

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 578 605**

51 Int. Cl.:

C07D 239/48 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 407/12 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.10.2012 E 12843502 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2016 EP 2772486**

54 Título: **Inhibidor de cinasas y método para el tratamiento de enfermedades relacionadas**

30 Prioridad:

25.10.2011 CN 201110327240

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

28.07.2016

73 Titular/es:

**PEKING UNIVERSITY SHENZHEN GRADUATE
SCHOOL (50.0%)
Peking University Campus, Xili University Town,
Nanshan District
Guangdong 518055, CN y
BEIJING RECIPROCAPHARMACEUTICALS CO.,
LTD. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**PAN, ZHENGYING y
LI, XITAO**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 578 605 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).

Inhibidor de cinasas y método para el tratamiento de enfermedades relacionadas**DESCRIPCIÓN****5 CAMPO DE LA INVENCION**

La presente solicitud proporciona las estructuras moleculares de compuestos de (aminofenilamino)pirimidilbenzamidas y métodos de síntesis de los mismos, además del uso de los compuestos en inhibir cinasas y tratar enfermedades asociadas a linfocitos B.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El mecanismo de acción de las cinasas es transferir grupos fosfato de moléculas donantes de alta energía (por ejemplo, ATP) a moléculas específicas, que es un proceso llamado fosforilación. Las proteínas cinasas alteran las actividades de proteínas específicas mediante fosforilación para controlar y regular la transducción de señales asociada a proteínas y otros efectos sobre las células. Debido a la importancia de las proteínas cinasas en la señalización de células, la selectividad de algunos compuestos de molécula pequeña por cinasas específicas será útil para el entendimiento adicional del proceso de señalización de células. Mientras tanto, los compuestos de molécula pequeña controlan las funciones de las células modulando las actividades de cinasas, que hace que las proteínas cinasas sean buenas dianas para fármacos en el tratamiento de enfermedades clínicas.

15

20

La tirosina cinasa de Bruton (Btk), un miembro de la familia Tec de tirosina cinasas no de receptor, desempeña una función clave en la transducción de señales en células hematopoyéticas (excepto linfocitos T y células plasmáticas), especialmente en los linfocitos B que desempeñan una función importante en la patogénesis de enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias. Btk ha mostrado buena eficacia clínica en muchas enfermedades resistentes al tratamiento graves, tales como artritis reumatoide, linfoma y leucemia.

25

Btk desempeña una función crítica en el proceso de desarrollo, diferenciación, proliferación, activación y supervivencia de linfocitos B. El efecto de Btk sobre los linfocitos B se logra controlando la vía de señalización de receptores de linfocitos B (BCR). Btk está localizado adyacente aguas debajo de BCR. Btk lega la señal tras la estimulación de BCR, y después a una serie de transducción de señales, que finalmente conducen a la movilización del calcio intracelular y a la activación de proteínas cinasas C. La agammaglobulinemia ligada a X (también llamada síndrome de Bruton, XLA) es una enfermedad rara. Estos pacientes con XLA son incapaces de producir linfocitos B maduros. Los linfocitos B normales resisten a la infección externa produciendo anticuerpos (llamados inmunoglobulinas). Debido a la falta de linfocitos B y anticuerpos, los pacientes con XLA son fáciles para obtener infecciones graves o incluso letales. Investigaciones adicionales encontraron que el motivo directo que inhibe el desarrollo de linfocitos B es la mutación del gen de Btk. Así, se ha demostrado que Btk desempeña una función extremadamente importante en el desarrollo y la función de linfocitos B normales.

30

35

40

Btk llegar a ser una diana para fármacos sorprendente en cánceres que son relevantes para el linfocito B, especialmente el linfoma de linfocitos B y leucemia.

Las células necesitan señales de BCR para crecer y proliferar. Como Btk es un miembro clave indispensable en la vía de señalización de BCR, los inhibidores de Btk pueden bloquear la señalización de BCR e inducir la apoptosis de células cancerosas. Actualmente hay dos inhibidores de Btk en los Estados Unidos y Europa para el tratamiento clínico de leucemia linfocítica crónica (CLL) y linfoma linfocítico pequeño (SLL): PCI-32765 (fase clínica III) y AVL-292 (fase clínica I) (véase SE Herman et al. (2011), Blood 117 (23): 6287-96). Btk también está asociado a leucemia linfoblástica aguda. La leucemia linfoblástica aguda es el cáncer más común en niños, y tiene un mal pronóstico en pacientes adultos. Los análisis genéticos encontraron que la deficiencia de expresión de BTK se encontró en todos los tipos de leucemia. Btk defectuosa protege a las células de leucemia de la apoptosis.

45

50

Btk también es una diana terapéutica para enfermedades autoinmunitarias. La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmunitaria crónica. Btk es un componente importante de la señalización de BCR en linfocitos B y señalización de FC-y en células de la médula ósea. Se espera que los inhibidores de Btk reduzca dos componentes principales de las enfermedades autoinmunitarias: los auto-anticuerpos patógenos producidos por linfocitos B y la citocina pro-inflamatoria producida por células mieloides. En experimentos en células se ha demostrado que los inhibidores de Btk pueden reducir eficazmente los auto-anticuerpos y las citocinas pro-inflamatorias. En ratones con artritis inducida por colágeno, los inhibidores de Btk redujeron *in vivo* el nivel de auto-anticuerpos y controlaron eficazmente la enfermedad. Estos resultados proporcionan un nuevo entendimiento de las funciones de Btk durante el desarrollo de linfocitos B o enfermedades motivadas por células de la médula ósea, y proporcionan un motivo convincente para dirigirse a Btk en el tratamiento de artritis reumatoide (véanse LA Honigberg et al. (2010), Proc Natl Acad Sci USA 107 (29): 13075-80. JA Di Paolo et al. (2011), Nat Chem Biol 7 (1): 41-50.)

55

60

La función de Btk en enfermedades inflamatorias se ha demostrado por un modelo de células de leucemia basófila de ratas (RBL-2H3). RBL-2H3 es un modelo común para la investigación de enfermedades inflamatorias de mastocitos. Los mastocitos son ricos en gránulos basófilos y desempeñan una función destacada en las reacciones

65

alérgicas mediadas por inmunoglobulina E (IgE). El ARN interferente pequeño (ARNip) y LFM-A13 (un inhibidor de Btk eficaz) pueden suprimir la respuesta inflamatoria inducida por mastocitos, inhibiendo la actividad de Btk. En los mastocitos tratados con ARNip y LFM-A13, la liberación de un mediador pro-inflamatorio, histamina, se reduce el 20-25 %.

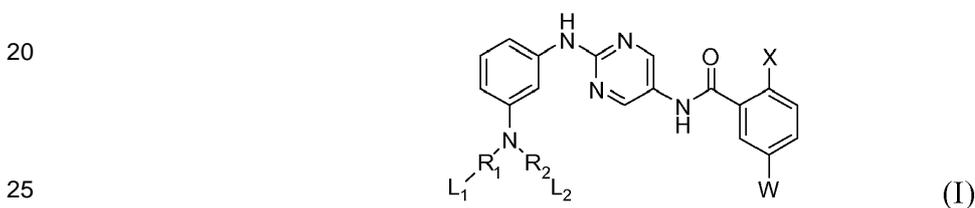
5 También se informa en las bibliografías de que Btk se usa como diana terapéutica en enfermedades heteroimmunitarias y enfermedades tromboembólicas.

10 Por tanto, la presente divulgación tiene como objetivo proporcionar un compuesto novedoso para tratar enfermedades autoinmunitarias, enfermedades heteroimmunitarias, enfermedades inflamatorias, cánceres, o enfermedades tromboembólicas.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

15 En un aspecto de la presente divulgación proporciona:

Un compuesto de fórmula (I)

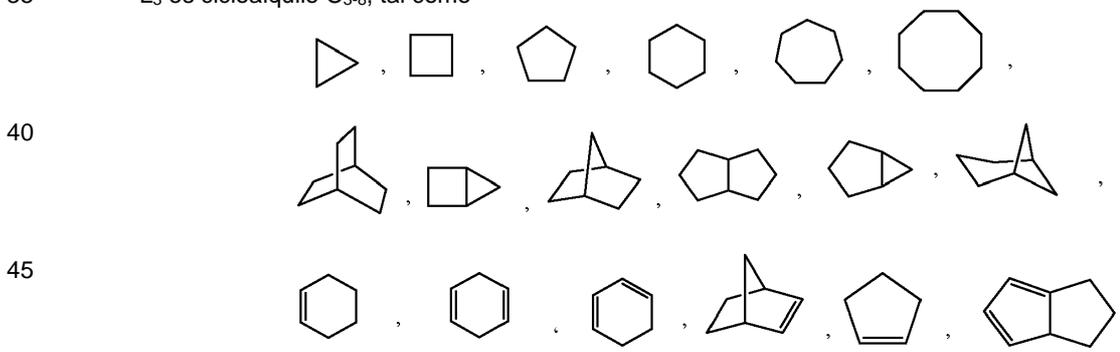


o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

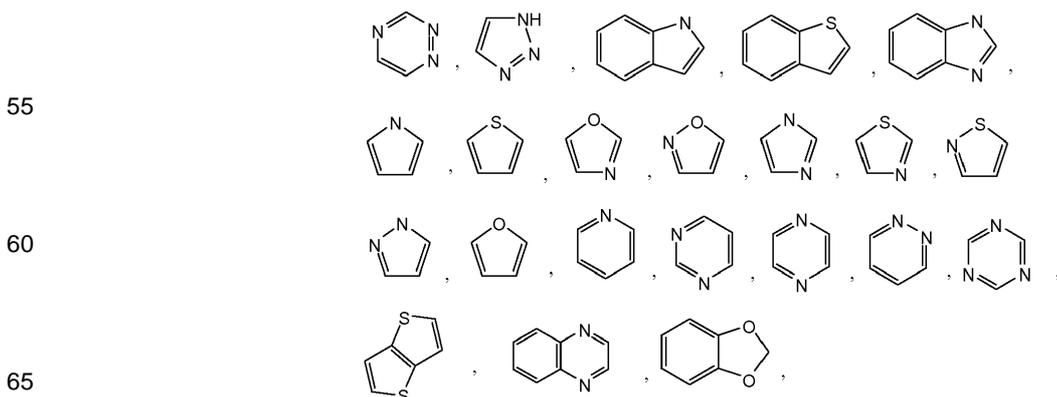
30 W está seleccionado de H, alquilo C₁₋₆, -(NH-CO)_n-L-L₃, -(CO-NH)_n-L-L₃ y -(NH-CO)_n-NH-L-L₃;

en las que:

35 L es un enlace, alquileo C₁₋₃ o alquilenilo C₂₋₃;
L₃ es cicloalquilo C₃₋₈, tal como



50 Arilo tal como fenilo, naftilo, fenantrilo, antrilo, fluorenilo e indenilo, o heteroarilo tal como



El cicloalquilo C₃₋₈, arilo y heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno tal como F y Cl, amino, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆ tal como perhalo-alquilo C₁₋₆ tal como CF₃;

n es un número entero de 0 o 1;

5 X está seleccionado de H, halógeno tal como F y Cl, y alquilo C₁₋₆ tal como metilo;

R₁ y R₂, iguales o diferentes entre sí, están seleccionados cada uno independientemente de H, C(O) y S(O)₂;

L₁ y L₂, iguales o diferentes entre sí, están seleccionados cada uno independientemente de alqueno C₂₋₃ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃ y alquil C₁₋₃-NHC(O)-alqueno C₂₋₃;

con la condición de que cuando R₁ sea H, L₁ no esté presente; y cuando R₂ sea H, L₂ no esté presente.

10

En una realización preferida,

W está seleccionado de H, etilo, -(NH-CO)_n-L-L₃, -(CO-NH)_n-L-L₃ y -(NH-CO)_n-NH-L-L₃, en las que:

15

L es un enlace o vinileno;

L₃ es un grupo ciclopropilo, fenilo, naftilo, isoxazolilo o benzo[d][1,3]dioxol opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de F, Cl, amino, metoxilo y CF₃;

n es un número entero de 1.

En otra realización preferida,

20

X está seleccionado de H, F, Cl y metilo.

En otra realización preferida,

R₁ y R₂, iguales o diferentes entre sí, están seleccionados cada uno independientemente de H, C(O) y S(O)₂;

L₁ y L₂, iguales o diferentes entre sí, están seleccionados cada uno independientemente de alqueno C₂₋₃, y metil-NHC(O)-etenilo;

25

con la condición de que cuando R₁ sea H, L₁ no esté presente; y cuando R₂ sea H, L₂ no esté presente. En otra realización preferida,

W está seleccionado de H, etilo, -(NH-CO)_n-L-L₃, -(CO-NH)_n-L-L₃ y -(NH-CO)_n-NH-L-L₃, en las que:

30

L es un enlace o vinileno;

L₃ es un grupo ciclopropilo, fenilo, naftilo, isoxazolilo o benzo[d][1,3]dioxol opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de F, Cl, amino, metoxilo y CF₃;

n es un número entero de 1;

35

X está seleccionado de H, F, Cl y metilo;

R₁ y R₂, iguales o diferentes entre sí, están seleccionados cada uno independientemente de H, C(O) y S(O)₂;

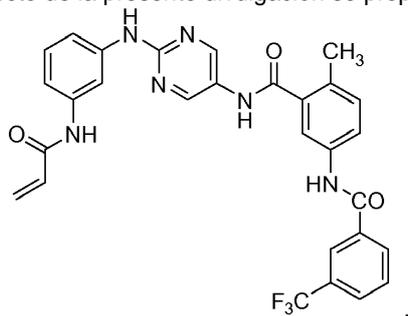
L₁ y L₂, iguales o diferentes entre sí, están seleccionados cada uno independientemente de alqueno C₂₋₃, y metil-NHC(O)-etenilo;

40

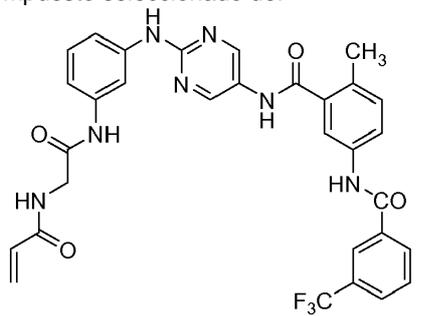
con la condición de que cuando R₁ sea H, L₁ no esté presente; y cuando R₂ sea H, L₂ no esté presente.

En otro aspecto de la presente divulgación se proporciona un compuesto seleccionado de:

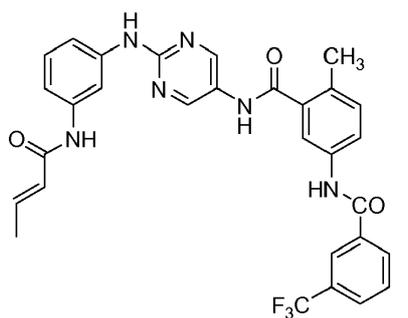
45



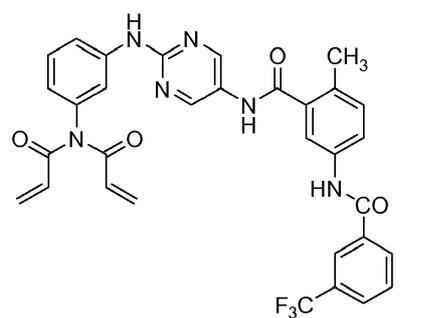
50



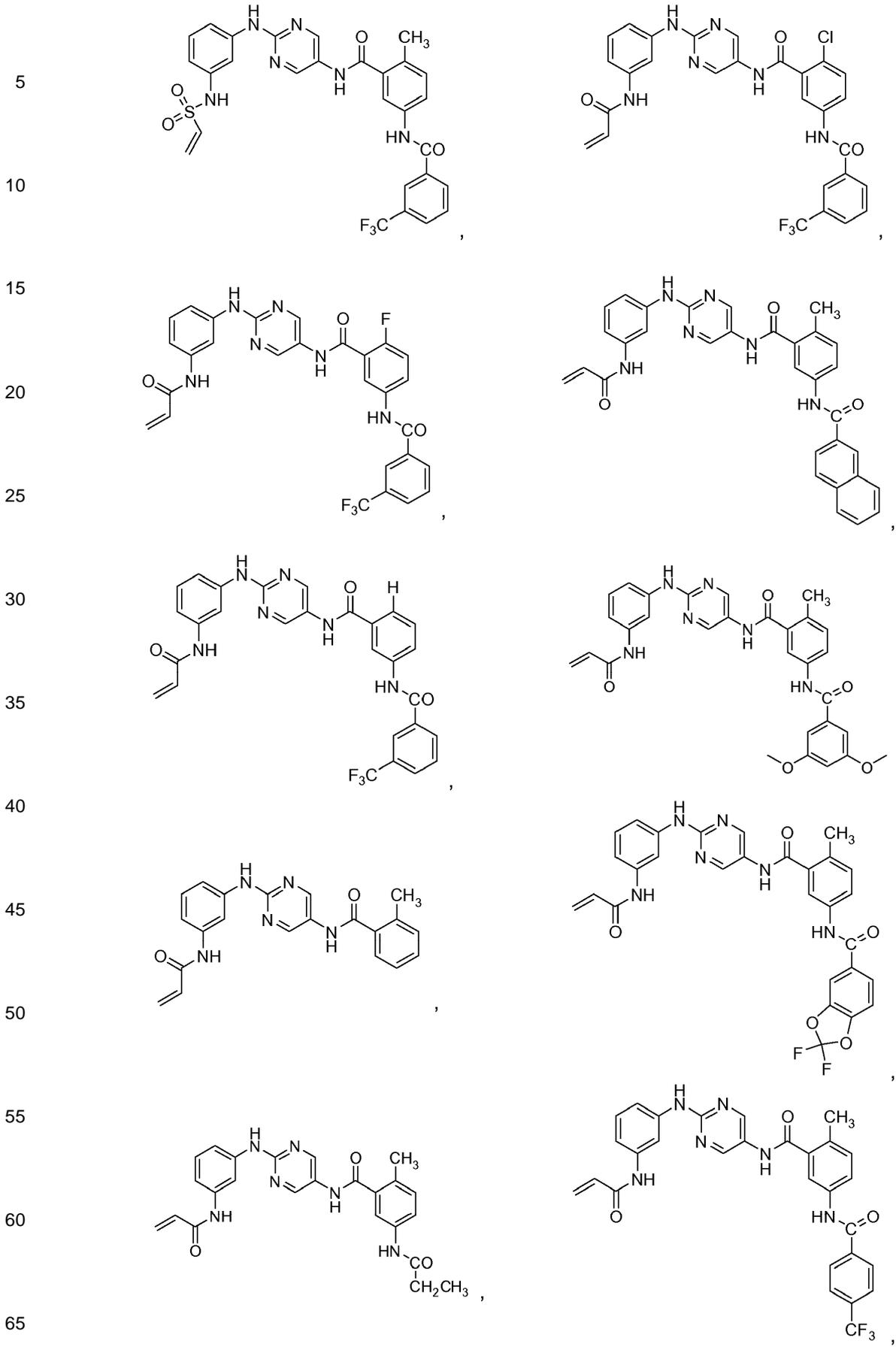
55



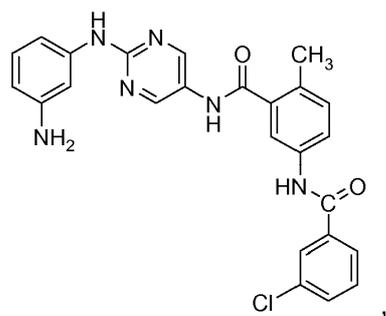
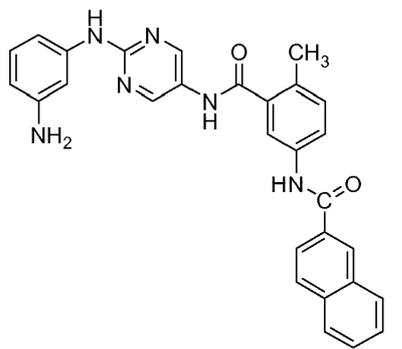
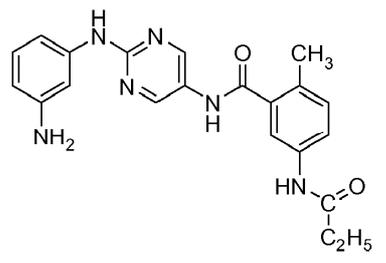
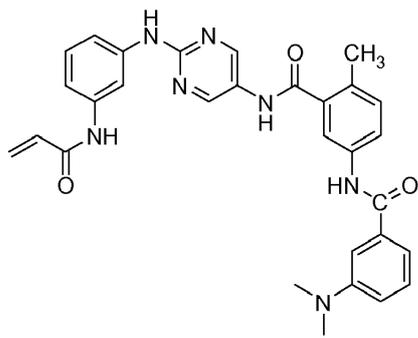
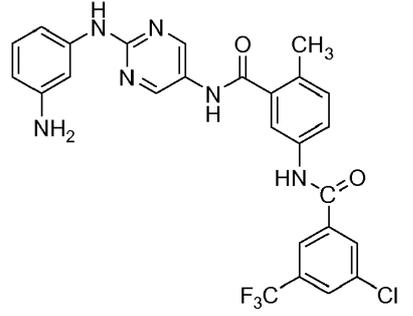
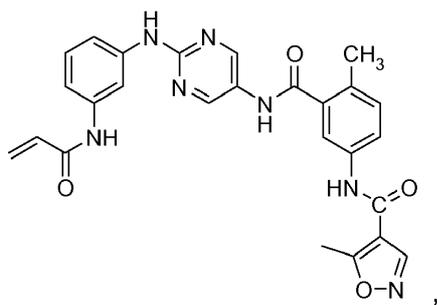
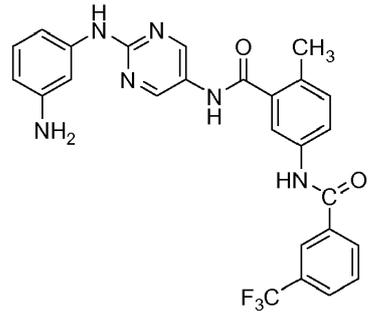
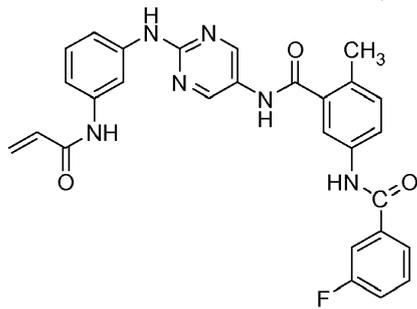
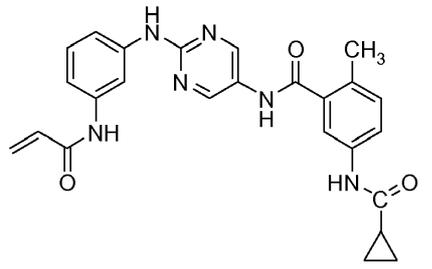
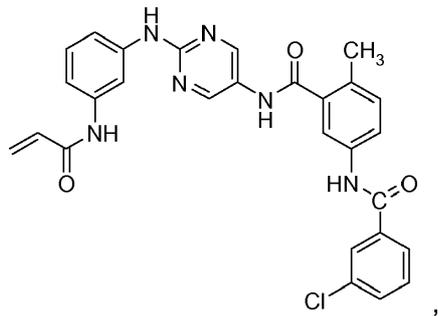
60

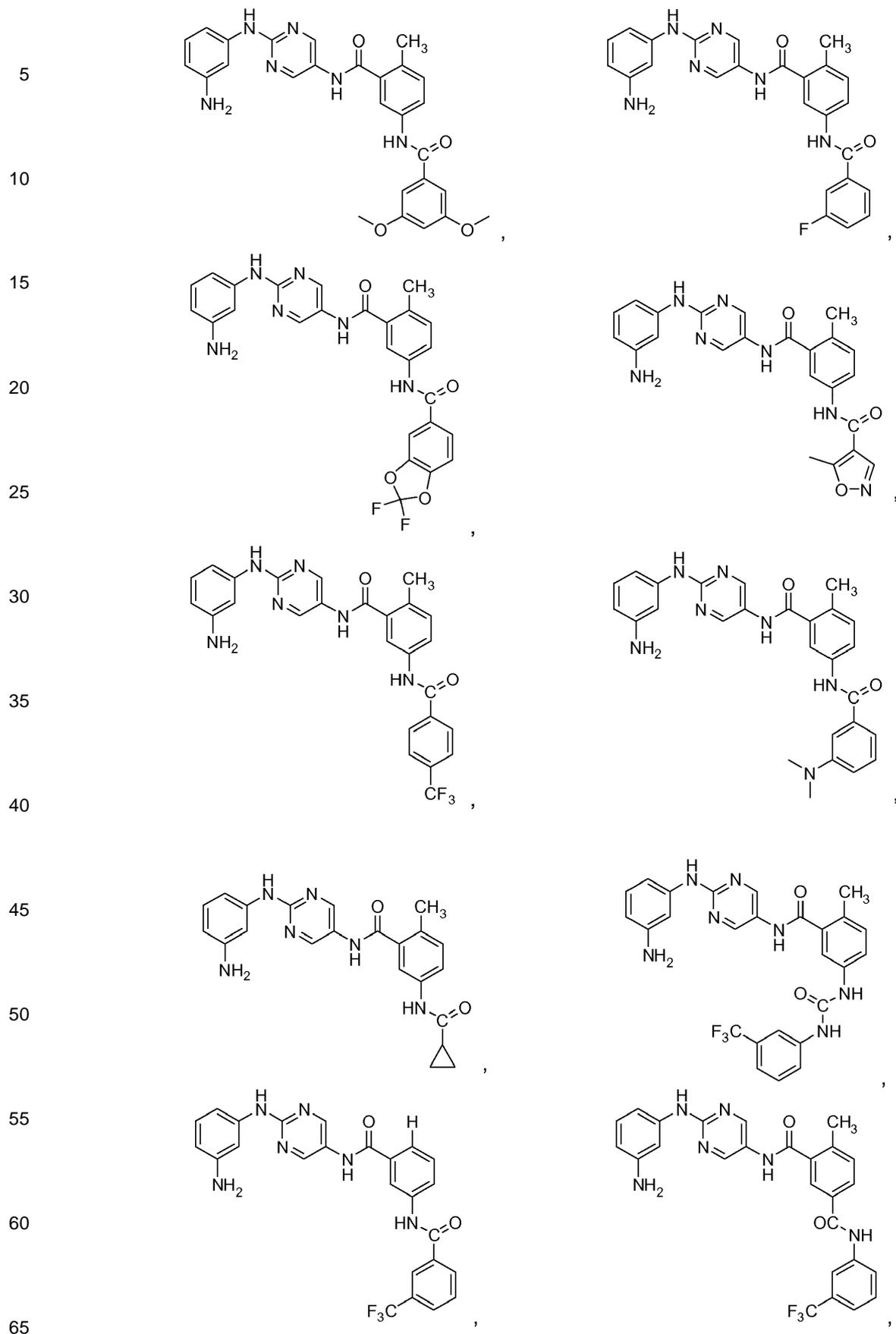


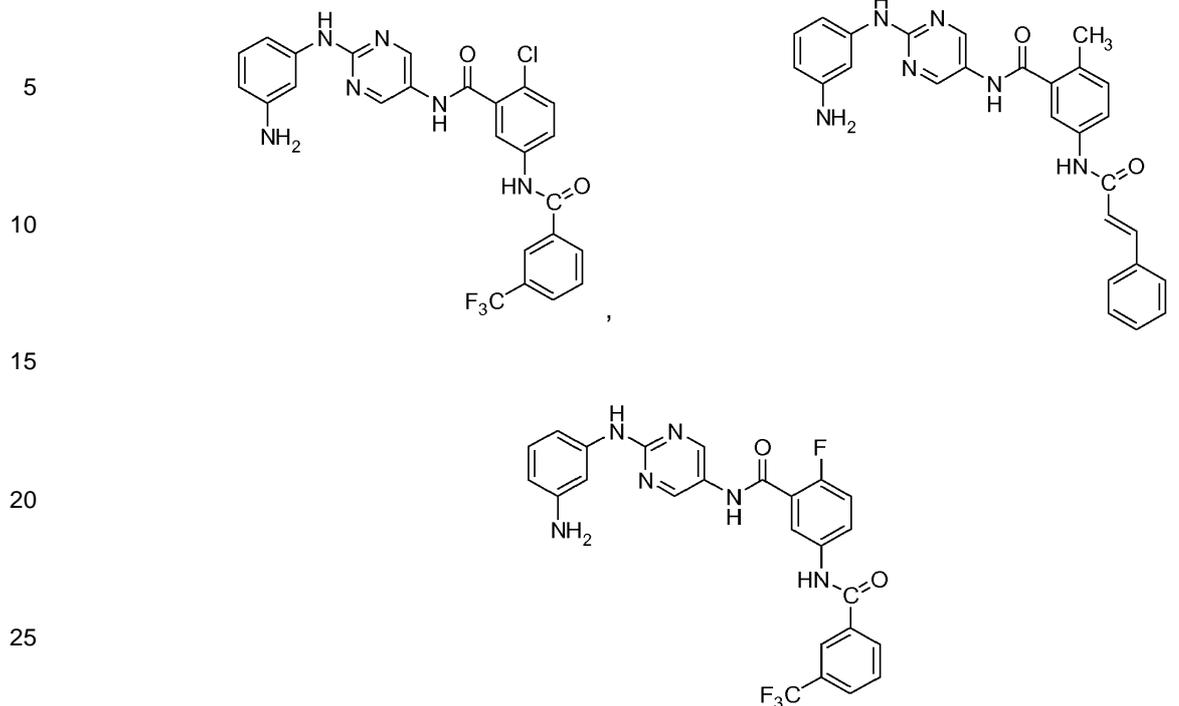
65



5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65







En otro aspecto de la presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención y excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto de la presente divulgación proporciona usos de los compuestos o las composiciones de la presente invención en la fabricación de medicamentos para tratar las siguientes enfermedades o afecciones: enfermedades autoinmunitarias, enfermedades heteroimunitarias, enfermedades inflamatorias, cánceres o enfermedades tromboembólicas.

En otro aspecto de la presente divulgación proporciona los compuestos o las composiciones de la presente invención para su uso en métodos de tratamiento de las siguientes enfermedades o afecciones: enfermedades autoinmunitarias, enfermedades heteroimunitarias, enfermedades inflamatorias, cánceres o enfermedades tromboembólicas.

Se desvelan métodos de tratamiento de las siguientes enfermedades o afecciones: enfermedades autoinmunitarias, enfermedades heteroimunitarias, enfermedades inflamatorias, cánceres o enfermedades tromboembólicas, comprendiendo dichos métodos administrar los compuestos o las composiciones de la presente invención a sujetos en necesidad de los mismos, por ejemplo, un mamífero tal como un ser humano.

Para todas y cada uno de de las realizaciones, los sustituyentes pueden seleccionarse de un subconjunto de las alternativas enumeradas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, W está seleccionado de H, etilo, $-(NH-CO)_n-L-L_3$, $-(CO-NH)_n-L-L_3$ y $-(NH-CO)_n-NH-L-L_3$. En algunas realizaciones adicionales, W está seleccionado de $-(NH-CO)_n-L-L_3$, $-(CO-NH)_n-L-L_3$ y $-(NH-CO)_n-NH-L-L_3$. En algunas realizaciones adicionales, W está seleccionado de $-(NH-CO)_n-L-L_3$.

Otros objetivos, características y ventajas de los métodos y composiciones descritos en el presente documento serán evidentes de la siguiente descripción detallada. Debe entenderse, sin embargo, que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican realizaciones específicas, se dan a modo de ilustración solo, ya que diversos cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones serán evidentes para aquellos expertos en la materia de esta descripción detallada. Los encabezamientos de sección usados en el presente documento son para fines organizativos solo y no deben interpretarse como limitantes de la materia descrita.

REALIZACIONES

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que comúnmente es entendido por un experto en la materia a la que pertenece la materia reivindicada.

La definición de términos de química estándar puede encontrarse en trabajos de referencia, que incluyen Carey y Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED." Vols. A (2000) y B (2001), Plenum Press, New York.

5 “Alquilo C₁₋₆” se refiere a un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono, que incluye metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo, y todas las posibles formas isoméricas del mismo, por ejemplo, n-propilo e isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo, y similares. “Alquilo C₁₋₆” incluye todos los sub-intervalos contenidos en su interior, por ejemplo, alquilo C₁₋₂, alquilo C₁₋₃, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₅, alquilo C₂₋₅, alquilo C₃₋₅, alquilo C₄₋₅, alquilo C₃₋₄, alquilo C₃₋₅ y alquilo C₄₋₅.

“Alquilenilo C₁₋₃” incluye metileno, etilideno, propilideno e isopropilideno.

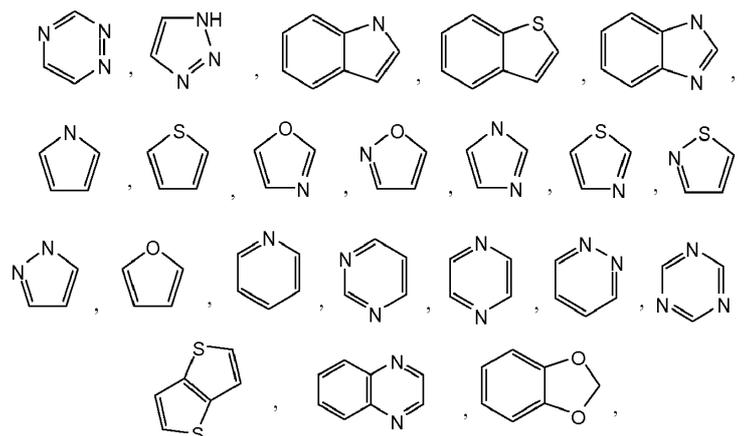
10 “Alquenilo C₂₋₃” incluye etenilo (-CH=CH₂), propenilo (-CH=CHCH₃) e isopropenilo (-C(CH₃)=CH₂).

“Alquenileno C₂₋₃” incluye etenileno (-CH=CH-), propenileno (-CH=CHCH₂-) e isopropenileno (-C(CH₃)=CH-).

15 El término “grupo aromático” se refiere a un anillo plano que tiene un sistema de electrones π de miembros deslocalizado que contiene 4n+2π electrones, en la que n es un número entero. Los grupos aromáticos pueden estar formados de cinco, seis, siete, ocho, nueve o más de nueve átomos. Los grupos aromáticos pueden estar opcionalmente sustituidos. Los grupos aromáticos incluyen “arilo” (cada uno de los átomos que forman el anillo es un átomo de carbono), y “heteroarilo” (los átomos que forman el anillo incluyen átomo(s) de carbono y heteroátomo(s) seleccionado(s) de tales como oxígeno, azufre y nitrógeno). “Arilo” y “heteroarilo” incluyen grupos de anillos monocíclicos o policíclicos condensados (es decir, anillos que comparten pares adyacentes de átomos de anillo).

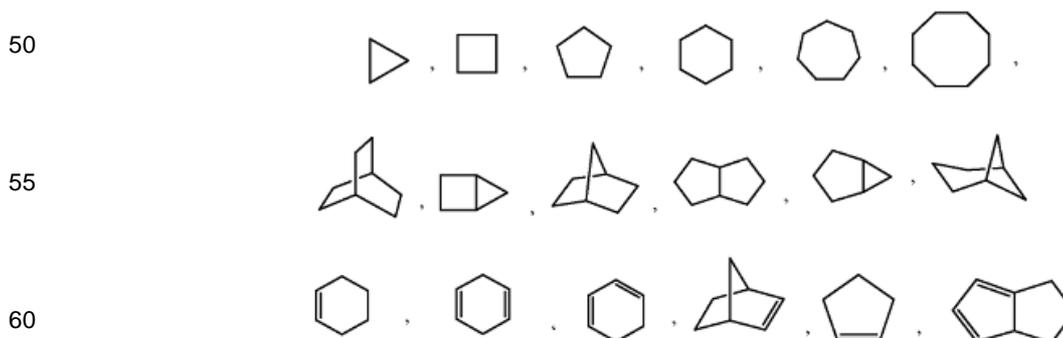
Ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftalenilo, fenantrenilo, antracenilo, fluorenilo e indenilo.

25 Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen



etc.

45 “Cicloalquilo C₃₋₈” se refiere a un radical monocíclico o policíclico no aromático que contiene solo carbono e hidrógeno, que tiene 3 a 8 carbonos que forman un anillo, y puede estar saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado. Ejemplos de grupos cicloalquilo C₃₋₈ incluyen los siguientes:



etc.

“Halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

65 “Alcoxilo C₁₋₆” se refiere al grupo (alquil C₁₋₆)O-, en el que el alquilo C₁₋₆ es como se define en el presente

documento.

5 “Halo-alquilo C₁₋₆” se refiere a halo-(alquil C₁₋₆)-, en el que el alquilo C₁₋₆ es como se define en el presente documento. Halo-alquilo C₁₋₆ incluye alquilo C₁₋₆ perhalogenado, en el que todos los átomos de hidrógeno en alquilo C₁₋₆ están sustituidos con halógeno, tal como -CF₃, -CH₂CF₃, -CF₂CF₃, -CH₂CH₂CF₃ y similares.

“Alquenilo C₂₋₃ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃” se refiere a un alquenilo C₂₋₃ o un alquenilo C₂₋₃ sustituido con alquilo C₁₋₃, en el que conecta con la estructura principal del compuesto mediante alquenilo C₂₋₃.

10 “Alquil C₁₋₃-NHC(O)-alquenilo C₂₋₃” se refiere a alquenilo C₂₋₃ sustituido con alquil C₁₋₃-NHC(O), en el que conecta con la estructura principal del compuesto mediante alquenilo C₂₋₃.

El término “enlace” se refiere a un enlace químico entre dos átomos, o dos restos cuando los átomos unidos por el enlace se considera que son parte de subestructura mayor.

15 El término “farmacéuticamente aceptable”, con respecto a una formulación, composición o componente, como se usa en el presente documento, significa que no tiene efecto perjudicial persistente sobre la salud general del sujeto que está tratándose o no anula la actividad biológica o propiedades del compuesto, y es relativamente no tóxico.

20 El término “tirosina cinasa de Bruton”, como se usa en el presente documento, se refiere a tirosina cinasa de Bruton de *Homo sapiens*, como se desvela en, por ejemplo, la patente de EE.UU. N.º 6.326.469 (Nº de acceso de GenBank NP 000052).

25 Los términos “cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz”, como se usan en el presente documento, se refieren a una cantidad suficiente de un agente o un compuesto que se administra que aliviará de algún modo uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección que está tratándose. El resultado puede ser la reducción y/o alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una “cantidad eficaz” para usos terapéuticos es la cantidad de la composición, que incluye un compuesto como se desvela en el presente documento, requerida para proporcionar una disminución clínicamente significativo en los síntomas de la enfermedad sin excesivos efectos secundarios adversos. Una “cantidad eficaz” apropiada en cualquier caso individual puede determinarse usando técnicas, tales como un estudio de aumento de dosis. El término “cantidad terapéuticamente eficaz” incluye, por ejemplo, una cantidad profilácticamente eficaz. Una “cantidad eficaz” de un compuesto desvelado en el presente documento es una cantidad eficaz para lograr un efecto farmacológico deseado o mejora terapéutica sin excesivos efectos secundarios adversos. Se entiende que “un efecto cantidad” o “una cantidad terapéuticamente eficaz” puede variar de sujeto a sujeto, debido a la variación en el metabolismo del compuesto, edad, peso, condición general del sujeto, la afección que está tratándose, la gravedad de la afección que está tratándose, y el criterio del médico que receta. A modo de ejemplo solo, cantidades terapéuticamente eficaces pueden determinarse por experimentación rutinaria, que incluye, pero no se limita a, un ensayo clínico de aumento de dosis.

40 Los términos “inhibe”, “inhibir” o “inhibidor” de una cinasa, como se usan en el presente documento, se refieren a la inhibición de la actividad enzimática de la fosfotransferasa.

45 Enfermedades autoinmunitarias, como se desvela en el presente documento, incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, enfermedad de Still, artritis juvenil, lupus, diabetes, miastenia grave, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis de Ord, enfermedad de Graves, síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barré, encefalomiélitis aguda diseminada, enfermedad de Addison, síndrome de opsoclonomíoclonos, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, anemia aplásica, hepatitis autoinmune, celiacía, síndrome de Goodpasture, púrpura trombocitopénica idiopática, neuritis óptica, esclerodermia, cirrosis biliar primaria, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, anemia hemolítica autoinmune caliente, granulomatosis de Wegener, psoriasis, alopecia universal, enfermedad de Behçet, fatiga crónica, disautonomía, endometriosis, cistitis intersticial, neuromiotonía, esclerodermia y vulvodinia.

55 Enfermedades heteroinmunitarias, como se desvela en el presente documento, incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de injerto contra huésped, trasplante, transfusión, anafilaxia, alergias (por ejemplo, alergias a pólenes de planta, látex, fármacos, alimentos, venenos de insectos, pelo de animal, caspa de animal, ácaros del polvo, o cáliz de cucaracha), hipersensibilidad de tipo I, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica y dermatitis atópica.

60 Enfermedades inflamatorias, como se desvela en el presente documento, incluyen, pero no se limitan a, asma, enfermedad inflamatoria del intestino, apendicitis, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, bursitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, colitis, conjuntivitis, cistitis, dacrioadenitis, dermatitis, dermatomiositis, encefalitis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fascitis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, hepatitis, hidradenitis supurativa, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis miocarditis, miositis, nefritis, ooforitis, orquitis, osteítis, otitis, pancreatitis, parotitis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, neumonía, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendónitis, amigdalitis, uveítis, vaginitis, vasculitis y vulvitis.

65

- 5 Cánceres, como se desvela en el presente documento, por ejemplo, trastornos proliferativos de linfocitos B, que incluyen, pero no se limitan a, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma folicular, linfoma linfocítico crónico, leucemia linfocítica crónica, leucemia prolinfocítica de linfocitos B, linfoma linfoplasmacítico / macroglobulinemia de Waldenström, linfoma esplénico de la zona marginal, mieloma de células plasmáticas, plasmacitoma, linfoma extranodal de linfocitos B de la zona marginal, linfoma nodal de linfocitos B de la zona marginal, linfoma de células del manto, linfoma mediastínico (tímico) de linfocitos B grandes, linfoma intravascular de linfocitos B grandes, linfoma de efusión primaria, linfoma de Burkitt / leucemia y granulomatosis linfomatoide.
- 10 Los trastornos tromboembólicos, como se desvelan en el presente documento, que incluyen, pero no se limitan a, infarto de miocardio, angina de pecho (incluyendo angina inestable), reoclusiones o reestenosis después de angioplastia o derivación aortocoronaria, accidente cerebrovascular, isquemia transitoria, trastornos oclusivos de la arterias periféricas, embolias pulmonares y trombosis venosas profundas.
- 15 Se conocen en la técnica síntomas, pruebas de diagnóstico y pruebas de pronóstico para cada una de las afecciones anteriormente mencionadas. Véanse, por ejemplo, Harrison's Principles of Internal Medicine[®], 16th ed., 2004, The McGraw-Hill Companies, Inc. Dey et al. (2006), Cytojournal 3(24), y el sistema de clasificación "Revised European American Lymphoma" (REAL) (véase, por ejemplo, la página web mantenida por el Instituto Nacional del Cáncer).
- 20 Varios modelos animales son útiles para establecer un intervalo de dosis terapéuticamente eficaces de compuestos inhibidores de Btk irreversibles para tratar cualquiera de las anteriores enfermedades.
- 25 Por ejemplo, la dosificación de compuestos inhibidores de Btk irreversibles para tratar una enfermedad autoinmunitaria puede evaluarse en un modelo de ratón de artritis reumatoide. En este modelo, la artritis se induce en ratones Balb/c administrando anticuerpos anti-colágeno y lipopolisacárido. Véase Nandakumar et al. (2003), Am. J. Pathol 163:1827-1837.
- 30 En otro ejemplo, la dosificación de inhibidores de Btk irreversibles para el tratamiento de trastornos proliferativos de linfocitos B puede examinarse en, por ejemplo, un modelo de xenoinjerto de ser humano a ratón en el que las células del linfoma de linfocitos B humano (por ejemplo, células Ramos) se implantan en ratones inmunodeficientes (por ejemplo, ratones "desnudos") como se describe en, por ejemplo, Pagel et al. (2005), Clin Cancer Res 11(13):4857-4866.
- 35 También se conocen modelos animales para el tratamiento de trastornos tromboembólicos.
- 40 La eficacia terapéutica del compuesto para una de las enfermedades anteriores puede optimizarse durante un transcurso del tratamiento. Por ejemplo, un sujeto que está tratándose puede someterse a una evaluación de diagnóstico para correlacionar el alivio de los síntomas de la enfermedad o patologías con la inhibición de la actividad de Btk *in vivo* lograda administrando una dosis dada de un inhibidor de Btk irreversible. Pueden usarse ensayos celulares conocidos en la técnica para determinar la actividad *in vivo* de Btk en presencia o ausencia de un inhibidor de Btk irreversible. Por ejemplo, como la Btk activada está fosforilada en la tirosina 223 (Y223) y la tirosina 551 (Y551), puede usarse la tinción inmunocitoquímica específica de fosfo de células positivas P-Y223 o P-Y551 para detectar o cuantificar la activación de Btk en una población de células (por ejemplo, por análisis de FACS de células teñidas contra sin teñir). Véase, por ejemplo, Nisitani et al. (1999), Proc. Natl. Acad. Sci, USA 96:2221-2226.
- 45 Así, la cantidad del compuesto inhibidor del inhibidor de Btk que se administra a un sujeto puede aumentarse o disminuirse según se necesite para mantener un nivel de inhibición de Btk óptimo para tratar el estado de enfermedad del sujeto.
- 50 El material de partida usado para la síntesis de los compuestos descritos en el presente documento puede sintetizarse o puede obtenerse de fuentes comerciales, tales como, pero no se limitan a, Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin), Bachem (Torrance, California), o Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.). Los compuestos descritos en el presente documento, y otros compuestos relacionados que tienen diferentes sustituyentes, pueden sintetizarse usando técnicas y materiales conocidos para aquellos expertos en la materia, tal como se describen, por ejemplo, en March, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 3rd Ed., (Wiley 1999); Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volúmenes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volúmenes 1-5 y suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volúmenes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991); y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).
- 60 Otros métodos para la síntesis de compuestos descritos en el presente documento pueden encontrarse en la publicación de patente internacional N.º WO 01/01982901, Arnold et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 10 (2000) 2167-2170; Burchat et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 12 (2002) 1687-1690. Métodos generales para la preparación de compuestos como se desvelan en el presente documento pueden derivarse de reacciones conocidas en el campo, y las reacciones pueden modificarse por el uso de reactivos apropiados y condiciones, como se reconocería por el experto, para la introducción de los diversos restos encontrados en las fórmulas que se proporcionan en el presente documento. Como guía pueden utilizarse los siguientes métodos sintéticos.
- 65

Los productos de las reacciones pueden aislarse y purificarse, si se desea, usando técnicas convencionales, que incluyen, pero no se limitan a, filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Tales materiales pueden caracterizarse usando medios convencionales, que incluye constantes físicas y datos espectrales.

- 5 Los compuestos descritos en el presente documento pueden prepararse usando los métodos sintéticos descritos en el presente documento como un isómero individual o una mezcla de isómeros.

10 Los compuestos descritos en el presente documento pueden poseer uno o más estereocentros y cada centro puede existir en la configuración R o S. Los compuestos presentados en el presente documento incluyen todas las formas diaestereoméricas, enantioméricas y epiméricas, además de las mezclas apropiadas de las mismas. Pueden obtenerse estereoisómeros, si se desea, por métodos conocidos en la técnica como, por ejemplo, la separación de estereoisómeros por columnas cromatográficas quirales.

15 Las mezclas diaestereoméricas pueden separarse en sus diaestereómeros individuales basándose en sus diferencias fisicoquímicas por métodos conocidos, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada. En una realización, los enantiómeros pueden separarse por columnas cromatográficas quirales. En otras realizaciones, los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diaestereomérica mediante reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, alcohol), separando los diaestereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diaestereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Todos aquellos isómeros, que incluyen diaestereómeros, enantiómeros, y mezclas de los mismos, se consideran parte de las composiciones descritas en el presente documento.

25 Los métodos y formulaciones descritos en el presente documento incluyen el uso de N-óxidos, formas cristalinas (también conocidas como polimorfos), o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento, además de metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad. En algunas situaciones, los compuestos pueden existir como tautómeros. Todos los tautómeros están incluidos dentro del alcance de los compuestos presentados en el presente documento. Además, los compuestos descritos en el presente documento pueden existir en formas sin solvatar, además de solvatadas, con farmacéuticamente aceptables disolventes tales como agua, etanol, y similares. Las formas solvatadas de los compuestos presentados en el presente documento también se considera que se desvelan en el presente documento.

30 Los compuestos en forma sin oxidar pueden prepararse a partir de N-óxidos tratando con un agente reductor, tal como, pero no se limita a, azufre, dióxido de azufre, trifenilfosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, tricloruro de fósforo, tribromuro o similares en un disolvente orgánico inerte adecuado tal como, pero no se limita a, acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso o similares a 0 a 80 °C.

35 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se preparan como profármacos. Un "profármaco" se refiere a un agente que se convierte en el fármaco parental *in vivo*. Los profármacos son frecuentemente útiles debido a que, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el fármaco parental. Pueden, por ejemplo, estar biodisponibles por administración por vía oral mientras que el parental no está. El profármaco también puede tener solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas con respecto al fármaco parental. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco sería un compuesto descrito en el presente documento que se administra como un éster (el "profármaco") para facilitar la transmisión a través de una membrana celular en la que la solubilidad del agua es perjudicial para la movilidad, pero que luego se hidroliza metabólicamente al ácido carboxílico, la entidad activa, una vez dentro de la célula en la que la solubilidad del agua es beneficiosa. Otro ejemplo de un profármaco podría ser un péptido corto (poliaminoácido) unido a un grupo ácido en el que el péptido se metaboliza para revelar el resto activo. En ciertas realizaciones, tras la administración *in vivo*, un profármaco se convierte químicamente en la forma biológicamente, farmacéuticamente o terapéuticamente activa del compuesto. En ciertas realizaciones, un profármaco se metaboliza enzimáticamente por una o más etapas o procedimientos a la forma biológicamente, farmacéuticamente o terapéuticamente activa del compuesto. Para producir un profármaco, un compuesto farmacéuticamente activo se modifica de forma que el compuesto activo se regenere tras la administración *in vivo*. El profármaco puede diseñarse para alterar la estabilidad metabólica o las características de transporte de un fármaco, para enmascarar efectos secundarios o toxicidad, para mejorar el aroma de un fármaco o para alterar otras características o propiedades de un fármaco. En virtud del conocimiento de los procedimientos farmacodinámicos y el metabolismo de fármacos *in vivo*, aquellos expertos en esta materia, una vez se conoce un compuesto farmacéuticamente activo, pueden diseñar profármacos del compuesto (véanse, por ejemplo, Nogrady (1985) Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford Universidad Press, Nueva York, páginas 388-392; Silverman (1992), The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Academic Press, Inc., San Diego, páginas 352-401, Saulnier et al., (1994), Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, vol. 4, pág. 1985). Las formas de profármaco de los compuestos descritos en el presente documento, en las que el profármaco se metaboliza *in vivo* para producir un derivado como se expone en el presente documento, se desvelan en el presente documento, pero no se incluyen dentro del alcance de las reivindicaciones. En algunos casos, algunos de los compuestos descritos en el presente documento pueden ser un profármaco para otro derivado o compuesto activo.

65 Los profármacos son frecuentemente útiles debido a que, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el fármaco parental. Pueden, por ejemplo, estar biodisponibles por administración por vía oral

mientras que el parental no. El profármaco puede también tener solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas con respecto al fármaco parental. Los profármacos pueden diseñarse como derivados de fármaco reversibles, para su uso como modificadores para potenciar el transporte de fármacos a tejidos específicos para sitio. En algunas realizaciones, el diseño de un profármaco aumenta la solubilidad en agua eficaz. Véanse, por ejemplo, Fedorak et al., *Am. J. Physiol.*, 269:G210-218 (1995); McLoed et al., *Gastroenterol.*, 106:405-413 (1994); Hochhaus et al., *Biomed. Chrom.*, 6:283-286 (1992); J. Larsen y H. Bundgaard, *Int. J. Pharmaceutics*, 37, 87 (1987); J. Larsen et al., *Int. J. Pharmaceutics*, 47, 103 (1988); Sinkula et al., *J. Pharm. Sci.*, 64:181-210 (1975); T. Higuchi y V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, vol. 14 del A.C.S. Symposium Series; y Edward B. Roche, *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

Los compuestos descritos en el presente documento incluyen compuestos isotópicamente marcados, que son idénticos a aquellos citados en las diversas fórmulas y estructuras presentadas en el presente documento, excepto por el hecho de que uno o más átomos están sustituidos con un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico normalmente encontrado en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los presentes compuestos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , respectivamente. Ciertos compuestos isotópicamente marcados descritos en el presente documento, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución en tejido de fármaco y/o sustrato. Además, la sustitución con isótopos tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, elevada semivida *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos.

En realizaciones adicionales u otras, los compuestos descritos en el presente documento se metabolizan tras la administración a un organismo en necesidad de producir un metabolito que luego se usa para producir un efecto deseado, que incluye un efecto terapéutico deseado.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden formarse como, y/o usarse como, sales farmacéuticamente aceptables. El tipo de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a: (1) sales de adición de ácido formadas haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto con un ácido inorgánico farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico, y similares; o con un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido trifluoroacético, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido benenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-metilbencilo-[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 4,4'-metilendis-(3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terc-butilacético, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, y similares; (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto parental tanto se sustituye con un ión metálico, por ejemplo, un ión de metal alcalino (por ejemplo, litio, sodio, potasio), un ión de metal alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio, o calcio), o un ión de aluminio; como se coordina con una base orgánica. Bases orgánicas aceptables incluyen etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares. Bases inorgánicas aceptables incluyen hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido potásico, carbonato sódico, hidróxido sódico y similares.

Los contraiones correspondientes de las sales farmacéuticamente aceptables pueden analizarse e identificarse usando diversos procedimientos que incluyen, pero no se limitan a, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía de ión, electroforesis capilar, plasma inductivamente acoplado, espectroscopía de absorción atómica, espectrometría de masas, o cualquier combinación de las mismas.

Las sales se recuperan usando al menos una de las siguientes técnicas: filtración, precipitación con un no disolvente seguido de filtración, evaporación del disolvente o, en el caso de disoluciones acuosas, liofilización.

Debe entenderse que una referencia a una sal farmacéuticamente aceptable incluye las formas de adición de disolvente o formas cristalinas de las mismas, particularmente solvatos o polimorfos. Los solvatos contienen tanto cantidades estequiométricas como no estequiométricas de un disolvente, y pueden formarse durante el procedimiento de cristalización con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Los hidratos se forman cuando el disolvente es agua, o se forman alcoholatos cuando el disolvente es alcohol. Los solvatos de compuestos descritos en el presente documento pueden prepararse o formarse convenientemente durante los procedimientos descritos en el presente documento. Además, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden existir en formas sin solvatar, además de solvatadas. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas sin solvatar para los fines de los compuestos y procedimientos proporcionados en el presente documento.

Debe entenderse que una referencia a una sal incluye las formas de adición de disolvente o formas cristalinas de las mismas, particularmente solvatos o polimorfos. Los solvatos contienen tanto cantidades estequiométricas como no

estequiométricas de un disolvente, y se forman frecuentemente durante el procedimiento de cristalización con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Los hidratos se forman cuando el disolvente es agua, o se forman alcoholatos cuando el disolvente es alcohol. Los polimorfos incluyen las diferentes disposiciones de empaquetamiento cristalino de la misma composición elemental de un compuesto. Los polimorfos normalmente tienen diferentes patrones de difracción de rayos X, espectros de infrarrojos, puntos de fusión, densidad, dureza, forma cristalina, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad. Diversos factores tales como el disolvente de recristalización, tasa de cristalización y temperatura de almacenamiento pueden hacer que domine una forma de monocristal.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden estar en diversas formas, que incluyen, pero no se limitan a, formas amorfas, formas trituradas y formas de nanopartícula. Además, los compuestos descritos en el presente documento incluyen formas cristalinas, también conocidas como polimorfos. Los polimorfos incluyen las diferentes disposiciones de empaquetamiento cristalino de la misma composición elemental de un compuesto. Los polimorfos tienen normalmente diferentes patrones de difracción de rayos X, espectros de infrarrojos, puntos de fusión, densidad, dureza, forma cristalina, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad. Diversos factores tales como el disolvente de recristalización, tasa de cristalización y temperatura de almacenamiento hacen que domine una forma de monocristal.

La selección y caracterización de las sales farmacéuticamente aceptables, polimorfos y/o solvatos puede llevarse a cabo usando una variedad de técnicas que incluyen, pero no se limitan a, análisis térmico, difracción de rayos X, espectroscopía, sorción de vapor y microscopía. Los procedimientos de análisis térmico se refieren a procedimientos de degradación termoquímica o termofísicos que incluyen, pero no se limitan a, transiciones polimórficas, y tales procedimientos se usan para analizar las relaciones entre formas polimórficas, determinar la pérdida de peso, para encontrar la temperatura de transición vítrea, o para estudios de compatibilidad de excipientes. Tales procedimientos incluyen, pero no se limitan a, calorimetría diferencial de barrido (DSC), calorimetría diferencial de barrido modulada (MDCS), análisis termogravimétrico (TGA) y análisis termogravimétrico y de infrarrojos (TG/IR). Los procedimientos de difracción de rayos X incluyen, pero no se limitan a, difractómetros de monocristal y de polvo y fuentes de sincrotrones. Las diversas técnicas espectroscópicas usadas incluyen, pero no se limitan a, Raman, FTIR, UVIS y RMN (estado líquido y sólido). Las diversas técnicas de microscopía incluyen, pero no se limitan a, microscopía de luz polarizada, microscopía electrónica de barrido (SEM) con análisis de rayos X por energía dispersiva (EDX), microscopía electrónica de barrido ambiental con EDX (en atmósfera de gas o de vapor de agua), microscopía de IR y microscopía Raman.

En toda la memoria descriptiva, grupos y sustituyentes de los mismos pueden elegirse por un experto en el campo para proporcionar restos estables y compuestos.

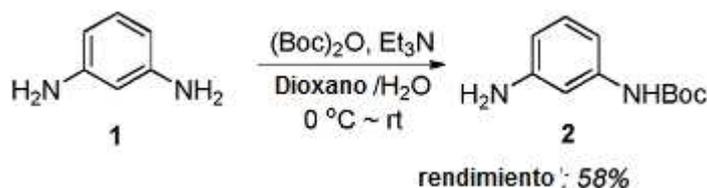
EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos específicos y no limitantes deben interpretarse como simplemente ilustrativos, y no limitan en absoluto la presente divulgación de ningún modo. Sin elaboración adicional, se cree que un experto en la materia puede, basándose en la descripción en el presente documento, utilizar la presente divulgación a su mayor grado.

Síntesis de compuestos

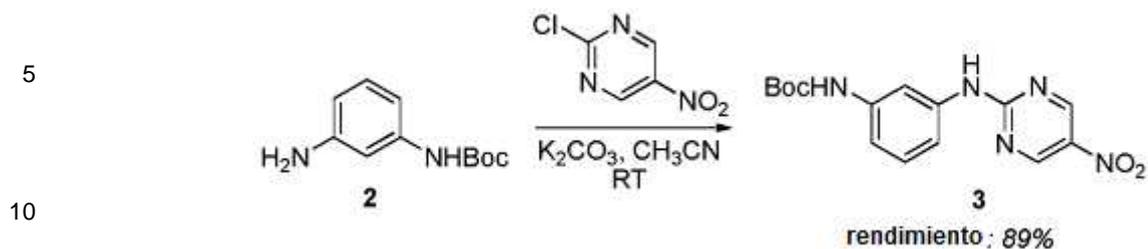
Esquema sintético I

Etape 1:



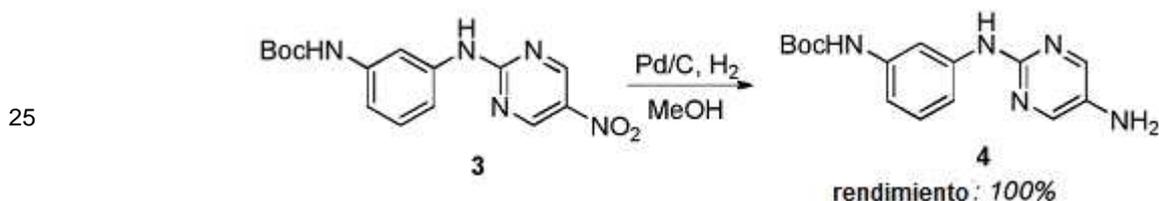
Se añadieron m-fenilendiamina (0,500 g, 4,62 mmoles), (Boc)₂O (0,92 ml, 4,02 mmoles) y trietilamina (1,4 ml, 9,98 mmoles) a un sistema de disolvente mixto de 1,4-dioxano y agua (30 ml, 2:1 V/V) que se había enfriado a 0 °C. Después de agitar durante 1 hora a 0 °C, el sistema de reacción se recuperó a temperatura ambiente y se agitó durante otras 10 horas. La disolución de reacción se concentró a presión reducida dando un aceite amarillo, que se disolvió en acetato de etilo, se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico y a continuación con salmuera saturada. La fase orgánica final se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó con cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 10:1 ~ 8:1 ~ 4:1 ~ 2:1 ~ 1:1) dando el Compuesto 2 (0,48 g, rendimiento: 58 %) como un sólido blanco.

Etapa 2:



15 Se disolvieron en primer lugar el Compuesto **2** (0,352 g, 1,69 mmoles) y 2-cloro-5-nitro-pirimidina (0,270 g, 1,69 mmoles) en 12 ml de acetonitrilo, y a continuación se añadió carbonato de potasio (0,702 g, 5,08 mmoles) a la disolución. El sistema de reacción completo se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, y a continuación el disolvente de reacción se eliminó mediante evaporación rotatoria a presión reducida. La sustancia concentrada se disolvió entonces en acetato de etilo, se lavó con agua y a continuación con salmuera saturada. La fase orgánica final se secó con sulfato de sodio, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 4:1 ~ 3:1 ~ 2:1 ~ 1:1 ~ 1:3) dando el Producto **3** (0,50 g, rendimiento: 89 %) como un sólido amarillo.

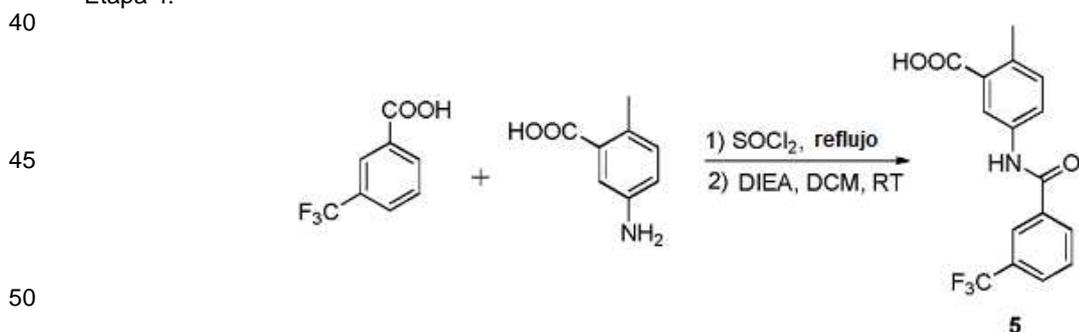
20



30 Se añadieron el Compuesto **3** (0,500 g, 1,51 mmoles) y paladio-carbón (0,16 g, fracción másica: 5 %) a un matraz de dos bocas de 25 ml, se añadieron 10 ml de metanol al sistema de reacción con agitación lenta. Después de sustituir el aire en el sistema de reacción completo con nitrógeno, un globo relleno de hidrógeno con hidrógeno suficiente se conectó al sistema, y entonces el nitrógeno en el sistema de reacción se sustituyó con el hidrógeno en el globo (tres veces). El sistema de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente antes de terminar la reacción. La disolución de reacción se filtró con embudo de fritas para eliminar el residuo de paladio-carbón y producir un filtrado marrón. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 1:1 ~ 1:2 ~ 1:4 ~ 1:6) dando el Producto **4** (0,45 g, rendimiento: 100 %) como un sólido amarillo.

35

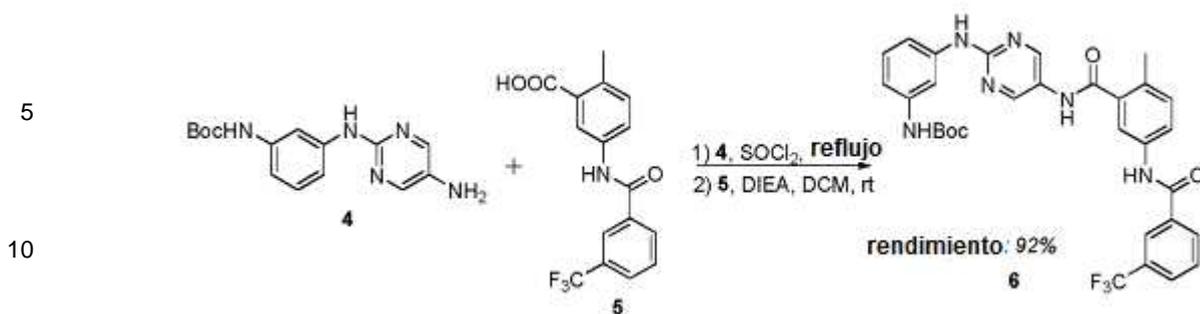
Etapa 4:



55 Se dispersó ácido 3-(trifluorometil)benzoico (0,500 g, 2,63 mmoles) en 5 ml de cloruro de tionilo. El sistema de reacción se calentó a 80 °C y se mantuvo con agitación y reflujo durante 1 hora, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadieron 10 ml de tolueno al líquido de reacción con agitación lenta, y entonces la disolución de reacción se concentró mediante evaporación rotatoria a presión reducida dando un aceite amarillo claro. La sustancia concentrada se disolvió en 15 ml de cloruro de metileno, y a continuación se añadieron ácido 5-amino-2-metil-benzoico (0,478 g, 3,16 mmoles) y diisopropilamina (0,1 ml) a esta disolución. El sistema de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente para precipitar una gran cantidad de sólido blanco. La disolución de reacción se concentró a presión reducida y se dispersó en acetato de etilo, se lavó con disolución saturada de cloruro de amonio y a continuación con salmuera saturada. La fase orgánica final se secó con sulfato de sodio anhidro, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice dando el Producto **5** (0,68 g, rendimiento: 80 %) como un sólido blanco.

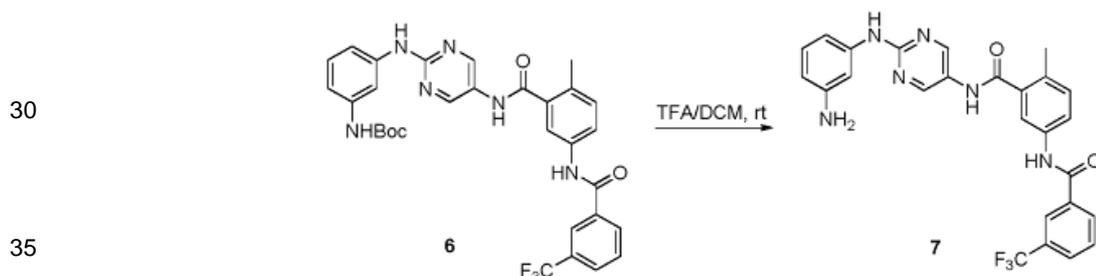
60

Etapa 5:



15 Se dispersó el Compuesto **4** (0,263 g, 0,813 mmoles) en 3 ml de cloruro de tionilo. El sistema de reacción se calentó a 80 °C y se mantuvo con agitación y reflujo durante 1 hora, a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadieron 5 ml de tolueno a la disolución de reacción con agitación lenta, y la disolución de reacción se concentró a presión reducida dando un aceite marrón. La sustancia concentrada se disolvió en 5 ml de diclorometano, luego se añadieron el Compuesto **5** (0,270 g, 0,894 mmoles) y diisopropiletilamina amina (0,1 ml). El sistema de reacción final se agitó durante la noche a temperatura ambiente, y la disolución de reacción se concentró dando un sólido a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico y a continuación con salmuera saturada. La fase orgánica final se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida, la sustancia concentrada se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo = 2:1 ~ 1:1 ~ 1:2 ~ 1:4) dando el Compuesto **6** (0,451 g, rendimiento: 92 %) como un sólido amarillo.

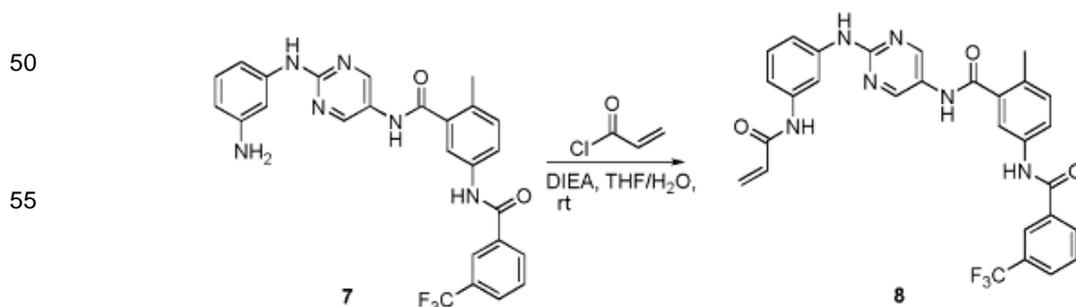
25 Etapa 6:



40 Se dispersó el Compuesto **6** (0,278 g, 0,458 mmoles) en 2 ml de diclorometano. Se añadieron gota a gota 2 ml de ácido trifluoroacético en el sistema de reacción lentamente con agitación. El sistema de reacción final se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, y a continuación se concentró a presión reducida dando un sólido. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con disolución al 10 % de hidróxido sódico y a continuación con salmuera saturada. La fase orgánica final se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. La sustancia concentrada se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo = 1:1 ~ 1:2 ~ 1:4) dando el Producto **7** (0,193 g, rendimiento: 83 %) como un sólido blanco.

45 Esquema sintético II

Etapa 1:



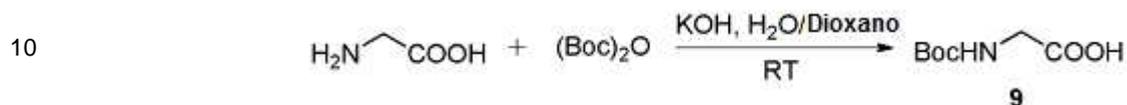
65 Se dispersó el Compuesto **7** (0,080 g, 0,16 mmoles) en un disolvente mixto de THF y agua (4 ml, 1:1 V/V), y a continuación se añadió diisopropiletilamina (27 µl, 0,16 mmoles). Se añadió gota a gota cloruro de acrilóilo (13 µl, 0,16 mmoles) en el sistema de reacción lentamente con agitación. La disolución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió con acetato de etilo, se lavó con disolución al 10 % de ácido cítrico y a continuación con salmuera saturada. La fase orgánica final se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. La sustancia concentrada se purificó por

cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano/acetato de etilo = 1:1 ~ 1:2) dando el Producto **8** (80 mg, rendimiento: 89 %) como un sólido en polvo blanco.

Esquema sintético III

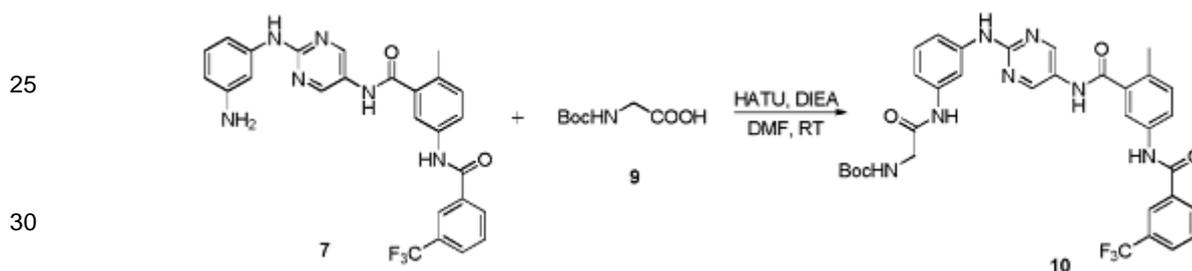
5

Etapa 1:



15 Se disolvió glicina (1,00 g, 13,3 mmoles) en un disolvente mixto de disolución acuosa de hidróxido potásico y 1,4-dioxano (40 ml, 1:1 V/V). Se añadió (Boc)₂O (3,7 ml, 16,0 mmoles) a la disolución de reacción. El sistema de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente, y a continuación la disolución de reacción se concentró a presión reducida. El concentrado se disolvió en acetato de etilo, se lavó con disolución al 10 % de bisulfato de sodio y a continuación con salmuera saturada. La fase orgánica final se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida dando el Producto **9** en bruto (2,33 g, rendimiento: 100 %) como un sólido blanquecino.

20 Etapa 2:



35 Se disolvieron el Compuesto **7** (0,090 g, 0,177 mmoles), glicina **9** protegida con Boc (0,032 g, 0,213 mmoles) y HATU (0,101 g, 0,266 mmoles) en 3 ml de DMF, se añadió lentamente diisopropilamina (44 µl, 0,266 mmoles) con agitación. La disolución de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, y a continuación el disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico y a continuación con salmuera saturada. La fase orgánica final se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano: acetato de etilo = 1:1 ~ 1:2 ~ 1:4) dando el Producto **10** (0,106 g rendimiento: 90 %) como un sólido blanco.

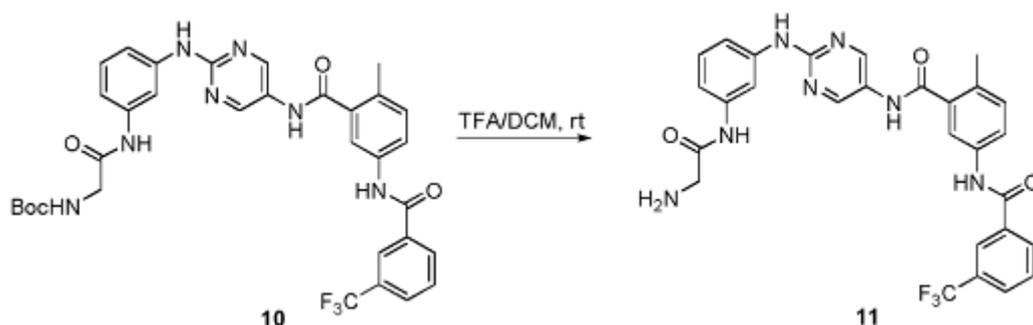
40

Etapa 3:

45

50

55

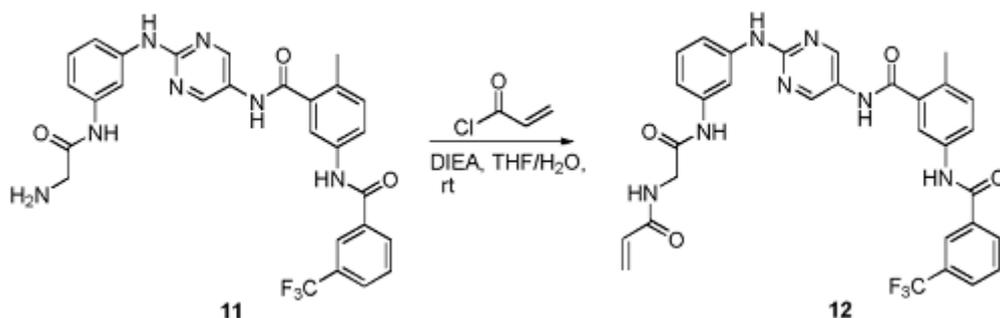


60

Se dispersó el Compuesto **10** (0,102 g, 0,154 mmoles) en 2 ml de diclorometano. Se añadieron gota a gota 2 ml de ácido trifluoroacético en el sistema de reacción lentamente con agitación. El sistema de reacción final se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, y a continuación se concentró a presión reducida dando un sólido. El residuo se disolvió con acetato de etilo, se lavó con disolución al 10 % de hidróxido sódico y a continuación con salmuera saturada. La fase orgánica final se secó con sulfato de magnesio anhidro, se concentró a presión reducida y se secó a vacío durante la noche dando el Producto **11** (0,080 g, rendimiento: 92 %) como un sólido blanco.

65

Etapa 4:



Se dispersó el Compuesto **11** (0,050 g, 0,089 mmoles) en un disolvente mixto de THF y agua (2 ml, 1:1 V/V), y a continuación se añadió diisopropiletilamina (18 μ l, 0,11 mmoles). Se añadió gota a gota cloruro de acrilóilo (14 μ l, 0,18 mmoles) en el sistema de reacción lentamente con agitación. La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, y a continuación se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con disolución saturada de bicarbonato sódico y a continuación con salmuera saturada. La fase orgánica final se secó con sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: acetato de etilo = 1:2 ~ 1:4 ~ 1:8 ~ 100 % EA) dando el Producto **12** (43 mg, rendimiento: 79 %) como un sólido blanco.

25 **Análisis de la actividad inhibitoria de Btk *in vitro***

La Cl_{50} de Btk de los compuestos desvelados en el presente documento se determinó en un ensayo de cinasa acelular por los métodos o métodos similares como se describen a continuación.

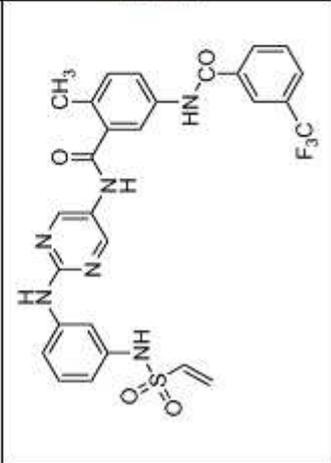
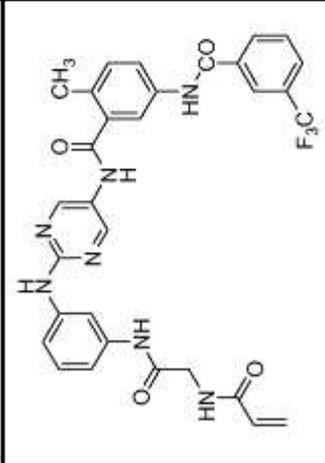
Se determinó la actividad de la cinasa Btk usando una metodología de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET). Las mediciones se realizaron en un volumen de reacción de 50 μ l usando placas de ensayo de 96 pocillos. Se incubaron la enzima cinasa, inhibidor, ATP (a la K_m para la cinasa) y sustrato de péptido 1 μ M (Biotina-AVLESEEELYSSARQ-NH₂) en un tampón de reacción compuesto de Tris 20 mM, NaCl 50 mM, MgCl₂ (5-25 mM dependiendo de la cinasa), MnCl₂ (0-10 mM), DTT 1 mM, EDTA 0,1 mM, 0,01 % de albúmina de suero bovino, 0,005 % de Tween-20 y 10 % de DMSO a pH 7,4 durante una hora. La reacción se inactivó mediante la adición de 1,2 equivalentes de EDTA (con respecto a catión divalente) en 25 μ l de 1 x tampón Lance (Perkin-Elmer). Se añadieron estreptavidina-APC (Perkin-Elmer) y anticuerpo p-Tyr100 marcado con Eu (Perkin-Elmer) en 1 x tampón Lance en un volumen de 25 μ l para dar concentraciones finales de 100 nM y 2,5 nM, respectivamente, y la mezcla se dejó incubar durante una hora. La señal de TR-FRET se midió en un lector de placas de multimodo con una longitud de onda de excitación (λ_{Ex}) de 330 nm y longitudes de onda de detección (λ_{Em}) de 615 y 665 nm. La actividad se determinó por la relación de la fluorescencia a 665 nm con respecto a la de a 615 nm. Para cada compuesto, la actividad enzimática se midió a diversas concentraciones de compuesto. Las reacciones de control negativo se realizaron en ausencia de inhibidor en duplicados de seis, y se usaron dos controles sin enzima para determinar los niveles de fluorescencia del nivel inicial. Las Cl_{50} se obtuvieron usando el programa Batch K_i (Kuzmic et al. (2000), Anal. Biochem. 286:45-50).

Los Compuestos 1-37 de ejemplo de la presente invención se sintetizaron según los Esquemas sintéticos I, II y III descritos anteriormente. Las etapas sintéticas específicas y la caracterización de los compuestos de ejemplo se mostraron en la siguiente tabla. Durante el análisis de la actividad inhibitoria de Btk *in vitro* se midieron los valores de Cl_{50} de los compuestos de ejemplo 1-37 de la presente invención. Además, los valores de Cl_{50} se dan en la siguiente tabla en el tipo de intervalos de valores de Cl_{50} , en los que “+++” representa $Cl_{50} < 100$ nM; “++” representa 100 nM < $Cl_{50} < 1000$ nM; “+” representa 1000 nM < $Cl_{50} < 10000$ nM.

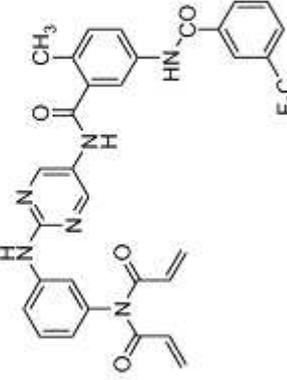
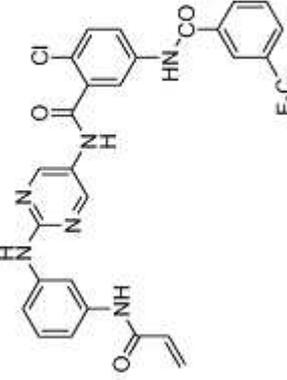
Tabla 1 Síntesis de los compuestos de los ejemplos y valores de Cl₅₀ de Btk.

Ejemplo	Estructura	Esquema sintético	Datos de estructura	Eficacia
1		<p>Sintetizado de acuerdo con el esquema sintético II</p>	<p>HRMS(ESI) m/z calculado para C₂₉H₂₄F₃N₆O₃ (M+H)⁺ : 561.1862, encontrado : 561.1859</p>	<p>+++</p>
2		<p>Similar a Compuesto 1, pero en el paso 1 del esquema sintético II, cloruro de acrililo fue reemplazado por cloruro de 2-butenilo</p>	<p>HRMS(ESI) m/z calculado para C₃₀H₂₆F₃N₆O₃ (M+H)⁺ : 575.2018, encontrado : 575.2015</p>	<p>+++</p>

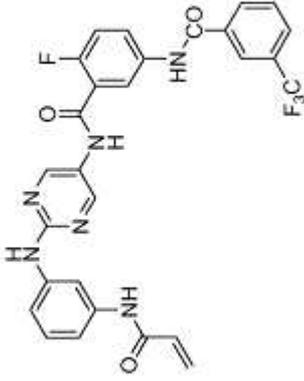
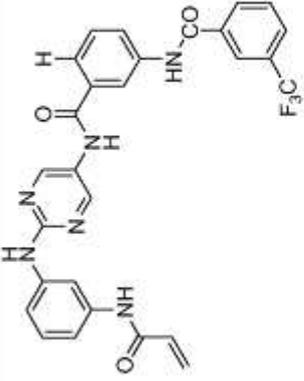
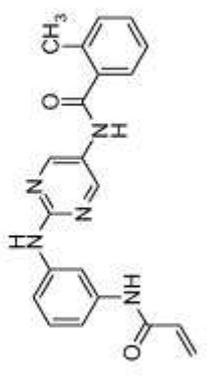
(continua)

Ejemplo	Estructura	Esquema sintético	Datos de estructura	Eficacia
3		<p>Similar a Compuesto 1, pero en el paso 1 del esquema sintético II, cloruro de acrililo fue reemplazado por cloruro de vinil sulfonilo</p>	<p>HRMS(ESI) <i>m/z</i> calculado para $C_{28}H_{24}F_3N_6O_4S$ (M+H)⁺ : 597.1532, encontrado : 597.1516</p>	+++
4		<p>Sintetizado de acuerdo con el esquema III</p>	<p>HRMS(ESI) <i>m/z</i> calculado para $C_{31}H_{27}F_3N_7O_4$ (M+H)⁺ : 618.2077, encontrado : 618.2086</p>	+++

(continua)

Ejemplo	Estructura	Esquema sintético	Datos de estructura	Eficacia
5		<p>Sintetizado de acuerdo con el esquema sintético II, la diferencia radica en que el exceso de cantidad de cloruro de acrílico (>26µL, 0.32 mmol) fue usado</p>	<p>HRMS(ESI) m/z calculated for C₃₂H₂₈F₃N₆O₄ (M+H)⁺: 615.1968, found: 615.2026.</p>	++
6		<p>Similar a Compuesto 1, pero en el paso 4 del esquema sintético I, el ácido 5-amino-2-metil-benzoico fue reemplazado por ácido 5-amino-2-clorobenzoico</p>	<p>HRMS(ESI) m/z calculated for C₂₈H₂₁ClF₃N₆O₃ (M+H)⁺: 581.1316, found: 581.1326</p>	+++

(continua)

Ejemplo	Estructura	Esquema sintético	Datos de estructura	Eficacia
7		<p>Similar a Compuesto 1, pero en el paso 4 del esquema sintético I, el ácido 5-2-metil-benzoico fue reemplazado por ácido 5-amino-2-fluorobenzoico</p>	<p>$^1\text{H NMR}$(500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ: 10.69 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02-7.98 (m, 2H), 7.81 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.44-7.38 (m, 3H), 7.21 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J = 10.2, 16.9$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H), 5.73 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H). HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{N}_5\text{O}_3$ (M+H)⁺: 565.1611, found: 565.1624</p>	+++
8		<p>Similar a Compuesto 1, pero en el paso 4 del esquema sintético I, el ácido 5-2-metil-benzoico fue reemplazado por ácido 3-amino-benzoico</p>	<p>$^1\text{H NMR}$(400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ: 10.69 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.83 (s, 2H), 8.35 (s, 2H), 8.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.57 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.41-7.37 (m, 2H), 7.21 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J = 10.1, 16.9$ Hz, 1H), 6.26 (dd, $J = 2.1, 17.0$ Hz, 1H), 5.73 (dd, $J = 2.1, 10.2$ Hz, 1H).</p> <p>HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ (M+H)⁺: 547.1705, found: 547.1782</p>	+++
9		<p>Similar a Compuesto 1, pero en el paso 5 del esquema sintético I, el compuesto 5 fue reemplazado por ácido 2-metil-benzoico</p>	<p>$^1\text{H NMR}$(400 MHz, CD_3OD) δ: 8.75 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.31-7.28 (m, 3H), 7.24 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.45 (dd, $J = 10.0, 16.9$ Hz, 1H), 6.35 (dd, $J = 1.6, 17.0$ Hz, 1H), 5.76 (dd, $J = 1.6, 10.1$ Hz, 1H), 3.72 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.88-1.85 (m, 2H).</p> <p>HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_2$ (M+H)⁺: 374.1617, found: 374.1630</p>	+++

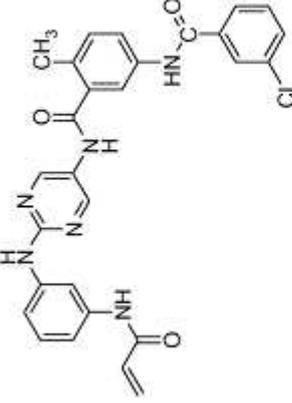
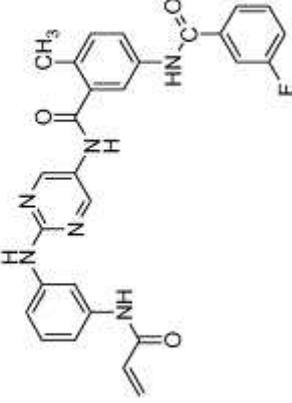
(continua)

Ejemplo	Estructura	Esquema sintético	Datos de estructura	Eficacia
10		<p>Similar a Compuesto 1, pero en el paso 4 del esquema sintético 1, el ácido 3-(trifluorometil) benzoico fue reemplazado por ácido propiónico</p>	<p>HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{24}H_{24}N_4NaO_3$ (M+Na)⁺: 467.1808, encontrado : 467.1823</p>	++
11		<p>Similar a Compuesto 1, pero en el paso 4 del esquema sintético 1, el ácido 3-(trifluorometil) benzoico fue reemplazado por ácido nafthoico</p>	<p>HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{32}H_{27}N_4O_3$ (M+H)⁺: 543.2145, encontrado : 543.2126</p>	+++
12		<p>Similar a Compuesto 1, pero en el paso 4 del esquema sintético 1, el ácido 3-(trifluorometil) benzoico fue reemplazado por ácido 3,5-dimetoxi-benzoico</p>	<p>HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{30}H_{29}N_4O_5$ (M+H)⁺: 553.2209, encontrado : 553.2209</p>	+++

(continua)

Ejemplo	Estructura	Esquema sintético	Datos de estructura	Eficacia
13		<p>Similar a Compuesto 1, pero en el paso 4 del esquema sintético 1, el ácido 3-(trifluorometil) benzoico fue reemplazado por 2,2-difluorobenzo [d] [1,3] dioxol-5-carboxílico</p>	<p>HRMS (ESI) <i>m/z</i> calculado para $C_{20}H_{23}F_2N_6O_3$ (M+H)⁺ : 573.1698, encontrado : 573.1712</p>	+++
14		<p>Similar a Compuesto 1, pero en el paso 4 del esquema sintético 1, el ácido 3-(trifluorometil) benzoico fue reemplazado por ácido 4-(trifluorometil) benzoico</p>	<p>HRMS (ESI) <i>m/z</i> calculado para $C_{20}H_{23}F_3N_6NaO_3$ (M+Na)⁺ : 583.1681, encontrado : 583.1711</p>	+++

(continua)

Ejemplo	Estructura	Esquema sintético	Datos de estructura	Eficacia
15		<p>Similar a Compuesto 1, pero en el paso 4 del esquema sintético 1, el ácido 3-(trifluorometil) benzoico fue reemplazado por ácido 3-clorobenzoico</p>	<p>HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{28}H_{24}ClN_6O_3 (M+H)^+$: 527.1598, encontrado: 527.1576</p>	+++
16		<p>Similar a Compuesto 1, pero en el paso 4 del esquema sintético 1, el ácido 3-(trifluorometil) benzoico fue reemplazado por ácido 3-fluorobenzoico</p>	<p>HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{28}H_{23}FN_6NaO_3 (M+Na)^+$: 533.1713, encontrado: 533.1709</p>	+++

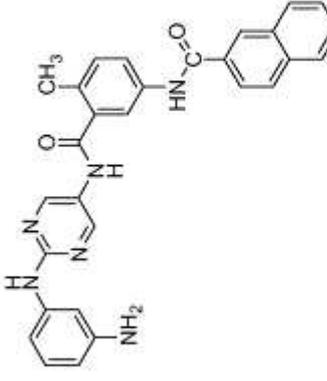
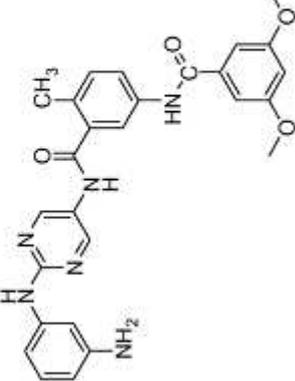
(continua)

Ejemplo	Estructura	Esquema sintético	Datos de estructura	Eficacia
17		<p>Similar a Compuesto 1, pero en el paso 4 del esquema sintético 1, el ácido 3-(trifluorometil) benzoico fue reemplazado por ácido 5-metilisoxazol-4-carboxílico</p>	<p>HRMS (ESI) <i>m/z</i> calculado para $C_{26}H_{24}N_7O_4$ (M+H)⁺: 498.1890, found : 498.1891</p>	++
18		<p>Similar a Compuesto 1, pero en el paso 4 del esquema sintético 1, el ácido 3-(trifluorometil) benzoico fue reemplazado por ácido 3-(dimetilamino) benzoico</p>	<p>HRMS (ESI) <i>m/z</i> calculado para $C_{30}H_{29}N_7NaO_3$ (M+Na)⁺: 558.2230, encontrado : 558.2242</p>	+++
19		<p>Similar a Compuesto 1, pero en el paso 4 del esquema sintético 1, el ácido 3-(trifluorometil) benzoico fue reemplazado por ácido ciclopropanecarboxílico</p>	<p>HRMS (ESI) <i>m/z</i> calculado para $C_{26}H_{24}N_6NaO_3$ (M+Na)⁺: 479.1808, encontrado : 479.1820</p>	++

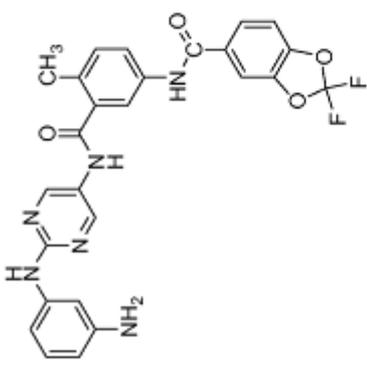
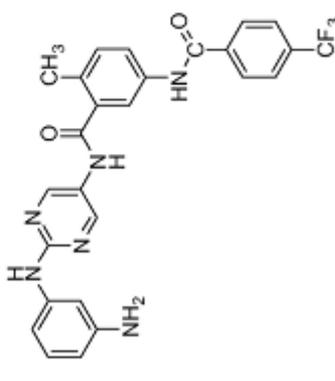
(continua)

Ejemplo	Estructura	Esquema sintético	Datos de estructura	Eficacia
20		<p>Sintetizado de acuerdo al esquema sintético 1</p>	<p>HRMS (ESI) <i>m/z</i> calculado para $C_{28}H_{22}F_3N_5O_2$ (M+H)⁺: 507.1756, encontrado : 507.1737</p>	+++
21		<p>Similar a Compuesto 20, pero en el paso 4 del esquema sintético 1, el ácido 3-(trifluorometil) benzoico fue reemplazado por ácido 3-cloro-5-(trifluorometil) benzoico</p>	<p>HRMS (ESI) <i>m/z</i> calculado para $C_{28}H_{21}ClF_3N_5O_2$ (M+H)⁺: 541.1367, encontrado : 541.1344</p>	+++
22		<p>Similar a Compuesto 20, pero en el paso 4 del esquema sintético 1, el ácido 3-(trifluorometil) benzoico fue reemplazado por ácido propionico</p>	<p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 10.30 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.89 (td, J = 7.8, 18.0 Hz, 2H), 6.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.13 (brs, 2H), 2.33 (s, 5H), 1.08 (t, J = 7.8, 6.2 Hz, 3H).</p> <p>HRMS (ESI) <i>m/z</i> calculado para $C_{21}H_{23}N_5O_2$ (M+H)⁺: 391.1862, encontrado : 391.1913</p>	+

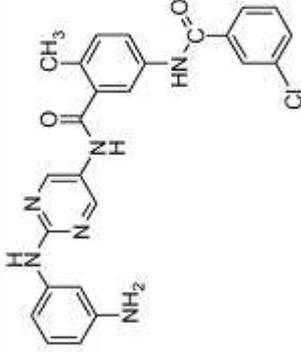
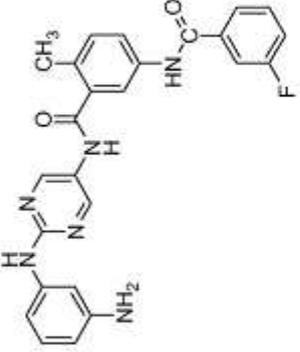
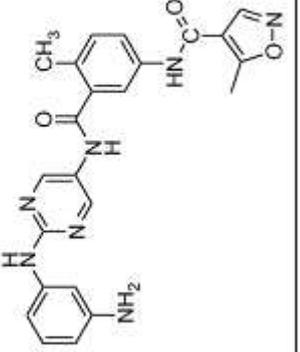
(continua)

Ejemplo	Estructura	Esquema sintético	Datos de estructura	Eficacia
<p style="text-align: center;">23</p>		<p>Similar a Compuesto 20, pero en el paso 4 del esquema sintético I, el ácido 3-(trifluorometil) benzoico fue reemplazado por ácido 2-naftoico</p>	<p>¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.56 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.79 (s, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.11-8.02 (m, 5H), 7.89 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.34 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.94-6.86 (m, 2H), 6.20 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.16 (brs, 2H), 2.40 (s, 3H).</p> <p>HRMS (ESI) m/z calculado para C₂₉H₂₅N₆O₂ (M+H)⁺: 489.2039, encontrado : 489.2048</p>	<p style="text-align: center;">+++</p>
<p style="text-align: center;">24</p>		<p>Similar a Compuesto 20, pero en el paso 4 del esquema sintético I, el ácido 3-(trifluorometil) benzoico fue reemplazado por ácido 3,5-dimethoxy-benzoico</p>	<p>HRMS (ESI) m/z calculado para C₂₇H₂₇N₆O₄ (M+H)⁺: 499.2094, encontrado : 499.2096</p>	<p style="text-align: center;">+++</p>

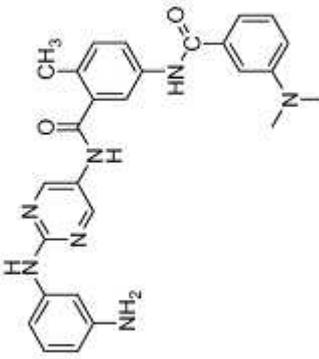
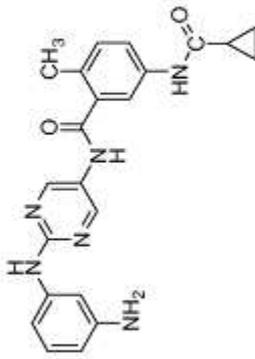
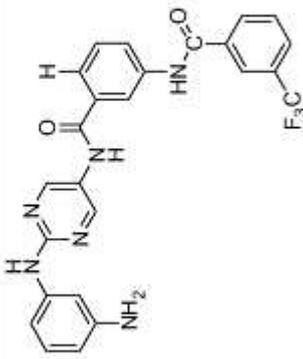
(continua)

Ejemplo	Estructura	Esquema sintético	Datos de estructura	Eficacia
25		<p>Similar a Compuesto 20, pero en el paso 4 del esquema sintético 1, el ácido 3-(trifluorometil) benzoico fue reemplazado por ácido 2,2-difluorbenzo[d][1,3]dioxol-5-carboxílico</p>	<p>HRMS (ESI) <i>m/z</i> calculado para $C_{28}H_{21}F_2N_6O_4$ (M+H)⁺ : 519.1582, encontrado : 519.1580</p>	+++
26		<p>Similar a Compuesto 20, pero en el paso 4 del esquema sintético 1, el ácido 3-(trifluorometil) benzoico fue reemplazado por ácido 4-(trifluorometil) benzoico</p>	<p>HRMS (ESI) <i>m/z</i> calculado para $C_{28}H_{22}F_3N_6O_2$ (M+H)⁺ : 507.1756, encontrado : 507.1754</p>	+++

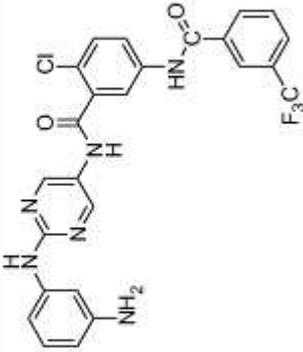
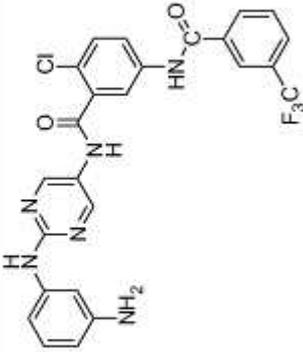
(continua)

Ejemplo	Estructura	Esquema sintético	Datos de estructura	Eficacia
27		<p>Similar a Compuesto 20, pero en el paso 4 del esquema sintético 1, el ácido 3-(trifluorometil) benzoico fue reemplazado por ácido 3-clorobenzoico</p>	<p>¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.43 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.92-6.85 (m, 2H), 6.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 2.39 (s, 3H).</p> <p>HRMS (ESI) m/z calculado para C₂₅H₂₂FN₃O₂ (M+H)⁺: 473.1493, encontrado : 473.1519</p>	+++
28		<p>Similar a Compuesto 20, pero en el paso 4 del esquema sintético 1, el ácido 3-(trifluorometil) benzoico fue reemplazado por ácido 3-fluorobenzoico</p>	<p>¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.44 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.77 (s, 2H), 7.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.85-7.78 (m, 3H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.92-6.84 (m, 2H), 6.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 2.39 (s, 3H).</p> <p>HRMS (ESI) m/z calculado para C₂₅H₂₂FN₃O₂ (M+H)⁺: 457.1788, encontrado : 457.1844</p>	++
29		<p>Similar a Compuesto 20, pero en el paso 4 del esquema sintético 1, el ácido 3-(trifluorometil) benzoico fue reemplazado por ácido 5-metilisoxazol-4-carboxílico</p>	<p>¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.36 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 7.85 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.92-6.84 (m, 2H), 6.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).</p> <p>HRMS (ESI) m/z calculado para C₂₃H₂₂N₃O₃ (M+H)⁺: 444.1784, encontrado : 444.1823</p>	++

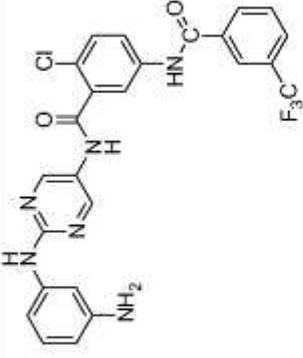
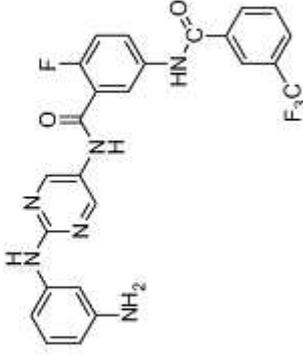
(continua)

Ejemplo	Estructura	Esquema sintético	Datos de estructura	Eficacia
30		<p>Similar a Compuesto 20, pero en el paso 4 del esquema sintético I, el ácido 3-(trifluorometil) benzoico fue reemplazado por ácido 3-(dimetilamino) benzoico</p>	<p>¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.53 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.34-7.27 (m, 4H), 7.09 (s, 1H), 6.94-6.84 (m, 3H), 6.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 2.98 (s, 6H), 2.39 (s, 3H).</p> <p>HRMS (ESI) m/z calculado para C₂₇H₂₉N₇O₂ (M+H)⁺: 482.2304, encontrado : 482.2508</p>	+++
31		<p>Similar a Compuesto 20, pero en el paso 4 del esquema sintético I, el ácido 3-(trifluorometil) benzoico fue reemplazado por ácido ciclopropanocarboxílico</p>	<p>¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.30 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 9.32 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.91-6.83 (m, 2H), 6.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.78 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 0.80 (t, J = 4.2 Hz, 4H).</p> <p>HRMS (ESI) m/z calculado para C₂₂H₂₃N₆O₂ (M+H)⁺: 403.1862, encontrado : 403.2030</p>	+
32		<p>Similar a Compuesto 20, pero en el paso 4 del esquema sintético I, el ácido 5-amino-2-metil-benzoico fue reemplazado por ácido 3-amino-benzoico</p>	<p>¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.70 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.78 (s, 2H), 8.36-8.31 (m, 3H), 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.84-7.76 (m, 2H), 7.57 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.93-6.85 (m, 2H), 6.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.98 (s, 2H).</p> <p>HRMS (ESI) m/z calculado para C₂₅H₂₀F₃N₆O₂ (M+H)⁺: 493.1600 encontrado: 493.1648</p>	++

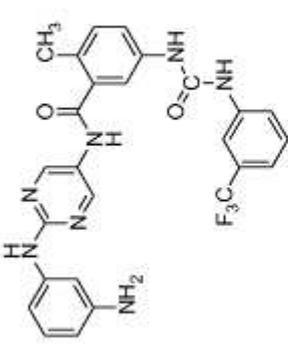
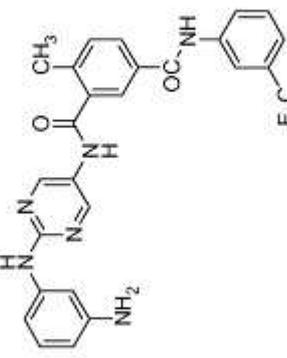
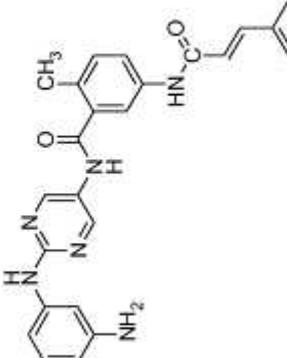
(continua)

Ejemplo	Estructura	Esquema sintético	Datos de estructura	Eficacia
33		<p>Similar a Compuesto 20, pero en el paso 4 del esquema sintético I, el ácido 5-amino-2-metil-benzoico fue reemplazado por ácido 5-amino-2-clorobenzoico</p>	<p>HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{25}H_{19}ClF_3N_5O_2$ (M+H)⁺: 527.1210, encontrado : 527.1193</p>	+++
34		<p>Similar a Compuesto 20, pero en el paso 4 del esquema sintético I, el ácido 5-amino-2-metil-benzoico fue reemplazado por ácido 5-amino-2-fluorobenzoico</p>	<p>¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 8.70 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 2.7, 6.3 Hz, 1H), 7.94-7.88 (m, 2H), 7.72 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 1.0, 8.0 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 1.3, 7.8 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H).</p> <p>HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{25}H_{19}F_4N_5O_2$ (M+H)⁺: 511.1506, encontrado : 511.1548</p>	+++

(continua)

Ejemplo	Estructura	Esquema sintético	Datos de estructura	Eficacia
33		<p>Similar a Compuesto 20, pero en el paso 4 del esquema sintético 1, el ácido 5-amino-2-metil-benzoico fue reemplazado por ácido 5-amino-2-clorobenzoico</p>	<p>HRMS(ESI) m/z calculado para $C_{25}H_{19}ClF_3N_5O_2$ (M+H)⁺: 527.1210, encontrado : 527.1193</p>	+++
34		<p>Similar a Compuesto 20, pero en el paso 4 del esquema sintético 1, el ácido 5-amino-2-metil-benzoico fue reemplazado por ácido 5-amino-2-fluorobenzoico</p>	<p>¹H NMR(500 MHz, CD₃OD) δ 8.70 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.13 (dd, J = 2.7, 6.3 Hz, 1H), 7.94-7.88 (m, 2H), 7.72 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 1.0, 8.0 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 1.3, 7.8 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H).</p> <p>HRMS (ESI) m/z calculado para $C_{25}H_{19}F_4N_5O_2$ (M+H)⁺: 511.1506, encontrado : 511.1548</p>	+++

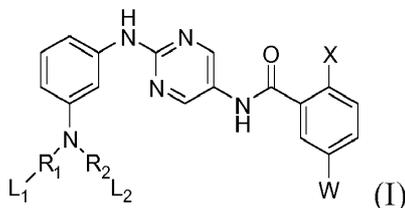
(continua)

Ejemplo	Estructura	Esquema sintético	Datos de estructura	Eficacia
35		<p>Similar a Compuesto 20, pero en el paso 4 del esquema sintético 1, el ácido 3-(trifluorometil) benzoico fue reemplazado por ácido 3-(trifluorometil) fenil carbámico</p>	<p>HRMS (ESI) <i>m/z</i> calculado para $C_{26}H_{23}F_3N_7O_2$ (M+H)⁺: 522.1865 encontrado : 522.1852</p>	+++
36		<p>Similar a Compuesto 20, pero en el paso 5 del esquema sintético 1, el Compuesto 5 fue reemplazado por 2-metil-5-(3-(trifluorometil) fenil carbamoil)benzoico</p>	<p>HRMS (ESI) <i>m/z</i> calculado para $C_{25}H_{20}F_3N_6O_2$ (M+H)⁺: 493.1600, encontrado : 493.1601</p>	++
37		<p>Similar a Compuesto 20, pero en el paso 4 del esquema sintético 1, el ácido 3-(trifluorometil) benzoico fue reemplazado por ácido cinámico (ácido fenil-2-acrílico)</p>	<p>HRMS (ESI) <i>m/z</i> calculado para $C_{27}H_{25}N_6O_2$ (M+H)⁺: 465.2039, encontrado : 465.2037</p>	++

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)

5



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

15

W está seleccionado de H, alquilo C₁₋₆, -(NH-CO)_n-L-L₃, -(CO-NH)_n-L-L₃ y -(NH-CO)_n-NH-L-L₃;

en las que:

20

L es un enlace, alquileo C₁₋₃ o alqueniilo C₂₋₃;

L₃ es cicloalquilo C₃₋₈, arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, amino, alquilo C₁₋₆, alcoxilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆;

n es un número entero de 0 o 1;

X está seleccionado de H, halógeno y alquilo C₁₋₆;

25

R₁ y R₂, iguales o diferentes entre sí, están seleccionados cada uno independientemente de H, C(O) y S(O)₂;

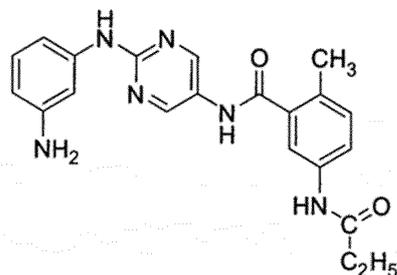
L₁ y L₂, iguales o diferentes entre sí, están seleccionados cada uno independientemente de alqueniilo C₂₋₃ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃ y alquil C₁₋₃-NHC(O)-alqueniilo C₂₋₃;

con la condición de que cuando R₁ sea H, L₁ no esté presente; y cuando R₂ sea H, L₂ no esté presente;

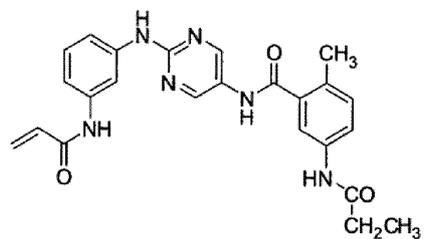
30

o un compuesto seleccionado de

35



40



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que W está seleccionado de H, etilo, -(NH-CO)_n-L-L₃, -(CO-NH)_n-L-L₃ y -(NH-CO)_n-NH-L-L₃, en las que:

50

L es un enlace o vinileno;

L₃ es un grupo ciclopropilo, fenilo, naftilo, isoxazolilo o benzo-[d][1,3]-dioxol opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de F, Cl, amino, metoxilo y CF₃;

n es un número entero de 1.

3. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que X está seleccionado de H, F, Cl y metilo.

55

4. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R₁ y R₂, iguales o diferentes entre sí, están seleccionados cada uno independientemente de H, C(O) y S(O)₂; L₁ y L₂, iguales o diferentes entre sí, están seleccionados cada uno independientemente de alqueniilo C₂₋₃ y metil-NHC(O)-etenilo;

60

con la condición de que cuando R₁ sea H, L₁ no esté presente; y cuando R₂ sea H, L₂ no esté presente.

5. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable mismo, en el que

65

W está seleccionado de H, etilo, -(NH-CO)_n-L-L₃, -(CO-NH)_n-L-L₃ y -(NH-CO)_n-NH-L-L₃, en las que:

L es un enlace o vinileno;

L₃ es un grupo ciclopropilo, fenilo, naftilo, isoxazolilo o benzo-[d][1,3]-dioxol opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de F, Cl, amino, metoxilo y CF₃;

n es un número entero de 1;

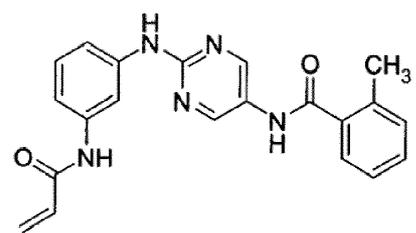
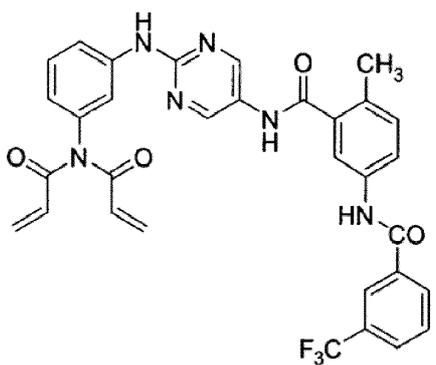
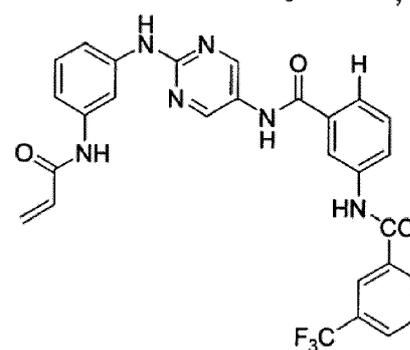
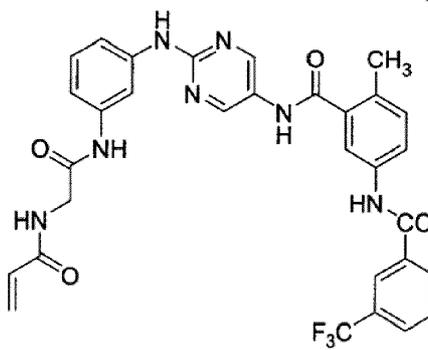
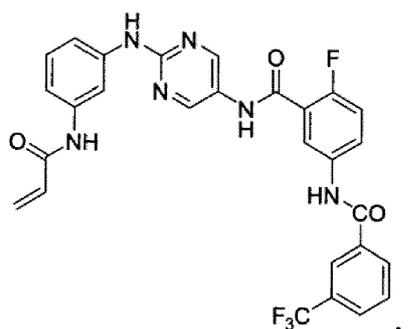
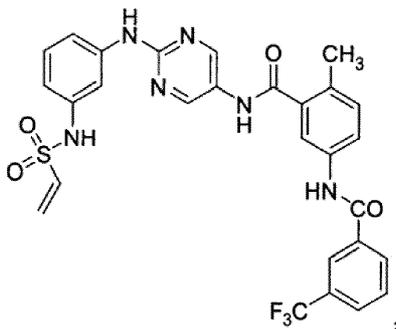
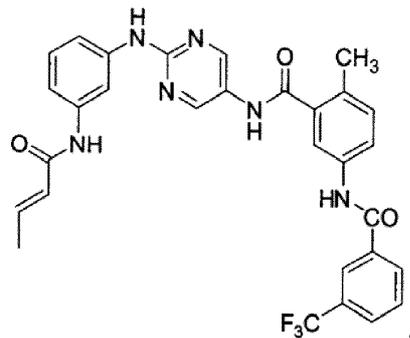
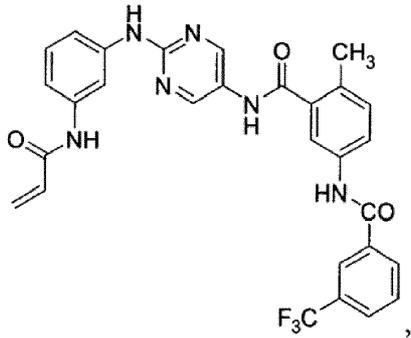
5 X está seleccionado de H, F, Cl y metilo;

R₁ y R₂, iguales o diferentes entre sí, están seleccionados cada uno independientemente de H, C(O) y S(O)₂;

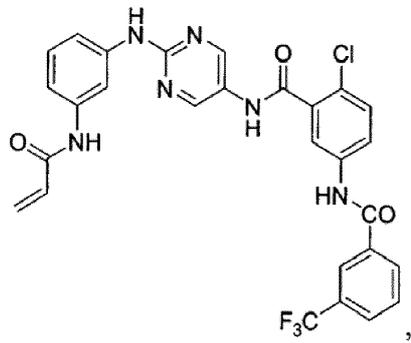
L₁ y L₂, iguales o diferentes entre sí, están seleccionados cada uno independientemente de alqueniilo C₂₋₃ y metil-NHC(O)-etenilo;

10 con la condición de que cuando R₁ sea H, L₁ no esté presente; y cuando R₂ sea H, L₂ no esté presente.

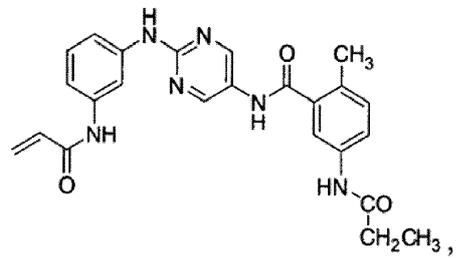
6. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:



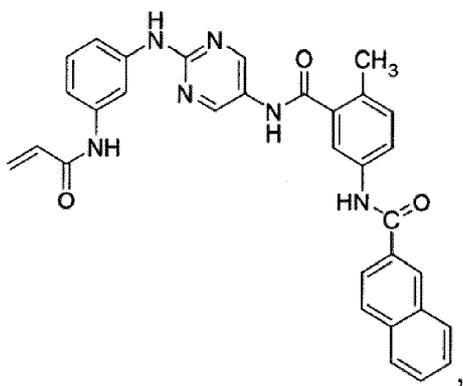
5



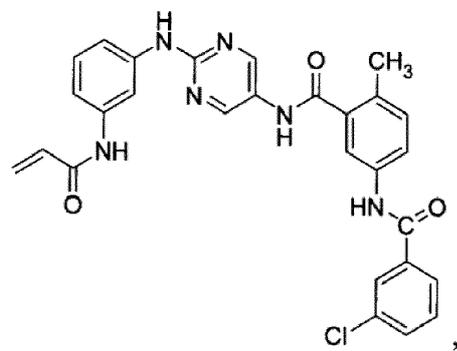
10



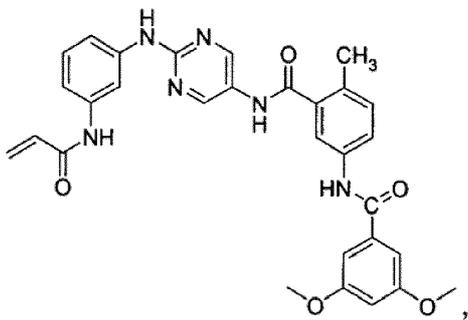
15



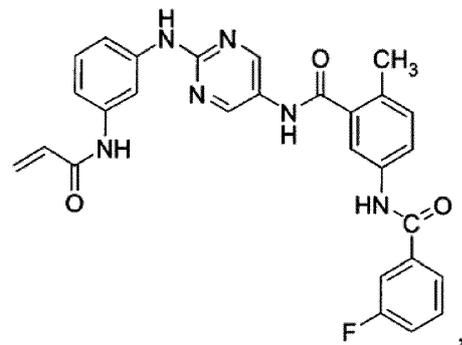
20



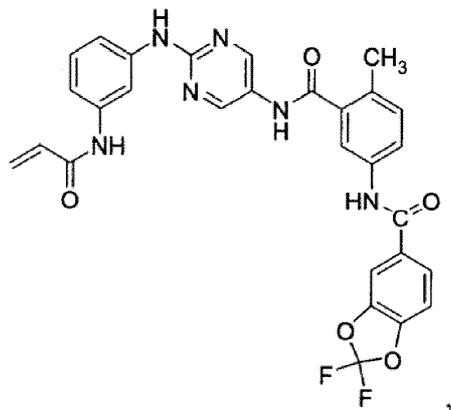
25



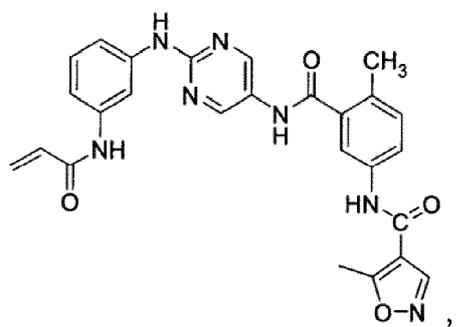
30



35



45



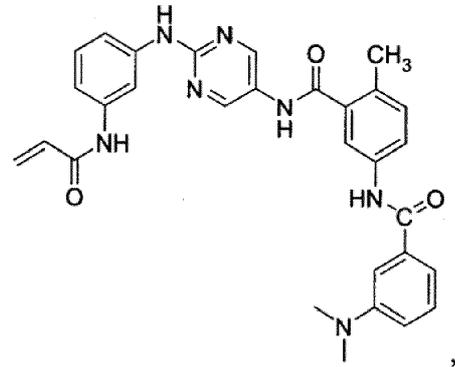
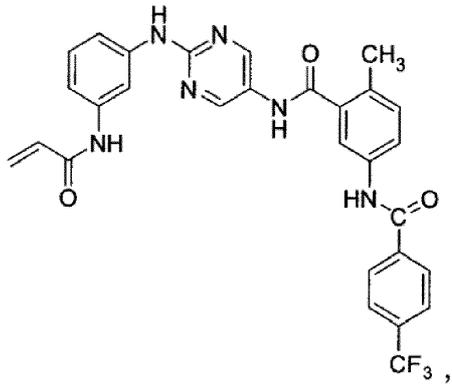
50

55

60

65

5



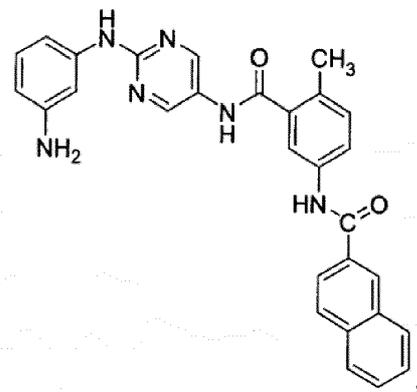
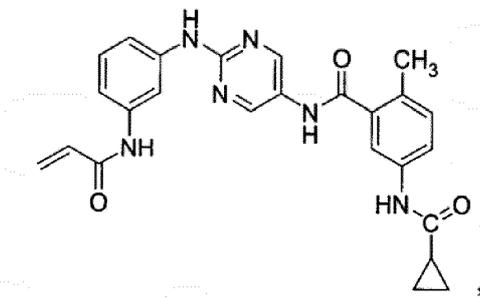
10

15

20

25

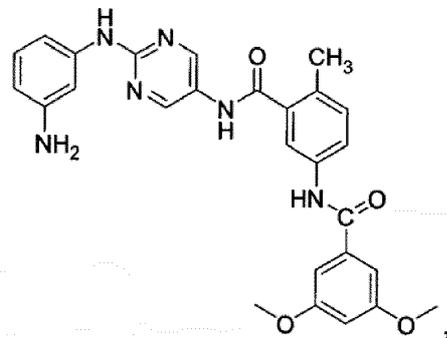
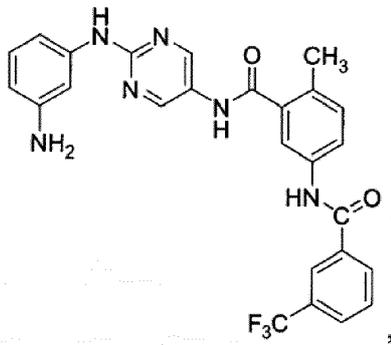
30



35

40

45

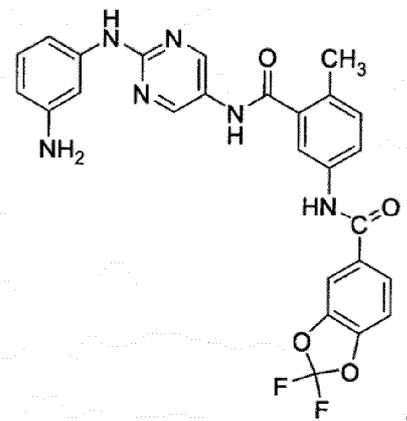
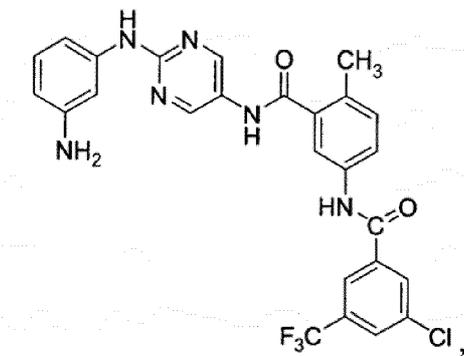


50

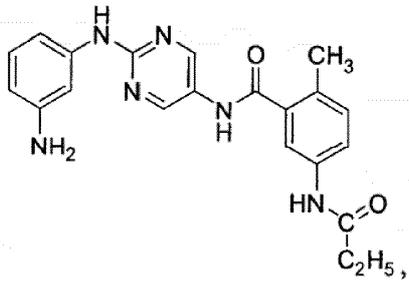
55

60

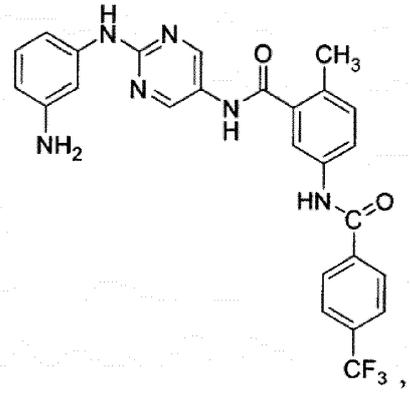
65



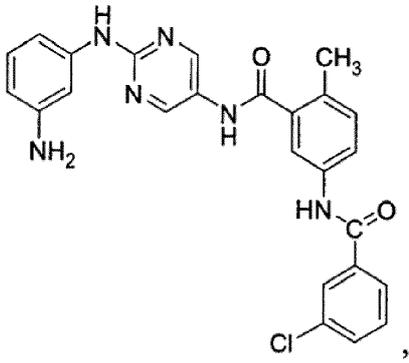
5



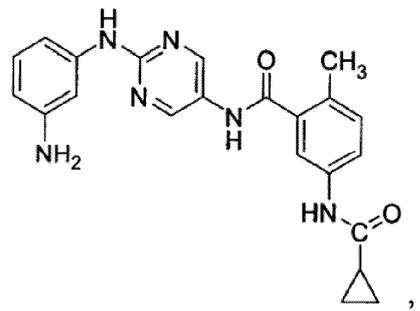
10



15

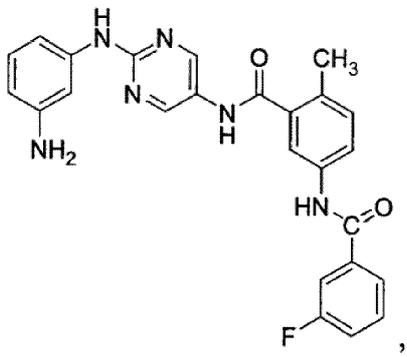


20

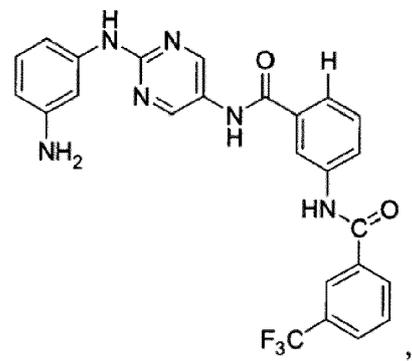


25

30

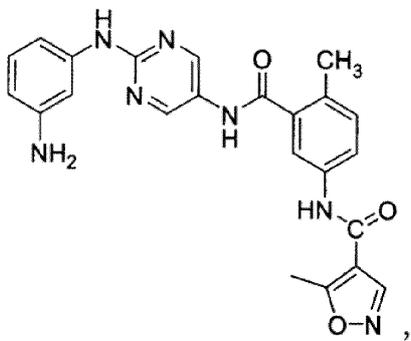


35

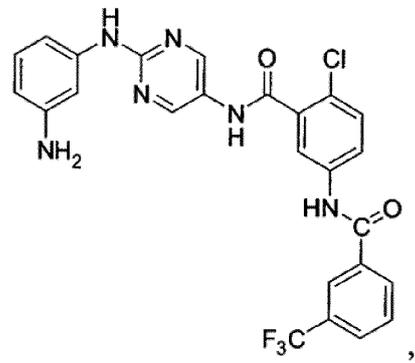


40

45



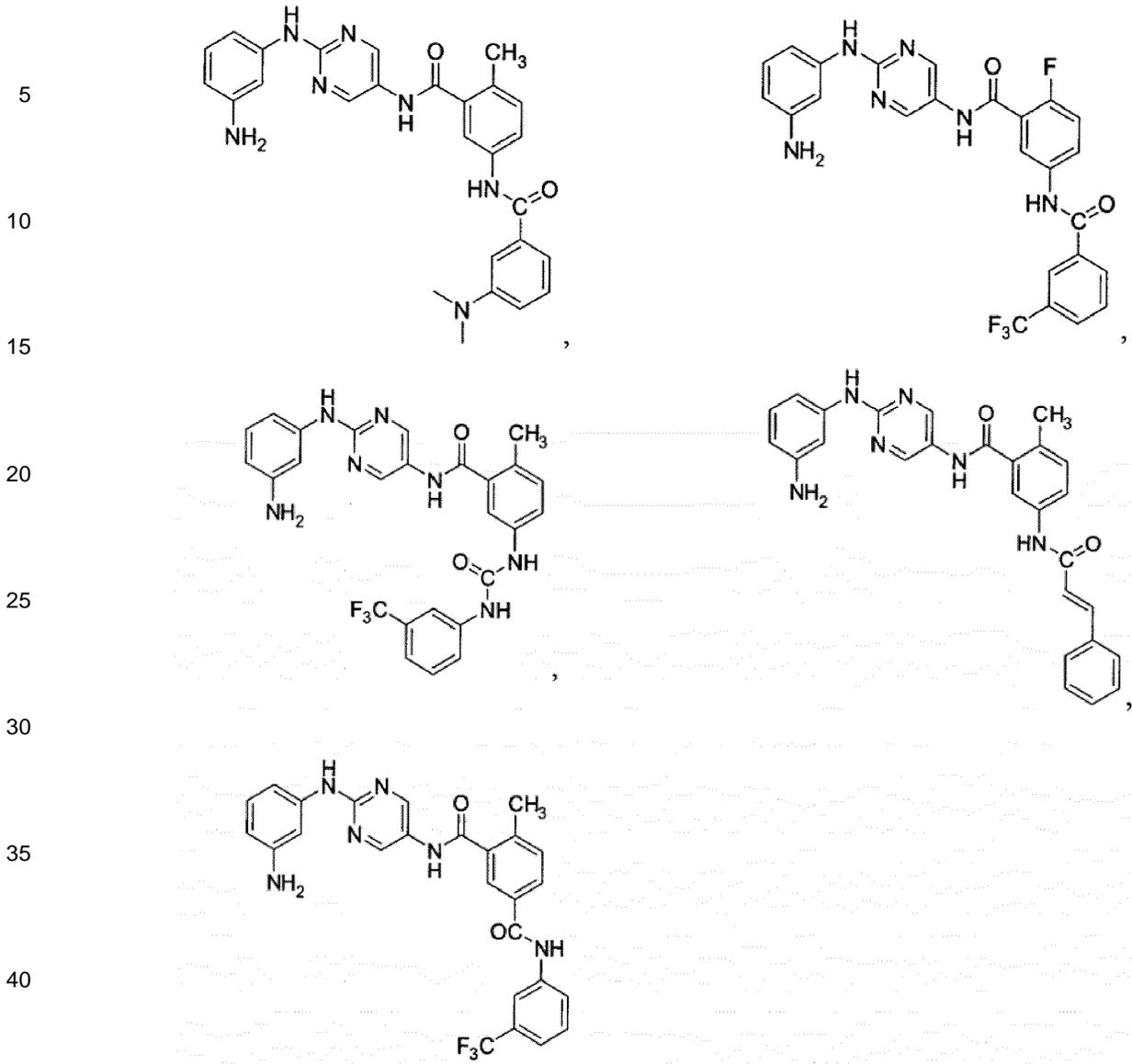
50



55

60

65



7. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
8. Uso del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o la composición farmacéutica de la reivindicación 7 en la fabricación de un medicamento para tratar las siguientes enfermedades o afecciones: una enfermedad autoinmunitaria, una enfermedad heteroinmunitaria, una enfermedad inflamatoria, un cáncer o un trastorno tromboembólico.
9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o la composición farmacéutica de la reivindicación 7 para su uso en métodos de tratamiento de las siguientes enfermedades o afecciones: una enfermedad autoinmunitaria, enfermedad heteroinmunitaria, una enfermedad inflamatoria, un cáncer o un trastorno tromboembólico.
10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o la composición farmacéutica de la reivindicación 7 para su uso en terapia.