ml) y agua (75 ml). Se separó la capa orgánica y se lavó con agua (2x50 ml) seguido de solución hipersalina (100 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. A continuación se eliminó el agente de secado mediante filtración a través de un filtro de Celite 521 y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía flash, proporcionando 1,20 g (92%) de 2-metoxi-5-(2-metil-3-nitrofenil)-piridina (8) en forma de un sólido blanco: p.f.: 81°C a 83°C; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (d, 1H, J=2,4 Hz), 7,82 (dd, 1H, J=7,8, 1,5 Hz), 7,53 (dd, 1H, J=8,4, 2,4 Hz), 7,44 (dd, 1H, J=7,8, 1,5 Hz), 7,39 (d, 1H, J=7,8 Hz), 6,84 (d, 1H, J=8,4 Hz), 4,00 (s, 3H), 2,37 (s, 3H); EM (IEP+) m/z 245 (M+H).

20 5-(2-Metil-3-nitrofenil)piridín-2-ona (9)



Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 10 ml provisto de un agitador magnético y entrada de nitrógeno se cargó con 2-metoxi-5-(2-metil-3-nitrofenil)piridina (8) (1,00 g, 4,10 mmoles) e hidrocloreuro de piridina (1,90 g, 16,4 mmoles) y se purgó con nitrógeno. El matraz se introdujo durante cinco min. en un baño de aceite precalentado a 165°C. Después de este tiempo, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió agua (70 ml). Se filtró la suspensión resultante y la torta de filtración se lavó con agua (2x25 ml) y después se secó en un horno de vacío a 43°C durante 3 h, proporcionando 0,97 g (99%) de 5-(2-metil-3-nitrofenil)piridín-2-ona (9) en forma de un sólido blanco: p.f.: 214°C a 216°C; RMN-¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,87 (br s, 1H), 7,85 (dd, 1H, J=8,1, 1,2 Hz), 7,56 (dd, 1H, J=7,8, 1,5 Hz), 7,54 (dd, 1H, J=8,4, 2,4 Hz), 7,53 (d, 1H, J=9,3 Hz), 7,46 (dd, 1H, J=7,8, 1,5 Hz), 6,41 (d, 1H, J=9,3 Hz), 2,30 (s, 3H); EM (IEP⁺) m/z 231 (M+H).

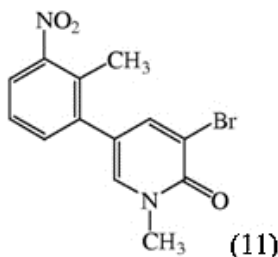
35 1-Metil-5-(2-metil-3-nitrofenil)piridín-2-ona (10)



Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 250 ml provisto de un agitador magnético y entrada de nitrógeno se cargó con 5-(2-metil-3-nitrofenil)piridín-2-ona (9) (0,92 g, 4,0 mmoles), DMF (40 ml), carbonato de potasio (1,21 g,

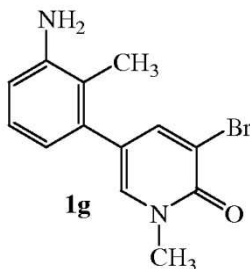
8,80 mmoles) y yodometano (625 mg, 4,40 mmoles) y se purgó con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de este tiempo, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se dividió entre acetato de etilo (150 ml) y agua (75 ml). Se separó la capa orgánica y se lavó con agua (2x50 ml), seguido de solución hipersalina (100 ml), y se secó sobre sulfato de magnesio. A continuación, se eliminó el agente de secado mediante filtración y se concentró el filtrado bajo presión reducida, proporcionando 0,92 g (94%) de 1-metil-5-(2-metil-3-nitrofenil)piridín-2-ona (10) en forma de un sólido blanco: p.f.: 157°C a 159°C; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,81 (dd, 1H, J=7,8, 1,8 Hz), 7,41 (dd, 1H, J=7,8, 1,8 Hz), 7,38 (d, 1H, J=7,5 Hz), 7,53 (d, 1H, J=9,3 Hz), 7,32 (dd, 1H, J=9,3, 2,7 Hz), 7,27 (d, 1H, J=1,5 Hz), 6,68 (d, 1H, J=9,3 Hz), 3,62 (s, 3H), 2,37 (s, 3H); EM (IEP⁺) m/z 245 (M+H).

3-Bromo-1-metil-5-(2-metil-3-nitrofenil)piridín-2-ona (11)



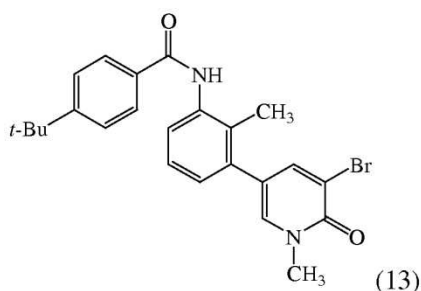
Se purgó con nitrógeno un matraz de fondo redondo de cuello único de 10 ml provisto de un agitador magnético y entrada de nitrógeno y se cargó con 1-metil-5-(2-metil-3-nitrofenil)piridín-2-ona (10) (0,60 mg, 2,46 mmoles) y ácido acético glacial (5 ml). A la solución resultante se añadió bromo (0,59 g, 3,70 mmoles). La reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la reacción se dividió entre agua (25 ml) y acetato de etilo (75 ml). Se separó la capa orgánica y se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (2x25 ml), solución hipersalina (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el agente de secado mediante filtración y se concentró el filtrado hasta peso constante bajo presión reducida, proporcionando 0,075 g (93%) de 3-bromo-1-metil-5-(2-metil-3-nitrofenil)piridín-2-ona (11) en forma de un aceite amarillo: RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,83 (dd, 1H, J=7,2, 2,1 Hz), 7,75 (d, 1H, J=2,4 Hz), 7,42 (dd, 1H, J=7,8, 2,4 Hz), 7,38 (t, 1H, J=7,5 Hz), 7,29 (d, 1H, J=2,4 Hz), 3,70 (s, 3H), 2,40 (s, 3H); EM (IEP⁺) m/z 323 (M+H).

5-(3-Amino-2-metilfenil)-3-bromo-1-metilpiridín-2-ona (12)

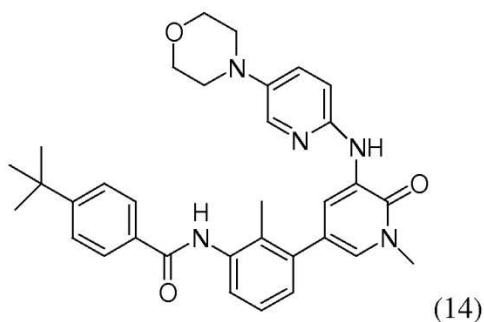


Un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 50 ml provisto de agitador mecánico se cargó con 3-bromo-1-metil-5-(2-metil-3-nitrofenil)piridín-2-ona (11) (0,70 g, 2,17 mmoles), etanol (15 ml), polvo de hierro (malla -325, 1,20 g, 21,7 mmoles), ácido clorhídrico 2 N (1,09 ml, 2,17 mmoles) y se agitó bajo reflujo durante 4 h. Tras este tiempo, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió carbonato potásico sólido (0,738 g, 5,35 mmoles). La suspensión se agitó durante 0,5 h y después se filtró a través de un filtro de Celite 521. La torta de filtración se lavó con etanol (3x15 ml) y los filtrados agrupados se concentraron hasta peso constante bajo presión reducida, proporcionando 0,71 g (88%) de 5-(3-amino-2-metilfenil)-3-bromo-1-metilpiridín-2-ona (12) en forma de un aceite amarillo. RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,75 (dd, 1H, J=2,1 Hz), 7,23 (d, 1H, J=2,1 Hz), 7,05 (t, 1H, J=7,8 Hz), 6,72 (d, 1H, J=7,8 Hz), 6,60 (d, 1H, J=7,2 Hz), 3,75 (br s, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); EM (IEP⁺) m/z 293 (M+H).

N-(3-(5-Bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-metilfenil)-4-terc-butylbenzamida (13)



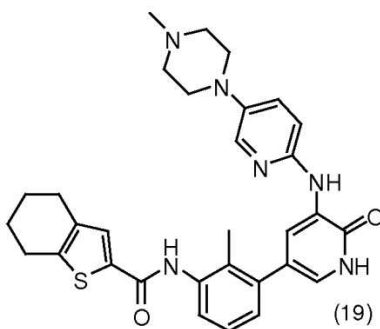
- 5 Un matraz de fondo redondo de 25 ml se enfrió a 0°C con un baño de hielo/agua y se cargó con 5-(3-amino-2-metilfenil)-3-bromo-1-metilpiridín-2-ona (12) (0,71 g, 2,20 mmoles), trietilamina (489 mg, 4,84 mmoles), cloruro de metileno (10 ml) y cloruro de 4-terc-butil-benzoilo (0,48 g, 2,42 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de este tiempo, la reacción se dividió entre agua (25 ml) y acetato de etilo (50 ml). Se separó la capa orgánica y se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2x25 ml), solución hipersalina (50 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminó el agente de secado mediante filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía flash, proporcionando 0,75 g (75%) de N-(3-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)-2-metilfenil)-4-terc-butilbenzamida (13) en forma de un sólido blanco: p.f.: 149°C a 151°C; RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,87 (dd, 1H, J=2,4 Hz), 7,86 (d, 2H, J=8,4 Hz), 7,71 (br s, 1H), 7,54 (d, 2H, J=8,7 Hz), 7,30 (t, 1H, J=7,8 Hz), 7,27 (d, 1H, J=1,8 Hz), 3,75 (br s, 2H), 7,05 (dd, 1H, J=7,8, 1,5 Hz), 3,67 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,37 (s, 9H); EM (IEP⁺) m/z 453 (M+H).
- 10
- 15 4-terc-Butil-N-{2-metil-3-[1-metil-5-(5-morfolín-4-il-piridín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-3-il]-fenil}-benzamida (14)



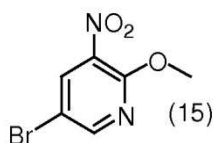
- 20 Un tubo sellado de 48 ml provisto de una barra de agitación magnética se cargó con 5-morfolín-4-il-piridín-2-ilamina (0,065 g, 0,36 mmoles), N-[3-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-3-il)-2-metil-fenil]-4-terc-butyl-benzamida (13) (0,16 g, 0,35 mmoles), Pd₂(dba)₃ (0,030 g, 0,030 mmoles), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0,030 g, 0,050 mmoles) y Cs₂CO₃ (0,22 g, 0,66 mmoles) en dioxano (10 ml). Tras desgasificar la mezcla durante 15 min., se calentó a 95°C durante 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió en H₂O (10 ml). Se añadió diclorometano (10 ml) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3x10 ml) y los extractos orgánicos agrupados se lavaron con H₂O (5 ml) y solución hipersalina (5 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía de columna, gradiente de MeOH de 0% a 10% en diclorometano/éter (1/1), proporcionando 0,080 g (41%) de 4-terc-butyl-N-{2-metil-3-[1-metil-5-(5-morfolín-4-il-piridín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridín-3-il]-fenil}-benzamida (8) en forma de un sólido; CL-EM m/z 552,2342 (M⁺).
- 25
- 30

Ejemplo 4

- 35 N-(2-Metil-3-(5-(5-(4-metilpiperazín-1-il)piridín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofén-2-carboxamida (19)



5-Bromo-2-metoxi-3-nitropiridina (15)



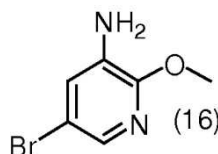
5

10

En un matraz de un solo cuello de fondo redondo de 1 l provisto de una barra de agitación magnética se introdujo 5-bromo-3-nitropiridín-2-ol (50,0 g, 0,23 moles) en CHCl_3 (500 ml) bajo nitrógeno en la oscuridad (envuelto en papel de aluminio). A dicha solución se añadió Ag_2CO_3 (75,5 g, 0,28 moles) y MeI (142,0 ml, 2,3 moles). Tras agitar la mezcla durante 48 h a temperatura ambiente, se filtró a través de un filtro de Celite, se lavó con CH_2Cl_2 y se concentró. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía de columna (EtOAc:hexano, 1:4), proporcionando 24,0 g (45%) de 5-bromo-2-metoxi-3-nitropiridina (15) en forma de un sólido.

15

5-Bromo-2-metoxipiridín-3-amina (16)

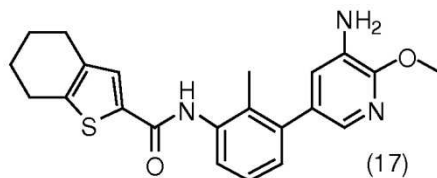


20

En un matraz de un solo cuello de fondo redondo de 500 ml provisto de una barra de agitación magnética se introdujo 5-bromo-2-metoxi-3-nitropiridina (15) (20,0 g, 0,086 moles), Fe (20,0 g, 0,36 moles) y NH_4Cl (20,0 g, 0,36 moles) en EtOH/ H_2O (150 ml, 1:1). Tras calentar a 95°C durante 1 h, la mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de Celite. Se concentró el filtrado, proporcionando 16,5 g (95%) de 5-bromo-2-metoxipiridín-3-amina (16) en forma de un sólido.

25

N-(3-(5-Amino-6-metoxipiridín-3-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofén-2-carboxamida (17)



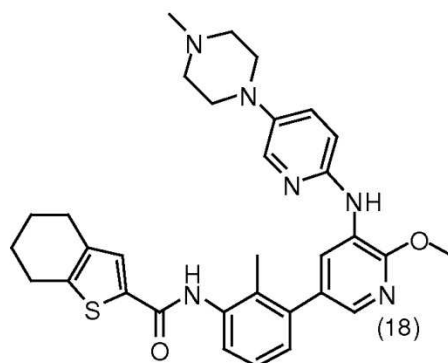
30

35

En un tubo sellado de 48 ml provisto de una barra de agitación magnética se introdujo 5-bromo-2-metoxipiridín-3-amina (16) (1,0 g, 4,0 mmoles), N-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofén-2-carboxamida (1,24 g, 6,7 mmoles) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,30 g, 0,20 mmoles) en DME/ Na_2CO_3 1 N (10 ml, 1/1). Tras desgasificar la mezcla de reacción durante 15 min., se calentó a 95°C durante 16 h. A continuación, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (10 ml) y H_2O (10 ml) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3x10 ml) y los extractos orgánicos agrupados se lavaron con H_2O (5 ml) y solución hipersalina (5 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía de columna, gradiente de MeOH 0% a 25% en diclorometano, proporcionando 1,0 g (65%) de N-(3-(5-amino-6-metoxipiridín-3-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofén-2-carboxamida (17) en forma de un sólido.

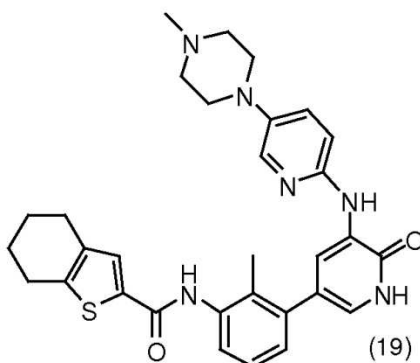
40

N-(3-(6-Metoxi-5-(5-(4-metilpiperazín-1-il)piridín-2-ilamino)piridín-3-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofén-2-carboxamida (18)



5 En un tubo sellado de 48 ml provisto de una barra de agitación magnética se introdujo N-(3-(5-amino-6-metoxipiridín-3-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofén-2-carboxamida (17) (0,20 g, 0,5 mmoles), 1-(6-cloro-piridín-3-il)-4-metil-piperazina (0,11 g, 0,5 mmoles), Pd₂(dba)₃ (0,046 g, 0,050 mmoles), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0,040 g, 0,070 mmoles) y Cs₂CO₃ (0,33 g, 1,0 mmoles) en dioxano (10 ml). Tras desgasificar la mezcla durante 15 min., se calentó a 95°C durante 16 h. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió en H₂O (10 ml). Se añadió diclorometano (10 ml) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3x10 ml) y los extractos orgánicos agrupados se lavaron con H₂O (5 ml) y solución hipersalina (5 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía de columna, gradiente de MeOH de 0% a 33% en diclorometano, proporcionando 0,140 g (50%) de N-(3-(6-metoxi-5-(4-metilpiperazín-1-il)piridín-2-ilamino)piridín-3-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofén-2-carboxamida (18) en forma de un sólido.

15 N-(2-Metil-3-(5-(5-(4-metilpiperazín-1-il)piridín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofén-2-carboxamida (19)

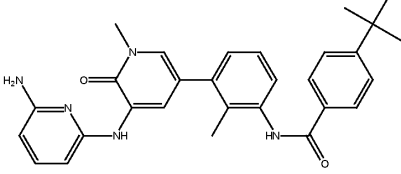
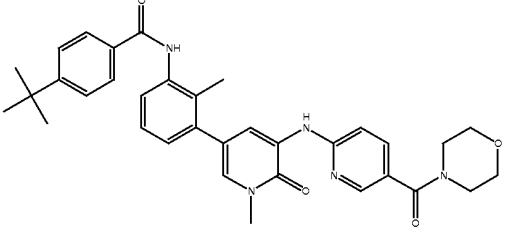
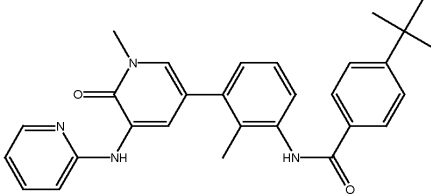
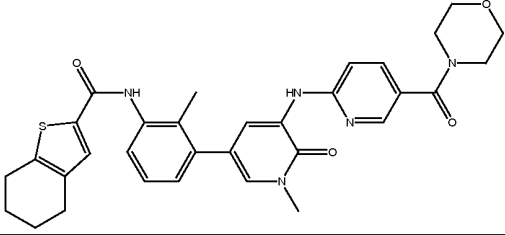
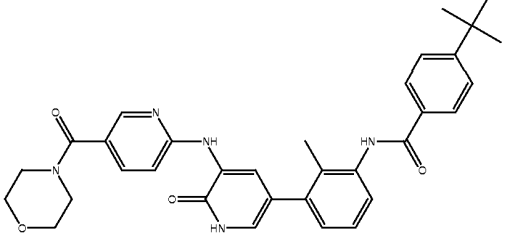
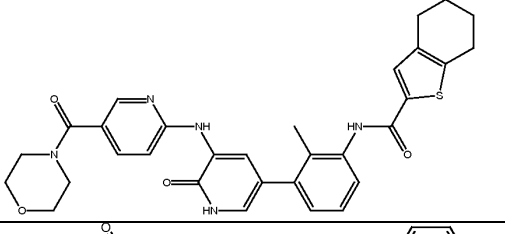
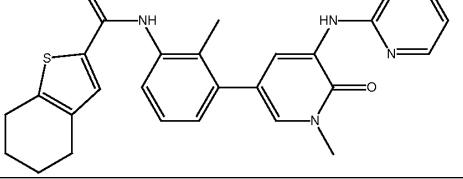
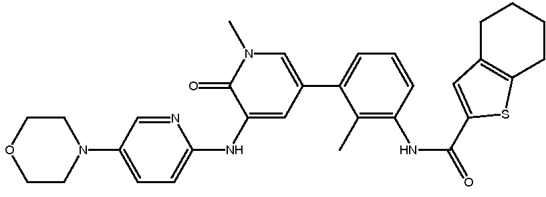


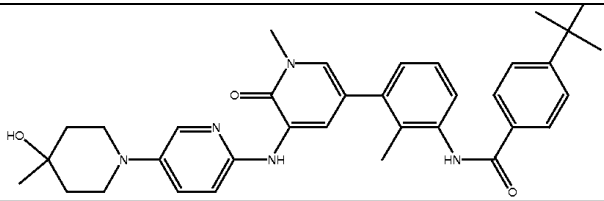
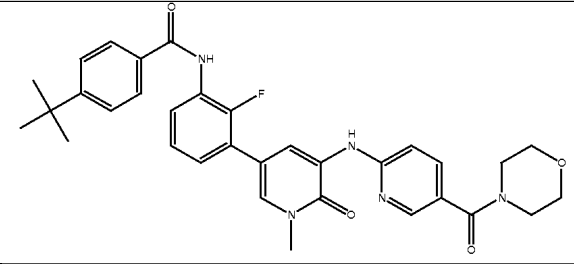
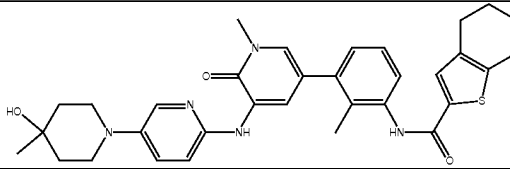
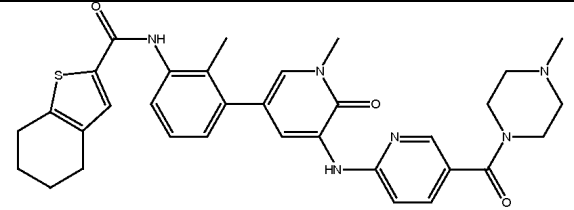
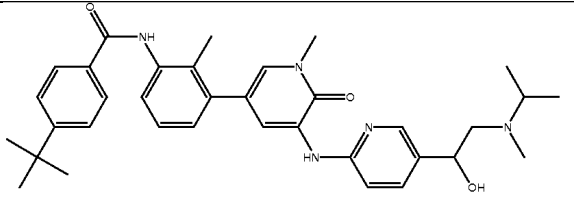
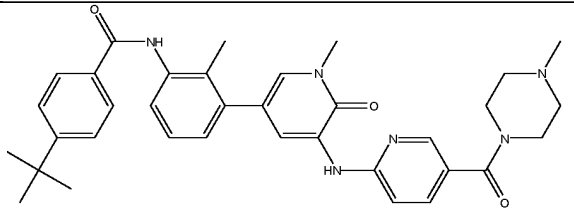
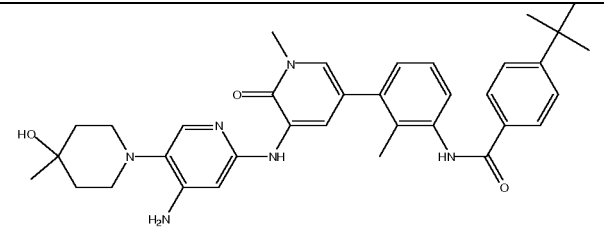
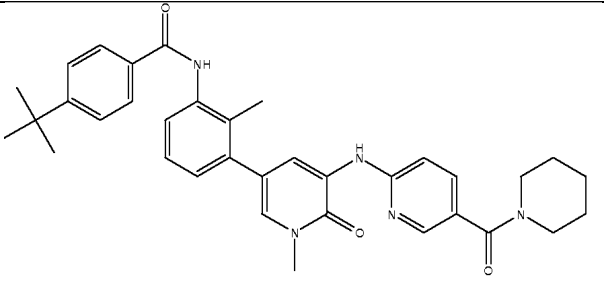
20 En un matraz de un solo cuello de fondo redondo de 25 ml provisto de una barra de agitación magnética y un condensador se introdujo N-(3-(6-metoxi-5-(5-(4-metilpiperazín-1-il)piridín-2-ilamino)piridín-3-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofén-2-carboxamida (18) (0,070 g, 0,13 mmoles) y HCl 3 N (1 ml) en dioxano (3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 2 h. Se añadió diclorometano (10 ml) y H₂O (10 ml) y se separaron las capas. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3x5 ml) y los extractos orgánicos agrupados se lavaron con H₂O (5 ml) y solución hipersalina (5 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. La mezcla en bruto se purificó mediante cromatografía de columna, gradiente de MeOH de 0% a 33% en diclorometano, proporcionando 0,053 g (80%) de N-(2-metil-3-(5-(5-(4-metilpiperazín-1-il)piridín-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofén-2-carboxamida (19); masa exacta m/z 554,25; M=H m/z 555,20.

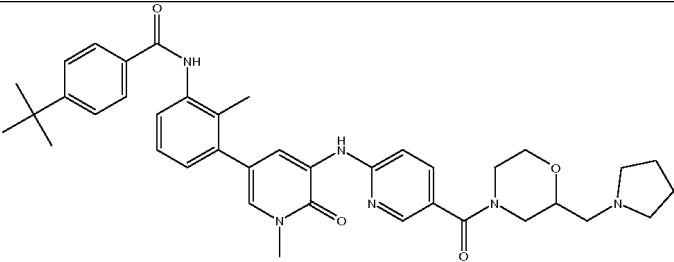
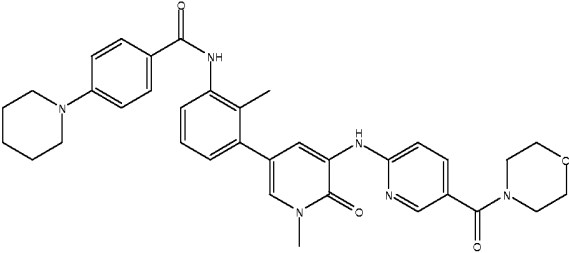
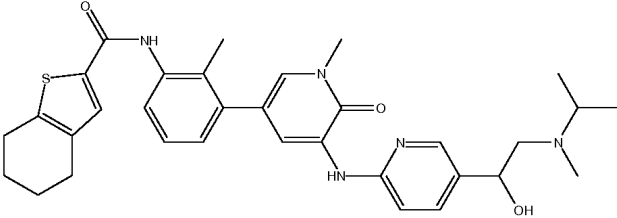
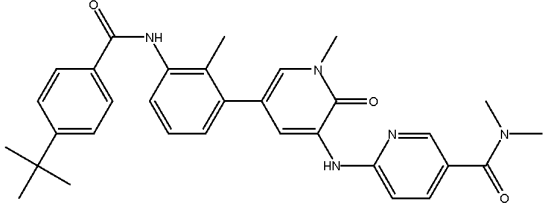
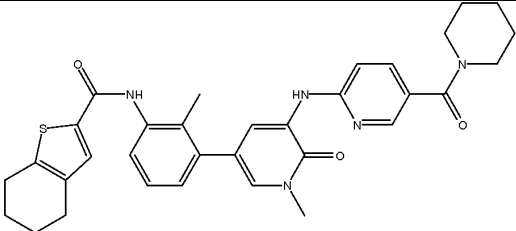
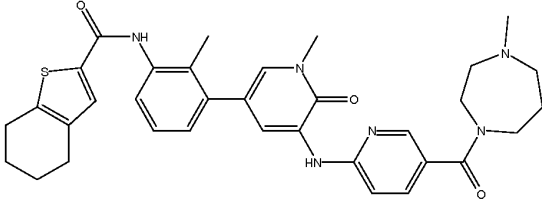
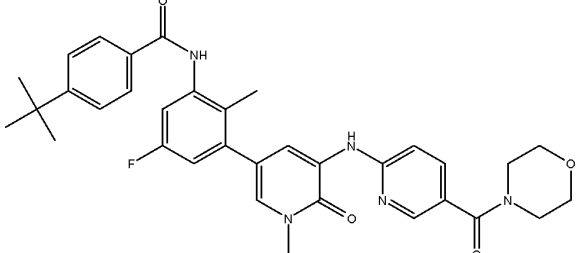
30 Ejemplo 5

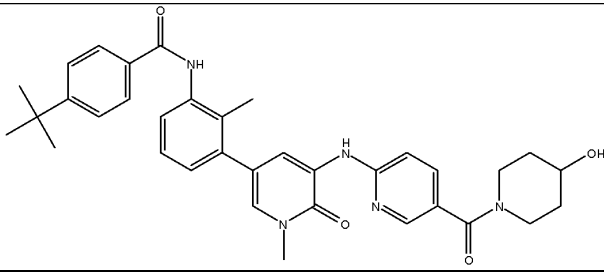
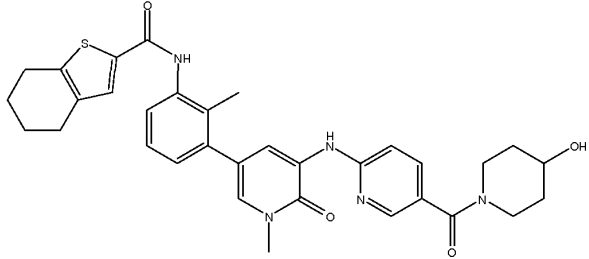
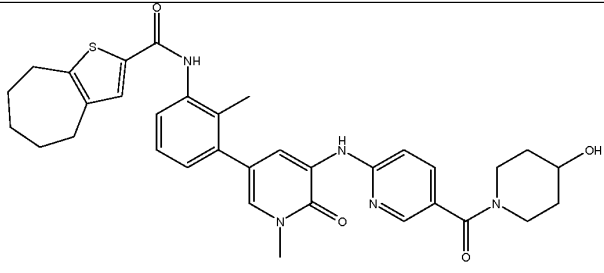
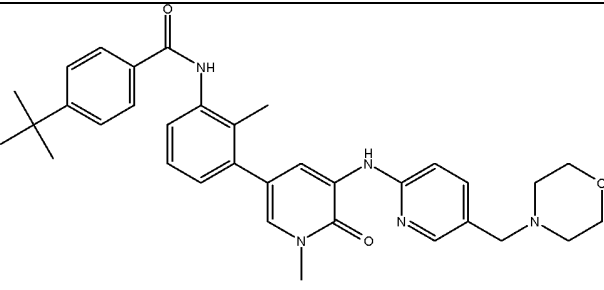
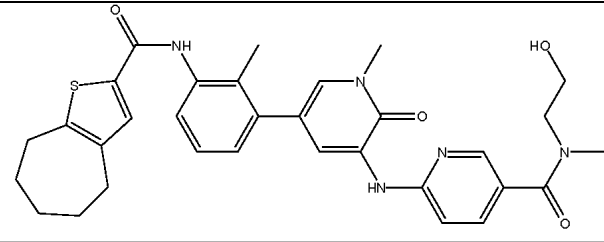
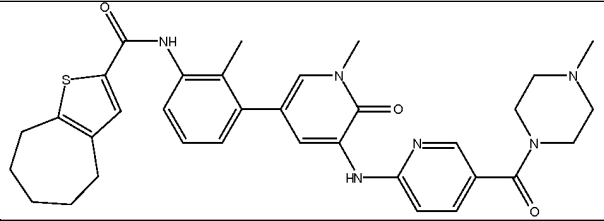
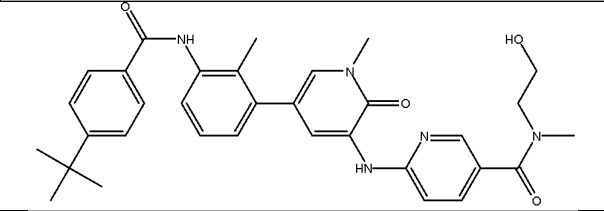
35 Se prepararon los compuestos siguientes, utilizando procedimientos similares a los indicados en los Ejemplos 1, 2, 3 y 4.

ES 2 576 478 T3

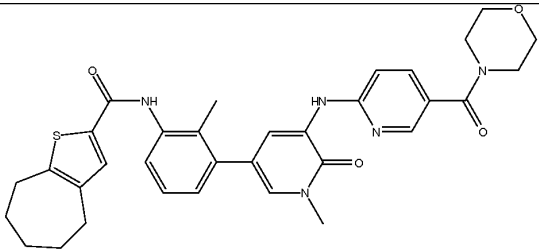
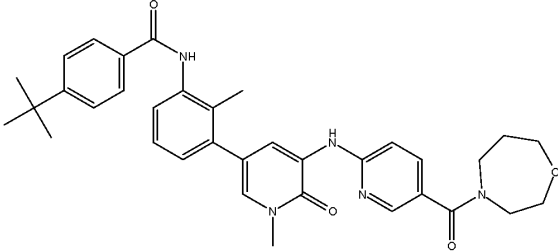
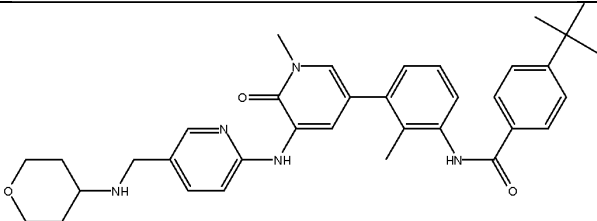
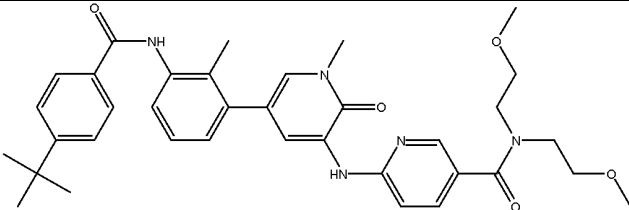
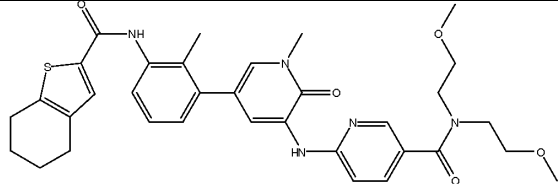
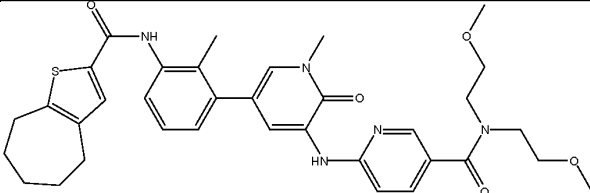
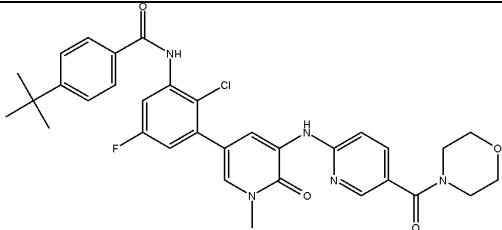
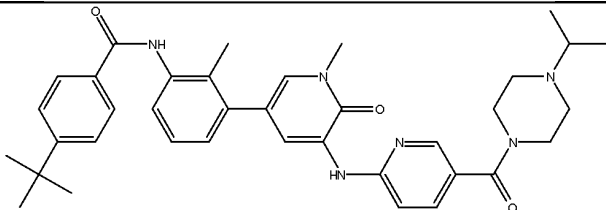
Estructura	PM	MH+ m/z
	481,25	482,20
	579,28	580,33
	466,24	467,22
	583,23	584,17
	565,27	566,26
	569,21	570,16
	470,18	471,15
	555,23	556,20

	579,32	580,36
	583,26	584,22
	583,26	584,23
	596,26	596,99
	581,34	582,09
	592,3	593,13
	594,3	595,54
	577,3	578,16

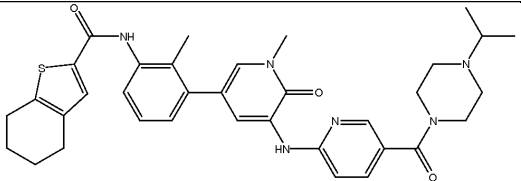
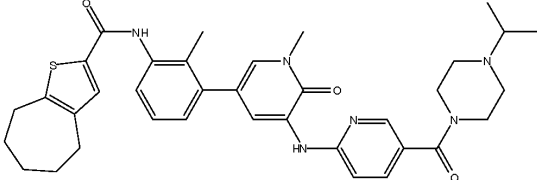
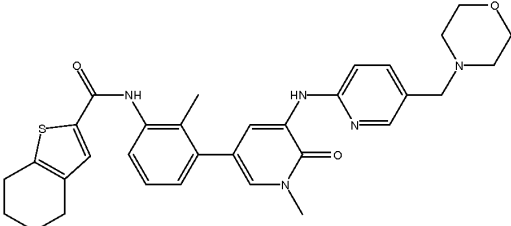
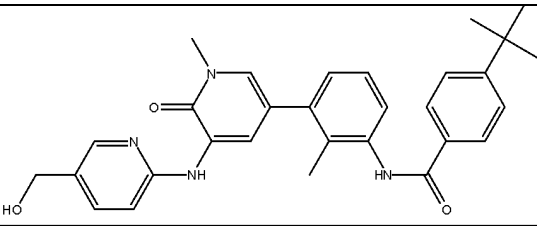
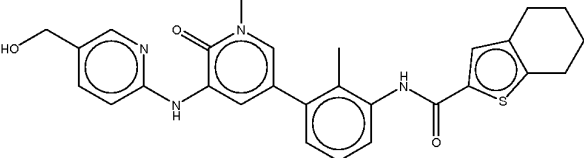
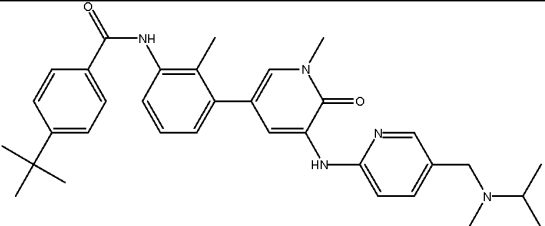
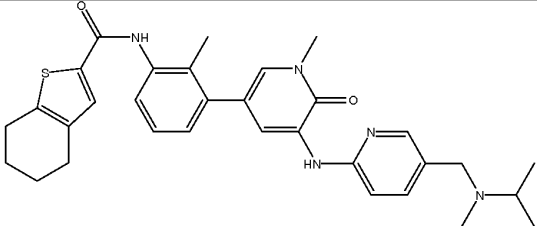
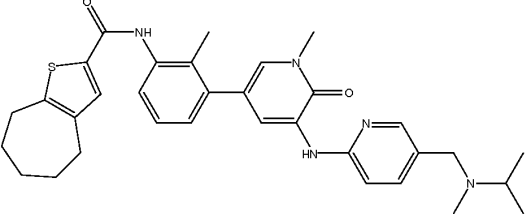
	662,4	663,16
	606,3	607,1481
	585,3	586,15
	537,3	538,1
	581,2	582,08
	610,3	611,09
	597,3	598,49

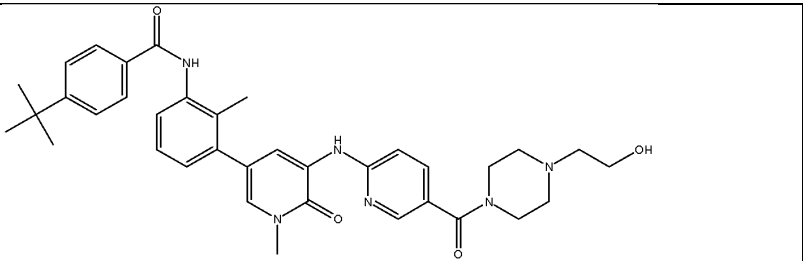
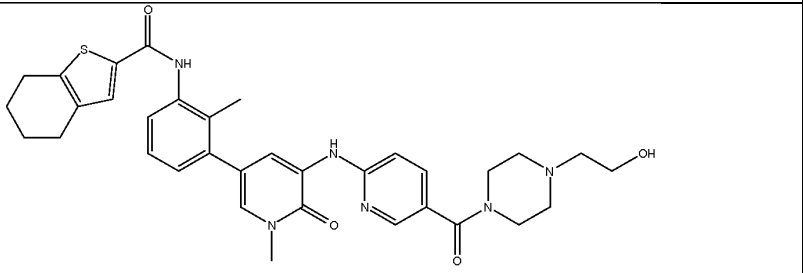
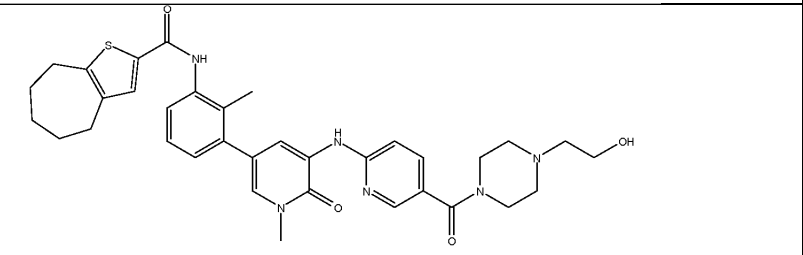
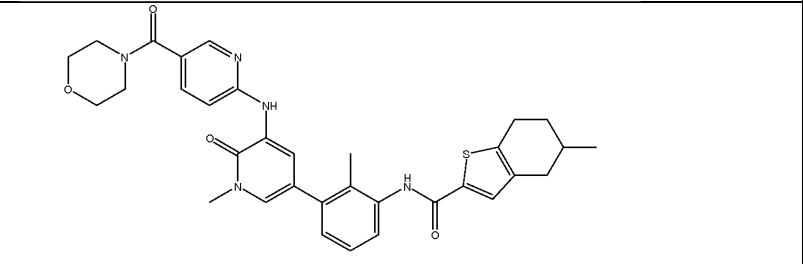
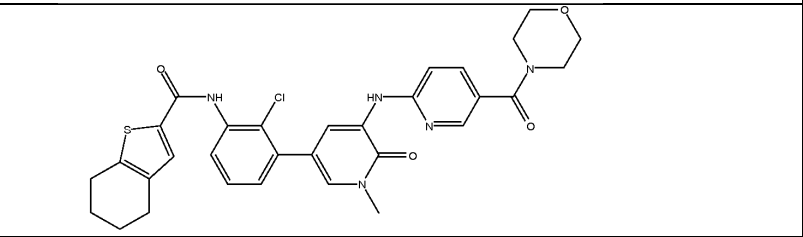
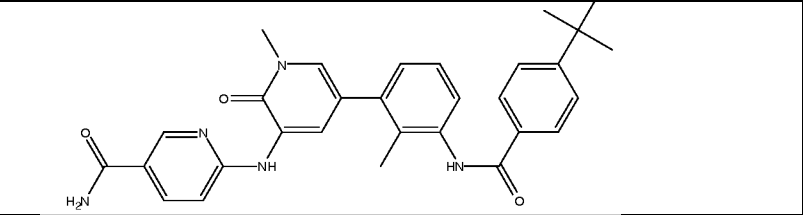
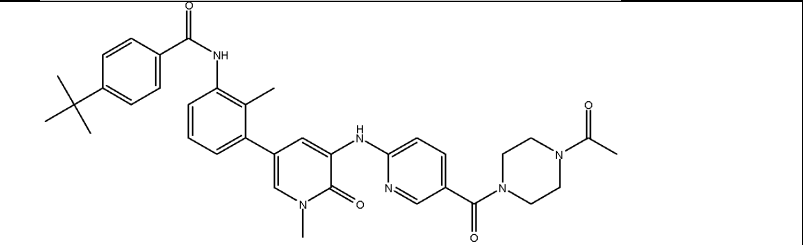
	593,3	594,13
	597,2	598,08
	611,3	612,19
	565,3	566,14
	585,2	586,08
	610,3	611,12
	567,3	568,12

ES 2 576 478 T3

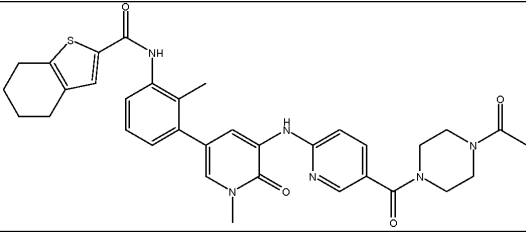
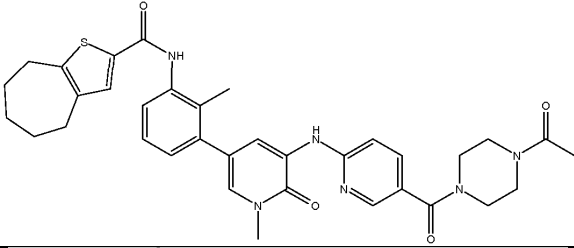
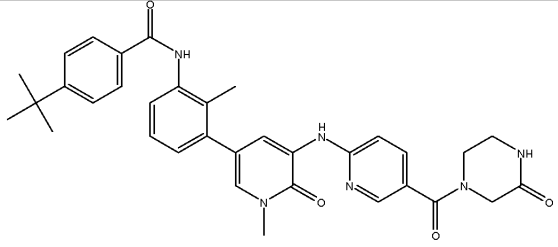
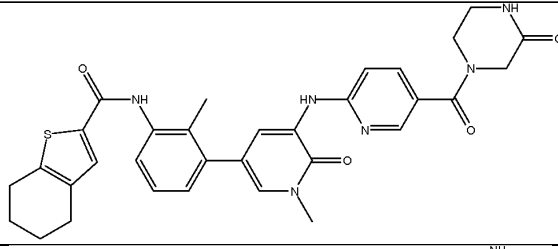
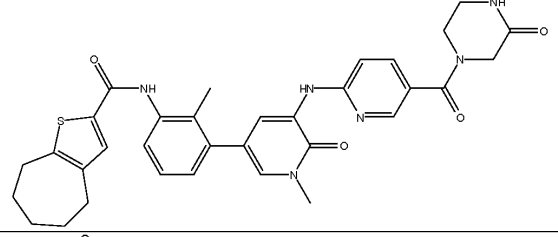
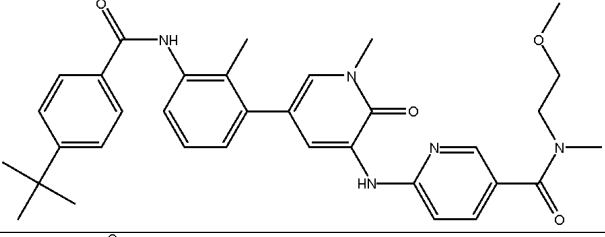
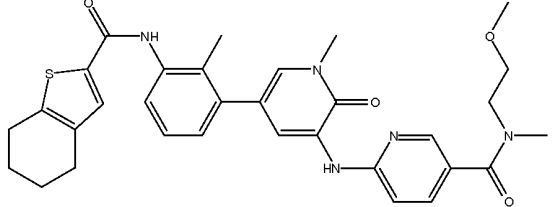
	597,2	598,14
	593,3	594,18
	579,3	580,15
	625,3	626,28
	629,3	630,06
	643,3	644,09
	617,2	618,41
	620,3	620,96

ES 2 576 478 T3

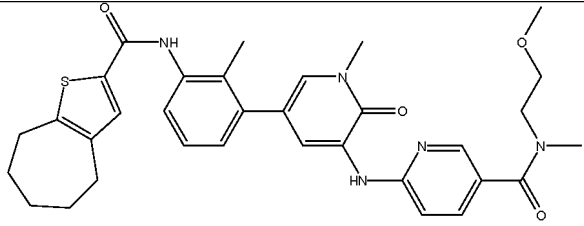
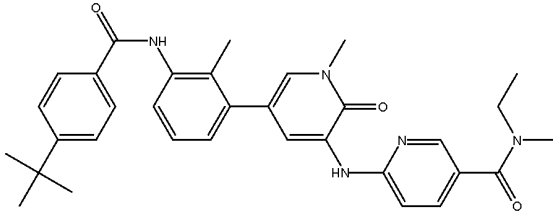
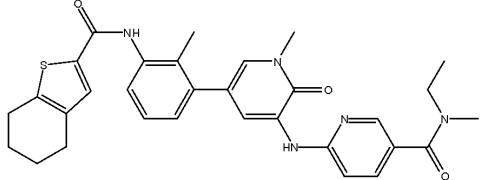
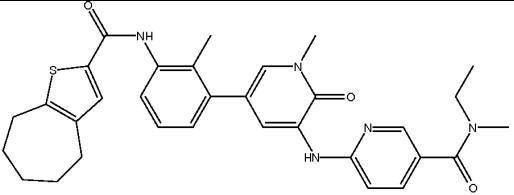
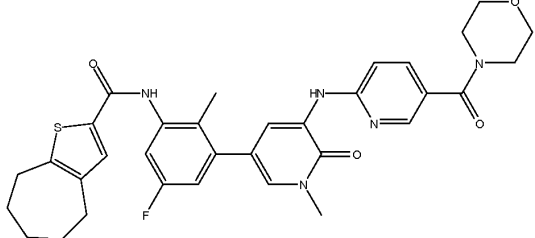
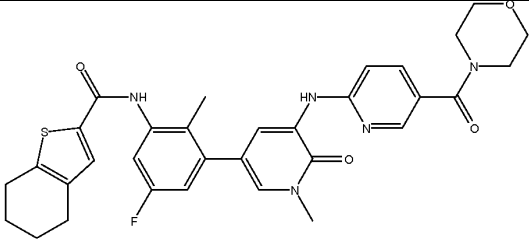
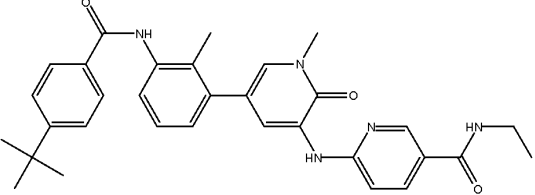
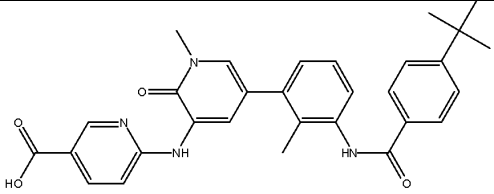
	624,3	624,91
	638,3	638,92
	569,2	570,07
	496,2	497,71
	500,2	501,17
	551,3	551,99
	555,3	555,96
	569,3	569,95

	622,3	623,31
	626,3	627,25
	640,3	641,29
	597,2	598,27
	603,2	604,33
	509,2	510,26
	620,3	621,31

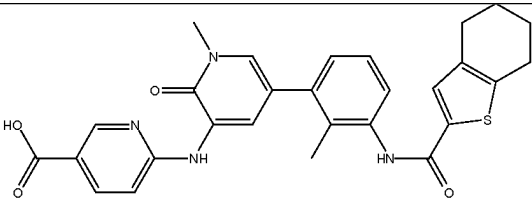
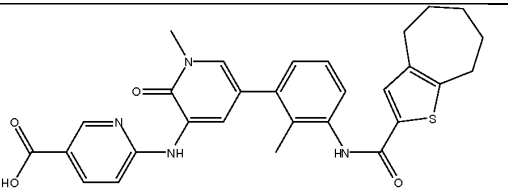
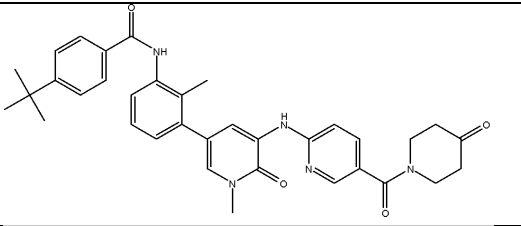
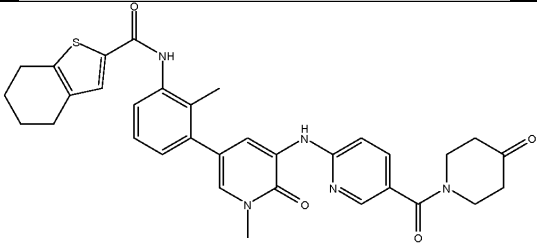
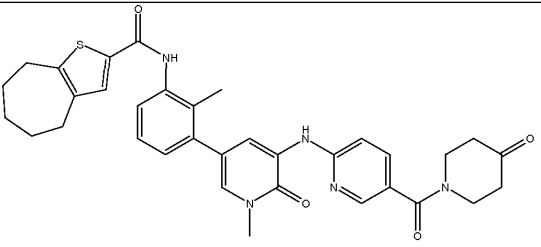
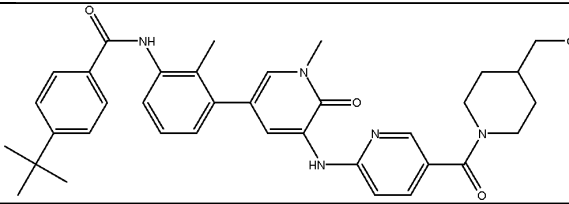
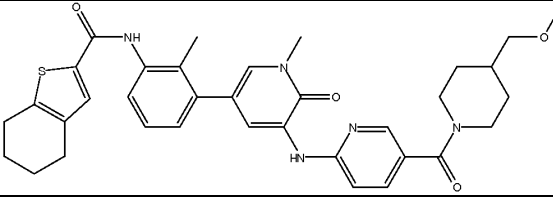
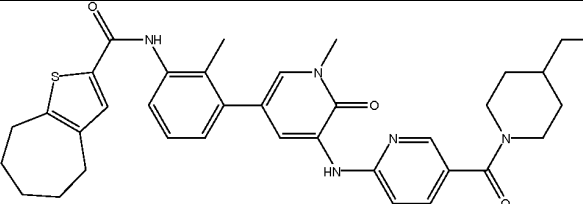
ES 2 576 478 T3

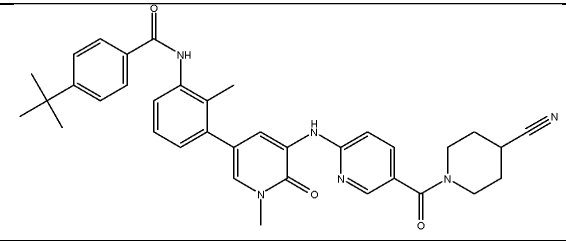
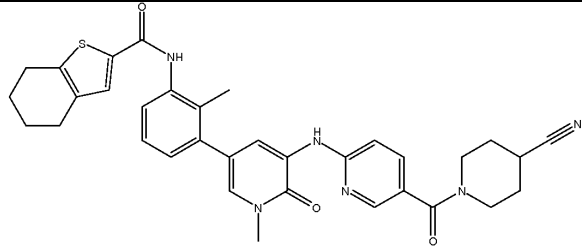
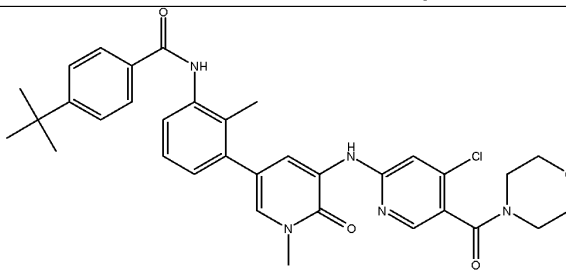
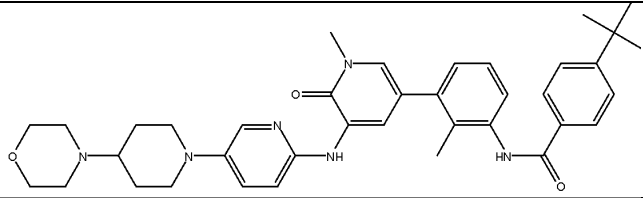
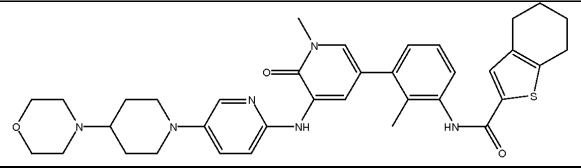
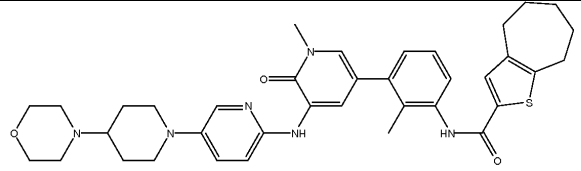
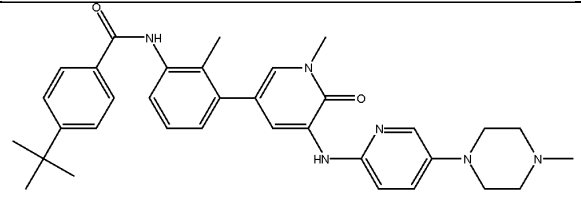
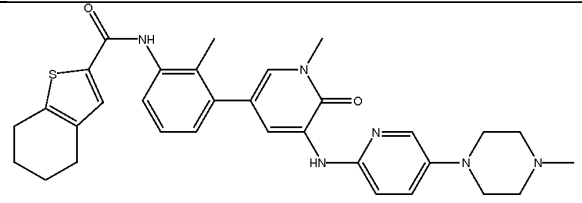
	624,3	625,24
	638,3	639,29
	592,3	593,31
	596,2	597,25
	610,2	611,27
	581,3	582,29
	585,2	586,42

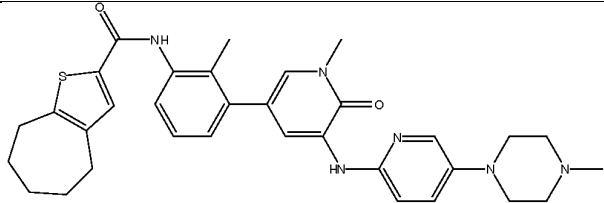
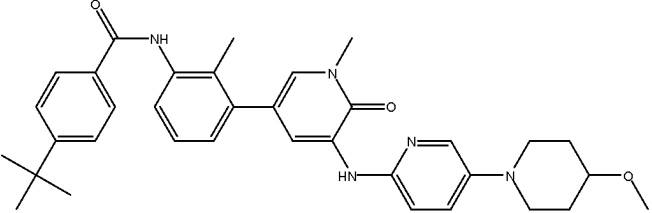
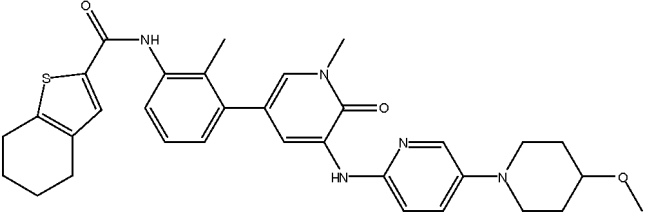
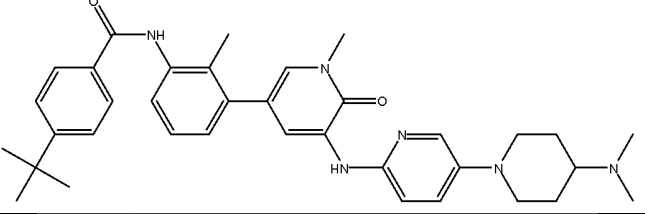
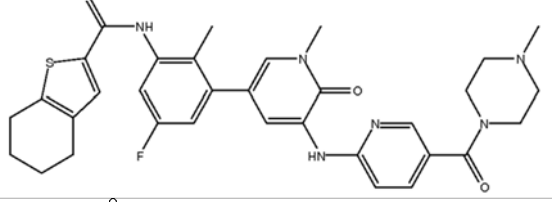
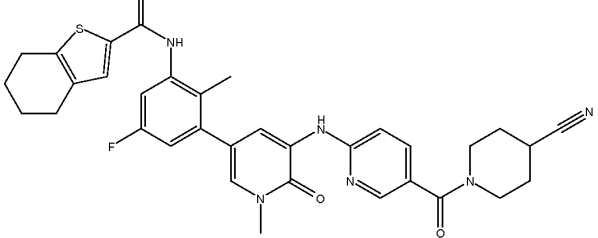
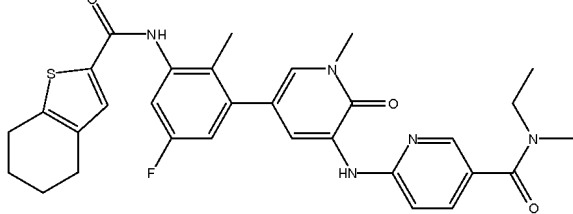
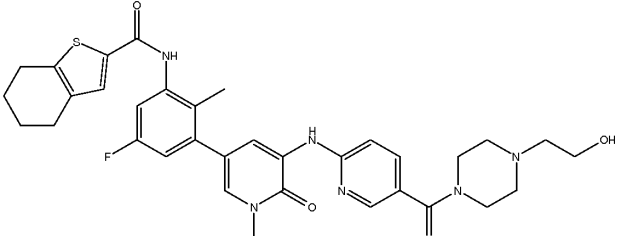
ES 2 576 478 T3

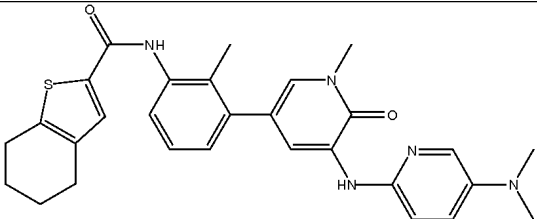
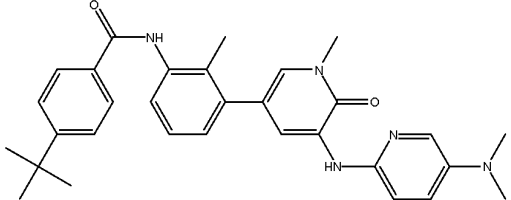
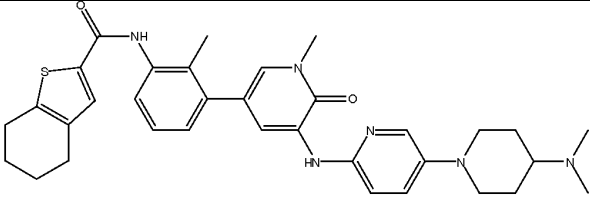
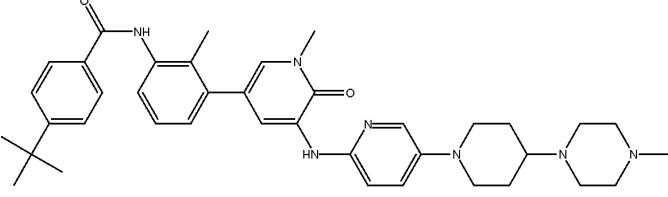
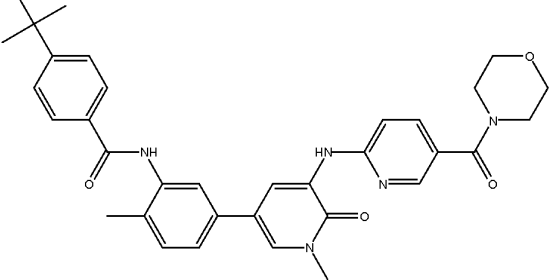
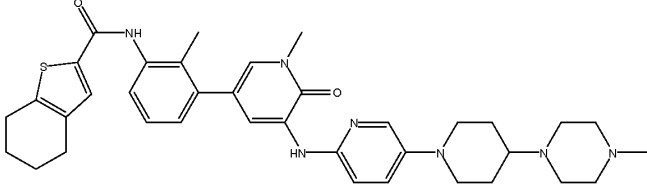
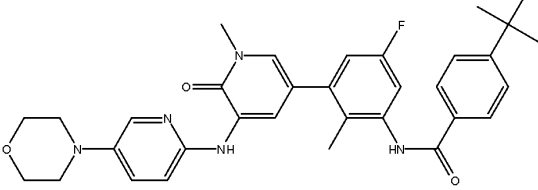
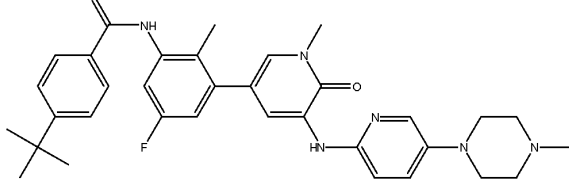
	599,3	600,26
	551,3	552,29
	555,2	556,25
	569,2	570,25
	615,2	616,32
	601,2	602,22
	537,3	538,28
	510,2	511,13

ES 2 576 478 T3

	514,2	515,21
	528,2	529,38
	591,3	592,33
	595,2	596,25
	609,2	610,26
	621,3	622,40
	625,3	626,22
	639,3	640,24

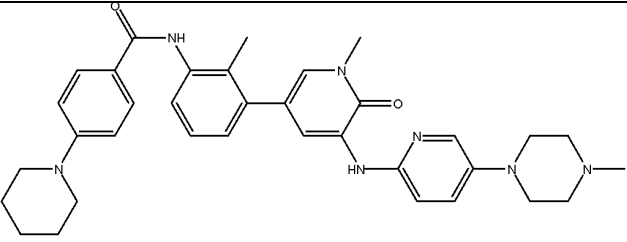
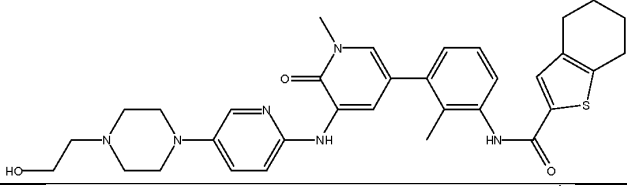
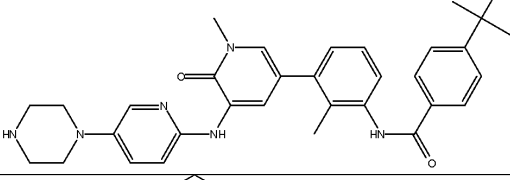
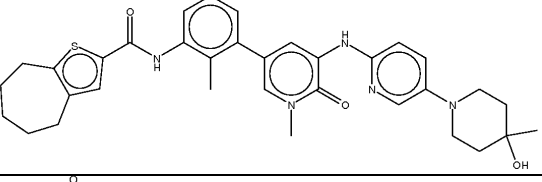
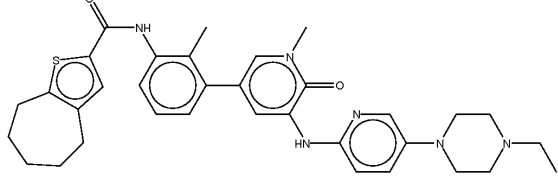
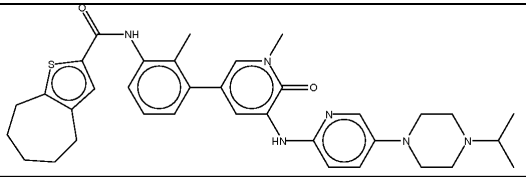
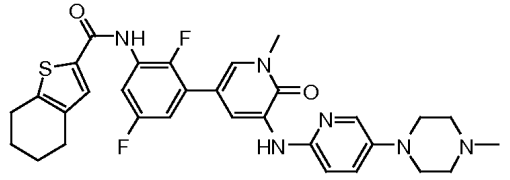
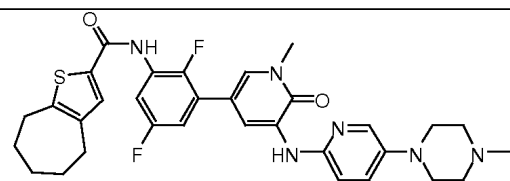
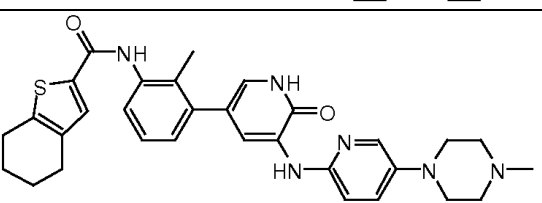
	602,3	603,27
	606,2	607,20
	613,2	613,90
	634,4	635,56
	638,3	639,53
	652,3	653,28
	564,3	565,28
	568,3	569,29

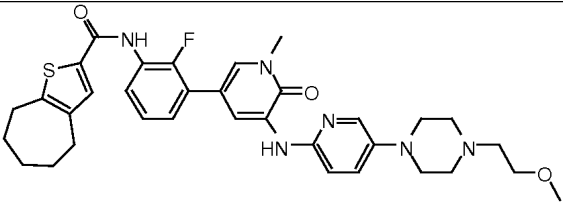
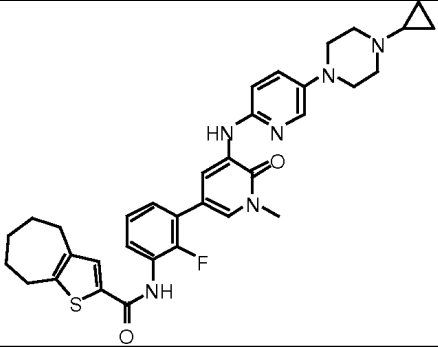
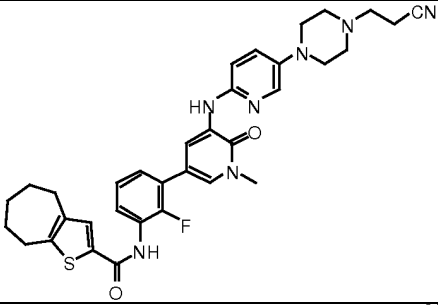
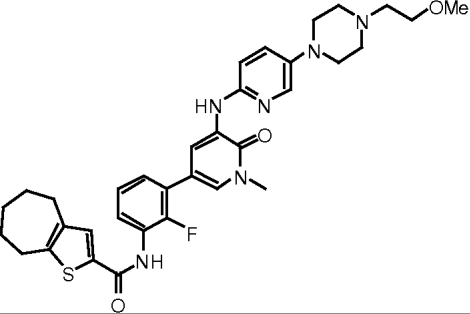
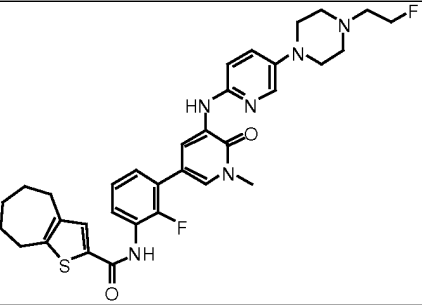
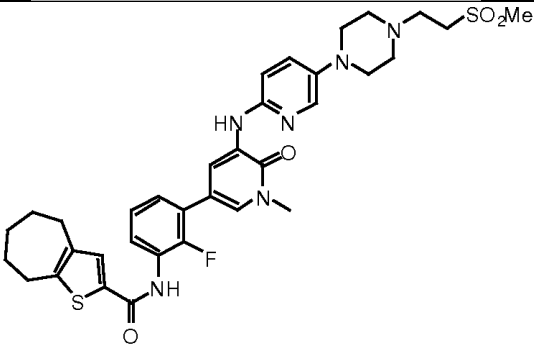
	582,3	583,29
	579,3	580,36
	583,3	584,27
	592,4	593,50
	614,2	615,40
	624,2	625,47
	573,2	574,35
	644,3	645,364

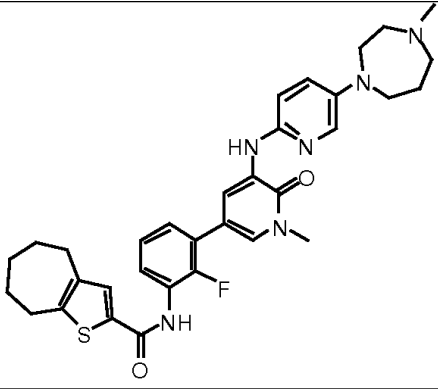
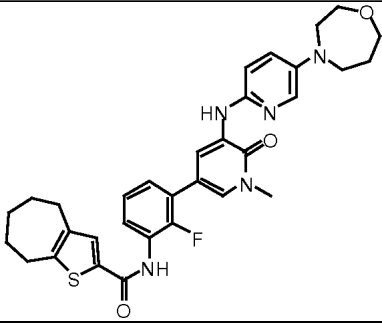
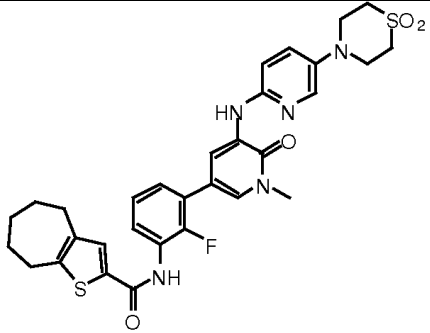
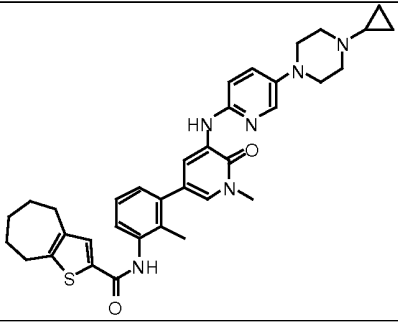
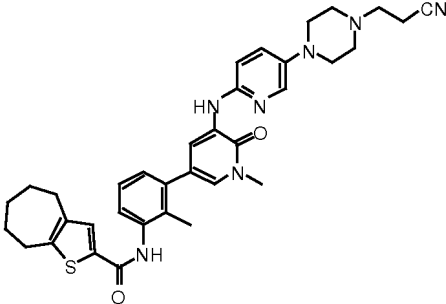
	513,2	514,294
	509,3	510,304
	596,3	597,440
	647,4	648,610
	579,3	580,210
	651,3	652,536
	569,3	570,363
	582,3	583,358

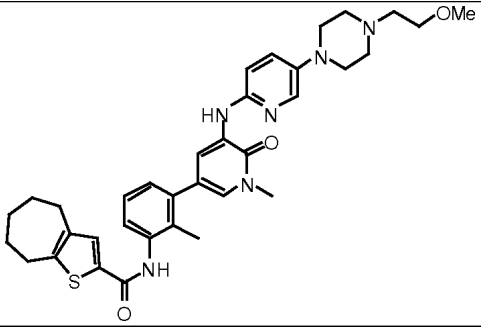
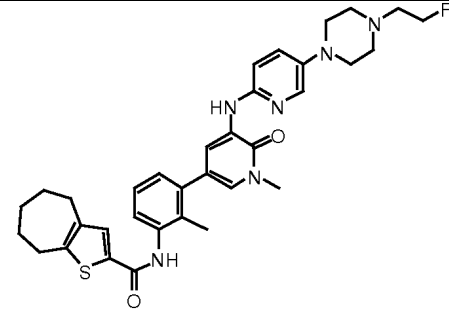
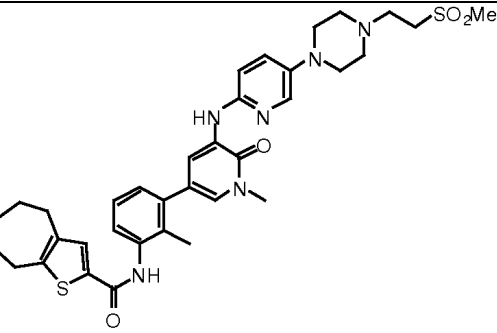
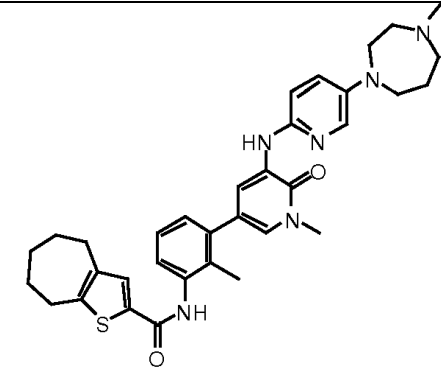
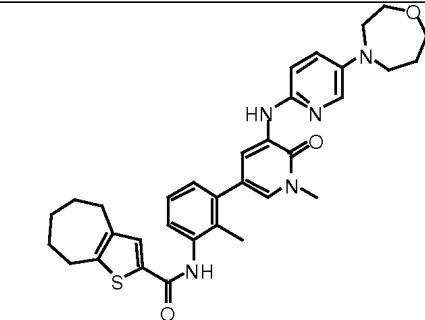
ES 2 576 478 T3

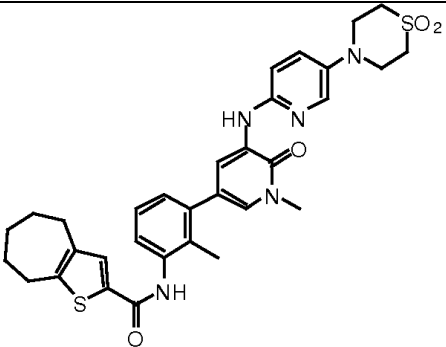
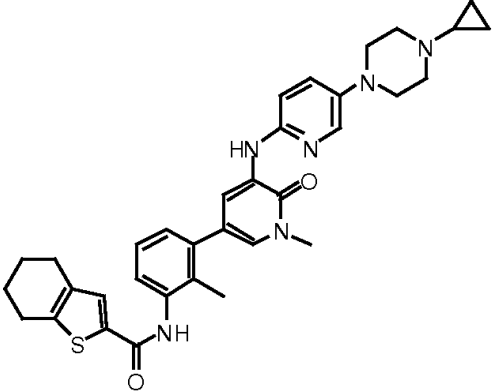
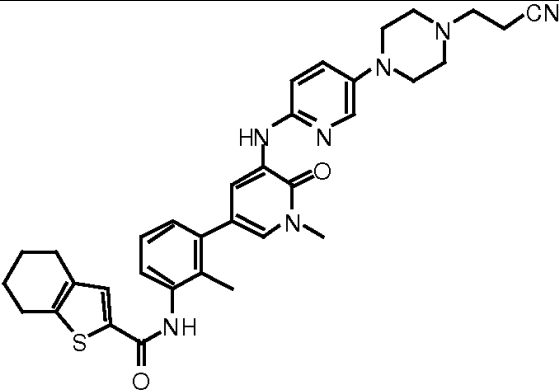
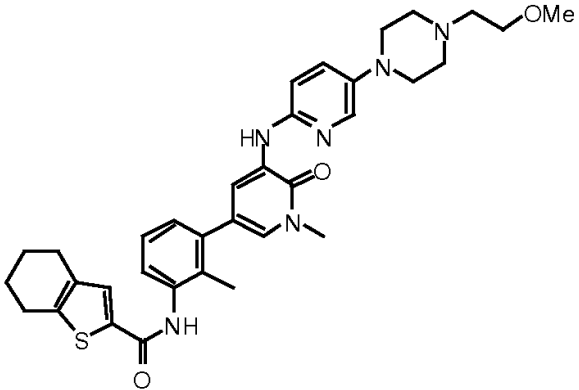
	652,4	653,468
	597,3	598,363
	578,3	579,34
	582,3	583,31
	592,4	593,38
	596,3	597,42
	564,2	565,71
	566,3	567,29
	594,3	595,36

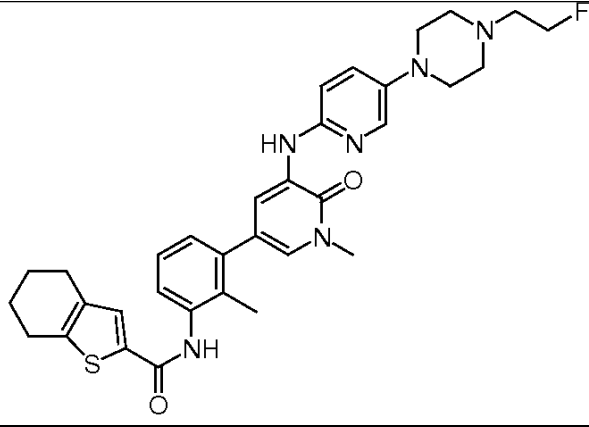
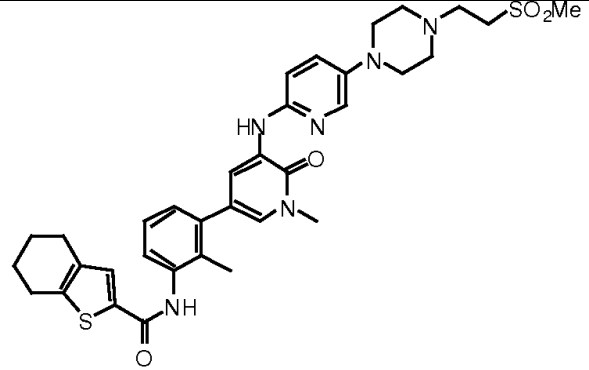
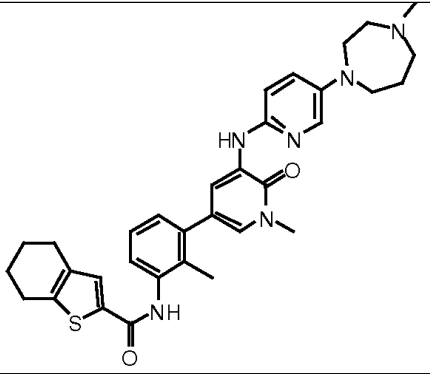
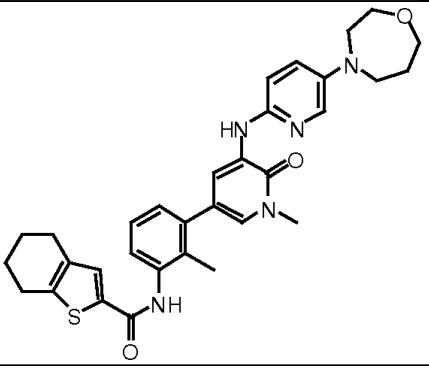
	591,3	592,33
	598,3	599,31
	550,3	551,25
	597,3	598,17
	596,3	597,26
	610,3	611,32
	590,23	591,3
	604,24	605,2
	554,25	555,2

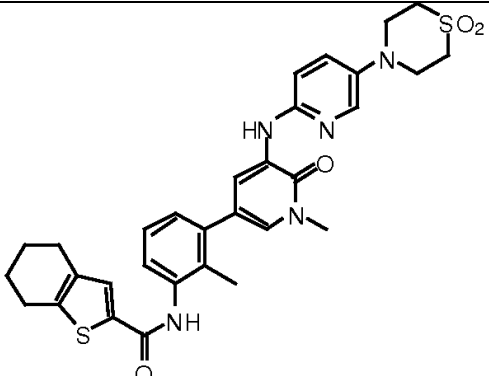
	630,28	631,18
	612,27	613,4
	625,26	626,3
	630,28	631,3
	618,26	619,4
	678,25	679,2

	<p>600,27</p>	<p>601,2</p>
	<p>587,24</p>	<p>588,3</p>
	<p>621,19</p>	<p>622,2</p>
	<p>608,29</p>	<p>609,5</p>
	<p>621,29</p>	<p>622,3</p>

	626,3	627,4
	614,28	615,3
	674,27	675,3
	596,29	597,3
	583,26	584,3

	617,21	618,3
	594,28	595,3
	607,27	608,3
	612,29	613,2

	<p>600,27</p>	<p>601,3</p>
	<p>660,26</p>	<p>661,3</p>
	<p>582,28</p>	<p>583,3</p>
	<p>569,25</p>	<p>570,2</p>

	603,2	604,2
---	-------	-------

Ejemplo 6

Ensayo bioquímico de la Btk

5

A continuación se proporciona un procedimiento generalizado para un ensayo bioquímico estándar de cinasa Btk que puede utilizarse para someter a ensayo los compuestos dados a conocer en la presente solicitud.

Se preparó una mezcla maestra sin enzima Btk que contenía tampón de cinasa 1X de Cell Signaling (Tris-HCl 25 mM, pH 7,5, beta-glicerofosfato 5 mM, ditioneitol 2 mM, Na₃VO₄ 0,1 mM, MgCl₂ 10 mM), sustrato péptido 2 biotinilado de PTK de Promega y ASB al 0,01%. Se preparó una mezcla maestra con enzima Btk que contenía tampón de cinasa 1X de Cell Signaling, sustrato péptido 2 biotinilado de PTK 0,5 μM, ASB al 0,01% y 100 ng/pocillo (0,06 mU/pocillo) de enzima Btk. El enzima Btk se preparó siguiendo el procedimiento siguiente: se subclonó Btk de tipo salvaje humano de longitud completa (número de acceso NM-000061) con un V5 C-terminal y etiqueta 6x His, en el vector pFastBac para la preparación de baculovirus portadores de dicha Btk etiquetada con epítipo. La generación de baculovirus se llevó a cabo siguiendo las instrucciones de Invitrogen detalladas en su protocolo publicado "Bac-to-Bac Baculovirus Expression Systems" (nº de cat. 10359-016 y 10608-016). Se utilizó el virus de pase 3 para infectar células Sf9 a fin de sobreexpresar la proteína Btk recombinante. A continuación, se purificó la proteína Btk hasta la homogeneidad utilizando una columna de Ni-NTA. La pureza de la preparación final de proteína era superior a 95% según la tinción sensible Sypro-Ruby. Se preparó una solución de ATP 200 μM en agua y se ajustó a pH 7,4 con NaOH 1 N. Se transfirieron 125 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 dosis-respuesta de 11 puntos (concentración inicial: 10 μM; dilución 1:2). Se transfirieron 18,75 μl de mezcla maestra sin enzima (a modo de control negativo) y de mezcla maestra con enzima a los pocillos apropiados en una placa de poliestireno Costar de 1/2 área de 96 pocillos. Se añadieron 5 μl de ATP 200 μM 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 la reacción bajo incubación durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con tampón de detección 1X de Perkin Elmer que contenía EDTA 30 mM, SA-APC 20 nM y anticuerpo PT66 1 nM. Se leyó la placa utilizando fluorescencia con resolución temporal utilizando un Envision de Perkin Elmer con filtro de excitación de 330 nm, filtro de emisión de 665 nm y filtro de segunda emisión de 615 nm. A continuación se calcularon los valores de IC₅₀.

Ejemplo 7

Ensayo bioquímico de la Btk

35

A continuación se proporciona un procedimiento generalizado para otro ensayo bioquímico estándar de cinasa Btk que puede utilizarse para someter a ensayo compuestos dados a conocer en la presente solicitud.

Se preparó una mezcla maestra sin enzima Btk que contenía 1x tampón Lanthascreen (Hepes 50 mM, pH 7,5, ditioneitol 2 mM, Na₃VO₄ 0,2 mM, MnCl₂ 2 mM, MgCl₂ 10 mM), sustrato péptido poli-Glu-Ala-Tyr fluoresceína 0,4 μM y ASB al 0,01%. Se preparó una mezcla maestra con enzima Btk que contenía 1X tampón Lanthascreen, sustrato péptido poli-Gly-Ala-Tyr fluoresceína 0,4 μM, ASB al 0,01% y 100 pg/pocillo de enzima Btk. Se preparó el enzima Btk siguiendo el procedimiento siguiente: se subclonó una Btk de tipo salvaje humana de longitud completa (número de acceso NM-000061) con un V5 C-terminal y etiqueta 6x His, en el vector pFastBac para preparar baculovirus portadores de dicha Btk etiquetada con epítipo. La generación de baculovirus se llevó a cabo siguiendo las instrucciones de Invitrogen detalladas en el protocolo publicado "Bac-to-Bac Baculovirus Expression Systems" (nº de cat. 10359-016 y 10608-016). Se utilizó el virus de pase 3 para infectar células Sf9 a fin de sobreexpresar la proteína Btk recombinante. A continuación, se purificó la proteína Btk hasta la homogeneidad utilizando una columna de Ni-NTA. La pureza de la preparación final de proteínas era superior a 95% según la tinción sensible Sypro-Ruby. Se preparó una solución de ATP 50 μM en agua y se ajustó a pH 7,4 con NaOH 1 N. Se transfirieron 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 dosis-respuesta de 11 puntos (concentración inicial: 10 μM,

dilución 1:2). Se transfirieron 18,75 µl de mezcla maestra sin enzima (a modo de control negativo) y mezcla maestra más enzima a pocillos apropiados en una placa de poliestireno Costar de 1/2 área de 96 pocillos. Se añadieron 5 µl de ATP 50 µM a dicha mezcla en la placa de poliestireno Costar de 1/2 área de 96 pocillos para una concentración final de ATP de 10 µM. Se dejó bajo incubación la reacción durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se detuvo con tampón de dilución de TR-FRET 1X Lanthascreen que contenía EDTA 60 mM y anticuerpo Tb-Y20 2 nM. Se leyó la placa utilizando fluorescencia con resolución temporal utilizando un Envision de Perkin Elmer con filtro de excitación de 495 nm y filtro de emisión de 520 nm. A continuación se calcularon los valores de IC₅₀.

Ejemplo 8

Ensayo de Btk en células Ramos

A continuación se proporciona otro procedimiento generalizado para un ensayo celular estándar de cinasa Btk que puede utilizarse para someter a ensayo los compuestos dados a conocer en la presente solicitud.

Se incubaron células Ramos a una densidad de $0,5 \times 10^7$ células/ml en presencia de compuesto de ensayo durante 1 h a 37°C. A continuación, se estimularon las células mediante incubación con 10 µg/ml de F(ab)₂ anti-IgM humana durante 5 minutos a 37°C. Se sedimentaron las células, se lisaron y se llevó a cabo un ensayo de proteínas en el lisado clarificado. Se sometieron a SDS-PAGE y transferencia western cantidades iguales de proteínas de cada muestra con anticuerpo anti-fosfoBtk(Tyr223) (Cell Signaling Technology nº 3531) con el fin de evaluar la autofosforilación de Btk o un anticuerpo anti-Btk (BD Transduction Labs nº 611116) para controlar las cantidades totales de Btk en cada lisado.

Ejemplo 9

Ensayo de proliferación de linfocitos B

A continuación se proporciona un procedimiento generalizado para un ensayo celular estándar de proliferación de linfocitos B que puede utilizarse para someter a ensayo los compuestos dados a conocer en la presente solicitud.

Se purificaron los linfocitos B a partir de bazos de ratones Balb/c de 8 a 16 semanas utilizando un kit de aislamiento de linfocitos B (Miltenyi Biotech, nº de cat. 130-090-862). Los compuestos de ensayo se diluyeron en DMSO al 0,25% y se incubaron con $2,5 \times 10^5$ linfocitos B esplénicos de ratón purificados durante 30 min. antes de añadir 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 incubar durante 24 h, se añadió ³H-timidina 1 µCi y se incubaron las placas durante 36 h adicionales antes de la recolección siguiendo el protocolo del fabricante para el sistema de ensayo de incorporación de SPA[³H]-timidina (Amersham Biosciences nº RPNQ 0130). Se realizó un recuento de la fluorescencia basado en SPA-perlas en un contador MicroBeta (Wallace Triplex 1450, Perkin Elmer).

Ejemplo 10

Ensayo de proliferación de infocitos T

A continuación se proporciona un procedimiento generalizado para un ensayo celular estándar de proliferación de infocitos T que puede utilizarse para someter a ensayo los compuestos dados a conocer en la presente solicitud.

Se purificaron infocitos T a partir de bazos de ratones Balb/c de 8 a 16 semanas de edad utilizando un kit de aislamiento de células Pan T (Miltenyi Biotech, nº de cat. 130-090-861). Los compuestos de ensayo se diluyeron en DMSO al 0,25% y se incubaron con $2,5 \times 10^5$ linfocitos T esplénicos de ratón purificados en un volumen final de 100 µl en placas de fondo transparente planas prerrecubiertas durante 90 min. a 37°C con 10 µg/ml de anticuerpos anti-CD3 (BD nº 553057) y anti-CD28 (BD nº 553294). Tras 24 h de incubación, se añadió 1 µCi de ³H-timidina y las placas se incubaron durante 36 h adicionales antes de la recolección utilizando el protocolo del fabricante para el sistema de ensayo de incorporación de timidina SPA[³H] (Amersham Biosciences nº RPNQ 0130). Se realizó un recuento de la fluorescencia basada en SPA-perlas en un contador MicroBeta (Wallace Triplex 1450, Perkin Elmer).

Ejemplo 11

Ensayo de inhibición de CD86

A continuación se proporciona un procedimiento generalizado para un ensayo estándar para la inhibición de la actividad de los linfocitos B que puede utilizarse para someter a ensayo los compuestos dados a conocer en la presente solicitud.

Se purificaron los esplenocitos totales de ratón 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 a DMSO al 0,5% y se incubaron con $1,25 \times 10^6$ esplenocitos en un volumen final de 200 µl 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 Kg/ml de IgM (Jackson ImmunoResearch 115-006-020) y se incubaron durante 24 h a 37°C con 5% de CO₂. Tras incubar durante 24 h, las células se transfirieron a placas de 96 pocillos de fondo transparente cónicas y se sedimentaron mediante centrifugación a 1.200xg durante 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 separaron en un BD FACSCalibur y seleccionaron con la población CD19⁺/7AAD⁻. Se midieron los niveles de expresión superficial de CD86 en la población seleccionada frente a la concentración de compuesto de ensayo.

10 Ejemplo 12

Ensayo de supervivencia celular de B-ALL

15 A continuación se proporciona un procedimiento para un ensayo estándar de supervivencia de los linfocitos B-ALL utilizando una lectura de XTT para medir el número de células viables. Este ensayo puede utilizarse para someter a ensayo compuestos dados a conocer en la presente solicitud para su capacidad de inhibir la supervivencia de los linfocitos B-ALL en cultivo. Una línea de leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B humanos que puede utilizarse es SUP-B15, una línea de células pre-B-ALL humanas disponible en la ATCC.

20 Se sembraron células pre-B-ALL SUP-B15 en múltiples placas de microtitulación de 96 pocillos en 100 µl de medio de Iscove + SFB al 20% a una densidad de 5x10⁵ células/ml. A continuación, se añadieron los compuestos de ensayo con una conc. final de DMSO al 0,4%. Las células se incubaron a 37°C con 5% de CO₂ durante un máximo de 3 días. Después de los 3 días las células se dividieron 1:3 en placas nuevas de 96 pocillos que contenían el compuesto de ensayo y se dejaron crecer durante 3 días adicionales. Tras cada periodo de 24 h, se añadieron 50 µl
25 de una solución de XTT (Roche) a una de las placas de 96 pocillos de réplica y se realizaron lecturas de absorbancia a las 2, 4 y 20 horas siguiendo las instrucciones del fabricante. Las lecturas obtenidas con una DO para células tratadas con sólo DMSO dentro del intervalo lineal del ensayo (0,5 a 1,5) y se estimó el porcentaje de células viables en los pocillos tratados con compuesto frente a las células tratadas con sólo DMSO.

30 Ejemplo 13

Los compuestos dados a conocer en los ejemplos, anteriormente, se sometieron a ensayo en el ensayo bioquímico de la Btk indicado en la presente memoria (Ejemplo 6 o 7) y algunos de dichos compuestos mostraron un valor de IC₅₀ inferior o igual a 1 micromolar. Algunos de dichos compuestos mostraban un valor de IC₅₀ inferior o igual a 100
35 nM. Algunos de dichos compuestos mostraron un valor de IC₅₀ inferior o igual a 10 nM.

Algunos de los compuestos dados a conocer en los Ejemplos sintéticos 1 a 5 se sometieron a ensayo en el ensayo de proliferación de linfocitos B (tal como se indica en el Ejemplo 9) y mostraron un valor de IC₅₀ inferior o igual a 10 micromolar. Algunos de dichos compuestos mostraron un valor de IC₅₀ inferior o igual a 1 micromolar. Algunos de
40 dichos compuestos mostraron un valor de IC₅₀ inferior o igual a 500 nM en dicho ensayo.

Algunos de dichos compuestos no inhibieron la proliferación de los linfocitos T y presentaban valores de IC₅₀ superiores o iguales a 5 micromolar al someterlos a ensayo bajo condiciones indicadas en la presente memoria (tal como se indica en el Ejemplo 10).
45

Algunos de dichos compuestos dados a conocer en la presente memoria mostraron valores de IC₅₀ para la inhibición de la proliferación de infocitos T que eran por lo menos 3 veces, y en algunos casos 5 veces o incluso 10 veces mayores que los valores de IC₅₀ de dichos compuestos para la inhibición de la proliferación de los linfocitos B.

50 Algunos de los compuestos dados a conocer en la presente memoria se sometieron a ensayo en un ensayo de inhibición de la actividad de los linfocitos B (bajo las condiciones indicadas en el Ejemplo 11) y mostraban un valor de IC₅₀ inferior o igual a 10 micromolar. Algunos de dichos compuestos mostraban un valor de IC₅₀ inferior o igual a 1 micromolar. Algunos de dichos compuestos mostraban un valor de IC₅₀ inferior o igual a 500 nM en dicho ensayo.

55 Algunos de los compuestos dados a conocer en la presente memoria se sometieron a ensayo en un ensayo de supervivencia de células de leucemia de linfocitos B (bajo las condiciones indicadas en el Ejemplo 12) y mostraban un valor de IC₅₀ inferior o igual a 10 micromolar.

60 Algunos de los compuestos dados a conocer en la presente memoria mostraban tanto una actividad bioquímica como celular. Por ejemplo, algunos de los compuestos dados a conocer en la presente memoria mostraban un valor de IC₅₀ inferior o igual a 10 micromolar en el ensayo bioquímico de Btk indicado en la presente memoria (Ejemplo 6 o 7) y un valor de IC₅₀ inferior o igual a 10 micromolar en por lo menos uno de los ensayos celulares (diferente del ensayo de infocitos T) indicado en la presente memoria (Ejemplo 8, 9, 11 o 12). Algunos de dichos compuestos mostró un valor de IC₅₀ inferior o igual a 1 micromolar en el ensayo bioquímico de Btk indicado en la presente memoria (Ejemplo 6 o 7) y un valor de IC₅₀ inferior o igual a 10 micromolar en por lo menos uno de los ensayos
65 celulares (diferente del ensayo de infocitos T) indicado en la presente memoria (Ejemplo 8, 9, 11 o 12). Algunos de

dichos compuestos mostró un valor de IC_{50} inferior o igual a 0,1 micromolar y un valor de IC_{50} inferior o igual a 10 micromolar en por lo menos uno de los ensayos celulares (diferente del ensayo de infocitos T) indicados en la presente memoria (Ejemplo 7, 8, 10 o 11).

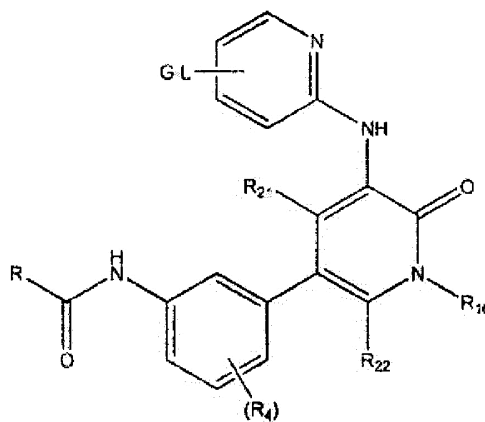
5 Para la construcción de las reivindicaciones, no se pretende que las reivindicaciones proporcionadas a continuación en la presente memoria se interpreten en modo alguno de manera más limitativa que el lenguaje literal de las mismas, y de esta manera no pretende que las formas de realización ejemplificativas de la memoria se incluyan en las reivindicaciones. Sin entrar en detalles, se cree que el experto en la materia, utilizando la descripción anterior, podrá utilizar la presente invención en la mayor medida posible posible.

10 En lo anteriormente expuesto y en los ejemplos, todas las temperaturas se indican sin corregir en grados Celsius y todas las partes y porcentajes son en peso, a menos que se indique lo contrario. Los ejemplos anteriores pueden repetirse con un éxito similar mediante la sustitución de los reactivos indicados genérica o específicamente y/o las condiciones de funcionamiento de la presente invención por los utilizados en los ejemplos anteriores. A partir de la descripción proporcionada anteriormente, el experto en la materia podrá determinar fácilmente las características esenciales de la presente invención.

15

REIVINDICACIONES

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

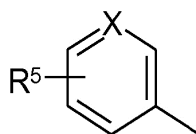


(Fórmula 1)

5

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

10 R se selecciona de entre arilo, heteroarilo y



en el que:

15

arilo comprende anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 elementos, sistemas de anillos bicíclicos en los que por lo menos un anillo es carbocíclico y aromático; y sistemas de anillos tricíclicos en los que por lo menos un anillo es carbocíclico y aromático; y en el que arilo incluye anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 elementos fusionados con un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 elementos que contiene 1 o más heteroátomos seleccionados de entre N, O y S;

20

heteroarilo comprende anillos monocíclicos aromáticos de 5 a 7 elementos que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, siendo los átomos de anillo restantes carbono; y anillos heterocicloalquilo bicíclicos que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de entre N, O y S, siendo los átomos de anillo restantes carbono y en el que por lo menos un heteroátomo se encuentra presente en un anillo aromático; y en el que heteroarilo incluye un anillo aromático heterocicloalquilo de 5 a 7 elementos fusionado con un anillo cicloalquilo de 5 a 7 elementos;

25

R₅ se selecciona de entre hidrógeno, hidroxilo, grupos alquilo que presentan uno a cuatro carbonos, grupos sulfonilo, amino y alcoxi que presentan cuatro carbonos, grupos alquilo que presentan cuatro carbonos sustituidos con uno o más halos, grupos alcoxi que presentan cuatro carbonos sustituidos con uno o más halos, grupos alquilo que presentan cuatro carbonos sustituidos con hidroxilo, heterocicloalquilo y heteroarilo; y

30

X se selecciona de entre N y CH;

35

R₄ se selecciona de entre hidrógeno, grupos alquilo que presentan cuatro carbonos, grupos alcoxi con uno a cuatro carbonos, halo e hidroxilo;

40

R₂₁ y R₂₂ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno y grupos alquilo que presentan cuatro carbonos;

R₁₆ se selecciona de entre hidrógeno, ciano, cicloalquilo y grupos alquilo que presentan cuatro carbonos; y grupos alquilo que presentan cuatro carbonos sustituidos con un grupo seleccionado de entre alcoxi, amino y acilo;

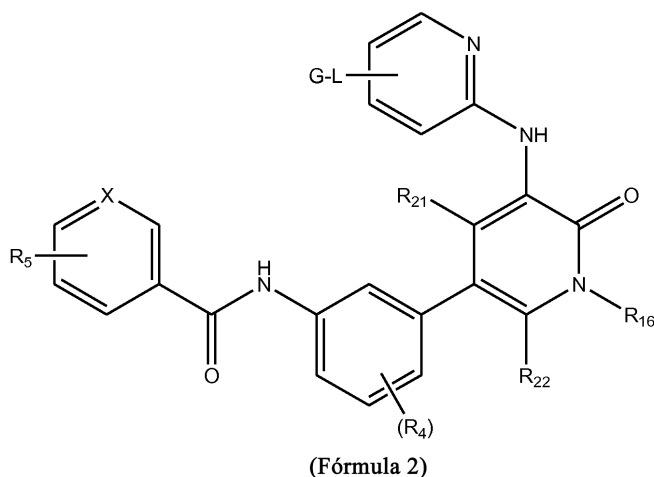
45

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

G se selecciona de entre hidrógeno, halo, hidroxilo, alcoxi, nitro, alquilo, -NR₇R₈, en el que R₇ y R₈ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, acilo y alquilo (C₁-C₆); o en el que R₇ y R₈, conjuntamente con el nitrógeno al que se encuentran unidos, forman un heterocicloalquilo que contiene nitrógeno de 5 a 7 elementos que opcionalmente incluye además uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, O y S, carbamimidoilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, 4-acil-piperazín-1-ilo, grupos 4-alquilo que presentan cuatro carbonos-piperazín-1-ilo, grupos 4-alquilo que presentan cuatro carbonos-piperidín-1-ilo, grupos 4-hidroxilo-4-alquilo que presentan cuatro carbonos-piperidín-1-ilo, 3-oxo-piperazín-1-ilo, grupos 4-alquilo que presentan cuatro carbonos-homopiperazín-1-ilo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R es 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofén-2-ilo.

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



en el que:

R₅ se selecciona de entre hidrógeno, hidroxilo, grupos alquilo que presentan cuatro carbonos, sulfonilo, amino, grupos alcoxi que presentan cuatro carbonos, grupos alquilo que presentan uno a cuatro carbonos sustituidos con uno o más halos, grupos alcoxi que presentan cuatro carbonos sustituidos con uno o más halos, grupos alquilo que presentan cuatro carbonos sustituidos con hidroxilo, heterocicloalquilo y heteroarilo; y

X se selecciona de entre N y CH.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que L es un enlace covalente o -(C=O)-.

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que G se selecciona de entre:

hidrógeno,
hidroxilo,

-NR₇R₈, en el que R₇ y R₈ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, acilo y alquilo (C₁-C₆); o en el que R₇ y R₈ conjuntamente con el nitrógeno al que se encuentran unidos, forman un heterocicloalquilo que contiene nitrógeno de 5 a 7 elementos que incluye además opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados de entre N, O y S, 5,6-dihidro-8H-imidazo[1,2-a]pirazín-7-ilo, grupos alcoxi que presentan cuatro carbonos y 1H-tetrazol-5-ilo.

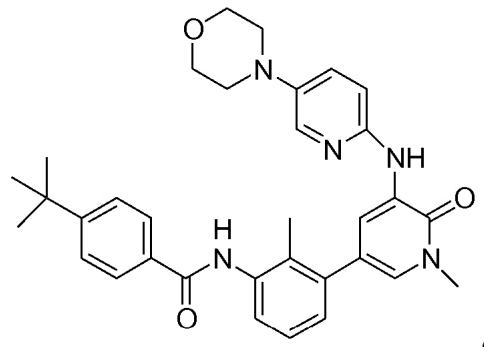
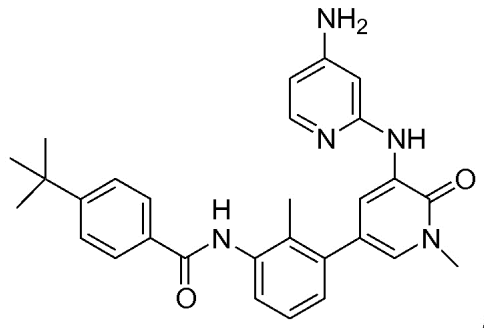
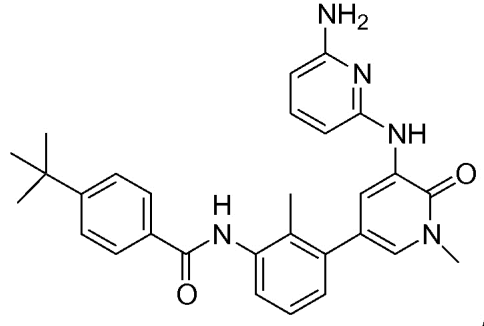
6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R₄ se selecciona de entre metilo, trifluorometilo, difluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi y fluoro.

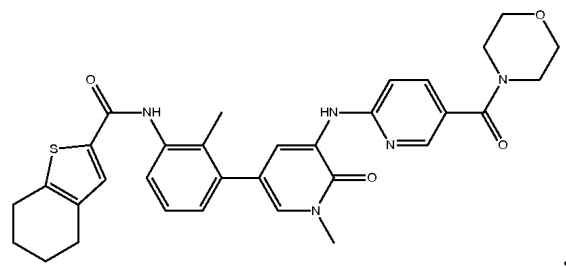
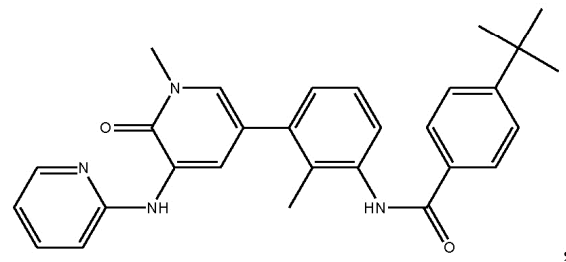
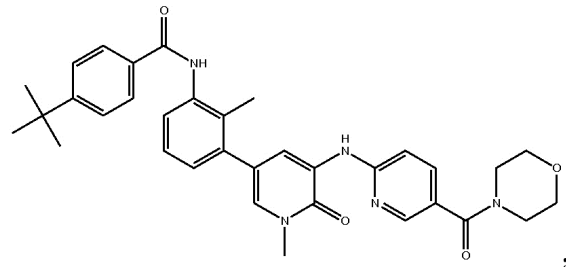
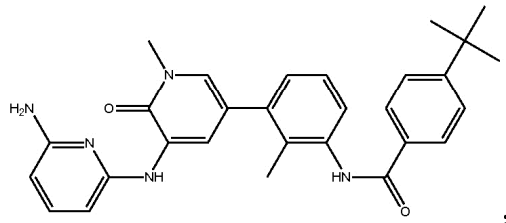
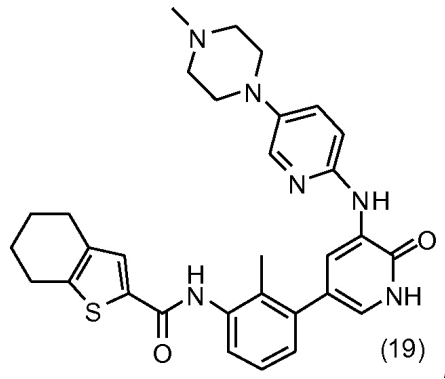
7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R₂₂ se selecciona de entre hidrógeno y grupos alquilo que presentan cuatro carbonos, R₁₆ se selecciona de entre hidrógeno y grupos alquilo que presentan cuatro carbonos y R₂₁ se selecciona de entre hidrógeno y grupos alquilo que presentan cuatro carbonos.

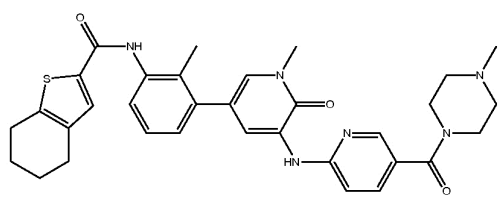
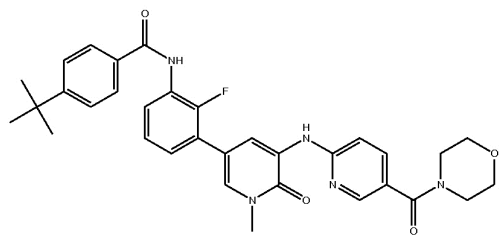
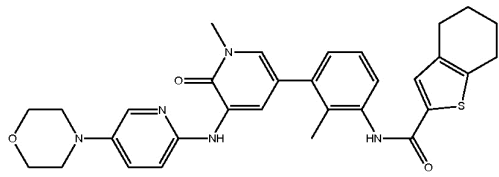
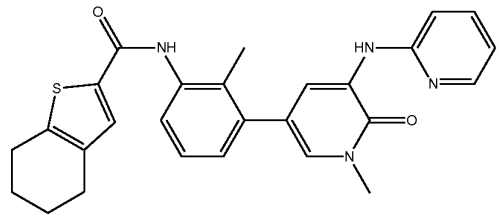
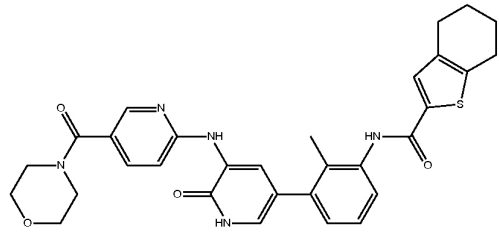
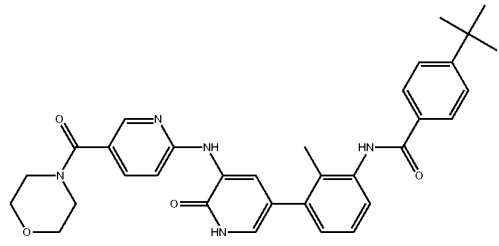
8. Compuesto según la reivindicación 3, en el que R₅ se selecciona de entre hidrógeno, piperidinilo y grupos alquilo que presentan cuatro carbonos.

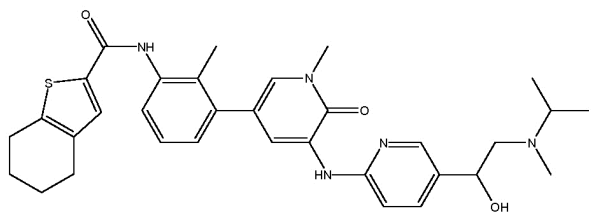
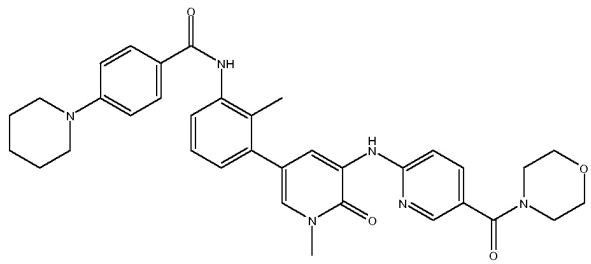
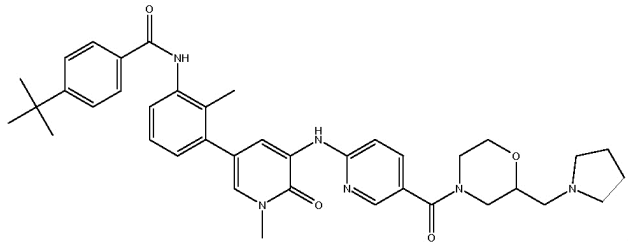
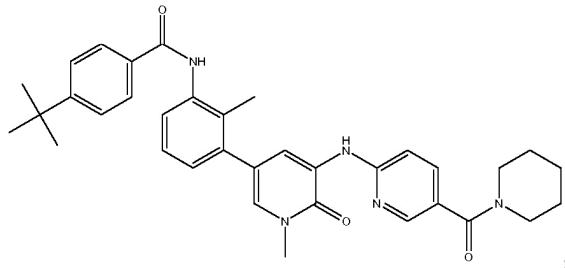
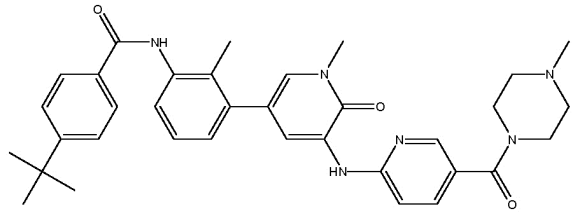
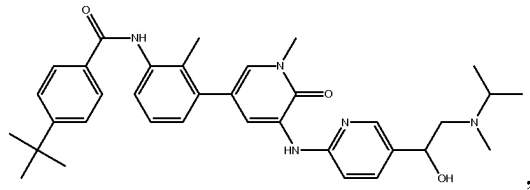
9. Compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula 1 se selecciona de entre:

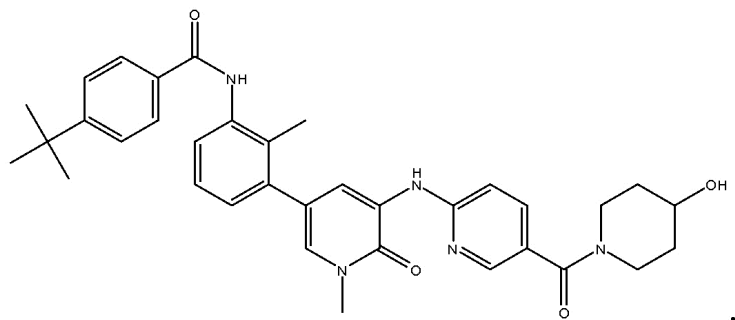
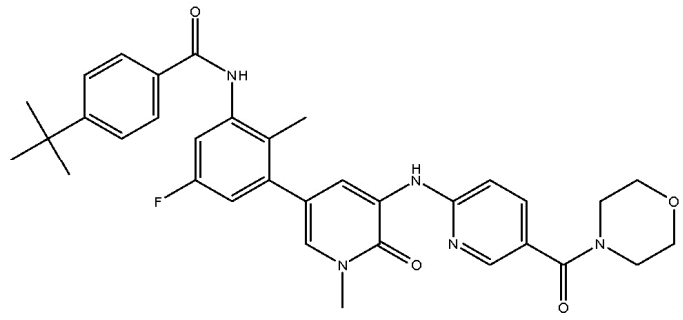
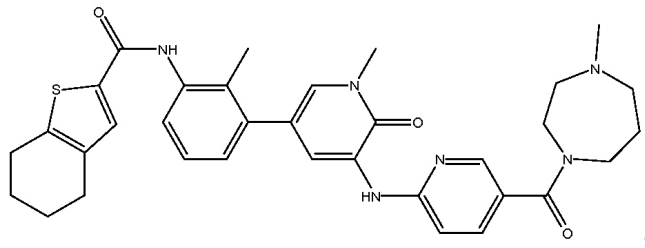
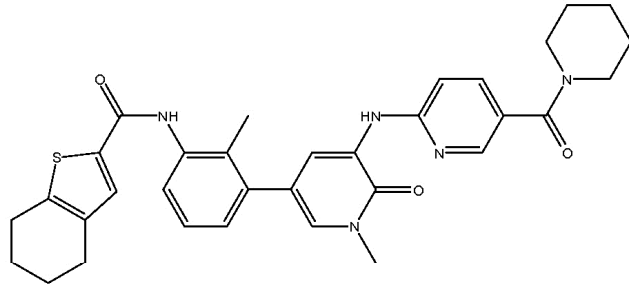
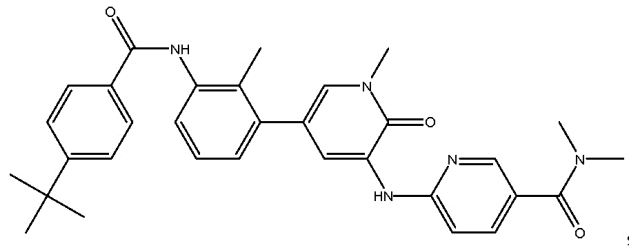
5

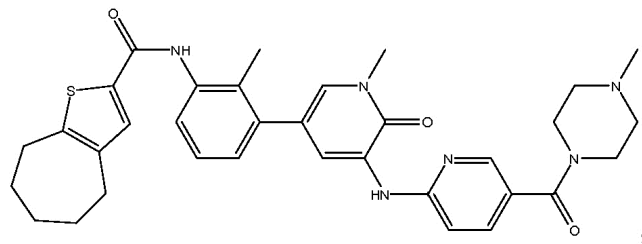
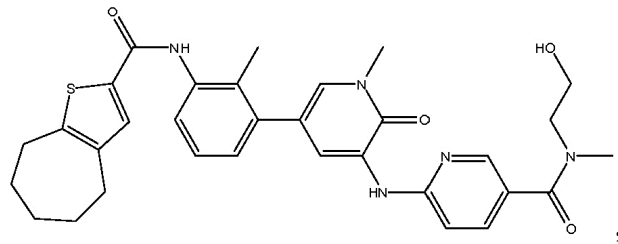
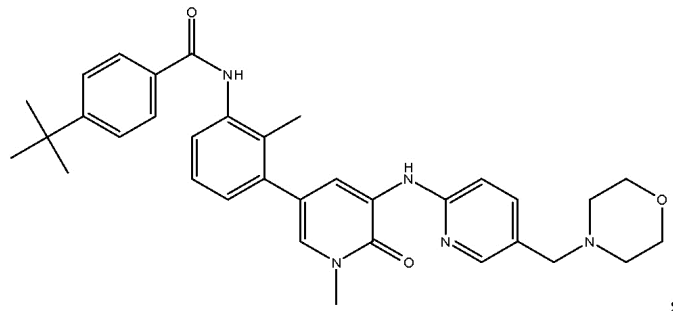
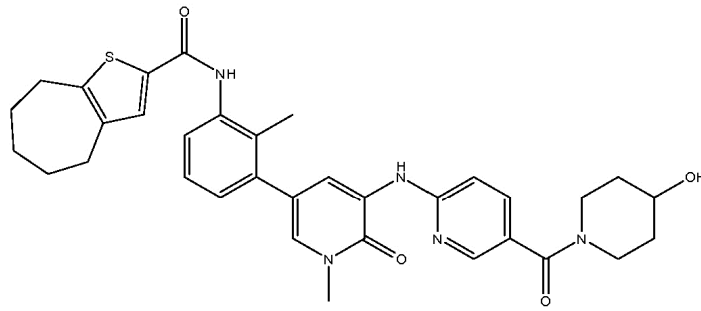
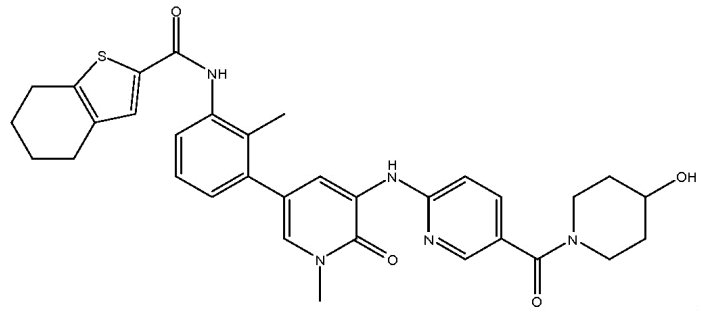


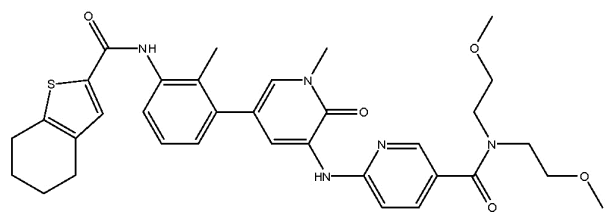
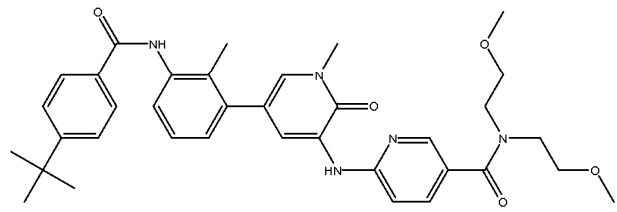
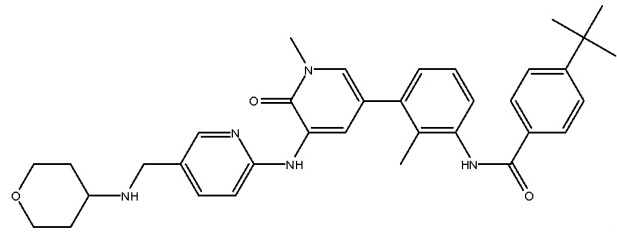
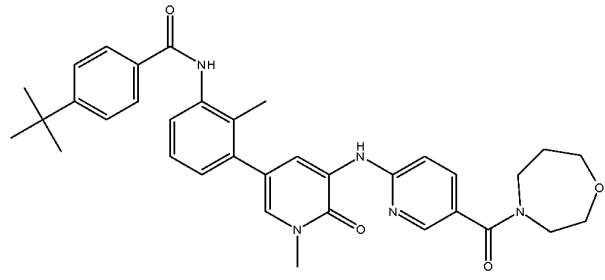
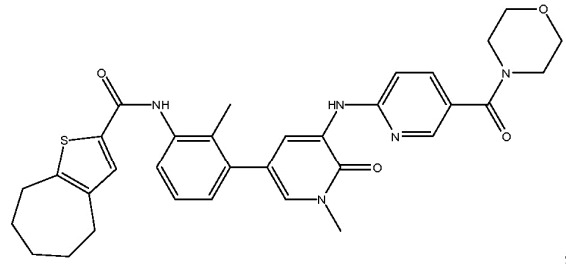
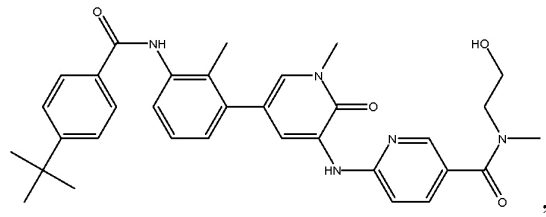


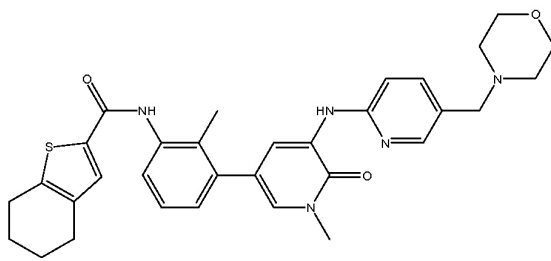
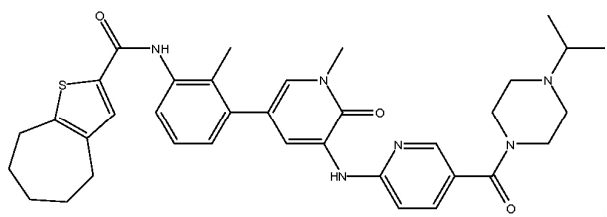
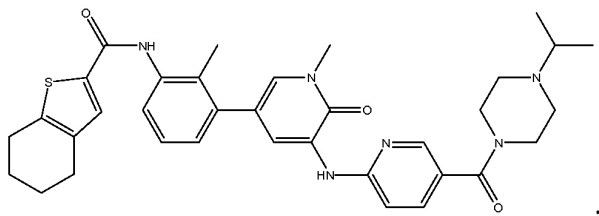
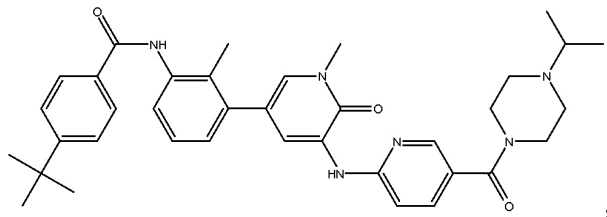
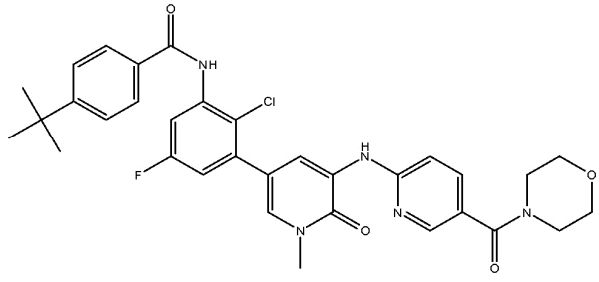
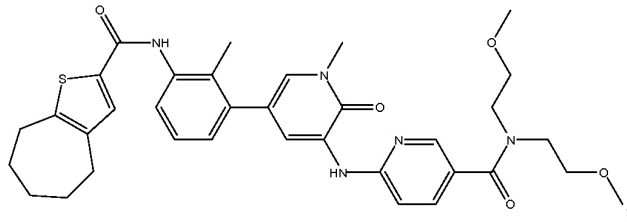


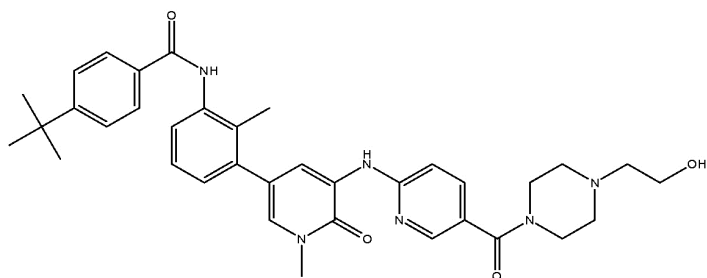
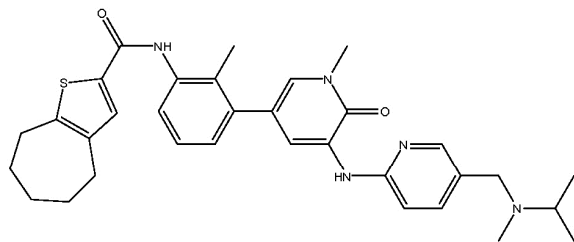
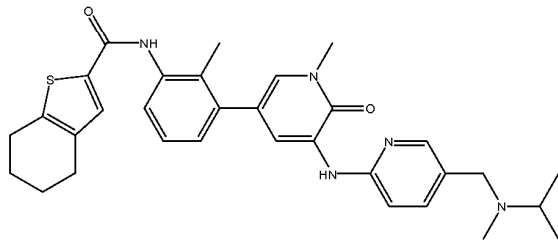
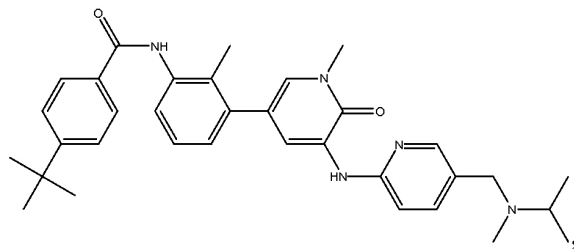
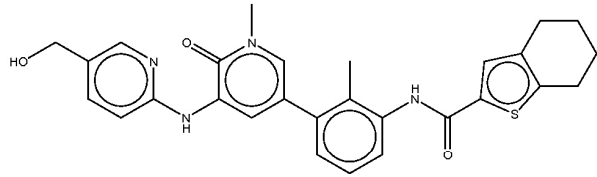
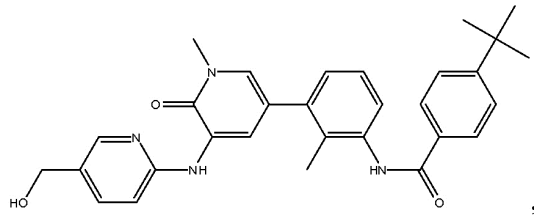


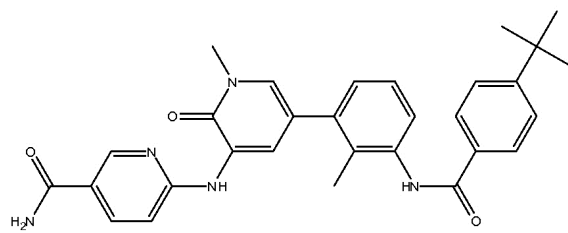
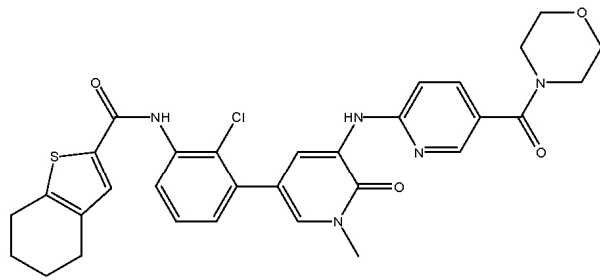
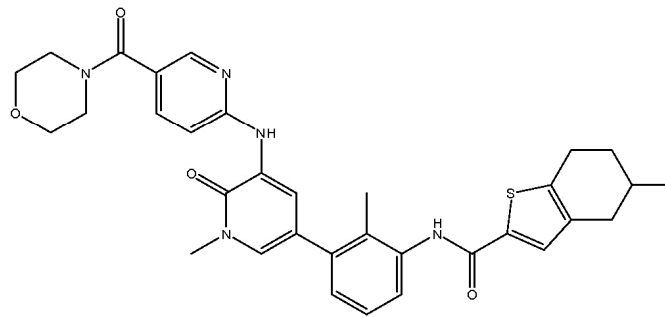
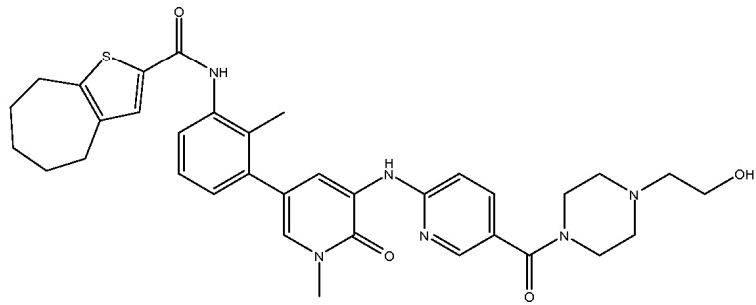
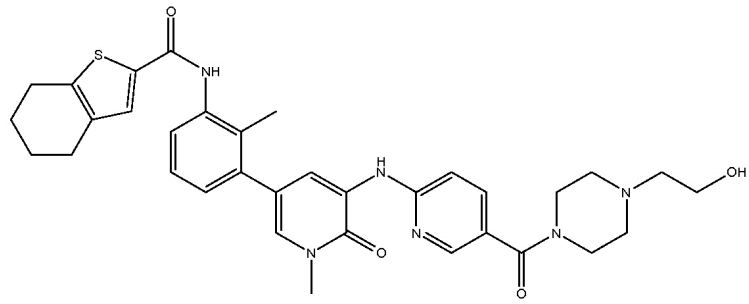


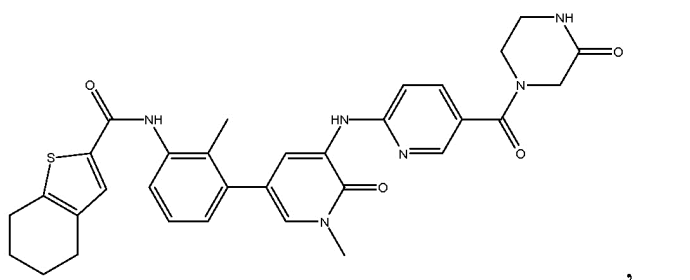
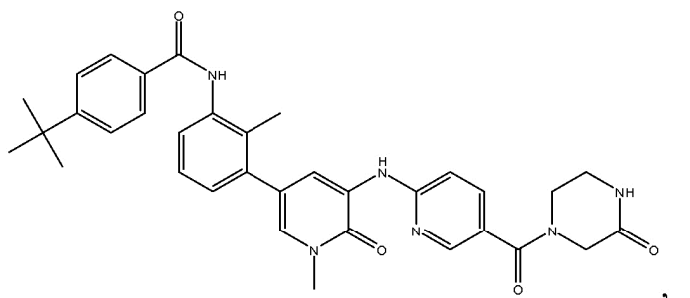
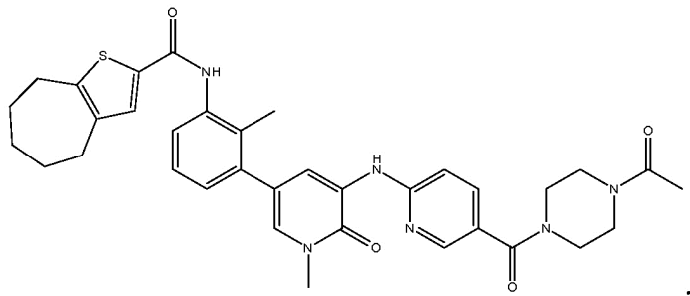
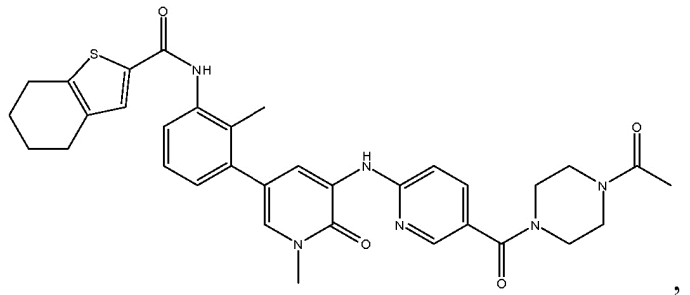
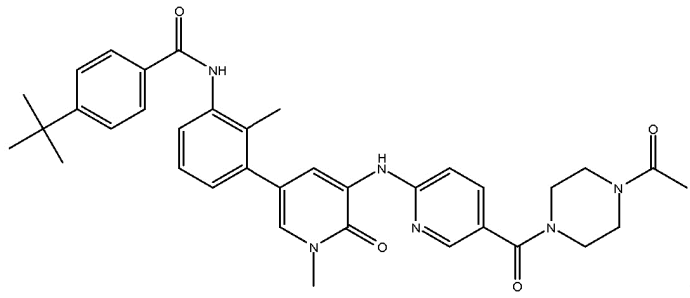


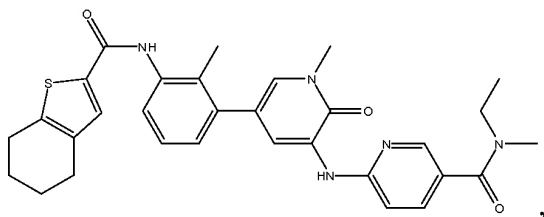
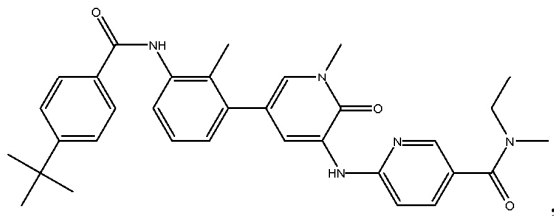
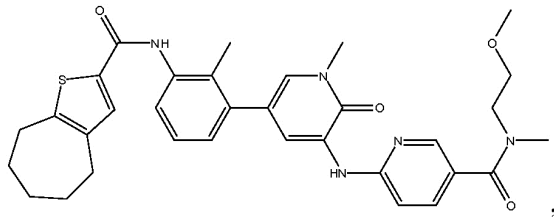
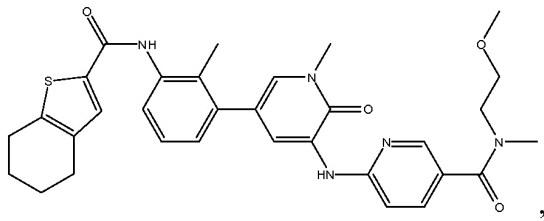
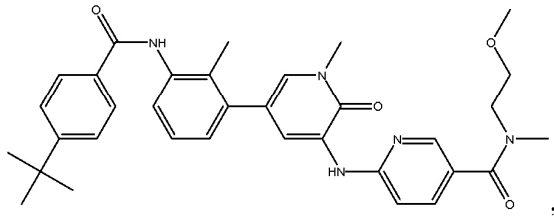
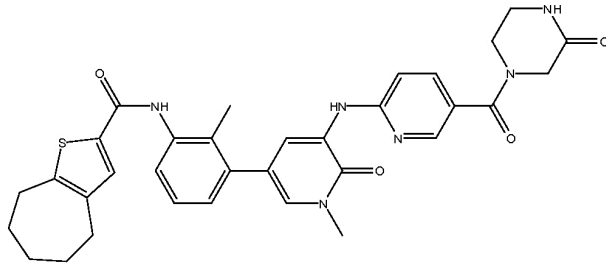


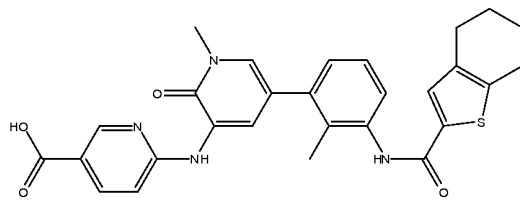
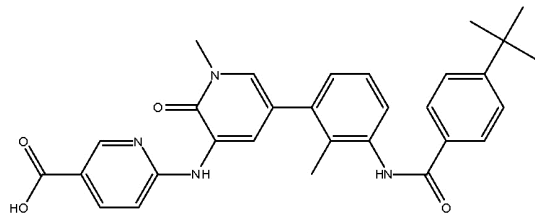
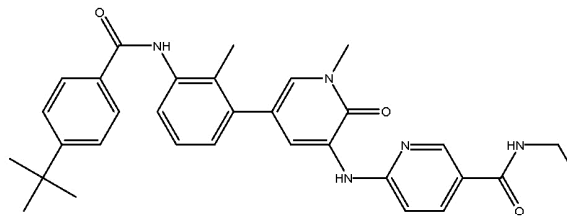
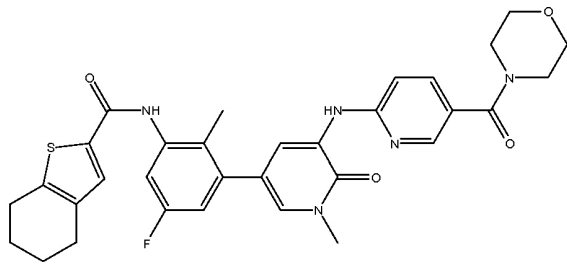
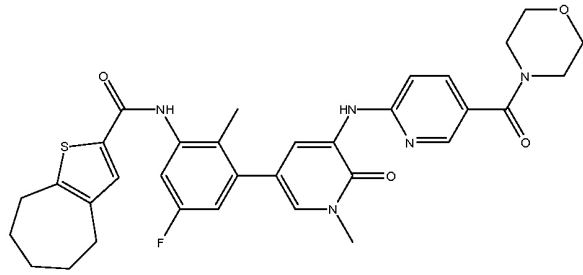
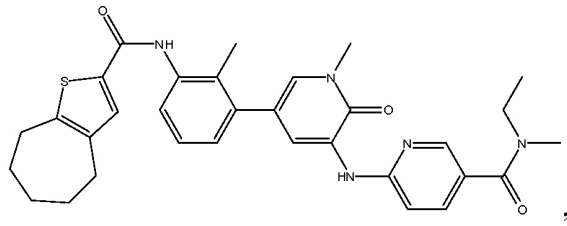


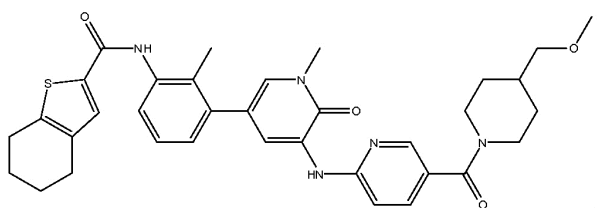
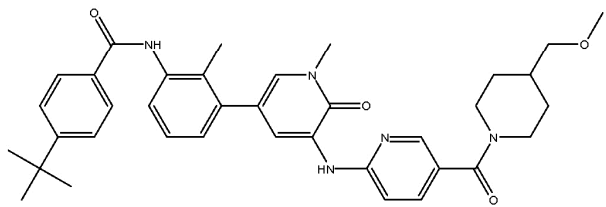
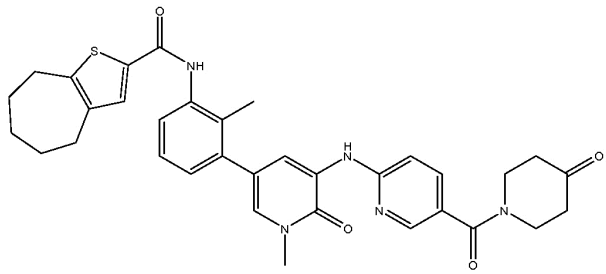
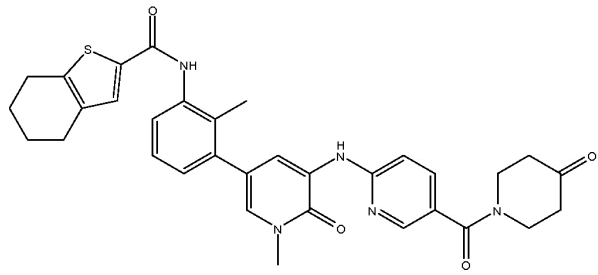
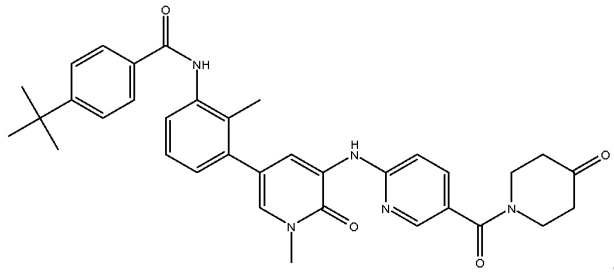
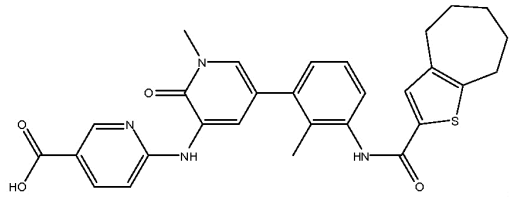


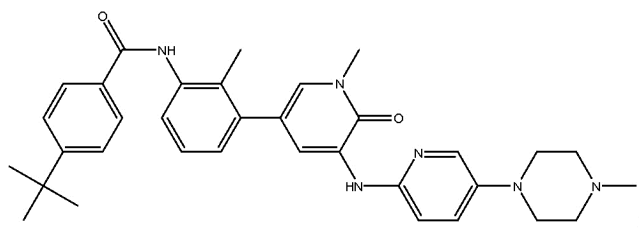
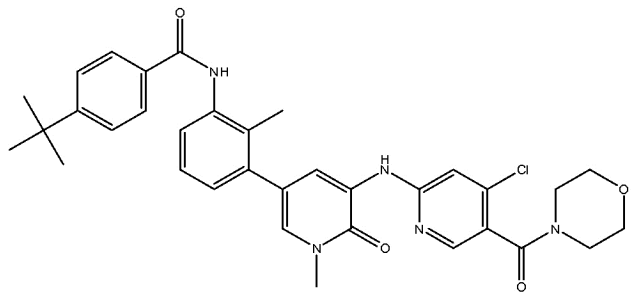
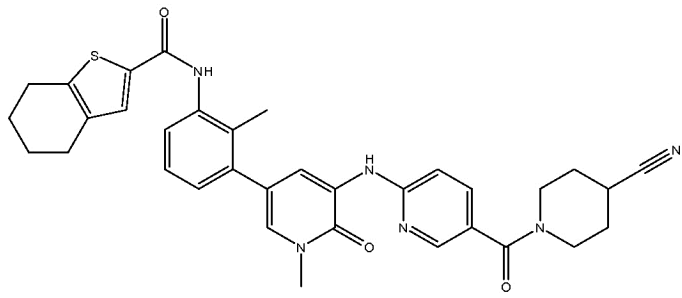
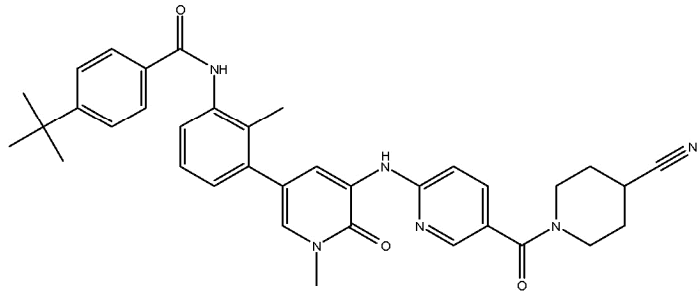
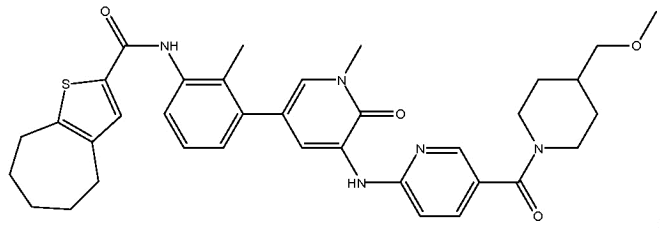


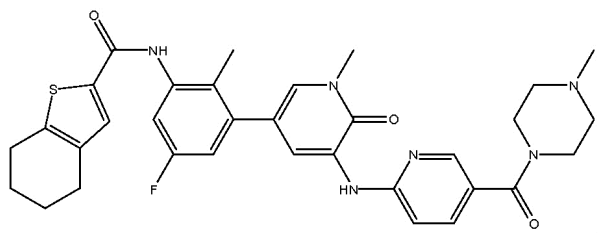
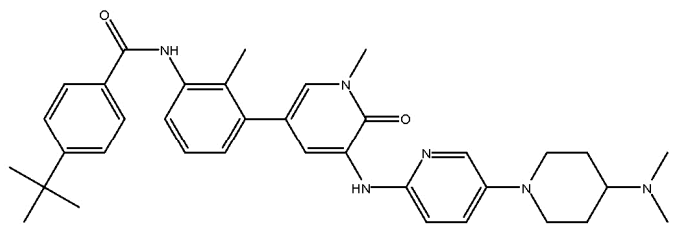
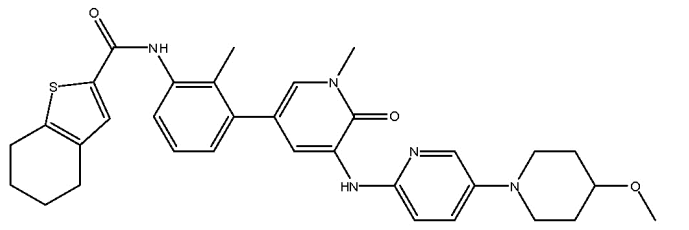
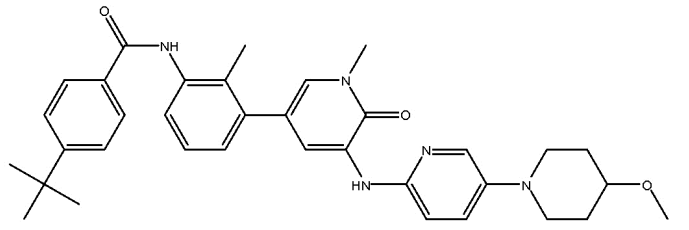
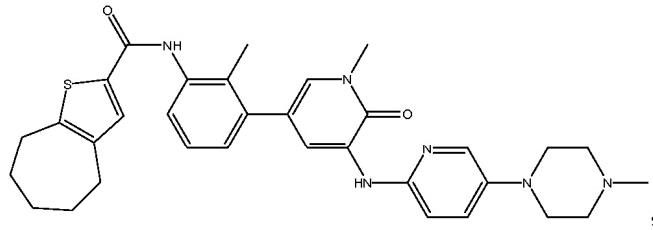
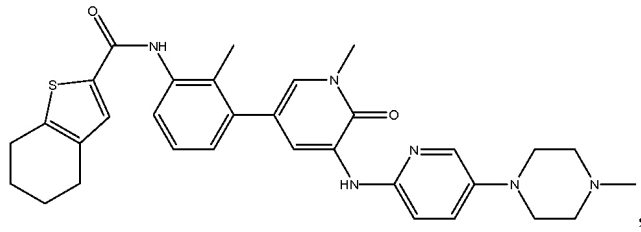


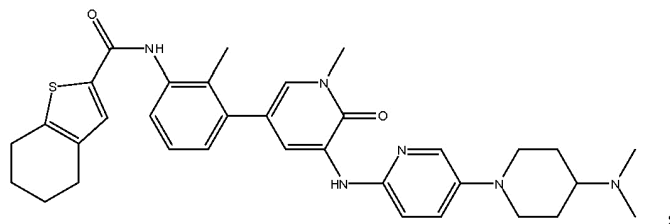
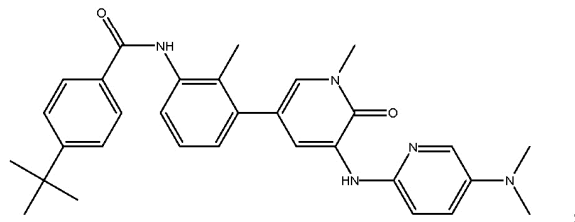
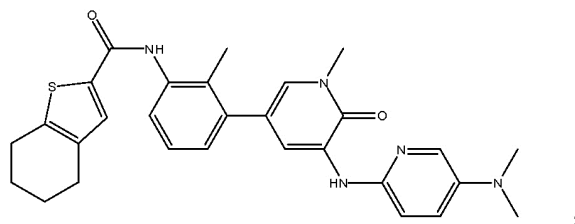
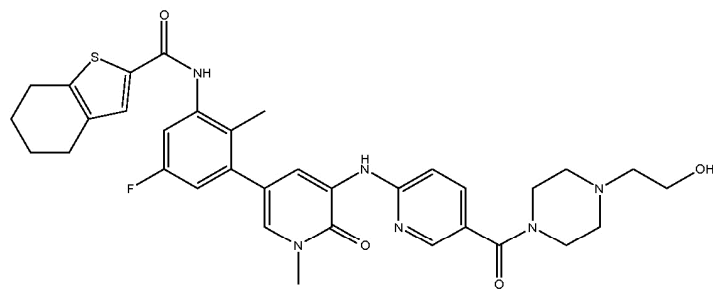
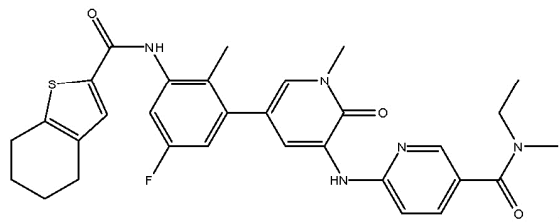
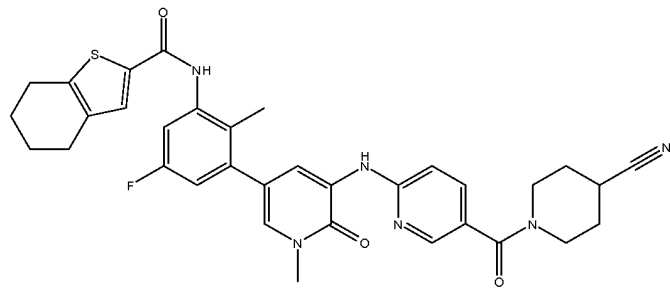


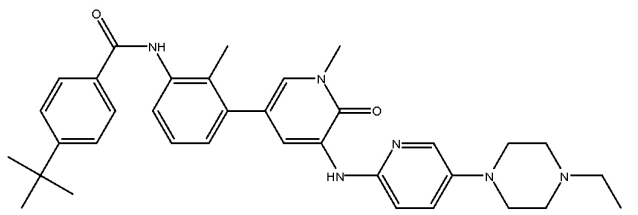
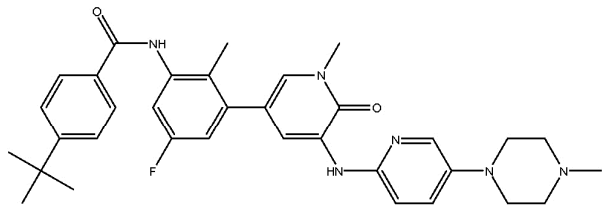
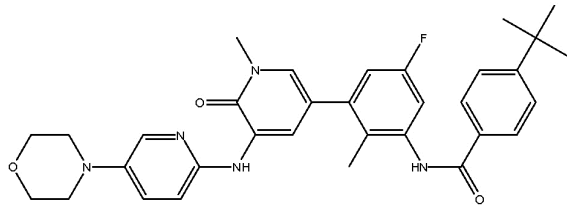
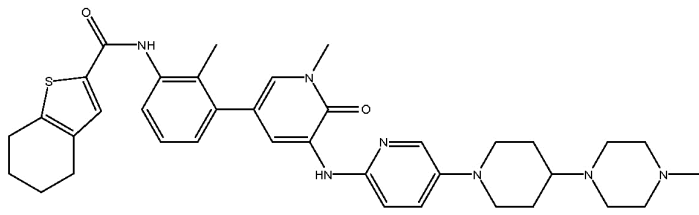
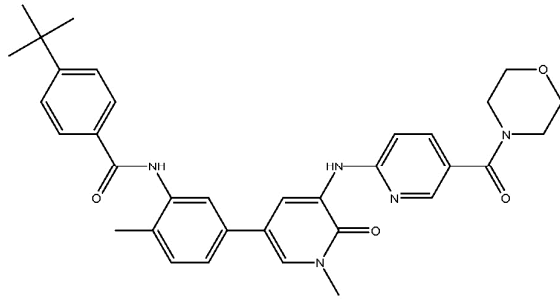
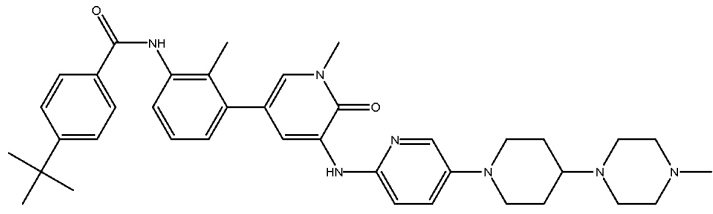


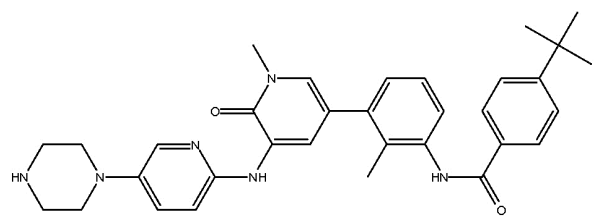
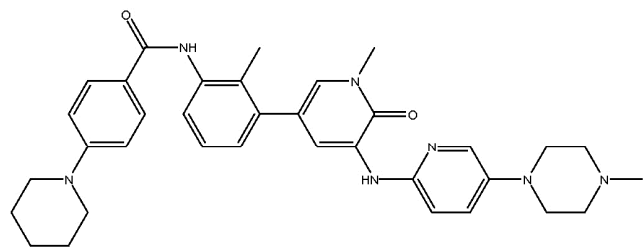
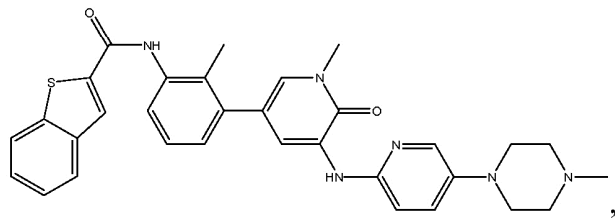
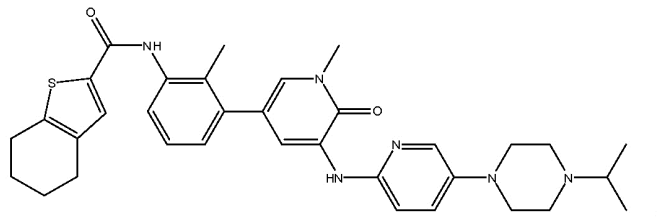
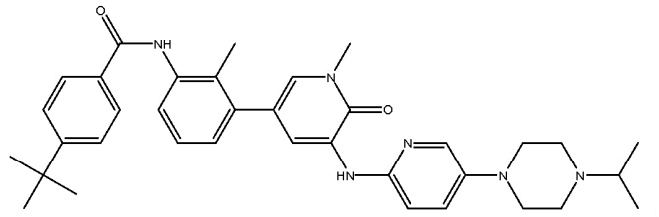
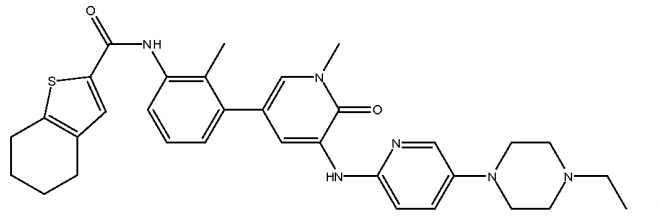


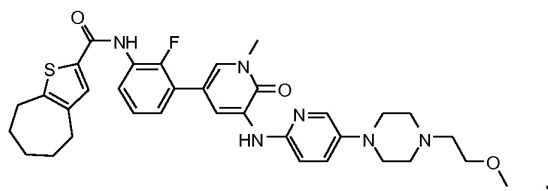
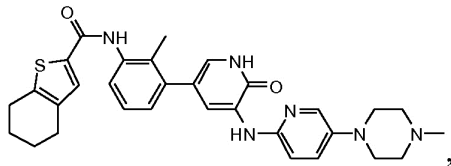
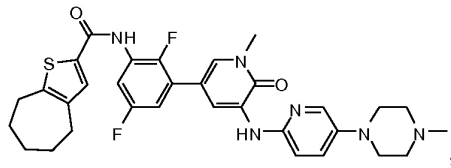
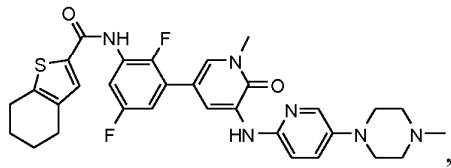
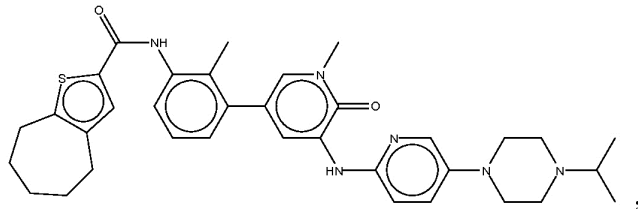
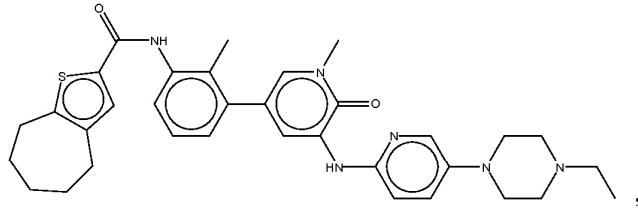
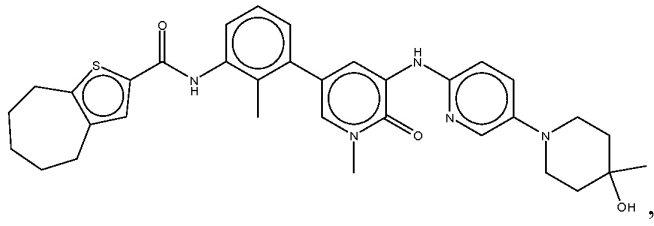


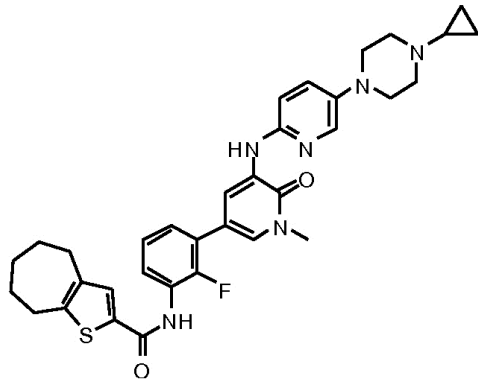




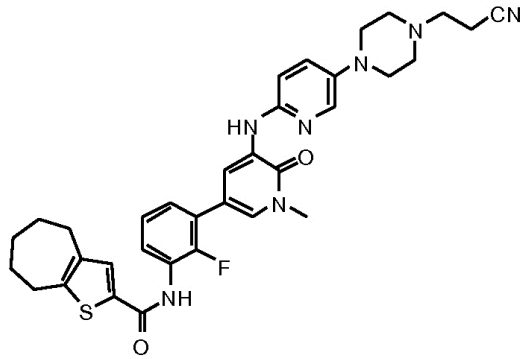




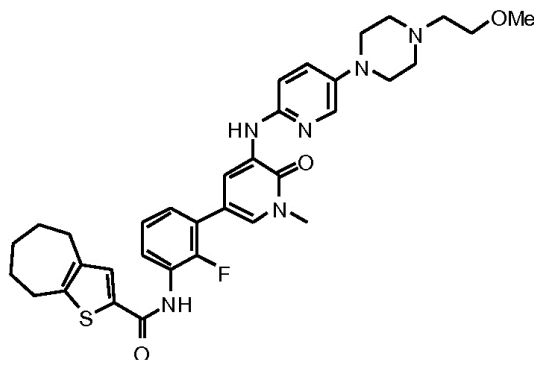




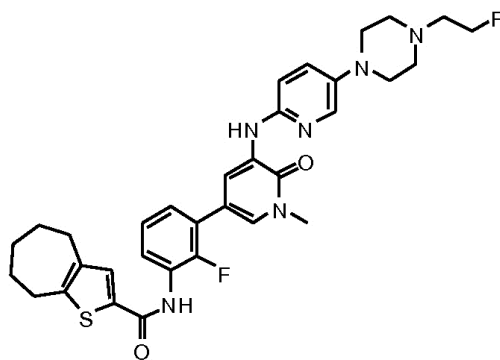
,



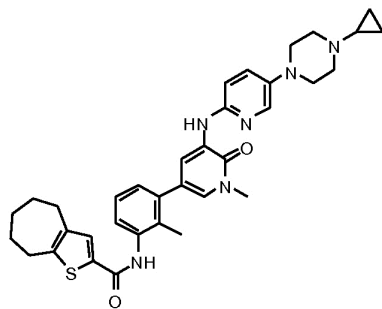
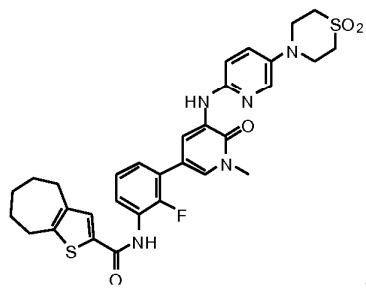
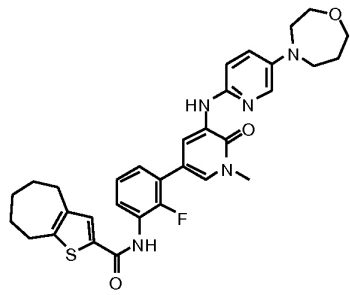
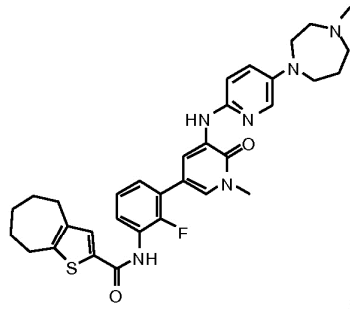
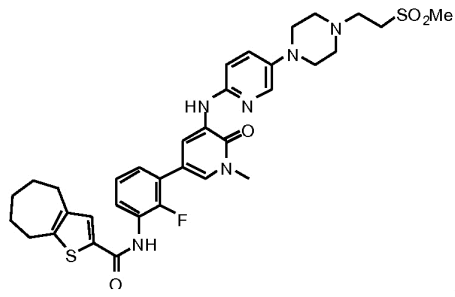
,

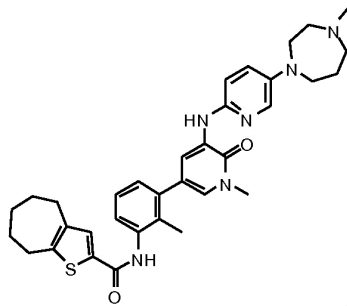
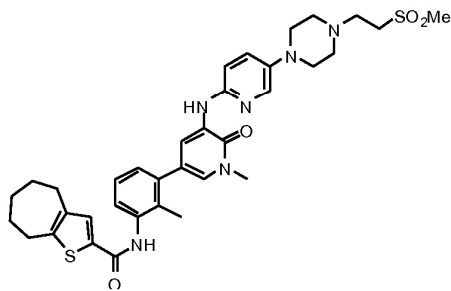
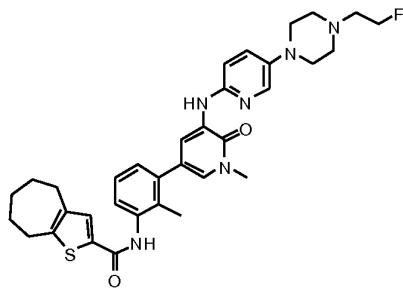
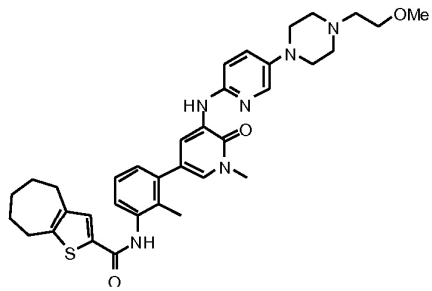
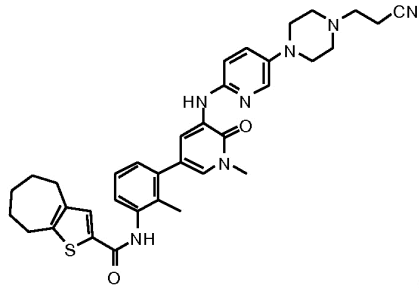


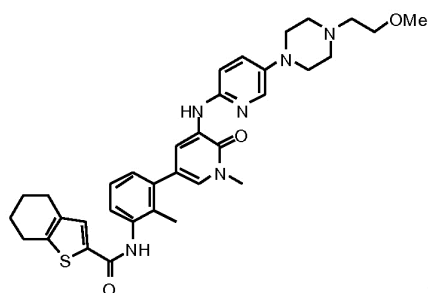
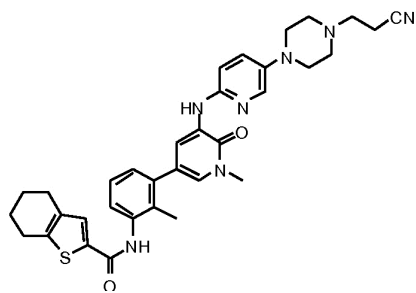
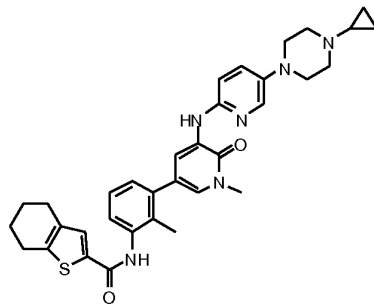
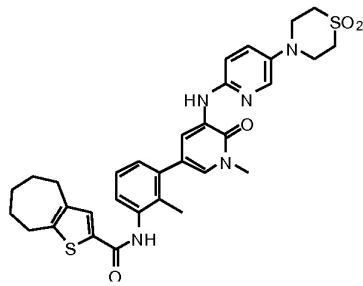
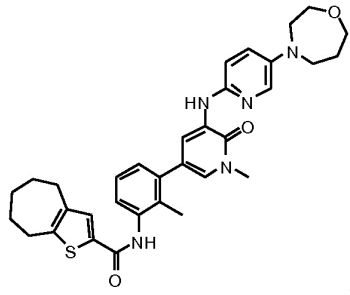
,

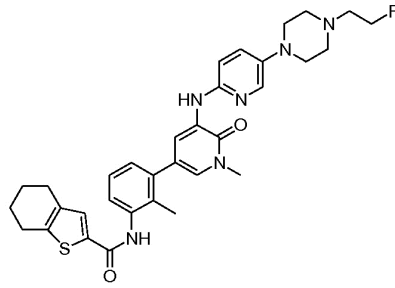


,

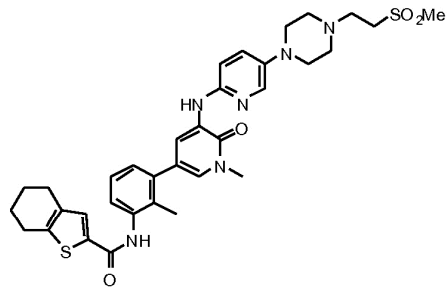




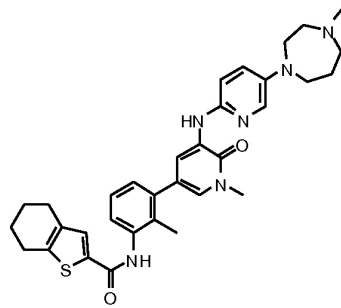




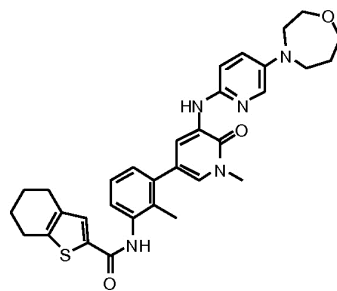
,



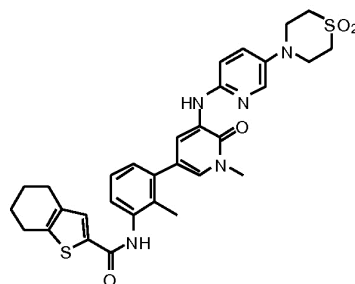
,



,



, y



.

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