

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 660 418**

51 Int. Cl.:

A61K 31/52 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.07.2009 PCT/US2009/050897**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.01.2010 WO10009342**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.07.2009 E 09798770 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.09.2017 EP 2307025**

54 Título: **Inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton para el tratamiento de tumores sólidos**

30 Prioridad:

16.07.2008 US 81344 P

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

22.03.2018

73 Titular/es:

**PHARMACYCLICS LLC (100.0%)
995 East Arques Avenue
Sunnyvale, CA 94085, US**

72 Inventor/es:

**HONIGBERG, LEE;
VERNER, ERIK;
BUGGY, JOSEPH;
LOURY, DAVID y
CHEN, WEI**

74 Agente/Representante:

SALVA FERRER, Joan

Observaciones :

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

ES 2 660 418 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton para el tratamiento de tumores sólidos

5 SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional no. 61/081,344 titulada "Inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton para el tratamiento de tumores sólidos", presentada el 16 de julio de 2008.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0002] Una quinasa, alternativamente conocida como una fosfotransferasa, es un tipo de enzima que transfiere grupos fosfato de moléculas donantes de alta energía, tales como ATP, a moléculas diana específicas; el proceso se denomina fosforilación. Las proteínas quinasas, que actúan sobre y modifican la actividad de proteínas específicas, se utilizan para transmitir señales y controlar procesos complejos en las células. Hasta 518 quinasas se han identificado en los seres humanos. Su enorme diversidad y el papel en la señalización las convierte en dianas atractivas para el diseño de fármacos. WO2008121742 describe compuestos inhibidores de quinasa para usar en el tratamiento de trastornos de resorción ósea, tales como la enfermedad de Paget y osteoporosis.

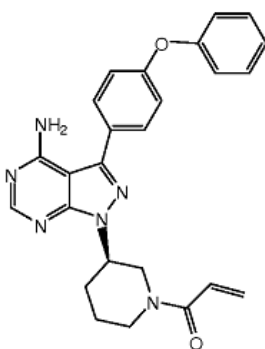
20 CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCIÓN

[0003] La presente invención comprende una composición farmacéutica para usar en el tratamiento de cáncer de mama seleccionado de carcinoma ductal mamario y carcinoma lobular que comprende el compuesto de la fórmula:

25

30

35



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más portadores fisiológicamente aceptables.

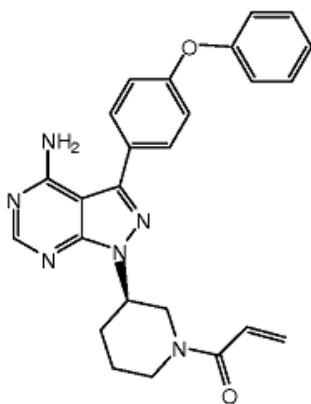
40

[0004] La presente invención comprende además el compuesto de la fórmula:

45

50

55



60 para usar en el tratamiento de cáncer de mama seleccionado de carcinoma ductal mamario y carcinoma lobular.

[0005] Se describen en el presente documento inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (Btk). También se describen en el presente documento inhibidores irreversibles de Btk. Además se describen inhibidores irreversibles de Btk que forman un enlace covalente con un residuo de cisteína en Btk.

5 [0006] También se describen en el presente documento inhibidores de otras tirosina quinasas, en el que las otras tirosina quinasas comparten homología con Btk al tener un residuo de cisteína (incluyendo un residuo de Cys 481) que forma un enlace covalente con el inhibidor irreversible (dichas quinasas de tirosina se denominan en el presente documento como "homólogos por cisteína de tirosina quinasa Btk"). También se describen en el presente documento inhibidores irreversibles de homólogos por cisteína de tirosina quinasa Btk. En algunos casos, el homólogo por cisteína de tirosina quinasa Btk es HER₄.

10 [0007] Adicionalmente se describen en el presente documento inhibidores de tirosina quinasas que tienen un residuo de cisteína accesible cerca de un sitio activo de la tirosina quinasa (referido como "quinasas de cisteína accesible" o ACK). También se describen en el presente documento inhibidores irreversibles de ACKs. En algunos casos, la ACK es HER₄.

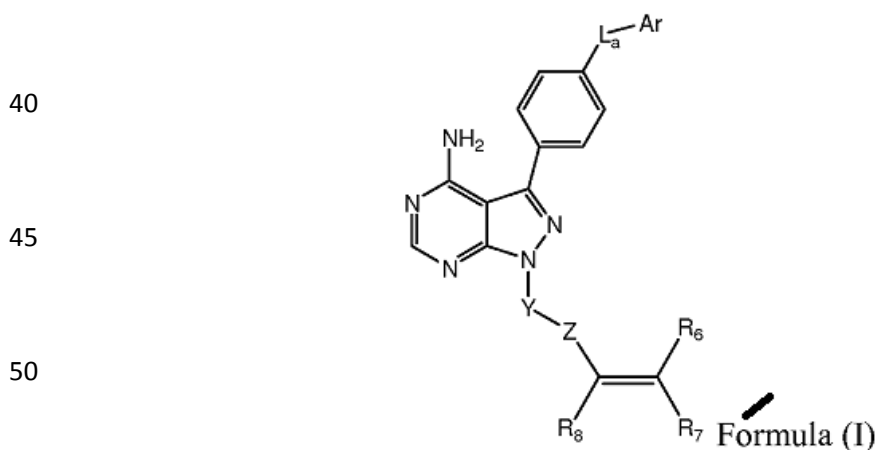
15 [0008] Se describen en el presente documento inhibidores de HER₄. También se describen en el presente documento inhibidores irreversibles de HER₄.

20 [0009] También se describen en el presente documento inhibidores irreversibles de cualquiera de las tirosina quinasas mencionadas anteriormente, en los que el inhibidor irreversible incluye un resto aceptor de Michael. Además se describen tales inhibidores irreversibles en los que el resto aceptor de Michael forma preferentemente un enlace covalente con el residuo de cisteína apropiado en la tirosina quinasa deseada con respecto a la formación de un enlace covalente con otras moléculas biológicas que contienen un resto SH accesible.

25 [0010] También se describen en el presente documento procedimientos para sintetizar tales inhibidores irreversibles, procedimientos para usar tales inhibidores irreversibles en el tratamiento de enfermedades (incluyendo enfermedades en las que la inhibición irreversible de Btk proporciona un beneficio terapéutico a un individuo que tiene la enfermedad).

30 [0011] Se describen además formulaciones farmacéuticas que incluyen un inhibidor irreversible de Btk, un inhibidor irreversible de una ACK, un inhibidor irreversible de HER₄, un inhibidor irreversible de un homólogo por cisteína de tirosina quinasa Btk, o combinaciones de los mismos.

35 [0012] Se describen en el presente documento procedimientos para el tratamiento de un trastorno caracterizado por la presencia o el desarrollo de uno o más tumores sólidos que comprenden administrar a un individuo que necesita una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) tiene la estructura:



55 en la que :

L_a es CH₂, o, NH o S;

Ar es un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido; y, o

60 (i) Y es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquileo, heteroalquileo, arileno, heteroarileno, alquilenarileno, alquilenheteroarileno, alquilencicloalquileo y alquilenheterocicloalquileo;

Z es C (=O), NHC(=O), NR^aC(=O), NR^aS(=O)_x, en el que x es 1 o 2, y R^a es H, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo

sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₄(arilo), alquilo C₁-C₄(heteroarilo), alquilo C₁-C₈-éteres, alquilo C₁-C₈-amidas, o alquilo C₁-C₄(heterocicloalquilo C₂-C₈). En algunos casos, Y es alquilenheterocicloalquileno. En algunos casos, R₆ es H, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, alquilaminoalquilo C₁-C₈, alquilo C₁-C₈-cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, o alquilo C₁-C₄(heterocicloalquilo C₂-C₈). En algunos casos, R₆ y R₈ son H; y R₇ es H, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, alquilaminoalquilo C₁-C₈, hidroxialquilaminoalquilo C₁-C₈, alcoxialquilaminoalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₈-cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₄(arilo), alquilo C₁-C₄(heteroarilo), alquilo C₁-C₈-éteres, alquilo C₁-C₈-amidas, o alquilo C₁-C₄(heterocicloalquilo C₂-C₈). En algunos casos, Y es alquilenheterocicloalquileno. En algunos casos, R₇ es H, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, alquilaminoalquilo C₁-C₈, alquilo C₁-C₈-cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, o alquilo C₁-C₄(heterocicloalquilo C₂-C₈). En algunos casos, R₇ y R₈ tomados juntos forman un enlace; y R₆ es H, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, alquilaminoalquilo C₁-C₈, hidroxialquilaminoalquilo C₁-C₈, alcoxialquilaminoalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₈-cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₄(arilo), alquilo C₁-C₄(heteroarilo), alquilo C₁-C₈-éteres, alquilo C₁-C₈-amidas, o alquilo C₁-C₄(heterocicloalquilo C₂-C₈). En algunos casos, Y es alquilenheterocicloalquileno. En algunos casos, R₆ es H, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, alquilaminoalquilo C₁-C₈, alquilo C₁-C₈-cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, o alquilo C₁-C₄(heterocicloalquilo C₂-C₈). En algunos casos Y es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de cicloalquileno o heterocicloalquileno; Z es C(=O), NHC(=O), NR^aC(=O), NR^aS(=O)_x, en el que x es 1 o 2, y R^a es H, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido; y, o (a) R₇ y R₈ son H; R₆ es heteroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, hidroxialquilaminoalquilo C₁-C₈, alcoxialquilaminoalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₈-cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₄(arilo), alquilo C₁-C₄(heteroarilo), alquilo C₁-C₈-éteres, alquilo C₁-C₈-amidas, o alquilo C₁-C₄(heterocicloalquilo C₂-C₈); (b) R₆ y R₈ son H; R₇ es heteroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, hidroxialquilaminoalquilo C₁-C₈, alcoxialquilaminoalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₈-cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₄(arilo), alquilo C₁-C₄(heteroarilo), alquilo C₁-C₈-éteres, alquilo C₁-C₈-amidas, o alquilo C₁-C₄(heterocicloalquilo C₂-C₈); o (c) R₇ y R₈ tomados juntos forman un enlace; R₆ es alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, alquilaminoalquilo C₁-C₈, hidroxialquilaminoalquilo C₁-C₈, alcoxialquilaminoalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₈-cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₄(arilo), alquilo C₁-C₄(heteroarilo), alquilo C₁-C₈-éteres, alquilo C₁-C₈-amidas, o alquilo C₁-C₄(heterocicloalquilo C₂-C₈). En algunos casos, R₆ es alquilo C₁-C₈-cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, o alquilo C₁-C₄(heterocicloalquilo C₂-C₈). En algunos casos, R₆ y R₈ son H; y R₇ es heteroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, hidroxialquilaminoalquilo C₁-C₈, alcoxialquilaminoalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₈-cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₄(arilo), alquilo C₁-C₄(heteroarilo), alquilo C₁-C₈-éteres, alquilo C₁-C₈-amidas, o alquilo C₁-C₄(heterocicloalquilo C₂-C₈). En algunos casos, R₇ es alquilo C₁-C₈-cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, o alquilo C₁-C₄(heterocicloalquilo C₂-C₈). En algunos casos, R₇ y R₈ tomados juntos forman un enlace; y R₆ es alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, alquilaminoalquilo C₁-C₈, hidroxialquilaminoalquilo C₁-C₈, alcoxialquilaminoalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₈-cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₄(arilo), alquilo C₁-C₄(heteroarilo), alquilo C₁-C₈-éteres, alquilo C₁-C₈-amidas, o alquilo C₁-C₄(heterocicloalquilo C₂-C₈). En algunos casos, R₆ es alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, alquilaminoalquilo C₁-C₈, alquilo C₁-C₈-cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, o alquilo C₁-C₄(heterocicloalquilo C₂-C₈). En algunos casos, el trastorno caracterizado por la presencia o desarrollo de uno o más tumores sólidos es un sarcoma, linfoma, y/o carcinoma. En algunos casos, la enfermedad es carcinoma ductal mamario, carcinoma lobular, un adenocarcinoma (por ejemplo, cáncer de páncreas y cáncer de colon), carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, y melanomas. En algunos casos, la enfermedad es cáncer de mama. En algunos casos, la enfermedad es carcinoma ductal mamario, carcinoma lobular, o una combinación de los mismos. En algunos casos, el cáncer de mama es ER positivo. En algunos casos, el cáncer de mama es ER negativo. En algunos casos, el cáncer de mama es positivo en el receptor de progesterona (PgR). En algunos casos, el cáncer de mama es PgR-negativo. En algunos casos, la enfermedad es cáncer de páncreas.

[0013] Se describen en el presente documento procedimientos para el tratamiento de un trastorno caracterizado por la presencia o desarrollo de uno o más tumores sólidos que comprende administrar a un individuo que necesita una

formulación farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado de: (E)-4-(N-(2-hidroxi-etil)-N-metilamino)-1-(3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)but-2-en-1-ona (Compuesto 3); (E)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)-3-(1H-imidazol-4-il)prop-2-en-1-ona (Compuesto 4); (E)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)-4-morfolinobut-2-en-1-ona (Compuesto 5); (E)-1-(4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (Compuesto 7); (E)-N-((1s, 4s)-4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida (Compuesto 8); N - ((1r, 4r)-4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)acrilamida (Compuesto 10); (E)-1-((R)-2 - ((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (Compuesto 11); (E)-1-((S)-2-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (Compuesto 12); 1-((R)-2-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Compuesto 13); 1-((S)-2-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Compuesto 14); 1-((R)-2-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)but-2-in-1-ona (Compuesto 15); 1-((S)-2-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)but-2-in-1-ona (Compuesto 16); 1-((R)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)but-2-in-1-ona (Compuesto 17); (E)-N-((1r, 4r)-4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida (Compuesto 18); N-(2-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-N-metilacrilamida (Compuesto 19); (E)-1-(4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)-4-morfolinobut-2-en-1-ona (Compuesto 20); (E)-1-((S)-2-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-4-morfolinobut-2-en-1-ona (Compuesto 21); N-((1S, 4S)-4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)but-2-inamida (Compuesto 22); N-(2-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)etil)acrilamida (Compuesto 23); (-)-1-((R)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)-4-morfolinobut-2-en-1-ona (Compuesto 24); (E)-N-((1s, 4s)-4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-4-morfolinobut-2-enamida (Compuesto 25). En algunos casos, el trastorno caracterizado por la presencia o desarrollo de uno o más tumores sólidos es un sarcoma, linfoma, y/o carcinoma. En algunos casos, la enfermedad es carcinoma ductal mamario, carcinoma lobular, un adenocarcinoma (por ejemplo, cáncer de páncreas y cáncer de colon), carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, y melanomas. En algunos casos, la enfermedad es cáncer de mama. En algunos casos, la enfermedad es carcinoma ductal mamario, carcinoma lobular, o una combinación de los mismos. En algunos casos, el cáncer de mama es ER positivo. En algunos casos, el cáncer de mama es ER negativo. En algunos casos, el cáncer de mama es positivo en el receptor de progesterona (PGR). En algunos casos, el cáncer de mama es PGR-negativo. En algunos casos, la enfermedad es cáncer de páncreas.

[0014] Se describen en el presente documento procedimientos para el tratamiento de un trastorno caracterizado por la presencia o desarrollo de uno o más tumores sólidos que comprenden administrar a un individuo en necesidad del mismo una composición que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que forma un enlace covalente con una cadena lateral de cisteína de la tirosina quinasa de Bruton, un homólogo de la tirosina quinasa de Bruton, una ACK, o una combinación de las mismas. En algunos casos, el trastorno caracterizado por la presencia o desarrollo de uno o más tumores sólidos es un sarcoma, linfoma, y/o carcinoma. En algunos casos, la enfermedad es carcinoma ductal mamario, carcinoma lobular, un adenocarcinoma (por ejemplo, cáncer de páncreas y cáncer de colon), carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, y melanomas. En algunos casos, la enfermedad es cáncer de mama. En algunos casos, la enfermedad es carcinoma ductal mamario, carcinoma lobular, o una combinación de los mismos. En algunos casos, el cáncer de mama es ER positivo. En algunos casos, el cáncer de mama es ER negativo. En algunos casos, el cáncer de mama es positivo en el receptor de progesterona (PGR). En algunos casos, el cáncer de mama es PGR-negativo. En algunos casos, la enfermedad es cáncer de páncreas.

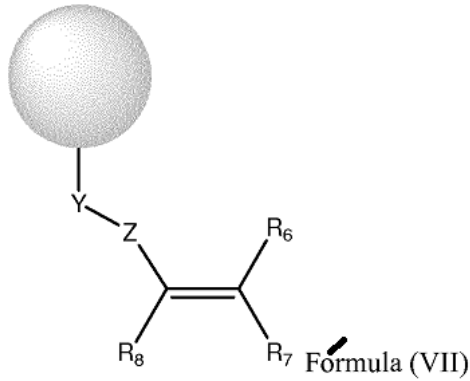
[0015] Se describen en el presente documento, en ciertos casos, procedimientos para tratar un trastorno caracterizado por la presencia o desarrollo de uno o más tumores sólidos que comprende administrar a un individuo en necesidad del mismo un inhibidor de quinasa que de forma selectiva e irreversible se une a una proteína tirosina quinasa seleccionada de Btk, un homólogo de Btk, un homólogo por cisteína de quinasa Btk, una ACK, y HER₄, en los que el inhibidor de quinasa de forma reversible y no selectivamente se une a una multiplicidad de proteínas tirosina quinasas y, además, en los que la vida media plasmática del inhibidor de quinasa es de menos de 4 horas. En algunos casos, el inhibidor de quinasa se une de forma selectiva e irreversible a al menos uno de Btk, Jak3, Blk, Bmx, Tec, HER₄, y Itk. En algunos casos, el inhibidor de quinasa se une de forma selectiva e irreversible a Btk. En algunos casos, el inhibidor de quinasa se une de forma selectiva e irreversible a Btk y Tec. En algunos casos, la vida media plasmática del inhibidor de quinasa es de menos de 3 horas. En algunos casos, el inhibidor de quinasa tiene la estructura de Fórmula (VII):

60

5

10

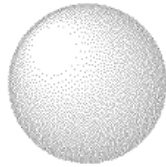
15



20

en la que:

25



30

es un resto que se une al sitio activo de una quinasa, incluyendo una tirosina quinasa, que incluye además un homólogo por cisteína de quinasa Btk;

Y es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquileno, heteroalquileno, arileno, heteroarileno, heterocicloalquileno, cicloalquileno, alquilenarileno, alquilenheteroarileno, alquilencicloalquileno, y alquilenheterocicloalquileno;

Z es C(=O), OC(=O), NHC(=O), NCH₃C(=O), C(=S), S(=O)_x, OS(=O)_x, NHS(=O)_x, en el que x es 1 ó 2;

35

R₇ y R₈ se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₄ no sustituido, alquilo C₁-C₄ sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ no sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ no sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₆ no sustituido y heterocicloalquilo C₂-C₆ sustituido; o

R₇ y R₈ tomados juntos forman un enlace;

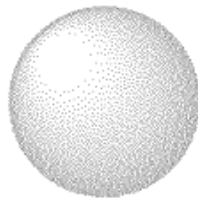
40

R₆ es H, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, alcoxialquilo C₁-C₄, alquilaminoalquilo C₁-C₈, hidroxialquilaminoalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₄-(arilo), alquilo C₁-C₄-(heteroarilo), alquilo C₁-C₄ (cicloalquilo C₃-C₆), o alquilo C₁-C₄ (heterocicloalquilo C₂-C₆); y metabolitos farmacéuticamente activos, o solvatos farmacéuticamente aceptables, sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

45

En algunos casos,

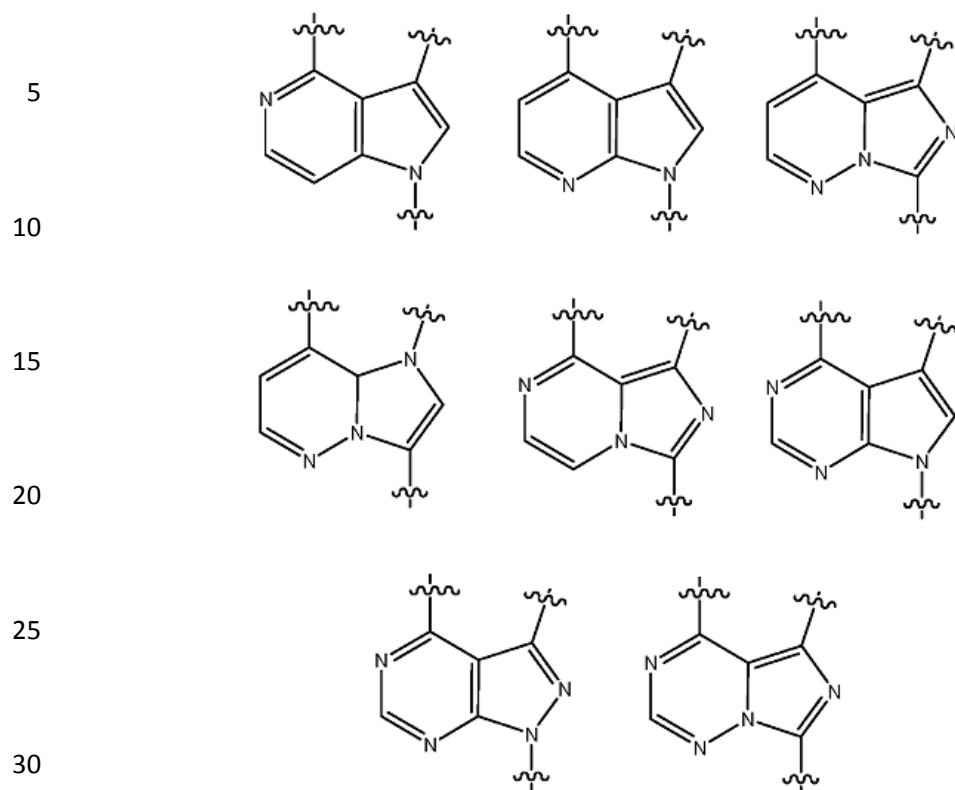
50



55

es un resto biarilo fusionado sustituido seleccionado de

60



35 En algunos casos, Z es C(=O), NHC(=O), NCH₃C(=O), o S(=O)₂. En algunos casos, cada uno de R₇ y R₈ es H; o R₇ y R₈ tomados juntos forman un enlace. En algunos casos, R₆ es H, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, alcóxilalquilo C₁-C₆, alquilaminoalquilo C₁-C₈, hidroxialquilaminoalquilo C₁-C₈, alcóxilalquilaminoalquilo C₁-C₈, alquilo C₁-C₄-(arilo), alquilo C₁-C₄-(heteroarilo), alquilo C₁-C₄-(cicloalquilo C₃-C₈), o alquilo C₁-C₄-(heterocicloalquilo C₂-C₈). En algunos casos, Y es un anillo de cicloalquileo de 4, 5, 6, o 7 miembros; o Y es un anillo de heterocicloalquileo de 4, 5, 6, o 7 miembros; o Y es un alquileo C₁-C₄, o un anillo de heterocicloalquileo de 4, 5, 6 o 7 miembros. En algunos casos, el trastorno caracterizado por la presencia o desarrollo de uno o más tumores sólidos es un sarcoma, linfoma, y/o carcinoma. En algunos casos, la enfermedad es carcinoma ductal mamario, carcinoma lobular, un adenocarcinoma (por ejemplo, cáncer de páncreas y cáncer de colon), carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, y melanomas. En algunos casos, la enfermedad es cáncer de mama. En algunos casos, la enfermedad es carcinoma ductal mamario, carcinoma lobular, o una combinación de los mismos. En algunos casos, el cáncer de mama es ER positivo. En algunos casos, el cáncer de mama es ER negativo. En algunos casos, el cáncer de mama es positivo en el receptor de progesterona (PGR). En algunos casos, el cáncer de mama es PGR-negativo. En algunos casos, el cáncer de mama es ER negativo. En algunos casos, el cáncer de mama es positivo en el receptor de progesterona (PGR). En algunos casos, el cáncer de mama es PGR-negativo. En algunos casos, la enfermedad es cáncer de páncreas.

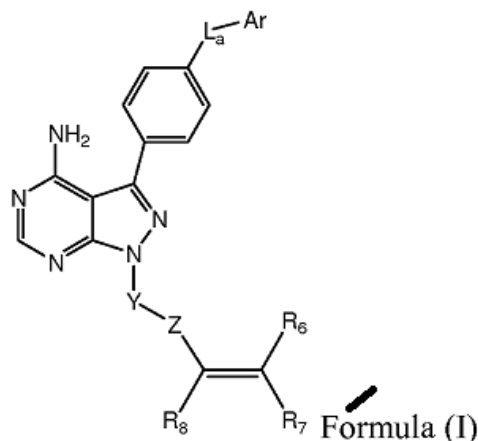
50 **[0016]** Se describen en el presente documento procedimientos para tratar un trastorno caracterizado por la presencia o desarrollo de uno o más tumores sólidos que comprende administrar a un individuo que necesita una composición que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que forma un enlace covalente con una cadena lateral de cisteína de una Btk o un homólogo de Btk. En algunos casos, el trastorno caracterizado por la presencia o desarrollo de uno o más tumores sólidos es un sarcoma, linfoma, y/o carcinoma. En algunos casos, la enfermedad es carcinoma ductal mamario, carcinoma lobular, un adenocarcinoma (por ejemplo, cáncer de páncreas y cáncer de colon), carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, y melanomas. En algunos casos, la enfermedad es cáncer de mama. En algunos casos, la enfermedad es carcinoma ductal mamario, carcinoma lobular, o una combinación de los mismos. En algunos casos, el cáncer de mama es ER positivo. En algunos casos, el cáncer de mama es ER negativo. En algunos casos, el cáncer de mama es positivo en el receptor de progesterona (PGR). En algunos casos, el cáncer de mama es PGR-negativo. En algunos casos, la enfermedad es cáncer de páncreas.

55

60

[0017] Los compuestos descritos en el presente documento incluyen los que tienen una estructura de cualquiera de fórmula (A1-A6), fórmula (B1-B6), fórmula (C1-C6), fórmula (D1-D6), fórmula (I), o Fórmula (VII), y sales, solvatos, ésteres y ácidos farmacéuticamente aceptables de los mismos. En ciertos casos, también se proporcionan isómeros y formas protegidas químicamente de compuestos que tienen una estructura representada por cualquiera de las fórmulas (A1-A6), fórmula (B1-B6), fórmula (C1-C6), fórmula (D1-D6), fórmula (I), o de fórmula (VII).

[0018] En un aspecto, se proporcionan en el presente documento compuestos de Fórmula (I). La fórmula (I) es la siguiente:



Formula (I)

en la que

L_a es CH_2 , o, NH o S ;

Ar es un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido; y, o

(i) Y es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquileno, heteroalquileno, arileno, heteroarileno, alquilenarileno, alquilenheteroarileno, alquilencicloalquileno y alquilenheterocicloalquileno;

Z es $\text{C}(=\text{O})$, $\text{NHC}(=\text{O})$, $\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})$, $\text{NR}^a\text{S}(=\text{O})_x$, en el que x es 1 o 2, y R^a es H , alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido; y, o

(a) R_7 y R_8 son H ;

R_6 es H , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido o no sustituido, heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido o no sustituido, alquilaminoalquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, hidroxialquilaminoalquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, alcoxilquilaminoalquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ -cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo $\text{C}_2\text{-C}_8$ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ (arilo), alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ (heteroarilo), alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ -éteres, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ -amidas, o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ (heterocicloalquilo $\text{C}_2\text{-C}_8$); o

(b) R_6 y R_8 son H ;

R_7 es H , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido o no sustituido, heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido o no sustituido, alquilaminoalquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, hidroxialquilaminoalquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, alcoxilquilaminoalquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ -cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo $\text{C}_2\text{-C}_8$ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ (arilo), alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ (heteroarilo), alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ -éteres, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ -amidas, o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ (heterocicloalquilo $\text{C}_2\text{-C}_8$); o

(c) R_7 y R_8 tomados juntos forman un enlace;

R_6 es H , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido o no sustituido, heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido o no sustituido, alquilaminoalquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, hidroxialquilaminoalquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, alcoxilquilaminoalquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ -cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo $\text{C}_2\text{-C}_8$ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ (arilo), alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ (heteroarilo), alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ -éteres, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ -amidas, o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ (heterocicloalquilo $\text{C}_2\text{-C}_8$); o

(ii) Y es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de cicloalquileno o heterocicloalquileno;

Z es $\text{C}(=\text{O})$, $\text{NHC}(=\text{O})$, $\text{NR}^a\text{C}(=\text{O})$, $\text{NR}^a\text{S}(=\text{O})_x$, en el que x es 1 o 2, y R^a es H , alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido; y, o

(a) R_7 y R_8 son H ;

R_6 es heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido o no sustituido, hidroxialquilaminoalquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, alcoxilquilaminoalquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo $\text{C}_2\text{-C}_8$ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ (arilo), alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ (heteroarilo), alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ -éteres, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$ -amidas, o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ (heterocicloalquilo $\text{C}_2\text{-C}_8$); o

(b) R_6 y R_8 son H;

R_7 es heteroalquilo C_1-C_4 sustituido o no sustituido, hidroxialquilaminoalquilo C_1-C_8 , alcoxialquilaminoalquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido, alquilo C_1-C_8 cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_8 sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C_1-C_4 -(arilo), alquilo C_1-C_4 -(heteroarilo), alquilo C_1-C_8 -éteres, alquilo C_1-C_8 -amidas, o alquilo C_1-C_4 -(heterocicloalquilo C_2-C_8); o

(c) R_7 y R_8 tomados juntos forman un enlace;

R_6 es alquilo C_1-C_4 sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_1-C_4 sustituido o no sustituido, alquilaminoalquilo C_1-C_8 , hidroxialquilaminoalquilo C_1-C_8 , alcoxialquilaminoalquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido, alquilo C_1-C_8 -cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_8 sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C_1-C_4 -(arilo), alquilo C_1-C_4 -(heteroarilo), alquilo C_1-C_8 -éteres, alquilo C_1-C_8 -amidas, o alquilo C_1-C_4 (heterocicloalquilo C_2-C_8);

y metabolitos farmacéuticamente activos, o solvatos farmacéuticamente aceptables, sales farmacéuticamente aceptables del mismo

[0019] En otro caso se proporcionan sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I). A modo de ejemplo solamente, son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico. Otras sales incluyen aquellas en las que el contraión es un anión, tal como adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, y valerato. Otras sales incluyen aquellas en las que el contraión es un catión, tal como cationes sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, amonio, y amonio cuaternario (sustituido con al menos un resto orgánico).

[0020] En otro caso son ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I), incluyendo aquellos en los que el grupo éster se selecciona de un formiato, acetato, propionato, butirato, acrilato y etilsuccinato.

[0021] En otro caso son carbamatos farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I). En otro caso son compuestos N-acilo farmacéuticamente aceptables de la fórmula (I). Los ejemplos de grupos N-acilo incluyen grupos N-acetilo y N-etoxicarbonilo.

[0022] Para cualquier y todos los casos, los sustituyentes están opcionalmente seleccionados de un subconjunto de las alternativas enumeradas. Por ejemplo, en algunos casos, L_a es CH_2 , O, o NH. En otro caso, L_a es O o NH. En aún otro caso, L_a es O.

[0023] En algunos casos, Ar es un arilo sustituido o no sustituido. En aún otros casos, Ar es un arilo de 6 miembros. En algunos otros casos, Ar es fenilo.

[0024] En algunos casos, x es 2. En otros casos, Z es $C(=O)$, $OC(=O)$, $NHC(=O)$, $S(=O)_x$, $OS(=O)_x$, o $NHS(=O)_x$. En algunos otros casos, Z es $C(=O)$, $NHC(=O)$, o $NCH_3C(=O)$.

[0025] En algunos casos Y es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquileno, heteroalquileno, arileno, heteroarileno, alquilenarileno, alquilenheteroarileno, y alquilenheterocicloalquileno.

[0026] En algunos casos, Z es $C(=O)$, $NHC(=O)$, $NR^aC(=O)$, $NR^aS(=O)_x$, en el que x es 1 o 2, y R^a es H, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido.

[0027] En algunos casos, R_7 y R_8 son H; y R_6 es H, alquilo C_1-C_4 sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_1-C_4 sustituido o no sustituido, alquilaminoalquilo C_1-C_8 , hidroxialquilaminoalquilo C_1-C_8 , alcoxialquilaminoalquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido, alquilo C_1-C_8 -cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_8 sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C_1-C_4 -(arilo), alquilo C_1-C_4 -(heteroarilo), alquilo C_1-C_8 -éteres, alquilo C_1-C_8 -amidas, o alquilo C_1-C_4 -(heterocicloalquilo C_2-C_8). En otros casos, R_6 y R_8 son H; y R_7 es H, alquilo C_1-C_4 sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_1-C_4 sustituido o no sustituido, alquilaminoalquilo C_1-C_8 , hidroxialquilaminoalquilo C_1-C_8 , alcoxialquilaminoalquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido, alquilo C_1-C_8 -cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_8 sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C_1-C_4 -(arilo), alquilo C_1-C_4 -(heteroarilo), alquilo C_1-C_8 -éteres, alquilo C_1-C_8 -amidas, o alquilo C_1-C_4 -(heterocicloalquilo C_2-C_8). En aún otros casos, R_7 y R_8 tomados juntos forman un enlace; y R_6 es H, alquilo C_1-C_4 sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_1-C_4 sustituido o no sustituido, alquilaminoalquilo C_1-C_8 ,

hidroxialquilaminoalquilo C₁-C₈, alcoxialquilaminoalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₈-cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₄-(arilo), alquilo C₁-C₄-(heteroarilo), alquilo C₁-C₈-éteres, alquilo C₁-C₈-amidas, o alquilo C₁-C₄-(heterocicloalquilo C₂-C₈).

5

[0028] En algunos casos, Y es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de cicloalquileno o heterocicloalquileno.

[0029] En algunos casos, Z es C(=O), NHC(=O), NR^aC(=O), NR^aS(=O)_x, en el que x es 1 o 2, y R^a es H, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido.

10

[0030] En algunos casos, R₇ y R₈ son H; y R₆ es heteroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, hidroxialquilaminoalquilo C₁-C₈, alcoxialquilaminoalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₈-cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₄-(arilo), alquilo C₁-C₄-(heteroarilo), alquilo C₁-C₈-éteres, alquilo C₁-C₈-amidas, o alquilo C₁-C₄-(heterocicloalquilo C₂-C₈). En otros casos, R₆ y R₈ son H; y R₇ es heteroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, hidroxialquilaminoalquilo C₁-C₈, alcoxialquilaminoalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₈-cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₄-(arilo), alquilo C₁-C₄-(heteroarilo), alquilo C₁-C₈-éteres, alquilo C₁-C₈-amidas, o alquilo C₁-C₄-(heterocicloalquilo C₂-C₈). En otros casos, R₇ y R₈ tomados juntos forman un enlace; y R₆ es alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, alquilaminoalquilo C₁-C₈, hidroxialquilaminoalquilo C₁-C₈, alcoxialquilaminoalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₈-cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₄-(arilo), alquilo C₁-C₄-(heteroarilo), alquilo C₁-C₈-éteres, alquilo C₁-C₈-amidas, o alquilo C₁-C₄-(heterocicloalquilo C₂-C₈).

25

[0031] Cualquier combinación de los grupos descritos anteriormente para las diversas variables se contempla en el presente documento.

[0032] En un aspecto, se proporcionan en el presente documento un compuesto seleccionado de: (E)-4-(N-(2-hidroxietyl)-N-metilamino)-1-(3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)but-2-en-1-ona (Compuesto **3**); (E)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)-3-(1H-imidazol-4-il)prop-2-en-1-ona (Compuesto **4**); (E)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)-4-morfolinobut-2-en-1-ona (Compuesto **5**); (E)-1-(4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (Compuesto **7**); (E)-N-((1s, 4s)-4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida (Compuesto **8**); N-((1r, 4r)-4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)acrilamida (Compuesto **10**); (E)-1-((R)-2-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (Compuesto **11**); (E)-1-((S)-2-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (Compuesto **12**); 1-((R)-2-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Compuesto **13**); 1-((S)-2-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Compuesto **14**); 1-((R)-2-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)but-2-in-1-ona (Compuesto **15**); 1-((S)-2-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)but-2-in-1-ona (Compuesto **16**); 1-((R)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)but-2-in-1-ona (Compuesto **17**); (E)-N-((1r, 4r)-4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida (Compuesto **18**); N-(2-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-N-metilacrilamida (Compuesto **19**); (E)-1-(4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)-4-morfolinobut-2-en-1-ona (Compuesto **20**); (E)-1-((S)-2-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-4-morfolinobut-2-en-1-ona (Compuesto **21**); N-((1S, 4S)-4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)but-2-inamida (Compuesto **22**); N-(2-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)etil)acrilamida (Compuesto **23**); ()-1-((R)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)-4-morfolinobut-2-en-1-ona (Compuesto **24**); (E)-N-((1s, 4s)-4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-4-morfolinobut-2-enamida (Compuesto **25**).

[0033] En un aspecto adicional, se proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de cualquiera de los compuestos en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo o solvato farmacéuticamente aceptable. En ciertos casos, las composiciones proporcionadas en el presente documento incluyen además un diluyente, excipiente y/o aglutinante farmacéuticamente aceptable.

[0034] Se proporcionan composiciones farmacéuticas formuladas para administración mediante una vía apropiada y los medios que contienen concentraciones eficaces de uno o más de los compuestos proporcionados en el presente documento que liberan cantidades eficaces para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de

enfermedades, enfermedades o trastornos que son modulados o afectados de otro modo por la actividad de tirosina quinasa, o en las que está implicada la actividad de la tirosina quinasa. Las cantidades y concentraciones eficaces son eficaces para aminorar cualquiera de los síntomas de cualquiera de las enfermedades, las enfermedades o trastornos descritos en el presente documento.

5

[0035] Se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica que contiene: i) un portador, diluyente y/o excipiente fisiológicamente; y ii) uno o más compuestos proporcionados en el presente documento.

[0036] Se describen en el presente documento procedimientos para el tratamiento de un individuo con una enfermedad tratable mediante un compuesto descrito en el presente documento, comprendiendo el procedimiento administrar un compuesto proporcionado en el presente documento. En algunos casos, se proporciona en el presente documento un procedimiento para inhibir la actividad de tirosina quinasa o quinasas (por ejemplo, Btk, HER₄, una ACK, o un homólogo por cisteína de tirosina quinasa Btk), o para tratar un trastorno, que se beneficia de la inhibición de la tirosina quinasa o quinasas (por ejemplo, Btk, HER₄, una ACK, o un homólogo por cisteína de tirosina quinasa Btk), en un individuo, que incluye administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de cualquiera de los compuestos en el presente documento, o sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, o solvato farmacéuticamente aceptable. En algunos casos, la enfermedad es un sarcoma, linfoma y/o carcinoma. En algunos casos, la enfermedad es carcinoma ductal mamario, carcinoma lobular, un adenocarcinoma (por ejemplo, cáncer de páncreas y cáncer de colon), carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, y melanomas. En algunos casos, la enfermedad es cáncer de mama. En algunos casos, la enfermedad es carcinoma ductal mamario, carcinoma lobular, o una combinación de los mismos. En algunos casos, el cáncer de mama es ER positivo. En algunos casos, el cáncer de mama es ER negativo. En algunos casos, el cáncer de mama es positivo en el receptor de progesterona (PGR). En algunos casos, el cáncer de mama es PGR-negativo. En algunos casos, la enfermedad es cáncer de páncreas.

[0037] En otro aspecto, se proporciona en el presente documento el uso de un compuesto descrito en el presente documento para inhibir la actividad de tirosina quinasa de Bruton (Btk), la actividad de una ACK, la actividad de HER₄, o la actividad de un homólogo por cisteína de tirosina quinasa Btk, o para el tratamiento de un trastorno, que se beneficia de la inhibición de la actividad de tirosina quinasa de Bruton (Btk), la actividad de una ACK, la actividad de HER₄, o la actividad de un homólogo por cisteína de tirosina quinasa Btk. En algunos casos, la enfermedad es un sarcoma, linfoma y/o carcinoma. En algunos casos, la enfermedad es carcinoma ductal mamario, carcinoma lobular, un adenocarcinoma (por ejemplo, cáncer de páncreas y cáncer de colon), carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, y melanomas. En algunos casos, la enfermedad es cáncer de mama. En algunos casos, la enfermedad es carcinoma ductal mamario, carcinoma lobular, o una combinación de los mismos. En algunos casos, el cáncer de mama es ER positivo. En algunos casos, el cáncer de mama es ER negativo. En algunos casos, el cáncer de mama es positivo en el receptor de progesterona (PGR). En algunos casos, el cáncer de mama es PGR-negativo. En algunos casos, la enfermedad es cáncer de páncreas.

[0038] En algunos casos, los compuestos proporcionados en el presente documento se administran a un mamífero. En algunos casos, el mamífero es un ser humano. En algunos casos, el mamífero no es un ser humano. En algunos casos, los compuestos proporcionados en el presente documento se administran por vía oral. En otros casos, la formulación farmacéutica que se formula para una vía de administración se selecciona de administración oral, administración parenteral, administración bucal, administración nasal, administración tópica, o administración rectal.

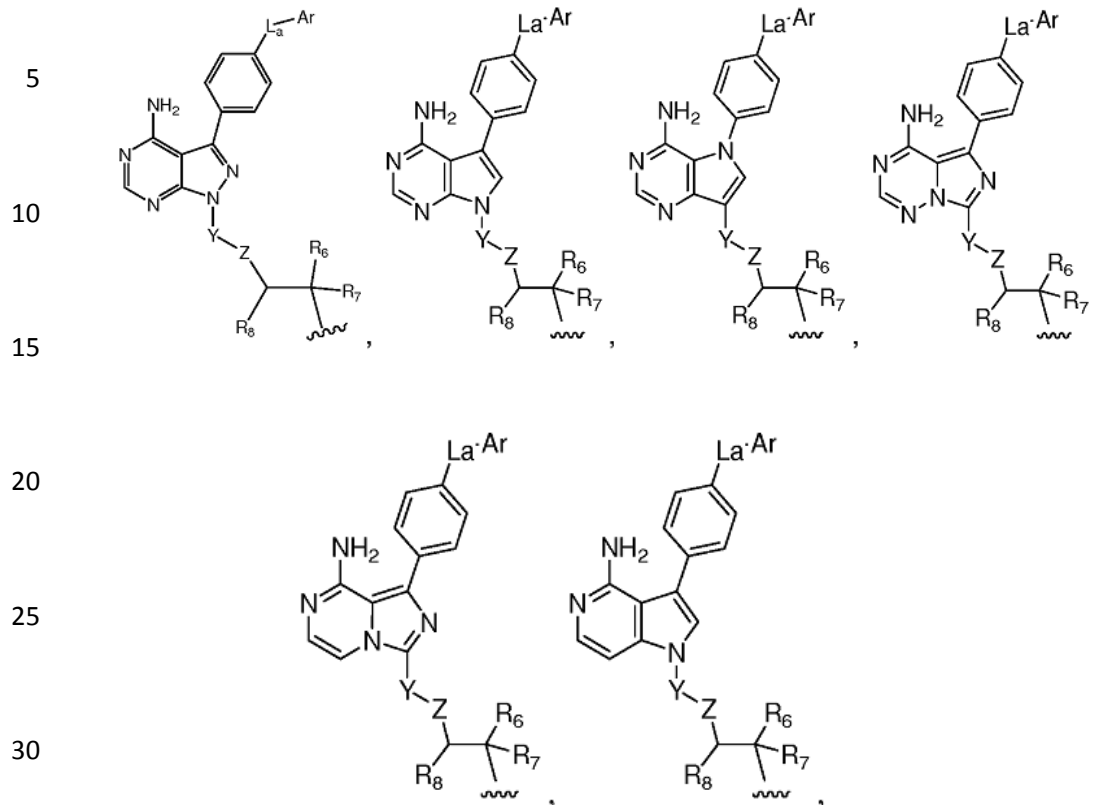
[0039] En otros casos, los compuestos proporcionados en el presente documento se utilizan para la formulación de un medicamento para la inhibición de la actividad de la tirosina quinasa. En algunos otros casos, los compuestos proporcionados en el presente documento se utilizan para la formulación de un medicamento para la inhibición de la actividad de la tirosina quinasa (Btk) de Bruton. En algunos otros casos, los compuestos proporcionados en el presente documento se utilizan para la formulación de un medicamento para la inhibición de la actividad de una ACK. En algunos otros casos, los compuestos proporcionados en el presente documento se utilizan para la formulación de un medicamento para la inhibición de la actividad de HER₄. En algunos otros casos, los compuestos proporcionados en el presente documento se utilizan para la formulación de un medicamento para la inhibición de la actividad de un homólogo por cisteína de tirosina quinasa Btk.

[0040] Se proporcionan artículos de fabricación que incluyen material de envasado, un compuesto o composición proporcionados en el presente documento, que son eficaces para inhibir la actividad de tirosina quinasa o quinasas, tales como Btk, dentro del material de envasado, y una etiqueta que indica que el compuesto o composición, o sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se utiliza para inhibir la actividad de tirosina quinasa o quinasas (por ejemplo, Btk, HER₄, unq ACK o un homólogo por cisteína de tirosina quinasa Btk).

60

[0041] En otro aspecto, están tirosina quinasas inhibidas que comprenden una tirosina quinasa de Bruton, un homólogo

de tirosina quinasa de Bruton, un homólogo de la misma por cisteína de tirosina quinasa Btk, una ACK unida



35 en la que ~~~~~ indica el punto de unión entre el inhibidor y la tirosina quinasa. En un caso adicional, el inhibidor se une covalentemente a un residuo de cisteína en la tirosina quinasa.

40 [0042] En un aspecto adicional, se proporciona en el presente documento un procedimiento para el tratamiento de carcinoma ductal mamario, carcinoma lobular, cáncer pancreático, linfoma de células B grandes difusas o linfoma folicular mediante la administración a un individuo en necesidad del mismo una composición que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que forma un enlace covalente con una cadena lateral de cisteína de la tirosina quinasa de Bruton, homólogo de tirosina de Bruton, una ACK, HER₄, o un homólogo por cisteína de tirosina quinasa Btk. En un caso, el compuesto forma un enlace covalente con la forma activada de la tirosina quinasa de Bruton, un homólogo de tirosina de Bruton, una ACK, HER₄, o un homólogo por cisteína de tirosina quinasa Btk. En realizaciones adicionales o alternativas de los casos, el compuesto inhibe irreversiblemente la tirosina quinasa de Bruton, el homólogo de tirosina de Bruton, la ACK, HER₄, o el homólogo por cisteína de tirosina quinasa Btk a los que está unido covalentemente. En un caso adicional o alternativo, el compuesto forma un enlace covalente con un residuo de cisteína en la tirosina quinasa de Bruton, un homólogo de tirosina de Bruton, una ACK, HER₄, o un homólogo por cisteína de tirosina quinasa Btk.

50 [0043] Adicionalmente se describen en el presente documento procedimientos, ensayos y sistemas para identificar un inhibidor irreversible de una quinasa, incluyendo una proteína quinasa, que incluye además una tirosina quinasa. Se describen además procedimientos, ensayos y sistemas para la determinación de un inhibidor irreversible apropiado de una quinasa, incluyendo una tirosina quinasa, en los que el inhibidor forma un enlace covalente con un residuo de cisteína en la quinasa, además en el que el residuo de cisteína está cerca de un sitio activo de la quinasa. En otros casos, el inhibidor también tiene un resto que se une a un sitio activo de la quinasa. En algunos casos, las quinasa comparten homología con Btk por tener un residuo de cisteína (incluyendo un residuo Cys 481) que forma un enlace covalente con el inhibidor irreversible (tal como tirosina quinasa, se denominan en el presente documento como "homólogos por cisteína de quinasa Btk"). En algunos casos, el homólogo u homólogos por cisteína de quinasa Btk se selecciona de la familia Tec de quinasa, la familia EGFR de quinasa, la familia Jak3 de quinasa y/o la familia Btk-Src de quinasa.

60 [0044] En algunos casos, el inhibidor irreversible es un inhibidor irreversible selectivo, incluyendo la selectividad por un homólogo por cisteína de quinasa Btk particular sobre otros homólogos por cisteína de quinasa Btk. En algunos casos, el

inhibidor selectivo e irreversible es un inhibidor eficaz de una quinasa seleccionada de Btk, un homólogo de Btk, y ACK, HER₄, o un homólogo por cisteína de quinasa Btk, pero no es un inhibidor eficaz para al menos otra quinasa diferente seleccionada de quinasa seleccionada de Btk, un homólogo de Btk, y una ACK, HER₄, o un homólogo por cisteína de quinasa Btk.

5

[0045] También se describen en el presente documento inhibidores de la quinasa que de forma selectiva e irreversible se unen a una proteína tirosina quinasa seleccionada de Btk, un homólogo de Btk, una ACK, HER₄, y un homólogo por cisteína de quinasa Btk, en los que el inhibidor de la quinasa de forma reversible y no selectivamente se une a una multiplicidad de proteínas tirosina quinasa. En un caso, la vida media en plasma del inhibidor de quinasa es de menos de 4 horas. En otro caso, la vida media en plasma del inhibidor de quinasa es de menos de 3 horas.

10

[0046] En otro caso son inhibidores de quinasa que de forma selectiva e irreversible se unen a al menos una de Btk, Jak3, Blk, Bmx, Tec, y Itk. En otro caso, son inhibidores de quinasa que de forma selectiva e irreversible se unen a Btk. En otro caso, son inhibidores de quinasa que de forma selectiva e irreversible se unen a Jak3. En otro caso, son inhibidores de quinasa que de forma selectiva e irreversible se unen a Tec. En otro caso, son inhibidores de quinasa que de forma selectiva e irreversible se unen a Itk. En otro caso, son inhibidores de quinasa que de forma selectiva e irreversible se unen a Btk y Tec. En otro caso, son inhibidores de quinasa que de forma selectiva e irreversible se unen a Blk. En aún otro caso, son inhibidores de quinasa que de forma selectiva e irreversible se unen a una multiplicidad de inhibidores de proteína quinasa de la familia Src.

15

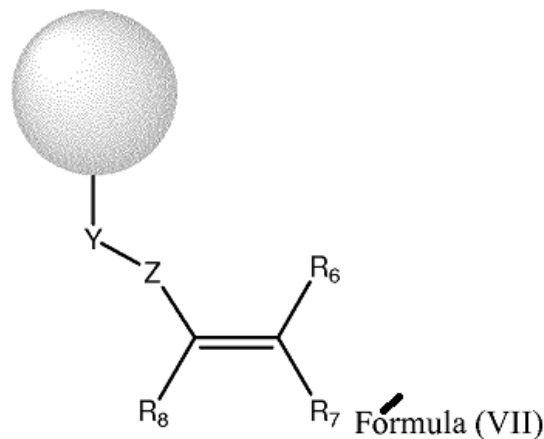
20

[0047] También se describen en el presente documento inhibidores irreversibles que son identificados usando tales procedimientos, ensayos y sistemas. Dicho inhibidor irreversible comprende un resto que se une a un sitio activo de una quinasa, incluyendo una tirosina quinasa, que incluye además un homólogo por cisteína de quinasa, que incluye además una ACK, que incluye además HER₄; un resto aceptor de Michael; y un resto que une el resto de unión de sitio activo con el resto aceptor de Michael. En algunos casos, el resto aceptor de Michael comprende un resto alqueno y/o alquino. En algunos casos, el inhibidor irreversible es un inhibidor irreversible selectivo, incluyendo la selectividad por un homólogo por cisteína de quinasa Btk particular sobre otros homólogos por cisteína de quinasa Btk.

25

30

[0048] En cualquiera de los casos mencionados anteriormente, los inhibidores irreversibles tienen la estructura de Fórmula (VII):



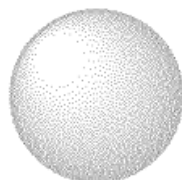
35

40

45

en la que:

50



55

es un resto que se une al sitio activo de una quinasa, incluyendo una tirosina quinasa, que incluye además un homólogo por cisteína de quinasa Btk;

60

Y es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alqueno, heteroalqueno, arileno, heteroarileno,

heterocicloalquileo, cicloalquileo, alquilenarileno, alquilenheteroarileno, alquilencicloalquileo, y alquilenheterocicloalquileo;

Z es C(=O), OC(=O), NHC(=O), NCH₃C(=O), C(=S), S(=O)_x, OS(=O)_x, NHS(=O)_x, en el que x es 1 ó 2;

5 R₇ y R₈ se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₄ no sustituido, alquilo C₁-C₄ sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ no sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ no sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₆ no sustituido y heterocicloalquilo C₂-C₆ sustituido; o

R₇ y R₈ tomados juntos forman un enlace;

10 R₆ es H, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, alcoialquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, alquilaminoalquilo C₁-C₈, hidroxialquilaminoalquilo C₁-C₈, alcoialquilaminoalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₄-(arilo), alquilo C₁-C₄-(heteroarilo), alquilo C₁-C₄ (cicloalquilo C₃-C₆), o alquilo C₁-C₄ (heterocicloalquilo C₂-C₈); y

15 metabolitos farmacéuticamente activos, o solvatos farmacéuticamente aceptables, sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

[0049] En otro caso se proporcionan sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (VII). A modo de ejemplo solamente, son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico. Otras sales incluyen aquellas en las que el contraión es un anión, tal como adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, y valerato. Otras sales incluyen aquellas en las que el contraión es un catión, tal como cationes sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, amonio, y amonio cuaternario (sustituidos con al menos un resto orgánico).

30 [0050] En otro caso son ésteres farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (VII), incluyendo aquellos en los que el grupo éster se selecciona de un formiato, acetato, propionato, butirato, acrilato y etilsuccinato.

[0051] En otro caso son carbamatos farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (VII). En otro caso son compuestos N-acilo farmacéuticamente aceptables de la fórmula (VII). Los ejemplos de grupos N-acilo incluyen grupos N-acilo y N-etoxicarbonilo.

35 [0052] En algunos casos,



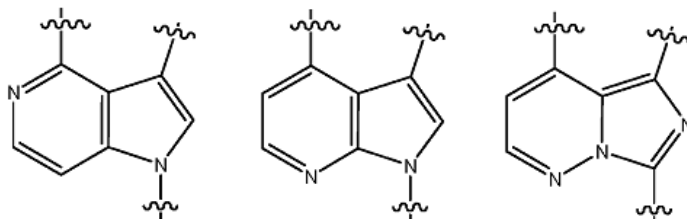
45 es un es un resto biarilo fusionado sustituido seleccionado de

50

55

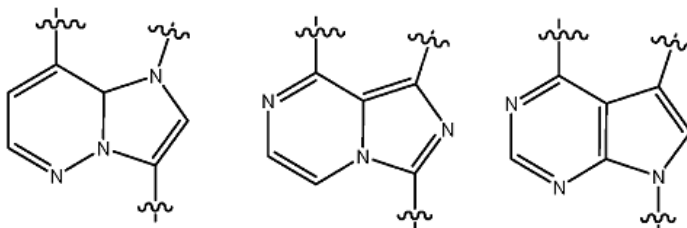
60

5



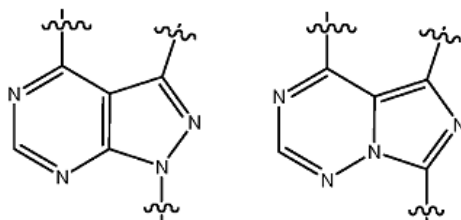
10

15



20

25



30

35 **[0053]** En algunos casos Z es C(=O), NHC(=O), NCH₃C(=O), o S(=O)₂. En otros casos, x es 2. En aún otros casos, Z es C(=O), OC(=O), NHC(=O), S(=O)_x, OS(=O)_x, o NHS(=O)_x. En algunos otros casos, Z es C(=O), NHC(=O), o S(=O)₂.

40

[0054] En algunos casos, R₇ y R₈ se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₄ no sustituido, alquilo C₁-C₄ sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ no sustituido y heteroalquilo C₁-C₄ sustituido; o R₇ y R₈ tomados juntos forman un enlace. En aún otros casos, cada uno de R₇ y R₈ es H; o R₇ y R₈ tomados juntos forman un enlace.

45

[0055] En algunos casos, R₆ es H, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, alcoxilalquilo C₁-C₆, alquilaminoalquilo C₁-C₈, hidroxialquilaminoalquilo C₁-C₈, alcoxilalquilaminoalquilo C₁-C₈, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₄-(arilo), alquilo C₁-C₄-(heteroarilo), alquilo C₁-C₄-(cicloalquilo C₃-C₈), o alquilo C₁-C₄-(heterocicloalquilo C₂-C₈). En algunos otros casos, R₆ es H, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, alcoxilalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₂-N(alquilo C₁-C₃)₂, alquilo C₁-C₄-(arilo), alquilo C₁-C₄-(heteroarilo), alquilo C₁-C₄-(cicloalquilo C₃-C₈), o alquilo C₁-C₄-(heterocicloalquilo C₂-C₈). En aún otros casos, R₆ es H, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, -CH₂-O-(alquilo C₁-C₃), -CH₂-N(alquilo C₁-C₃)₂, alquilo C₁-C₄-(fenilo), o alquilo C₁-C₄-(heteroarilo de 5 ó 6 miembros). En aún otros casos, R₆ es H, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, -CH₂-O-(alquilo C₁-C₃), -CH₂-(alquilo C₁-C₆-amino), alquilo C₁-C₄-(fenilo), o alquilo C₁-C₄-(heteroarilo de 5 ó 6 miembros). En algunos casos, R₆ es H, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, -CH₂-O-(alquilo C₁-C₃), -CH₂-N(alquilo C₁-C₃)₂, alquilo C₁-C₄-(fenilo), o alquilo C₁-C₄-(heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N), o alquilo C₁-C₄-(heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N).

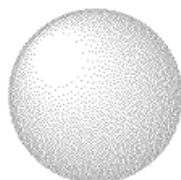
55

[0056] En algunos casos, Y es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquileno, heteroalquileno, cicloalquileno, y heterocicloalquileno. En otros casos, Y es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquileno C₁-C₆, heteroalquileno C₁-C₆, cicloalquileno de 4, 5, 6 o 7 miembros, y heterocicloalquileno de 4, 5, 6 o 7 miembros. En aún otros casos, Y es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquileno C₁-C₆, heteroalquileno C₁-C₆, cicloalquileno de 5 ó 6 miembros, y heterocicloalquileno de 5 ó 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N. En algunos otros casos, Y es un cicloalquileno de 5 ó 6 miembros, o un heterocicloalquileno de 5 ó 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N. En algunos casos, Y es un anillo de cicloalquileno de 4, 5, 6, o 7 miembros; o Y es un anillo de heterocicloalquileno de 4, 5, 6, o 7 miembros.

60

[0057] Cualquier combinación de los grupos descritos anteriormente para las diversas variables se contempla en el presente documento.

5 **[0058]** En cualquiera de los procedimientos, ensayos y sistemas mencionados anteriormente: tales procedimientos, ensayos y sistemas comprenden una multiplicidad de inhibidores irreversibles de prueba, en los que los inhibidores irreversibles de prueba tienen cada uno el mismo resto,



10

15

20

pero difieren en al menos uno de Y, Z, R₆, R₇, o R₈. En otros casos, la multiplicidad de los inhibidores irreversibles de prueba es un panel de inhibidores irreversibles de prueba. En otros casos, se determina la unión del panel de inhibidores irreversibles de prueba a al menos una quinasa (incluyendo un panel de quinasas, que incluye además un panel de quinasas seleccionadas de Btk, homólogos Btk, y homólogos por cisteína de quinasa Btk). En otros casos, los datos de unión determinados se utilizan para seleccionar y/o adicionalmente diseñar un inhibidor irreversible selectivo.

25

[0059] Los inhibidores irreversibles descritos en el presente documento incluyen los que tienen una estructura de cualquiera de fórmula (A1-A6), fórmula (B1-B6), fórmula (C₁-C₆), fórmula (D1-D6), fórmula (I), o fórmula (VII), y sales, solvatos, ésteres y ácidos farmacéuticamente aceptables de los mismos. En ciertos casos, también se proporcionan isómeros y formas protegidas químicamente de compuestos que tienen una estructura representada por cualquiera de las fórmulas (A1-A6), fórmula (B1-B6), fórmula (C₁-C₆), fórmula (D1-D6), fórmula (I) o fórmula (VII).

30

[0060] En un aspecto, se proporciona en el presente documento un compuesto inhibidor irreversible seleccionado de:
 1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona; (E)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)but-2-en-1-ona; 1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il) piperidin-1-il)sulfonileteno; 1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-in-1-ona; 1-(4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona; N-((1s, 4s)-4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)acrilamida; 1-((R)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona; 1-((S)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona; 1-((R)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona; y (E)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona; (E)-4-(N-(2-hidroxietyl)-N-metilamino)-1-(3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)but-2-en-1-ona (Compuesto **3**); (E)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)-3-(1H-imidazol-4-il)prop-2-en-1-ona (Compuesto **4**); (E)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)-4-morfolinobut-2-en-1-ona (Compuesto **5**); (E)-1-(4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (Compuesto **7**); (E)-N-((1s, 4s)-4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida (Compuesto **8**); N -((1r, 4r)-4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)acrilamida (Compuesto **10**); (E)-1-((R)-2 -((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (Compuesto **11**); (E)-1-((S)-2-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (Compuesto **12**); 1-((R)-2-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Compuesto **13**); 1-((S)-2-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Compuesto **14**); 1-((R)-2-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)but-2-in-1-ona (Compuesto **15**); 1-((S)-2-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)but-2-in-1-ona (Compuesto **16**); 1-((R)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)but-2-in-1-ona (Compuesto **17**); (E)-N-((1r, 4r)-4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-4-(dimetilamino) but-2-enamida (Compuesto **18**); N-(2-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-N-metilacrilamida (Compuesto **19**); (E)-1-(4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)-4-morfolinobut-2-en-1-ona (Compuesto **20**); (E)-1-((S)-2-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-4-morfolinobut-2-en-1-ona (Compuesto **21**); N-((1S, 4S)-4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)but-2-inamida (Compuesto **22**); N-(2-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)etil)acrilamida (Compuesto **23**); (-)-1 -((R)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)-4-morfolinobut-2-en-1-ona (Compuesto **24**); (E)-N-((1s, 4s)-4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-4-morfolinobut-2-enamida (Compuesto **25**).

60

[0061] Se describen además en el presente documento formulaciones farmacéuticas que comprenden los inhibidores de

5 quinasas de cualquier compuesto inhibidor de quinasas anteriormente enumerado. En una realización, la formulación farmacéutica incluye un excipiente farmacéutico aceptable. En algunos casos, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en el presente documento se administran a un humano. En algunos casos, los inhibidores de quinasas irreversibles y/o selectivos proporcionados en el presente documento se administran por vía oral. En otros casos, los inhibidores de quinasas irreversibles y/o selectivos proporcionados en el presente documento se utilizan para la formulación de un medicamento para la inhibición de la actividad de tirosina quinasa. En algunos otros casos, los inhibidores de quinasas irreversibles y/o selectivos proporcionados en el presente documento se utilizan para la formulación de un medicamento para la inhibición de una actividad de quinasas, incluyendo una actividad de tirosina quinasa, incluyendo una actividad de Btk, incluyendo una actividad de homólogo de Btk, incluyendo una actividad homóloga por cisteína de quinasas Btk, incluyendo una actividad de ACK, incluyendo HER4.

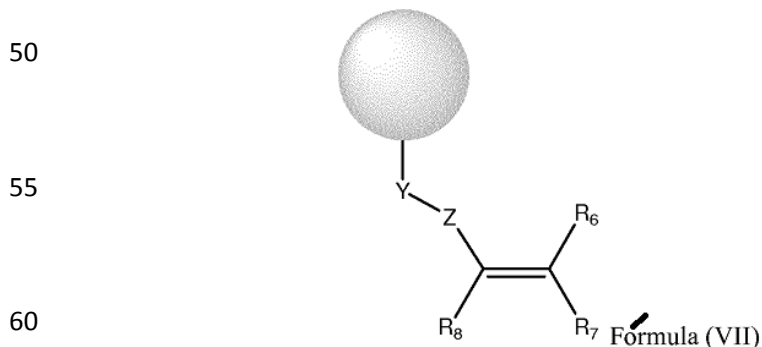
15 **[0062]** En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente están casos adicionales en los que la administración es administración enteral, parenteral, o ambos, y en el que (a) la cantidad eficaz del compuesto se administra sistémicamente al mamífero; (b) la cantidad eficaz del compuesto se administra por vía oral al mamífero; (c) la cantidad eficaz del compuesto se administra por vía intravenosa al mamífero; (d) la cantidad eficaz del compuesto se administra por inhalación; (e) la cantidad eficaz del compuesto se administra por administración nasal; o (f) la cantidad eficaz del compuesto se administra por inyección al mamífero; (g) la cantidad eficaz del compuesto se administra por vía tópica (dérmica) al mamífero; (h) la cantidad eficaz del compuesto se administra por administración oftálmica; o (i) la cantidad eficaz del compuesto se administra por vía rectal al mamífero. En otros casos, la formulación farmacéutica se formula para una vía de administración seleccionada de administración oral, administración parenteral, administración bucal, administración nasal, administración tópica, o administración rectal.

25 **[0063]** En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente están casos adicionales que comprenden administraciones individuales de la cantidad eficaz de la formulación farmacéutica, que incluye además casos en los que (i) las formulaciones farmacéuticas se administran una vez; (ii) las formulaciones farmacéuticas se administran al mamífero una vez al día; (iii) las formulaciones farmacéuticas se administran al mamífero varias veces en el transcurso de un día, (iv) constantemente; o (v) de forma continua.

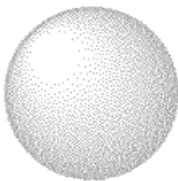
30 **[0064]** En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente están casos adicionales que comprenden múltiples administraciones de la cantidad eficaz de las formulaciones farmacéuticas, que incluye además casos en los que (i) se administran las formulaciones farmacéuticas en una sola dosis; (ii) el tiempo entre administraciones múltiples es cada 6 horas; (iii) las formulaciones farmacéuticas se administran al mamífero cada 8 horas. En realizaciones adicionales o alternativas de los casos, el procedimiento comprende un descanso del fármaco, en el que la administración de las formulaciones farmacéuticas se suspende temporalmente o la dosis de las formulaciones farmacéuticas que se administran se reduce temporalmente; al final del descanso de los fármacos, se reanuda la dosificación de las formulaciones farmacéuticas. La longitud del descanso del fármaco varía de 2 días a 1 año.

40 **[0065]** Se describen adicionalmente en el presente documento un procedimiento para aumentar la selectividad de un inhibidor de proteína quinasa de prueba que se une de forma irreversible y selectiva a al menos un inhibidor de proteína quinasa seleccionada de Btk, un homólogo de Btk, un homólogo por cisteína de quinasas Btk, una ACK, o HER4an ACK, o HER4HER4. En una realización, el inhibidor de proteína de la proteína tirosina quinasa de prueba se modifica químicamente para disminuir la vida media en el plasma a menos de 4 horas. En otro caso, el inhibidor de proteína tirosina quinasa de prueba se modifica químicamente para disminuir la vida media en plasma a 3 horas. En otro caso, el inhibidor de proteína tirosina quinasa de prueba se une de forma no selectiva y reversible a una multiplicidad de proteínas tirosina quinasa de la familia src.

45 **[0066]** En un caso, el inhibidor de proteína quinasa de prueba tiene la estructura de Fórmula (VII):



en la que:



5

10

es un resto que se une al sitio activo de una quinasa, incluyendo una tirosina quinasa, que incluye además un homólogo por cisteína de quinasa Btk;

15

Y es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquileo, heteroalquileo, arileno, heteroarileno, heterocicloalquileo, cicloalquileo, alquilenarileno, alquilenheteroarileno, alquilencicloalquileo, y alquilenheterocicloalquileo;

20

Z es C(=O), OC(=O), NHC(=O), NCH₃C(=O), C(=S), S(=O)_x, OS(=O)_x, NHS(=O)_x, en el que x es 1 ó 2;

25

R₇ y R₈ se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₄ no sustituido, alquilo C₁-C₄ sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ no sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ no sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₆ no sustituido y heterocicloalquilo C₂-C₆ sustituido; o

R₇ y R₈ tomados juntos forman un enlace;

R₆ es H, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, alcoxilquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₄-(arilo), alquilo C₁-C₄-(heteroarilo), alquilo C₁-C₄ (cicloalquilo C₃-C₆), o alquilo C₁-C₄ (heterocicloalquilo C₂-C₆); y

metabolitos farmacéuticamente activos, o solvatos farmacéuticamente aceptables, sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

30

[0067] En un aspecto adicional, se proporciona en el presente documento un procedimiento para tratar un tumor sólido mediante la administración a un individuo en necesidad del mismo de una composición de inhibidor de proteína quinasa de prueba que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que forma un enlace covalente (incluyendo un enlace covalente irreversible y/o selectivo) con Btk, un homólogo de Btk, un homólogo por cisteína de quinasa Btk, una ACK, o HER₄an ACK, o HER₄. En un caso, el compuesto forma un enlace covalente con la forma activada de Btk, un homólogo de Btk, un homólogo por cisteína de quinasa Btk, una ACK, o HER₄an ACK, o HER₄. En casos adicionales o

35

alternativos, el compuesto inhibe irreversiblemente Btk, un homólogo de Btk, un homólogo por cisteína de quinasa Btk, una ACK, o HER₄an ACK, o HER₄ a los que está unido covalentemente. En un caso adicional o alternativo, el compuesto forma un enlace covalente (incluyendo un enlace covalente irreversible y/o selectivo) con un residuo de cisteína en Btk, un homólogo de Btk, un homólogo por cisteína de quinasa Btk, una ACK, o HER₄, o HER₄.

40

[0068] En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente están casos adicionales que comprenden administraciones individuales de la cantidad eficaz de la formulación farmacéutica, que incluye además casos en los que (i) las formulaciones farmacéuticas se administran una vez; (ii) las formulaciones farmacéuticas se administran al mamífero una vez al día; (iii) las formulaciones farmacéuticas se administran al mamífero varias veces en el transcurso de un día, (iv) constantemente; o (v) de forma continua.

45

[0069] También se describe en el presente documento un procedimiento para identificar un inhibidor irreversible de una quinasa seleccionada de Btk, un homólogo de Btk, un homólogo por cisteína de quinasa Btk, una ACK, o HER₄, o HER₄ que comprende:

50

(1) poner en contacto una multiplicidad de quinasas seleccionadas de Btk, un homólogo de Btk, un homólogo por cisteína de quinasa Btk, una ACK, o HER₄, o HER₄ con un compuesto que comprende un resto aceptor de Michael;

(2) poner en contacto al menos una molécula no quinasa que tiene al menos un grupo SH accesible con el compuesto que comprende un resto aceptor de Michael; y

(3) determinar la unión covalente del compuesto que comprende un aceptor de Michael con la multiplicidad de quinasas y dicha al menos una molécula no quinasa; y

55

repetir las etapas (1), (2), y (3) para al menos otro compuesto que comprende un resto aceptor de Michael.

[0070] Además se describe en el presente documento un procedimiento de identificación de un inhibidor irreversible de una quinasa seleccionada de Btk, un homólogo de Btk, un homólogo por cisteína de quinasa Btk, una ACK, o HER₄ que comprende:

60

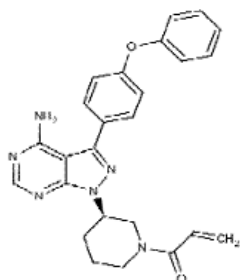
(1) poner en contacto una multiplicidad de quinasas seleccionadas de Btk, un homólogo de Btk, un homólogo por cisteína de quinasa Btk, una ACK, o HER₄ con un compuesto que comprende un resto aceptor de Michael;

- (2) poner en contacto al menos una molécula no quinasa que tiene al menos un grupo SH accesible con el compuesto que comprende un resto aceptor de Michael; y
- (3) determinar la unión covalente del compuesto que comprende un aceptor de Michael con la multiplicidad de quinasa y dicha al menos una molécula no quinasa; y
- 5 repetir las etapas (1), (2), y (3) para al menos otro compuesto que comprende un resto aceptor de Michael; y
- (4) comparar la unión covalente del compuesto que comprende un aceptor de Michael con la multiplicidad de quinasa y dicha al menos una molécula no quinasa; y
- 10 repetir las etapas (1), (2), (3) y (4) para al menos otro compuesto que comprende un resto aceptor de Michael.
- [0071]** En un caso, dicha al menos una molécula no quinasa que tiene al menos un grupo SH accesible incluye glutatión y/o hemoglobina. En otro caso, el inhibidor irreversible deseado es selectivo para una quinasa en particular en relación con otras quinasa, glutatión y hemoglobina.
- [0072]** En algunos casos, los procedimientos, ensayos y sistemas para identificar un inhibidor irreversible de una quinasa comprenden poner en contacto cada quinasa con una sonda de actividad. En otros casos, los procedimientos, ensayos y sistemas para identificar un inhibidor irreversible de una quinasa comprenden además un panel de quinasa que comprenden al menos dos quinasa seleccionadas de Btk, un homólogo de Btk, una ACK, HER₄, y un homólogo por cisteína de quinasa Btk. En otros casos, el panel de quinasa comprenden al menos tres de estas quinasa, al menos cuatro de estas quinasa, al menos cinco de estas quinasa, al menos seis de estas quinasa, al menos siete de estas quinasa, al menos ocho de estas quinasa, al menos nueve de estas quinasa, o al menos diez de estas quinasa.
- [0073]** En un caso, las etapas (1) y (2) del procedimiento de identificación de un inhibidor irreversible de una quinasa seleccionada de Btk, un homólogo de Btk, un homólogo por cisteína de quinasa Btk, una ACK, o HER₄ se lleva a cabo in vivo. En otro caso la etapa (3) del procedimiento de identificación de un inhibidor irreversible de una quinasa seleccionada de Btk, un homólogo de Btk, un homólogo por cisteína de quinasa Btk, una ACK, o HER₄ se lleva a cabo, en parte, usando una sonda de actividad.
- [0074]** En un caso, poner en contacto una multiplicidad de quinasa seleccionadas de Btk, un homólogo de Btk, un homólogo por cisteína de quinasa Btk, una ACK, o HER₄ con un compuesto que comprende un resto aceptor de Michael se lleva a cabo in vivo. En otro caso, poner en contacto al menos una molécula no quinasa que tiene al menos un grupo SH accesible con el compuesto que comprende un resto aceptor de Michael se lleva a cabo in vivo. En un caso adicional, la determinación de la unión covalente del compuesto que comprende un aceptor de Michael con la multiplicidad de quinasa y al menos una molécula no quinasa se lleva a cabo, en parte, usando una sonda de actividad sonda. En otro caso, la etapa de determinación utiliza espectrometría de masas. En aún otros casos, la etapa de determinación utiliza fluorescencia.
- [0075]** En otros casos de procedimientos y ensayos para la identificación de un inhibidor irreversible de una quinasa, incluyendo una proteína quinasa, incluyendo una tirosina quinasa, un panel de quinasa se pone en contacto con al menos un inhibidor irreversible. En una realización adicional, el panel de quinasa también se pone en contacto con una sonda de actividad. En una realización adicional, la unión de un inhibidor irreversible a una quinasa se determina a partir de la unión de la sonda de actividad a la quinasa. En una realización adicional, la unión de la sonda de actividad a una quinasa se determina utilizando la técnica de fluorescencia. En procedimientos y ensayos adicionales o alternativos, la sonda de actividad es compatible con citometría de flujo. En otros casos, la unión del inhibidor irreversible a una quinasa se compara con la unión del inhibidor irreversible a al menos otra quinasa. En cualquiera de los casos antes mencionados, el panel de quinasa se selecciona de Btk, homólogos Btk, y homólogos por cisteína de quinasa Btk. En una realización adicional o alternativa, la unión de un inhibidor irreversible a una quinasa se determina por espectrometría de masas.
- [0076]** También se describen en el presente documento sondas de actividad de tirosina quinasa de Bruton (Btk), homólogos de Btk, y homólogos por cisteína de quinasa Btk (colectivamente "sondas de actividad"). Además se describen sondas de actividad que incluyen un inhibidor irreversible de Btk, un homólogo de Btk, un homólogo por cisteína de quinasa Btk, una ACK, o HER₄; un resto enlazador; y un resto informador. Además se describen sondas de actividad que incluyen un resto aceptor de adición de Michael en la estructura de la sonda de actividad. Además se describen sondas de actividad que forman un enlace covalente con un residuo de cisteína en Btk, un homólogo de Btk y/o un homólogo por cisteína de quinasa Btk. También se describen en el presente documento sondas de actividad que forman un enlace no covalente con un residuo de cisteína en Btk, un homólogo de Btk y/o un homólogo por cisteína de quinasa Btk. También se describen en el presente documento procedimientos para la síntesis de tales sondas de actividad, procedimientos para el uso de tales sondas de actividad en el estudio de la actividad de Btk, un homólogo de Btk, un homólogo por cisteína de quinasa Btk, una ACK, o HER₄, procedimientos para usar tales sondas de actividad en el estudio de inhibidores (incluyendo el desarrollo de nuevos inhibidores) de Btk, un homólogo de Btk, un homólogo por cisteína de quinasa Btk, una ACK, o HER₄, y procedimientos para usar tales sondas de actividad en el estudio de la farmacodinámica de los inhibidores de Btk, un homólogo de Btk, un homólogo por cisteína de quinasa Btk, una ACK o HER₄.

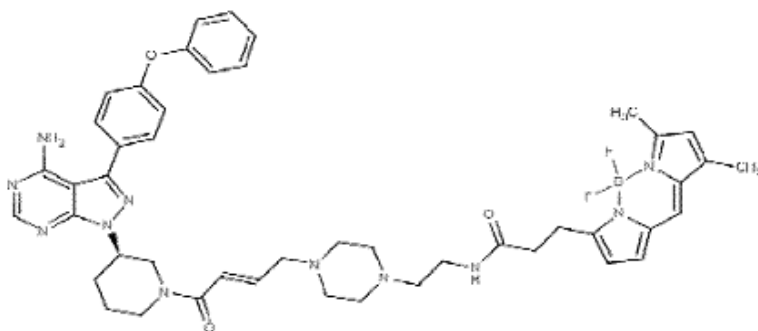
[0077] En un caso son sondas de actividad en las que el resto enlazador se selecciona de un enlace, un resto alquilo opcionalmente sustituido, un resto heterociclo opcionalmente sustituido, un resto amida opcionalmente sustituido, un resto cetona, un resto carbamato opcionalmente sustituido, un resto de éster, o una combinación de los mismos. En otro caso son sondas de actividad en las que el resto enlazador comprende un resto heterociclo opcionalmente sustituido. En otro caso, son sondas de actividad en las que el resto heterociclo opcionalmente sustituido comprende un resto basado en piperazinilo.

[0078] También se describen en el presente documento sondas de actividad en las que el resto informador se selecciona del grupo que consiste en un marcador, un colorante, un fotoreticulador, un compuesto citotóxico, un fármaco, un marcador de afinidad, un marcador de fotoafinidad, un compuesto reactivo, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, un biomaterial, una nanopartícula, un marcador de spin, un fluoróforo, un resto que contiene un metal, un resto radiactivo, un grupo funcional nuevo, un grupo que interacciona de forma covalente o no covalente con otras moléculas, un resto fotoenjaulado, un resto excitable por radiación actínica, un ligando, un resto fotoisomerizable, biotina, un análogo de biotina, un resto que incorpora un átomo pesado, un grupo químicamente escindible, un grupo fotoescindible, un agente redox activo, un resto marcado isotópicamente, una sonda biofísica, un grupo fosforescente, un grupo quimioluminiscente, un grupo denso de electrones, un grupo magnético, un grupo de intercalación, un cromóforo, un agente de transferencia de energía, un agente biológicamente activo, un marcador detectable, o una combinación de los mismos. En otro caso son sondas de actividad en las que el resto informador es un fluoróforo. En otro caso son sondas de actividad en las que el fluoróforo es un fluoróforo Bodipy. Todavía en otro caso son sondas de actividad en las que el fluoróforo Bodipy es un fluoróforo Bodipy FL.

[0079] En el presente documento se presentan sondas de actividad en las que el resto inhibidor se deriva de un inhibidor irreversible de la Btk, un homólogo de Btk, un homólogo por cisteína de quinasa Btk, una ACK, o HER4. En un caso, son sondas de actividad en las que el inhibidor irreversible es:



[0080] En otro caso son sondas de actividad que tienen la estructura:



[0081] En un caso adicional son sondas de actividad en las que la sonda marcan selectivamente una conformación fosforilada de Btk, un homólogo de Btk, un homólogo por cisteína de quinasa Btk, una ACK, o HER4. En otro caso son sondas de actividad en las que la conformación fosforilada de Btk, un homólogo de Btk, un homólogo por cisteína de quinasa Btk, una ACK, o HER4 es una forma activa o inactiva de Btk, un homólogo de Btk, un homólogo por cisteína de quinasa Btk, una ACK, o HER4. En otro caso son sondas de actividad en las que la conformación fosforilada de Btk, un homólogo de Btk, un homólogo por cisteína de quinasa Btk, una ACK, o HER4 es una forma activa de Btk, un homólogo de Btk, un homólogo por cisteína de quinasa Btk, una ACK, o HER4. En un caso son sondas de actividad en las que la sonda es permeable a las células.

5 [0082] En un aspecto es un procedimiento para evaluar la eficacia de un potencial inhibidor de Btk, homólogo de Btk y/o homólogo por cisteína de quinasa Btk en un mamífero, que comprende administrar un potencial inhibidor de Btk, homólogo de Btk y/o homólogo por cisteína de quinasa Btk a un mamífero, administrar la sonda de actividad descrita en el presente documento al mamífero o a células aisladas de mamífero; medir la actividad del resto informador de la sonda de actividad, y comparar la actividad del resto informador con un patrón.

10 [0083] En otro aspecto es un procedimiento para evaluar la farmacodinámica de un inhibidor de BTK, homólogo de Btk y/o homólogo por cisteína de quinasa btk en un mamífero, que comprende administrar un inhibidor de BTK, homólogo de Btk y/o homólogo por cisteína de quinasa Btk al mamífero, administrar la sonda de actividad presentada en el presente documento al mamífero o a las células aisladas del mamífero, y medir la actividad del resto informador de la sonda de actividad en diferentes puntos temporales después de la administración del inhibidor.

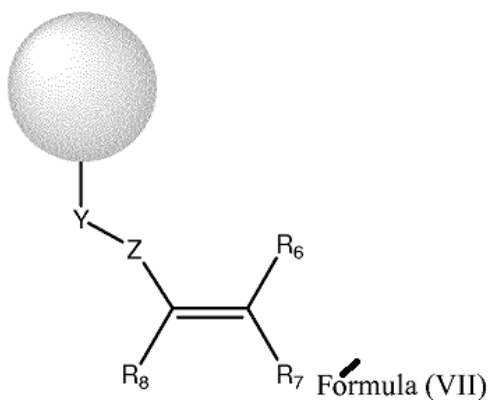
15 [0084] En un aspecto adicional es un procedimiento para el marcaje in vitro de Btk, un homólogo de Btk, un homólogo por cisteína de quinasa Btk, una ACK, o HER₄ que comprende poner en contacto una Btk, homólogo de Btk y/o homólogo por cisteína de quinasa Btk activos con la sonda de actividad descrita en el presente documento. En un caso es un procedimiento para el marcaje in vitro de Btk, un homólogo de Btk, un homólogo por cisteína de quinasa Btk, una ACK, o HER₄ en el que la etapa de contacto comprende incubar Btk, homólogo de Btk y/o homólogo por cisteína de quinasa Btk con la sonda de actividad presentada en el presente documento.

20 [0085] En otro aspecto es un procedimiento para el marcaje in vitro de Btk, un homólogo de Btk, un homólogo por cisteína de quinasa Btk, una ACK, o HER₄ que comprende poner en contacto células o tejidos que expresan la Btk, el homólogo de Btk, y/o el homólogo por cisteína de quinasa Btk con una sonda de actividad descrita en el presente documento.

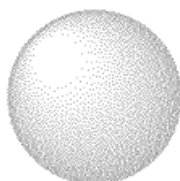
25 [0086] En un aspecto es un procedimiento para detectar una Btk, homólogo de Btk y/o homólogo por cisteína de quinasa Btk marcados que comprende separar proteínas, comprendiendo las proteínas Btk, un homólogo de Btk y/o un homólogo por cisteína de quinasa Btk marcados por una sonda de actividad descrita en el presente documento, por electroforesis y detectar la sonda de actividad por fluorescencia.

30 [0087] En otros casos, el inhibidor irreversible de una quinasa comprende además un resto de unión al sitio activo. En aún otros casos el inhibidor irreversible de una quinasa comprende además un resto enlazador que une el resto aceptor de Michael al resto de unión activo.

35 [0088] En un caso, el inhibidor irreversible de una quinasa tiene la estructura de Fórmula (VII):



en la que:



es un resto que se une al sitio activo de una quinasa, incluyendo una tirosina quinasa, que incluye además un homólogo por cisteína de quinasa Btk;

Y es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquileno, heteroalquileno, arileno, heteroarileno, heterocicloalquileno, cicloalquileno, alquilenarileno, alquilenheteroarileno, alquilencicloalquileno, y alquilenheterocicloalquileno;

Z es C(=O), OC(=O), NHC(=O), NCH₃C(=O), C(=S), S(=O)_x, OS(=O)_x, NHS(=O)_x, en el que x es 1 ó 2;

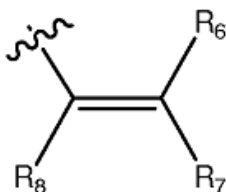
R₇ y R₈ se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₄ no sustituido, alquilo C₁-C₄ sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ no sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ no sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₆ no sustituido y heterocicloalquilo C₂-C₆ sustituido; o

R₇ y R₈ tomados juntos forman un enlace;

R₆ es H, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, alcoxilquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, hidroxialquilaminoalquilo C₁-C₈, alcoxilalquilaminoalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₄-(arilo), alquilo C₁-C₄-(heteroarilo), alquilo C₁-C₄ (cicloalquilo C₃-C₆), o alquilo C₁-C₄ (heterocicloalquilo C₂-C₈); y

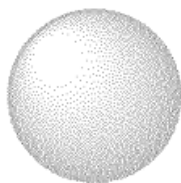
metabolitos farmacéuticamente activos, o solvatos farmacéuticamente aceptables, sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

[0089] En un caso, el procedimiento de identificación de un inhibidor irreversible de una quinasa seleccionada de Btk, un homólogo de Btk, un homólogo por cisteína de quinasa Btk, una ACK, o HER₄ que comprende las etapas (1), (2), (3), y (4) comprende además el análisis de la relación estructura-actividad funcional entre la estructura del resto enlazador y/o el resto aceptor de Michael de cada compuesto, y la unión y/o la selectividad de cada compuesto con al menos una quinasa. En otro caso, el procedimiento de identificación de un inhibidor irreversible de una quinasa seleccionada de Btk, un homólogo de Btk, un homólogo por cisteína de quinasa Btk, una ACK, o HER₄ que comprende las etapas (1), (2), (3), y (4) comprende además el análisis de la relación estructura-actividad funcional entre la estructura de Y-Z y/o



de cada compuesto, y la unión y/o la selectividad de cada compuesto con al menos una quinasa.

[0090] En un caso, la estructura del resto de unión al sitio activo de cada compuesto no varía. En otro caso, la estructura de



de cada compuesto no varía.

[0091] También se describe en el presente documento un procedimiento para mejorar la selectividad a quinasa de un inhibidor de quinasa que comprende el uso de cualquier procedimiento anteriormente indicado.

[0092] Un aspecto descrito en el presente documento es un ensayo que comprende cualquiera de los procedimientos anteriormente mencionados. Otro aspecto descrito en el presente documento es el sistema que comprende cualquiera de los procedimientos anteriormente mencionados. Un aspecto adicional descrito en el presente documento es un inhibidor irreversible de una quinasa seleccionada de Btk, un homólogo de Btk, una ACK, HER₄, y un homólogo por cisteína de quinasa Btk, en el que el inhibidor se identifica mediante cualquiera de los procedimientos descritos en el presente documento.

[0093] En algunos aspectos descritos en el presente documento, el inhibidor irreversible es selectivo para una quinasa

seleccionada de Btk, un homólogo de Btk, una ACK, HER₄, y un homólogo por cisteína de quinasa Btk sobre al menos otra quinasa seleccionada de Btk, un homólogo de Btk, una ACK, HER₄, y un homólogo por cisteína de quinasa Btk. En otros aspectos descritos en el presente documento, el inhibidor irreversible es selectivo para al menos una quinasa seleccionada de Btk, un homólogo de Btk, una ACK, HER₄, y un homólogo por cisteína de quinasa Btk sobre al menos otra molécula no quinasa que tiene un grupo SH accesible.

[0094] En ciertos casos, se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica que contiene: i) un portador, diluyente y/o excipiente fisiológicamente aceptable; y ii) uno o más compuestos proporcionados en el presente documento.

[0095] En un aspecto adicional, se proporciona en el presente documento un procedimiento para tratar un tumor sólido que comprende administrar a un individuo en necesidad del mismo una composición que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que forma un enlace covalente con una cadena lateral de cisteína de la tirosina quinasa de Bruton u homólogo de tirosina de Bruton. En algunos casos, el tumor sólido es un sarcoma, linfoma, y/o carcinoma. En algunos casos, el tumor sólido es un carcinoma ductal mamario, un carcinoma lobular, un adenocarcinoma (por ejemplo, cáncer de páncreas y cáncer de colon), un carcinoma de pulmón de células pequeñas, un carcinoma de pulmón de células no pequeñas, o un melanoma. En algunos casos, el tumor sólido es un carcinoma ductal mamario, un carcinoma lobular, o una combinación de los mismos. En algunos casos, el tumor sólido es cáncer de páncreas.

[0096] También se describe en el presente documento procedimientos para identificar biomarcadores para la selección de pacientes o monitorización de pacientes antes o durante el tratamiento con cualquier compuesto inhibidor de quinasa descrito en el presente documento. En una realización, a un individuo que tiene linfoma se le administra una composición farmacéutica de cualquier compuesto inhibidor de quinasa descrito en el presente documento que inhibe la señalización del receptor de células B (BCR). En otra realización, la inhibición de señalización de BCR por cualquier compuesto inhibidor de la quinasa descrita en el presente documento se correlaciona con la inducción de apoptosis. En otra realización, un individuo con linfoma se selecciona para el tratamiento con una composición farmacéutica de cualquier compuesto inhibidor de quinasa descrito en el presente documento basado en un biomarcador que indica que el linfoma en ese paciente tiene altos niveles de pERK o dianas transcripcionales de Erk. En otra realización, la respuesta al tratamiento con una composición farmacéutica de cualquier compuesto inhibidor de quinasa descrito en el presente documento se mide por una reducción en los niveles de pERK o dianas transcripcionales de Erk.

[0097] Otros objetos, características y ventajas de los procedimientos y composiciones descritos en el presente documento serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. Debe entenderse, sin embargo, que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican casos específicos, se proporcionan solamente a modo de ilustración. Los títulos de sección usados en el presente documento son sólo para fines de organización y no deben interpretarse como limitantes del objeto descrito.

Cierta terminología

[0098] Debe entenderse que la descripción general anterior y la siguiente descripción detallada son ejemplares y explicativas solamente. En esta solicitud, el uso del singular incluye el plural a menos que se indique específicamente lo contrario. Hay que señalar que, tal como se utiliza en la memoria y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. En esta solicitud, el uso de "o" significa "y/o" a menos que se indique lo contrario. Además, el uso del término "que incluye", así como otras formas, tales como "incluyen", "incluye", e "incluido" no es limitante.

[0099] La definición de los términos de química estándar se encuentra en obras de referencia, incluyendo Carey y Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4ª Ed." Vols. Un (2000) y B (2001), Plenum Press, Nueva York. A menos que se indique lo contrario, se emplean procedimientos convencionales de espectroscopia de masas, RMN, HPLC, química de proteínas, bioquímica, técnicas de ADN recombinante y farmacología, dentro de la experiencia de la técnica. A menos que se proporcionen definiciones específicas, la nomenclatura empleada en relación con, y los procedimientos y técnicas de, química analítica, química orgánica sintética y química médica y farmacéutica descritas en el presente documento de laboratorio son los conocidos en la técnica. Se utilizan opcionalmente técnicas estándar para síntesis químicas, análisis químicos, preparación farmacéutica, formulación, y la administración y tratamiento de pacientes. Se utilizan opcionalmente técnicas estándar para ADN recombinante, síntesis de oligonucleótidos, y cultivo y transformación de tejidos (por ejemplo, electroporación, lipofección). Las reacciones y técnicas de purificación se realizan utilizando metodologías documentadas o tal como se describe en el presente documento.

[0100] Debe entenderse que los procedimientos y composiciones descritos en el presente documento no se limitan a la metodología particular, protocolos, líneas celulares, construcciones, y los reactivos descritos en el presente documento y, por tanto, opcionalmente varían. Debe entenderse también que la terminología usada en el presente documento es para

el propósito de describir los casos particulares.

[0101] A menos que se indique lo contrario, los términos utilizados para restos complejos (es decir, múltiples cadenas de restos) deben leerse de manera equivalente de izquierda a derecha o de derecha a izquierda. Por ejemplo, el grupo alquilencicloalquileo, se refiere tanto a un grupo alquileo seguido de un grupo cicloalquileo como un grupo cicloalquileo seguido de un grupo alquileo.

[0102] El sufijo "eno" añadido a un grupo indica que dicho grupo es un dirradical. A modo de único ejemplo, un metileno es un dirradical de un grupo metilo, es decir, es un grupo $-\text{CH}_2$; y un etileno es un dirradical de un grupo etilo, es decir, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

[0103] Un grupo "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático. El resto alquilo incluye un grupo "alquilo saturado", lo que significa que no contiene ningún alqueno o alquino. El resto alquilo también incluye un resto "alquilo insaturado", lo que significa que contiene al menos un resto alqueno o alquino. Un resto "alqueno" se refiere a un grupo que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono, y un resto "alquino" se refiere a un grupo que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. El resto alquilo, ya sea saturado o insaturado, incluye restos ramificados, de cadena lineal, o cíclicos. Dependiendo de la estructura, un grupo alquilo incluye un monorradical o un dirradical (es decir, un grupo alquileo), y si es un "alquilo inferior" tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

[0104] Como se utiliza en el presente documento, $\text{C } 1\text{-C}_x$ incluye $\text{C}_1\text{-C}_2$, $\text{C}_1\text{-C}_3$... $\text{C}_1\text{-C}_x$.

[0105] El resto "alquilo" tiene opcionalmente de 1 a 10 átomos de carbono (siempre que aparezca en el presente documento, un intervalo numérico tal como "1 a 10" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "1 a 10 átomos de carbono" significa que el grupo alquilo se selecciona de un resto que tiene 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta e incluyendo 10 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término "alquilo", donde no se designa un intervalo numérico). El grupo alquilo de los compuestos descritos en el presente documento puede designarse como "alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ " o designaciones similares. A modo de ejemplo solamente, "alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ " indica que hay de uno a cuatro átomos de carbono en la cadena alquilo, es decir, la cadena de alquilo se selecciona entre metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y t-butilo. De este modo, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo incluye alquilo $\text{C}_1\text{-C}_2$ y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$. Los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos o no sustituidos. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero no se limitan de ninguna manera a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, hexilo, etenilo, propenilo, butenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similares.

[0106] El término "alquenilo" se refiere a un tipo de grupo alquilo en el que los dos primeros átomos del grupo alquilo forman un doble enlace que no es parte de un grupo aromático. Es decir, un grupo alquenilo comienza con los átomos C(R)=C(R)-R , en el que R se refiere a las partes restantes del grupo alquenilo, que son lo mismo o diferente. El resto alquenilo está opcionalmente ramificado, de cadena lineal o cíclico (en cuyo caso, también se conoce como grupo "cicloalquenilo"). Dependiendo de la estructura, un grupo alquenilo incluye un monorradical o un dirradical (es decir, un grupo alquenileno). Los grupos alquenilo están opcionalmente sustituidos. Los ejemplos no limitantes de un grupo alquenilo incluyen $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_3$. Los grupos alquenileno incluyen, pero no se limitan a, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$ y $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2-$. Los grupos alquenilo tienen opcionalmente 2 a 10 carbonos, y si es un "alquenilo inferior" tiene de 2 a 6 átomos de carbono.

[0107] El término "alquinilo" se refiere a un tipo de grupo alquilo en el que los dos primeros átomos del grupo alquilo forman un triple enlace. Es decir, un grupo alquinilo comienza con los átomos $-\text{C}\equiv\text{CR}$, en el que R se refiere a las partes restantes del grupo alquinilo, que es lo mismo o diferente. La parte "R" del resto alquinilo puede estar ramificado, de cadena lineal o cíclico. Dependiendo de la estructura, un grupo alquinilo incluye un monorradical o un dirradical (es decir, un grupo alquinileno). Los grupos alquinilo están opcionalmente sustituidos. Los ejemplos no limitantes de un grupo alquinilo incluyen, pero no se limitan a, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$, $2\text{CH-C}\equiv\text{CCH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, y $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$. Los grupos alquinilo opcionalmente tienen de 2 a 10 carbonos, y si es un "alquinilo inferior" tiene de 2 a 6 átomos de carbono.

[0108] Un grupo "alcoxi" se refiere a un grupo (alquil)O-, en el que alquilo es como se define en el presente documento.

[0109] "Hidroxialquilo" se refiere a un radical alquilo, tal como se define en el presente documento, sustituido con al menos un grupo hidroxilo. Ejemplos no limitantes de un hidroxialquilo incluyen, pero no están limitados a, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-hidroxietilo, 2,3-dihidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo y 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropilo.

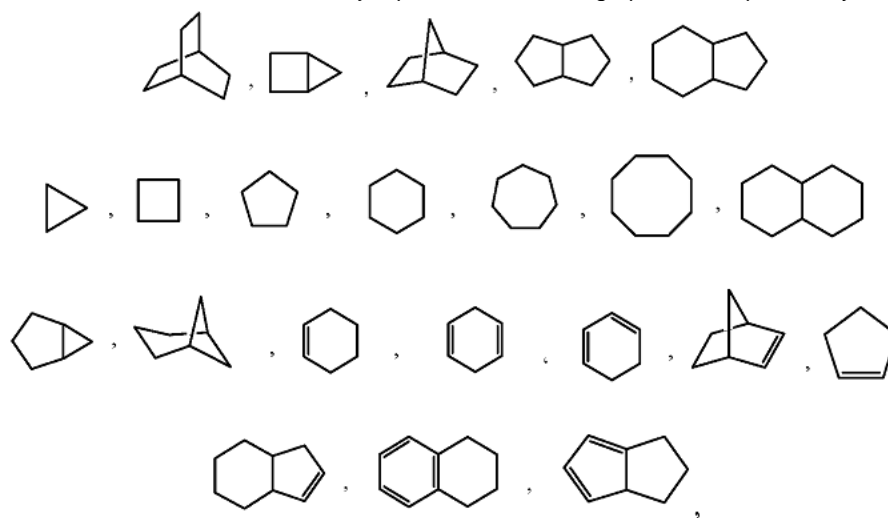
[0110] "Alcoxialquilo" se refiere a un radical alquilo, tal como se define en el presente documento, sustituido con un grupo alcoxi, tal como se define en el presente documento.

- [0111] El término "alquilamina" se refiere al grupo $-N(\text{alquilo})_x\text{H}_y$, en el que x e y se seleccionan de $x = 1, y = 1$ y $x = 2, y = 0$. Cuando $x = 2$, los grupos alquilo, tomados junto con el átomo de N al que están unidos, forman opcionalmente un sistema de anillos cíclicos.
- 5 [0112] "Alquilaminoalquilo" se refiere a un radical alquilo, tal como se define en el presente documento, sustituido con una alquilamina, tal como se define en el presente documento.
- [0113] "Hidroalquilaminoalquilo" se refiere a un radical alquilo, tal como se define en el presente documento, sustituido con una alquilamina, y alquilhidroxi, tal como se definen en el presente documento.
- 10 [0114] "Alcoxialquilaminoalquilo" se refiere a un radical alquilo, tal como se define en el presente documento, sustituido con una alquilamina y sustituido con un alquilalcoxisilano, tal como se definen en el presente documento.
- [0115] Una "amida" es un resto químico con la fórmula $-C(O)NHR$ o $-NHC(O)R$, en el que R se selecciona de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un carbono del anillo) y heteroalíclico (unido a través de un carbono del anillo). En algunos casos, un resto amida forma un enlace entre un aminoácido o una molécula de péptido y un compuesto descrito en el presente documento, formando así un profármaco. Cualquier amina, o cadena lateral de carboxilo en los compuestos descritos en el presente documento pueden amidificarse. Los procedimientos y grupos específicos para producir tales amidas se encuentran en fuentes tales como Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, Nueva York, 1999.
- 15 20 [0116] El término "éster" se refiere a un resto químico con fórmula $-COOR$, en el que R se selecciona de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un carbono del anillo) y heteroalíclico (unido a través de un carbono del anillo). Cualquier hidroxilo, o cadena lateral de carboxilo en los compuestos descritos en el presente documento pueden ser esterificados. Los procedimientos y grupos específicos para formar tales ésteres se encuentran en fuentes tales como Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, Nueva York, 1999.
- 25 [0117] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "anillo" se refiere a cualquier estructura covalentemente cerrada. Anillos incluyen, por ejemplo, carbociclos (por ejemplo, arilos y cicloalquilos), heterociclos (por ejemplo, heteroarilos y heterociclos no aromáticos), aromáticos (por ejemplo, arilos y heteroarilos), y no aromáticos (por ejemplo, cicloalquilos y heterociclos no aromáticos). Los anillos pueden estar opcionalmente sustituidos. Los anillos pueden ser monocíclicos o policíclicos.
- 30 [0118] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "sistema de anillos" se refiere a un anillo o más de un anillo.
- 35 [0119] El término "anillo con miembros" puede abarcar cualquier estructura cíclica. El término "miembros" pretende indicar el número de átomos del esqueleto que constituyen el anillo. De este modo, por ejemplo, ciclohexilo, piridina, pirano y tiopirano son anillos de 6 miembros y ciclopentilo, pirrol, furano, y tiofeno son anillos de 5 miembros.
- 40 [0120] El término "fusionado" se refiere a estructuras en las que dos o más anillos comparten uno o más enlaces.
- [0121] El término "carbocíclico" o "carbociclo" se refiere a un anillo en el que cada uno de los átomos que forman el anillo es un átomo de carbono. Carbociclo incluye arilo y cicloalquilo. De este modo, el término distingue carbociclo de heterociclo ("heterocíclico") en el que la cadena principal del anillo contiene al menos un átomo que es diferente de carbono (es decir, un heteroátomo). Heterociclo incluye heteroarilo y heterocicloalquilo. Los carbociclos y heterociclos pueden estar opcionalmente sustituidos.
- 45 [0122] El término "aromático" se refiere a un anillo plano que tiene un sistema de electrones π deslocalizados que contiene $4n + 2$ electrones π , donde n es un número entero. Los anillos aromáticos pueden formarse a partir de cinco, seis, siete, ocho, nueve o más de nueve átomos. Los aromáticos pueden estar opcionalmente sustituidos. El término "aromático" incluye tanto grupos arilo carbocíclico (por ejemplo, fenilo) como grupos arilo heterocíclico (o "heteroarilo" o "heteroaromático") (por ejemplo, piridina). El término incluye monocíclico o policíclico de anillos condensados (es decir, anillos que comparten pares adyacentes de átomos de carbono).
- 50 55 [0123] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "arilo" se refiere a un anillo aromático en el que cada uno de los átomos que forman el anillo es un átomo de carbono. Los anillos de arilo pueden estar formados por cinco, seis, siete, ocho, nueve, o más de nueve átomos de carbono. Los grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a fenilo, naftalenilo, fenantrenilo, antraceno, fluorenilo e indenilo. Dependiendo de la estructura, un grupo arilo puede ser un monorradiado o un dirradiado (es decir, un grupo arileno).
- 60

[0124] Un grupo "ariloxi" se refiere a un grupo (aril) O-, en el que arilo es como se define en el presente documento.

[0125] El término "carbonilo", tal como se utiliza en el presente documento se refiere a un grupo que contiene un resto seleccionado del grupo que consiste en -C(O)-, -S(O)-, -S(O)₂-, y -C(S)-, incluyendo, pero no limitados a, grupos que contienen al menos un grupo cetona, y/o al menos un grupo aldehído, y/o al menos un grupo éster, y/o al menos un grupo ácido carboxílico, y/o al menos un grupo tioéster. Tales grupos carbonilo incluyen cetonas, aldehídos, ácidos carboxílicos, ésteres y tioésteres. En algunos casos, estos grupos son una parte de moléculas lineales, ramificadas o cíclicas.

[0126] El término "cicloalquilo" se refiere a un radical monocíclico o policíclico que contiene sólo carbono e hidrógeno, y está opcionalmente saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado. Los grupos cicloalquilo incluyen grupos que tienen de 3 a 10 átomos en el anillo. Los ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen los siguientes restos:



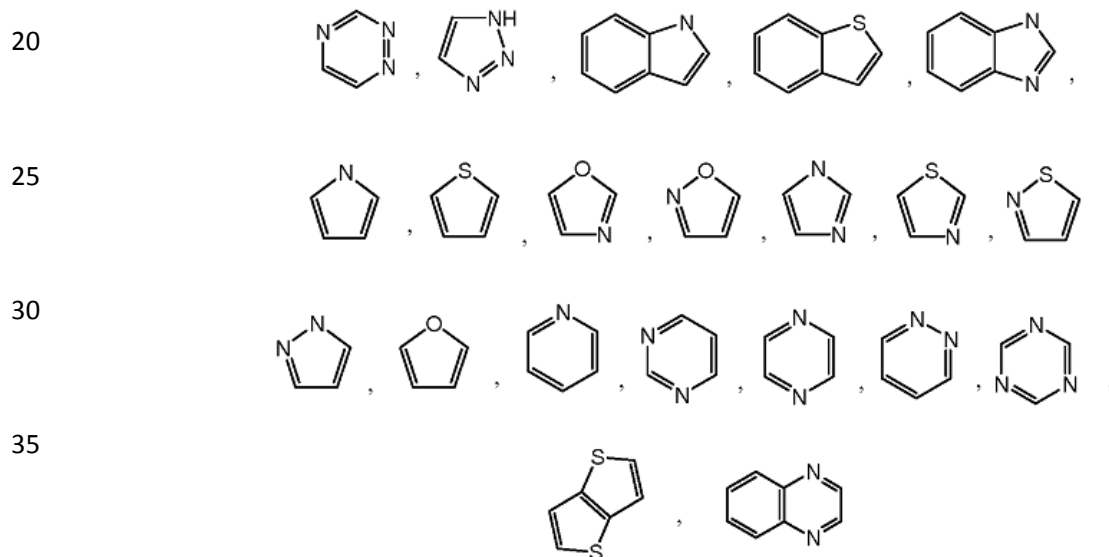
y similares. Dependiendo de la estructura, un grupo cicloalquilo es un monorrádical o un dirradical (por ejemplo, un grupo cicloalquilenilo), y si es un "cicloalquilo inferior" tiene 3 a 8 átomos de carbono.

[0127] "Cicloalquilalquilo" significa un radical alquilo, tal como se define en el presente documento, sustituido con un grupo cicloalquilo. Los grupos no limitantes de cicloalquilalquilo incluyen ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, y similares.

[0128] El término "heterociclo" se refiere a grupos heteroaromáticos y heterocíclicos que contienen de uno a cuatro heteroátomos, cada uno seleccionado de O, S y N, donde cada grupo heterocíclico tiene de 4 a 10 átomos en su sistema de anillo, y con la condición de que el anillo de dicho grupo no contenga dos átomos de O o S adyacentes. En el presente documento, siempre que se indique el número de átomos de carbono en un heterociclo (por ejemplo, heterociclo C₁-C₆), al menos otro átomo (el heteroátomo) debe estar presente en el anillo. Designaciones tales como "heterociclo C₁-C₆" se refieren sólo al número de átomos de carbono en el anillo y no se refieren al número total de átomos en el anillo. Se entiende que el anillo heterocíclico puede tener heteroátomos adicionales en el anillo. Designaciones tales como "heterociclo de 4-6 miembros" se refieren al número total de átomos que están contenidos en el anillo (es decir, un anillo de cuatro miembros, cinco, o seis, en el que al menos un átomo es un átomo de carbono, al menos un átomo es un heteroátomo y de dos a cuatro átomos restantes son átomos de carbono o heteroátomos). En los heterociclos que tienen dos o más heteroátomos, estos dos o más heteroátomos pueden ser iguales o diferentes uno del otro. Los heterociclos pueden estar opcionalmente sustituidos. La unión a un heterociclo puede ser en un heteroátomo o a través de un átomo de carbono. Los grupos heterocíclicos no aromáticos incluyen grupos que tienen sólo 4 átomos en su sistema de anillo, pero los grupos heterocíclicos aromáticos deben tener al menos 5 átomos en su sistema de anillo. Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas de anillos condensados de benceno. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 4 miembros es azetidínico (derivado de azetidina). Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 5 miembros es tiazolilo. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 6 miembros es piridilo, y un ejemplo de un grupo heterocíclico de 10 miembros es quinolinilo. Los ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos son pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiofanilo, piperazinilo, azetidínico, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepínico, diazepínico, tiazepínico, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditanilo, ditiolanilo,

5 dihidropiraniilo, dihidrotienilo, dihidrofuraniilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo [3.1.0] hexaniilo, 3-azabicyclo [4.1.0] heptaniilo, 3H-indolilo y quinoliniziniilo. Ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos son piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuraniilo, cinolinilo, indazolilo, indoliziniilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, y furopiridinilo. Los grupos anteriores, como derivados de los grupos mencionados anteriormente, están opcionalmente unidos a C o unidos a N cuando esto sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol incluye pirrol-1-ilo (unido a N) o pirrol-3-ilo (unido a C). Además, un grupo derivado de imidazol incluye imidazol-1-ilo o imidazol-3-ilo (unidos a N) o imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo o imidazol-5-ilo (todos unidos a C). Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas de anillos condensados de benceno y sistemas de anillos sustituidos con uno o dos grupos oxo (=O), tales como pirrolidin-2-ona. Dependiendo de la estructura, un grupo heterociclo puede ser un monorradiical o un dirradical (es decir, un grupo heterocicleno).

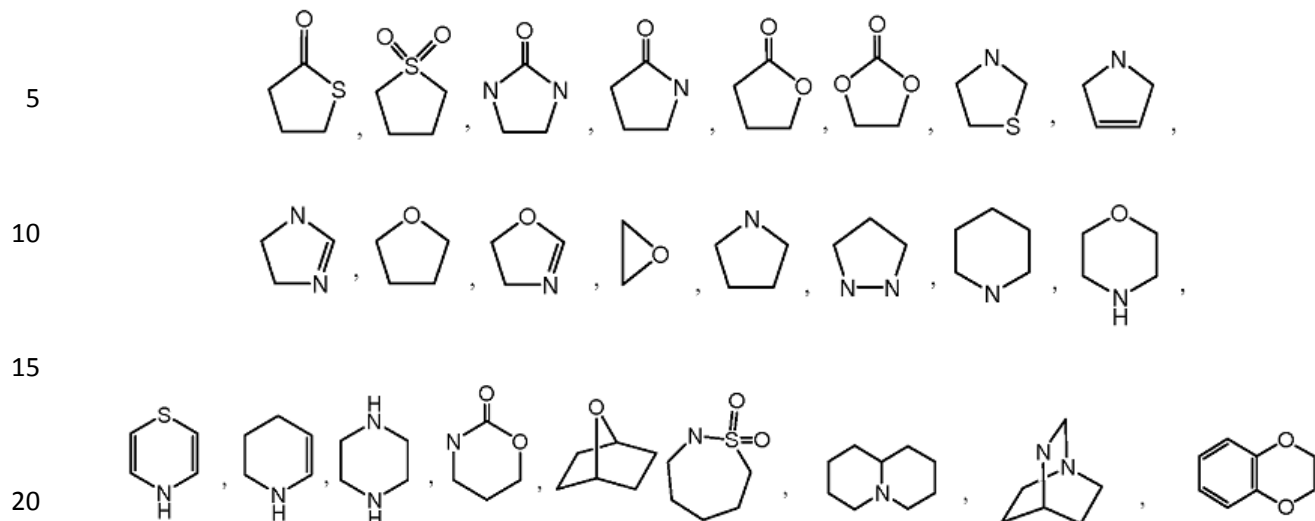
15 **[0129]** Los términos "heteroarilo" o, alternativamente, "heteroaromático" se refieren a un grupo aromático que incluye uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Un resto "heteroaromático" o "heteroarilo" que contiene N se refiere a un grupo aromático en el que al menos uno de los átomos del esqueleto del anillo es un átomo de nitrógeno. Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen los siguientes restos:



y similares. Dependiendo de la estructura, un grupo heteroarilo puede ser un monorradiical o un dirradical (es decir, un grupo heteroarileno).

45 **[0130]** Como se utiliza en el presente documento, el término "heterociclo no aromático", "heterocicloalquilo" o "heteroalíclico" se refiere a un anillo no aromático en el que uno o más átomos que forman el anillo son un heteroátomo. Un grupo "heterociclo no aromático" o "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo que incluye al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunos casos, los radicales se fusionan con un arilo o heteroarilo. Los anillos heterocicloalquilo pueden estar formados por tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o más de nueve átomos. Los anillos heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos. En ciertos casos, los heterociclos no aromáticos contienen uno o más grupos carbonilo o grupos tiocarbonilo, tales como, por ejemplo, grupo que contienen oxo y tio. Los ejemplos de heterocicloalquilos incluyen, pero no se limitan a, lactamas, lactonas, imidas cíclicas, tioimidas cíclicas, carbamatos cíclicos, tetrahidropirano, 4H-pirano, tetrahidropirano, piperidina, 1,3-dioxina, 1,3-dioxano, 1,4-dioxina, 1,4-dioxano, piperazina, 1,3-oxatiano, 1,4-oxatiina, 1,4-oxatiano, tetrahidro-1,4-tiazina, 2H-1,2-oxazina, maleimida, succinimida, ácido barbitúrico, ácido tiobarbitúrico, dioxopiperazina, hidantoína, dihidrouracilo, morfolina, trioxano, hexahidro-1,3,5-triazina, tetrahidrotiofeno, tetrahidrofurano, pirrolina, pirrolidina, pirrolidona, pirrolidiona, pirazolina, pirazolidina, imidazolina, imidazolidina, 1,3-dioxol, 1,3-dioxolano, 1,3-ditiol, 1,3-ditiolano, isoxazolina, isoxazolidina, oxazolina, oxazolidina, oxazolidinona, tiazolina, tiazolidina, y 1,3-oxatiolano. Los ejemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquilo, también denominados como heterociclos no aromáticos, incluyen:

60



25 y similares. El término heterocíclico también incluye todas las formas de anillos de los carbohidratos, incluyendo, pero no limitado a, los monosacáridos, los disacáridos y los oligosacáridos. Dependiendo de la estructura, un grupo heterocicloalquilo puede ser un monorradicale o un dirradical (es decir, un grupo heterocicloalquileo).

[0131] El término "halo" o, alternativamente, "halógeno" o "haluro" significa fluoro, cloro, bromo y yodo.

30 [0132] El término "haloalquilo" se refiere a estructuras de alquilo en las que al menos un hidrógeno se reemplaza por un átomo de halógeno. En ciertos casos en los que dos o más átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno, los átomos de halógeno son todos iguales entre sí. En otros casos en los que dos o más átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno, los átomos de halógeno no son todos los mismos entre sí.

35 [0133] El término "fluoroalquilo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo en el que al menos un hidrógeno se reemplaza por un átomo de flúor. Los ejemplos de grupos fluoroalquilo incluyen, pero no se limitan a, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CH_2CH_2CF_3$ y similares.

40 [0134] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "heteroalquilo" se refiere a radicales alquilo sustituidos opcionalmente en los que uno o más átomos de la cadena del esqueleto es un heteroátomo, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno, azufre, silicio, fósforo o combinaciones de los mismos. El heteroátomo o heteroátomos se encuentran en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo o en la posición en la que el grupo heteroalquilo está unido al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, $-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-S-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$, $-CH=CH-O-CH_3$, $-Si(CH_3)_3$, $-CH_2-CH=N-OCH_3$, y $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$. Además, en algunos casos, hasta dos heteroátomos son consecutivos, tal como, a modo de ejemplo, $-CH_2-NH-OCH_3$ y $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$.

45 [0135] El término "heteroátomo" se refiere a un átomo distinto de carbono o hidrógeno. Los heteroátomos se seleccionan habitualmente de forma independiente de oxígeno, azufre, nitrógeno, silicio y fósforo, pero no se limitan a estos átomos. En los casos en los que dos o más heteroátomos están presentes, dichos dos o más heteroátomos pueden ser los mismos entre sí, o algunos o todos de dichos dos o más heteroátomos pueden ser cada uno diferente de los demás.

50 [0136] El término "enlace" o "enlace sencillo" se refiere a un enlace químico entre dos átomos, o dos restos cuando los átomos unidos por el enlace son considerados como parte de la subestructura más grande.

55 [0137] El término "resto" se refiere a un segmento específico o grupo funcional de una molécula. Los restos químicos a menudo se reconocen como entidades químicas incrustadas en o adjuntas a una molécula.

60 [0138] Un grupo "tioalcoxi" o "alquiltio" se refiere a un grupo $-S$ -alquilo.

[0139] Un grupo "SH" también se conoce como un grupo tiol o un grupo sulfhidrilo.

5 **[0140]** El término "opcionalmente sustituido" o "sustituido" significa que el grupo referido puede estar sustituido con uno o más grupos individuales e independientemente seleccionado de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona, arilsulfona, ciano, halo, acilo, nitro, haloalquilo, fluoroalquilo, amino, incluyendo grupos amino monosustituídos y disustituídos, y los derivados protegidos de los mismos. A modo de ejemplo, un sustituyente opcional pueden ser L_sR_s , en el que cada L_s se selecciona independientemente de un enlace, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NH-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, S(=O)₂NH-, -NHS(=O)₂, -OC(O)NH-, -NHC(O)O-, -(alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido), o -(alqueno C₂-C₆ sustituido o no sustituido); y cada R_s se selecciona independientemente de H, (alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido), (cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido), heteroarilo o heteroalquilo. Los grupos protectores que forman los derivados protectores de los sustituyentes anteriores incluyen los que se encuentran en fuentes tales como Greene y Wuts, véase anteriormente.

15 **[0141]** El término "resto aceptor de Michael" se refiere a un grupo funcional que puede participar en una reacción de Michael, en el que se forma un nuevo enlace covalente entre una parte del resto aceptor de Michael y el resto donador. El resto aceptor de Michael es un electrófilo y el "resto donador" es un nucleófilo. Los grupos "G" presentados en cualquiera de las fórmulas (A1-A6), fórmula (B1-B6), fórmula (C₁-C₆), fórmula (D1-D6), fórmula (I), o de fórmula (VII) son ejemplos no limitativos de restos de aceptor de Michael.

20 **[0142]** El término "nucleófilo" o "nucleofílico" se refiere a un compuesto rico en electrones o a un resto del mismo. Un ejemplo de un nucleófilo incluye, pero de ninguna manera se limita a, un residuo de cisteína de una molécula, tal como, por ejemplo Cys 481 de Btk.

25 **[0143]** El término "electrófilo", o "electrofílico" se refiere a una molécula pobre en electrones o deficiente en electrones, o un resto de la misma. Los ejemplos de electrófilos incluyen, pero de ninguna manera se limitan a, restos aceptores de Michael.

30 **[0144]** El término "aceptable" o "farmacéuticamente aceptable", con respecto a una formulación, composición o ingrediente, tal como se utiliza en el presente documento, significa que no tiene un efecto perjudicial persistente sobre la salud general del sujeto que está siendo tratado o no anula la actividad biológica o las propiedades del compuesto, y es relativamente no tóxico.

35 **[0145]** Tal como se utiliza en el presente documento, el término "agonista" se refiere a un compuesto, la presencia del cual da lugar a una actividad biológica de una proteína que es la misma que la actividad biológica resultante de la presencia de un ligando de origen natural para la proteína, tal como, por ejemplo, Btk.

40 **[0146]** Tal como se utiliza en el presente documento, "ACK" y "quinasa con cisteína accesible" son sinónimos. Significan una quinasa con un residuo de cisteína accesible. ACKS incluyen, pero no se limitan a, BTK, ITK, Bmx/ETK, TEC, EFGR, HER₄, LCK, BLK, C-src, FGR, Fyn, HCK, Lyn, YES, ABL, Brk, CSK, FER, JAK3, SYK. En algunos casos, la ACK es HER₄.

45 **[0147]** Tal como se utiliza en el presente documento, el término "agonista parcial" se refiere a un compuesto, la presencia del cual da lugar a una actividad biológica de una proteína que es del mismo tipo que la que resulta de la presencia de un ligando de origen natural para la proteína, pero de menor magnitud.

50 **[0148]** Tal como se utiliza en el presente documento, el término "antagonista" se refiere a un compuesto, la presencia del cual da lugar a una disminución en la magnitud de una actividad biológica de una proteína. En ciertos casos, la presencia de un antagonista da lugar a la inhibición completa de una actividad biológica de una proteína, tal como, por ejemplo, Btk. En ciertos casos, un antagonista es un inhibidor.

55 **[0149]** Tal como se utiliza en el presente documento, "mejora" de los síntomas de un trastorno particular mediante la administración de un compuesto o composición farmacéutica particular se refiere a cualquier disminución de la gravedad, retraso en el inicio, desaceleración de la progresión, o acortamiento de la duración, ya sea permanente o temporal, duradera o transitoria, que se puede atribuir a o asociar con la administración del compuesto o composición.

60 **[0150]** "Biodisponibilidad" se refiere al porcentaje del peso de los compuestos descritos en el presente documento, tal como, compuestos de cualquiera de fórmula (A1-A6), fórmula (B1-B6), fórmula (C₁-C₆), fórmula (D1-D6), fórmula (I), o fórmula (VII), dosificados que se liberarán en la circulación general del animal o ser humano estudiado. La exposición total (AUC_(0-∞)) de un medicamento cuando se administra por vía intravenosa se define generalmente como 100% biodisponible (F%). "La biodisponibilidad oral" se refiere al grado en que los compuestos descritos en el presente documento, tal como, compuestos de cualquiera de fórmula (A1-A6), fórmula (B1-B6), fórmula (C₁-C₆), fórmula (D1-D6), fórmula (I), o de fórmula (VII), se absorben en la circulación general cuando la composición farmacéutica se toma por vía oral en comparación con

la inyección intravenosa.

- 5 **[0151]** El término "sonda biofísica", como se utiliza en el presente documento, se refiere a sondas que detectan o controlan los cambios estructurales en las moléculas (incluyendo biomoléculas) en los sistemas biológicos o en presencia de otras biomoléculas (por ejemplo, ex vivo, in vivo o in vitro). En algunos casos, dichas moléculas incluyen, pero no se limitan a, proteínas, y la "sonda biofísica" se utiliza para detectar o controlar la interacción de las proteínas con otras macromoléculas. En otros casos, los ejemplos de sondas biofísicas incluyen, pero no se limitan a, marcadores de spin, fluoróforos, y grupos fotoactivables.
- 10 **[0152]** "Concentración en plasma sanguíneo" se refiere a la concentración de compuestos descritos en el presente documento, tales como, compuestos de cualquiera de fórmula (A1-A6), fórmula (B1-B6), fórmula (C₁-C₆), fórmula (D1-D6), fórmula (I), o de fórmula (VII), en el componente de plasma de la sangre de un individuo. Se entiende que la concentración en plasma de los compuestos de cualquiera de fórmula (A1-A6), fórmula (B1-B6), fórmula (C₁-C₆), fórmula (D1-D6), fórmula (I), o de fórmula (VII), puede variar significativamente entre los sujetos, debido a la variabilidad con respecto al metabolismo y/o posibles interacciones con otros agentes terapéuticos. De acuerdo con una realización descrita en el presente documento, la concentración en plasma sanguíneo de los compuestos de cualquiera de fórmula (A1-A6), fórmula (B1-B6), fórmula (C₁-C₆), fórmula (D1-D6), fórmula (I), o de fórmula (VII), varía de sujeto a sujeto. Del mismo modo, los valores, tales como la concentración plasmática máxima (C_{max}) o el tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima (T_{max}), o el área total bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC_(0-∞)) puede variar de sujeto a sujeto. Debido a esta variabilidad, la cantidad necesaria para constituir una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de cualquiera de fórmula (A1-A6), fórmula (B1-B6), fórmula (C₁-C₆), fórmula (D1-D6), Fórmula (I), o de fórmula (VII), se espera que varíe de un sujeto a otro.
- 20 **[0153]** El término "tirosina quinasa de Bruton", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la tirosina quinasa de Bruton de Homo sapiens, tal como se describe en, por ejemplo, la patente de Estados Unidos N° 6.326.469 (GenBank N° de acceso NP_000052).
- 25 **[0154]** El término "homólogo de tirosina quinasa de Bruton", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a ortólogos de la tirosina quinasa de Bruton, por ejemplo, los ortólogos de ratón (GenBank N° de acceso AAB47246), perro (GenBank N° de acceso XP_549139.), rata (GenBank N° de acceso NP_001007799), pollo (GenBank N° de acceso NP_989564), o pez cebra (GenBank N° de acceso XP_698117), y proteínas de fusión de cualquiera de los anteriores que presentan actividad quinasa hacia uno o más sustratos de la tirosina quinasa de Bruton (por ejemplo, un sustrato de péptido que tiene la secuencia de aminoácidos "AVLESEEELYSSARQ").
- 30 **[0155]** El término "HER₄", también conocido como ERBB4, también conocido como "homólogo 4 de oncogén viral de leucemia eritroblástica V-erb-a" significa (a) la secuencia de ácido nucleico que codifica un receptor tirosina quinasa que es un miembro de la subfamilia del receptor de factor de crecimiento epidérmico, o (b) la proteína de la misma. Para la secuencia de ácido nucleico que comprende el gen de HER₄ humano, véase GenBank No. de acceso NM_001042599. Para la secuencia de aminoácidos que comprende la proteína HER₄ humana, véase GenBank No. de acceso NP_001036064.
- 35 **[0156]** El término "grupo quimioluminiscente", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo que emite luz como resultado de una reacción química sin la adición de calor. A modo de ejemplo solamente, el luminol (5-amino-2,3-dihidro-1,4-ftalazinodiona) reacciona con oxidantes, tales como el peróxido de hidrógeno (H₂O₂) en presencia de una base y un catalizador de metal para producir un producto en estado excitado (3-aminofalato, 3-APA).
- 40 **[0157]** El término "cromóforo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una molécula que absorbe luz de longitudes de onda visible, longitudes de onda UV o longitudes de onda IR.
- 45 **[0158]** El término "coadministración" o similares, tal como se utiliza en el presente documento, pretenden abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un solo paciente, y pretenden incluir regímenes de tratamiento en los que los agentes se administran por la misma o diferente vía de administración o al mismo o diferente tiempo.
- 50 **[0159]** En otros casos, el término "marcador detectable", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un marcador que es observable usando técnicas analíticas que incluyen, pero no se limitan a, fluorescencia, quimioluminiscencia, resonancia de spin electrónico, espectroscopía de absorbancia visible/ultravioleta, espectrometría de masas, resonancia magnética nuclear, resonancia magnética, y procedimientos electroquímicos.
- 55 **[0160]** El término "colorante", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una sustancia colorante soluble que contiene un cromóforo.
- 60

5 **[0161]** Los términos "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se utilizan en el presente documento, se refieren a una cantidad suficiente de un agente o un compuesto que se administra que aliviará en cierto grado uno o más de los síntomas del trastorno que se está tratando. 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, tal como se describe en el presente documento, requerida para proporcionar una disminución clínicamente significativa en los síntomas de la enfermedad sin efectos secundarios adversos indebidos. Una "cantidad eficaz" apropiada en cualquier caso individual se determina opcionalmente usando técnicas, tales como un estudio del escalado de la dosis. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" incluye, por ejemplo, una cantidad profilácticamente eficaz. Una "cantidad eficaz" de un compuesto descrito en el presente documento es una cantidad eficaz para conseguir un efecto farmacológico deseado o una mejora terapéutica sin efectos secundarios adversos indebidos. Se entiende que "una cantidad eficaz" o "una cantidad terapéuticamente eficaz" puede variar de un sujeto a otro, debido a la variación en el metabolismo del compuesto de cualquiera de fórmula (A1-A6), fórmula (B1-B6), fórmula (C₁-C₆), fórmula (D1-D6), fórmula (I), o fórmula (VII), la edad, peso, estado general del sujeto, la afección a tratar, la gravedad de la afección a tratar, y el juicio del médico que prescribe.

15 **[0162]** El término "grupo denso de electrones", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo que dispersa electrones cuando se irradia con un haz de electrones. Tales grupos incluyen, pero no se limitan a, molibdato de amonio, subnitrito de bismuto, yoduro de cadmio, 99%, carbohidrazida, cloruro férrico hexahidratado, hexametilentetramina, 98,5%, tricloruro de indio anhidro, nitrato de lantano, acetato de plomo trihidratado, citrato de plomo trihidratado, nitrato de plomo, ácido periódico, ácido fosfomolibdico, ácido fosfotúngstico, ferricianuro potásico, ferrocianuro potásico, rojo de rutenio, nitrato de plata, proteinato de plata (ensayo Ag: 8,0-8,5%) "Strong", tetrafenilporfina de plata (S-TPPS), cloroaurato de sodio, tungstato de sodio, nitrato de talio, tiosemicarbazida (TSC), acetato de uranilo, nitrato de uranilo, y sulfato de vanadilo.

25 **[0163]** En otros casos, el término "agente de transferencia de energía", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una molécula que dona o acepta la energía de otra molécula. A modo de ejemplo solamente, transferencia de energía por resonancia de fluorescencia (FRET) es un proceso de acoplamiento dipolo-dipolo por el que la energía del estado excitado de una molécula donante de fluorescencia se transfiere no radiativamente a una molécula aceptora no excitada que a continuación emite por fluorescencia la energía donada en una longitud de onda más larga.

30 **[0164]** Los términos "mejora" o "que mejora" significa aumentar o prolongar, ya sea en potencia o duración, un efecto deseado. A modo de ejemplo, "mejorar" el efecto de los agentes terapéuticos se refiere a la capacidad de aumentar o prolongar, ya sea en potencia o duración, el efecto de los agentes terapéuticos durante el tratamiento de un trastorno. Una "cantidad eficaz que mejora", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una cantidad adecuada para mejorar el efecto de un agente terapéutico en el tratamiento de un trastorno. Cuando se utiliza en un individuo, las cantidades eficaces para este uso dependerán de la gravedad y evolución de la enfermedad, terapia previa, estado de salud del individuo y la respuesta a los fármacos, y el juicio del médico tratante.

40 **[0165]** El término "fluoróforo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una molécula que tras la excitación emite fotones y de este modo es fluorescente.

45 **[0166]** El término "homólogo por cisteína", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un residuo de cisteína encontrado en una posición de la secuencia que es homóloga a la de la cisteína 481 de la tirosina quinasa de Bruton, tal como se define en el presente documento. Por ejemplo, la cisteína 482 es la cisteína homóloga del ortólogo de rata de la tirosina quinasa de Bruton; la cisteína 479 es la cisteína homóloga del ortólogo de pollo; y la cisteína 481 es la cisteína homóloga en el ortólogo de pez cebra. En otro ejemplo, la cisteína homóloga de TXK, un miembro de la familia de quinasas Tec relacionadas con la tirosina de Bruton, es Cys 350. Otros ejemplos de quinasas que tienen cisteínas homólogas se muestran en la figura 7. Véase también la secuencia de alineaciones de las tirosina quinasas (TK) publicadas en la World Wide Web en kinase.com/human/kinome/phylogeny.html.

50 **[0167]** El término "idéntica", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a dos o más secuencias o subsecuencias que son iguales. Además, la expresión "sustancialmente idénticas", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a dos o más secuencias que tienen un porcentaje de unidades secuenciales que son iguales cuando se comparan y alinean para una correspondencia máxima sobre una ventana de comparación, o región designada, medida utilizando algoritmos de comparación o mediante alineamiento manual e inspección visual. A modo de ejemplo solamente, dos o más secuencias son "sustancialmente idénticas" si las unidades secuenciales son 60% idénticas, 65% idénticas, 70% idénticas, 75% idénticas, 80% idénticas, 85% idénticas, 90% idénticas o 95% idénticas sobre una región especificada. Tales porcentajes para describir el "porcentaje de identidad" de dos o más secuencias. La identidad de una secuencia puede existir sobre una región que tiene al menos 75-100 unidades secuenciales de longitud, sobre una región que tiene 50 unidades secuenciales de longitud, o, cuando no se especifica, a lo largo de toda la secuencia. Esta definición también se refiere al complemento de una secuencia de prueba. A modo de ejemplo solamente, dos o más secuencias de

5 polipéptidos son idénticas cuando los residuos de aminoácidos son los mismos, mientras que dos o más secuencias de polipéptidos son "sustancialmente idénticas" si los residuos de aminoácidos son 60% idénticos, 65% idénticos, 70% idénticos, 75% idénticos, 80% idénticos, 85% idénticos, 90% idénticos o 95% idénticos sobre una región especificada. La identidad puede existir sobre una región que tiene al menos 75-100 aminoácidos de longitud, sobre una región que tiene
 10 50 aminoácidos de longitud, o, si no se especifica, a lo largo de toda la secuencia de una secuencia de polipéptido. Además, a modo de ejemplo solamente, dos o más secuencias de polinucleótidos son idénticas cuando los residuos de ácido nucleico son los mismos, mientras que dos o más secuencias de polinucleótidos son "sustancialmente idénticas" si los residuos de ácido nucleico son 60% idénticos, 65% idénticos, 70% idénticos, 75% idénticos, 80% idénticos, 85% idénticos, 90% idénticos, o 95% idénticos sobre una región especificada. La identidad puede existir sobre una región que tiene al menos 75-100 ácidos nucleicos de longitud, sobre una región que tiene 50 ácidos nucleicos de longitud, o, cuando no se especifica, a lo largo de toda la secuencia de una secuencia de polinucleótidos.

15 **[0168]** Los términos "inhibe", "inhibir" o "inhibidor" de una quinasa, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la inhibición de la actividad fosfotransferasa enzimática.

20 **[0169]** El término "inhibidor irreversible", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un compuesto que, al entrar en contacto con una proteína diana (por ejemplo, una quinasa) provoca la formación de un nuevo enlace covalente con o dentro de la proteína, por la cual uno o más de actividades biológicas de la proteína diana (por ejemplo, la actividad fosfotransferasa) se ve disminuida o anulada a pesar de la presencia posterior o ausencia del inhibidor irreversible.

25 **[0170]** El término "inhibidor de la Btk irreversible", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un inhibidor de la Btk que puede formar un enlace covalente con un residuo de aminoácido de Btk. En un caso, el inhibidor irreversible de la Btk puede formar un enlace covalente con un residuo de Cys de Btk; en casos particulares, el inhibidor irreversible puede formar un enlace covalente con un residuo de Cys 481 (o un homólogo de la misma) de Btk o un residuo de cisteína en la posición correspondiente homóloga de otra tirosina quinasa, tal como se muestra en la figura 7.

30 **[0171]** El término "aislado", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la separación y la extracción de un componente de interés de al menos una parte de componentes que no sean de interés. Las sustancias aisladas pueden estar en un estado seco o semiseco, o en solución, incluyendo, pero no limitado a, una solución acuosa. El componente aislado puede estar en un estado homogéneo o el componente aislado puede ser parte de una composición farmacéutica que comprende portadores y/o excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales. A modo de ejemplo solamente, los ácidos nucleicos o proteínas están "aislados" cuando tales ácidos nucleicos o proteínas están libres de al menos algunos de los componentes celulares con los que están asociados en estado natural, o cuando el ácido nucleico o proteína se ha concentrado a un nivel mayor que la concentración de su producción in vivo o in vitro. También, a modo de ejemplo, un gen está aislado cuando se separa de los marcos de lectura abiertos que flanquean el gen y codifican una proteína distinta del gen de interés.

40 **[0172]** En algunos casos, el término "marcador", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una sustancia que se incorpora en un compuesto y se detecta fácilmente, mediante lo cual se detecta y/o controla su distribución física.

45 **[0173]** El término "unión", tal como se utiliza en el presente documento, para referirse a enlaces o un resto químico formado a partir de una reacción química entre el grupo funcional de un enlazador y otra molécula. En algunos casos, tales enlaces incluyen, pero no se limitan a, enlaces covalentes y no covalentes, mientras que tales restos químicos incluyen, pero no se limitan a, ésteres, carbonatos, iminas, ésteres fosfato, hidrazonas, acetales, ortoésteres, uniones de péptidos y uniones de oligonucleótidos. Uniones hidrolíticamente estables significa que las uniones son sustancialmente estables en agua y no reaccionan con agua a valores de pH útiles, incluyendo, pero no limitado a, en condiciones fisiológicas durante un periodo prolongado de tiempo, quizás incluso indefinidamente. Uniones hidrolíticamente inestables o degradables significa que las uniones son degradables en agua o en soluciones acuosas, incluyendo por ejemplo, sangre. En otros casos, uniones enzimáticamente inestables o degradables significa que la unión es degradada por una o más enzimas. A modo de ejemplo solamente, PEG y polímeros relacionados incluyen uniones degradables en la cadena principal del polímero o en el grupo enlazador entre la cadena principal del polímero y uno o más de los grupos funcionales terminales de la molécula de polímero. Tales uniones degradables incluyen, pero no se limitan a, uniones éster formadas por la reacción de ácidos carboxílicos con PEG o ácidos carboxílicos con PEG activados con grupos alcohol en un agente biológicamente activo, en el que dichos grupos éster generalmente se hidrolizan bajo condiciones fisiológicas para liberar el agente biológicamente activo. Otras uniones hidrolíticamente degradables incluyen, pero no están limitadas a, uniones carbonato; uniones imina como resultado de la reacción de una amina y un aldehído; uniones de éster fosfato formadas mediante la reacción de un alcohol con un grupo fosfato; uniones hidrazona que son el producto de reacción de una hidrazida y un aldehído; uniones acetal que son el producto de reacción de un aldehído y un alcohol; uniones ortoéster que son el producto de reacción de un formiato y un alcohol; uniones peptídicas formadas por un grupo amina, incluyendo pero no limitado a, en un extremo de un polímero, tal como PEG, y un grupo formoxilo de un péptido; y uniones de oligonucleótidos formados por un grupo fosforamídita incluyendo, pero no limitado a, al final de un polímero, y un grupo 5' hidroxilo de un

oligonucleótido.

5 **[0174]** La frase "medir la actividad del resto informador" (o una frase redactada en términos similares) se refiere a procedimientos para cuantificar (en términos absolutos, aproximados o relativos) el resto informador en un sistema en estudio. En algunos casos, tales procedimientos incluyen cualquiera de los procedimientos que cuantifican un resto informador que es un colorante; un fotoreticulador; un compuesto citotóxico; un fármaco; un marcador de afinidad; un marcador de fotoafinidad; un compuesto reactivo; un anticuerpo o fragmento de anticuerpo; un biomaterial; una nanopartícula; un marcador de spin; un fluoróforo, un resto que contiene un metal; un resto radioactivo; un grupo funcional nuevo; un grupo que interactúa covalentemente o no covalentemente con otras moléculas; un resto fotoenjaulado; un resto excitable por radiación actínica; un ligando; un resto fotoisomerizable; biotina; un análogo de biotina; un resto que incorpora un átomo pesado; un grupo químicamente escindible; un grupo fotoescindible; un agente redox activo; un resto marcado isotópicamente; una sonda biofísica; un grupo fosforescente; un grupo quimioluminiscente; un grupo denso de electrones; un grupo magnético; un grupo intercalante; un cromóforo; un agente de transferencia de energía; un agente biológicamente activo; un marcador detectable; y cualquier combinación de los anteriores.

15 **[0175]** Un "metabolito" de un compuesto descrito en el presente documento es un derivado de ese compuesto que se forma cuando se metaboliza el compuesto. El término "metabolito activo" se refiere a un derivado biológicamente activo de un compuesto que se forma cuando se metaboliza el compuesto. El término "metabolizado", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la suma de los procesos (incluyendo, pero no limitado a, reacciones de hidrólisis y reacciones catalizadas por enzimas, tales como, las reacciones de oxidación) mediante los cuales una sustancia particular es cambiada por un organismo. De este modo, las enzimas producen alteraciones estructurales específicas a un compuesto. Por ejemplo, el citocromo P450 cataliza una variedad de reacciones oxidativas y reductoras mientras las uridina difosfato glucuronil transferasas catalizan la transferencia de una molécula de ácido glucurónico activado a alcoholes aromáticos, alcoholes alifáticos, ácidos carboxílicos, aminas y grupos sulfhidrilo libres. Más información sobre el metabolismo se obtiene de The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9ª edición, McGraw-Hill (1996). Los metabolitos de los compuestos descritos en el presente documento se identifican opcionalmente mediante la administración de compuestos a un huésped y el análisis de muestras de tejido del huésped, o mediante la incubación de compuestos con células hepáticas in vitro y análisis de los compuestos resultantes. En algunos casos, los metabolitos de un compuesto se forman por procesos oxidativos y corresponden al compuesto que contiene hidroxilo correspondiente. En algunos casos, un compuesto se metaboliza a metabolitos farmacológicamente activos.

20 **[0176]** El término "modular", tal como se utiliza en el presente documento, significa interactuar con una diana, ya sea directamente o indirectamente, con el fin de alterar la actividad de la diana, incluyendo, a modo de ejemplo solamente, mejorar la actividad de la diana, inhibir la actividad de la diana, limitar la actividad de la diana, o extender la actividad de la diana.

25 **[0177]** Tal como se utiliza en el presente documento, el término "modulador" se refiere a un compuesto que altera una actividad de una molécula. Por ejemplo, un modulador puede causar un aumento o disminución en la magnitud de una determinada actividad de una molécula en comparación con la magnitud de la actividad en ausencia del modulador. En ciertos casos, un modulador es un inhibidor que disminuye la magnitud de una o más actividades de una molécula. En ciertos casos, un inhibidor impide completamente una o más actividades de una molécula. En ciertos casos, un modulador es un activador que aumenta la magnitud de al menos una actividad de una molécula. En ciertos casos, la presencia de un modulador da lugar a una actividad que no se produce en ausencia del modulador.

30 **[0178]** El término "resto que incorpora un átomo pesado", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo que incorpora un ion de átomo que es generalmente más pesado que el carbono. En algunos casos, tales iones o átomos incluyen, pero no se limitan a, silicio, tungsteno, oro, plomo y uranio.

35 **[0179]** El término "nanopartículas", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una partícula que tiene un tamaño de partícula entre 500 nm y 1 nm.

40 **[0180]** Tal como se utiliza en el presente documento, el término "pERK" se refiere a ERK1 y ERK2 fosforiladas en Thr₂₀₂/Tyr 204 tal como se detecta por los anticuerpos fosfo-específicos disponibles en el mercado (por ejemplo, Cell Signaling Technologies # 4377).

45 **[0181]** El término "marcador de fotoafinidad", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un marcador con un grupo, el cual, tras la exposición a la luz, forma un enlace con una molécula para que el marcador tenga una afinidad. A modo de ejemplo solamente, en algunos casos, dicha unión es covalente o no covalente.

50 **[0182]** El término "resto fotoenjaulado", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo que, después de la iluminación a ciertas longitudes de onda, se une covalentemente o no covalentemente a otros iones o moléculas.

- [0183] El término "resto fotoisomerizable", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo que tras la iluminación con luz cambia de una forma isomérica a otra.
- 5 [0184] El término "vida media en plasma", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la vida media en la rata, perro o humano, tal como se determina por la concentración de fármaco medida con el tiempo en el plasma después de una sola dosis y el ajuste de los datos a modelos farmacocinéticos estándar usando software, tal como WinNonLin, para determinar el tiempo en el que el fármaco ha sido eliminado en un 50% del plasma.
- 10 [0185] El término "cantidad profilácticamente eficaz", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a la cantidad de una composición aplicada a un individuo que aliviará en cierto grado uno o más de los síntomas de una enfermedad, trastorno que está siendo tratado. En tales aplicaciones profilácticas, dichas cantidades pueden depender del estado de salud del paciente, peso y similares.
- 15 [0186] El término "resto radiactivo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un grupo cuyos núcleos espontáneamente emiten radiación nuclear, tal como partículas alfa, beta o gamma; en donde, las partículas alfa son núcleos de helio, las partículas beta son electrones y las partículas gamma son fotones de alta energía.
- [0187] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "compuesto de unión selectiva" se refiere a un compuesto que se une selectivamente a cualquier parte de una o más proteínas diana.
- 20 [0188] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "se une selectivamente" se refiere a la capacidad de un compuesto de unión selectiva de unirse a una proteína diana, tal como, por ejemplo, Btk, con mayor afinidad con la que se une a una proteína no diana. En ciertos casos, la unión específica se refiere a unirse a una diana con una afinidad que es al menos 10, 50, 100, 250, 500, 1000 o más veces mayor que la afinidad para una no diana.
- 25 [0189] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "modulador selectivo" se refiere a un compuesto que modula selectivamente una actividad diana con relación a una actividad no diana. En ciertos casos, el modulador específico se refiere a la modulación de una actividad diana al menos 10, 50, 100, 250, 500, 1000 veces más que una actividad no diana.
- 30 [0190] El término "marcador de spin", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a moléculas que contienen un átomo o un grupo de átomos que presentan un spin de electrón desapareado (es decir, un grupo paramagnético estable) que en algunos casos se detecta por espectroscopia de resonancia de spin de electrón y en otros casos se unen a otra molécula. Tales moléculas de marcador de spin incluyen, pero no se limitan a, radicales nitrilo y nitroxidos, y en algunos casos son marcadores de un spin o marcadores de doble spin.
- 35 [0191] El término "sustancialmente purificado", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un componente de interés que puede estar sustancial o esencialmente libre de otros componentes que normalmente acompañan o interaccionan con el componente de interés antes de la purificación. A modo de ejemplo solamente, un componente de interés puede estar "sustancialmente purificado" cuando la preparación del componente de interés contiene menos de 30%, menos de 25%, menos de 20%, menos de 15%, menos de 10%, menos de 5%, menos del 4%, menos del 3%, menos de 2%, o menos de 1% (en peso seco) de componentes contaminantes. Por lo tanto, un componente "sustancialmente purificado" de interés puede tener un nivel de pureza de 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% o mayor.
- 40 [0192] El término "individual", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un mamífero que es el objeto de tratamiento, observación o experimento. El término no debe interpretarse como que se requiere la supervisión de un practicante médico (por ejemplo, un médico, asistente, enfermera, camillero, trabajador de cuidados paliativos).
- 45 [0193] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "actividad diana" se refiere a una actividad biológica capaz de ser modulada por un modulador selectivo. Ciertas actividades diana de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, afinidad de unión, transducción de señales, actividad enzimática, crecimiento de tumores, inflamación o procesos relacionados con la inflamación y mejora de uno o más síntomas asociados con un trastorno.
- 50 [0194] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "proteína diana" se refiere a una molécula o una parte de una proteína capaz de ser unida por un compuesto de unión selectiva. En ciertos casos, una proteína diana es Btk.
- 55 [0195] Los términos "tratar", "que trata" o "tratamiento", tal como se utilizan en el presente documento, incluyen aliviar, disminuir o mejorar un síntoma de un trastorno, prevenir síntomas adicionales, mejorar o prevenir las causas metabólicas subyacentes de los síntomas, inhibir la enfermedad, por ejemplo, detener el desarrollo de la enfermedad, aliviar la enfermedad, provocar la regresión de la enfermedad, aliviar una afección causada por el trastorno, o detener los síntomas
- 60

de la enfermedad. Los términos "tratar", "que trata" o "tratamiento", incluyen, pero no se limitan a, tratamientos profilácticos y/o terapéuticos.

[0196] Tal como se utiliza en el presente documento, la IC₅₀ se refiere a una cantidad, concentración o dosis de un compuesto de prueba particular que logra una inhibición del 50% de una respuesta máxima, tal como la inhibición de Btk, en un ensayo que mide dicha respuesta.

[0197] Tal como se utiliza en el presente documento, la EC₅₀ se refiere a una dosis, concentración o cantidad de un compuesto de prueba particular que provoca una respuesta dependiente de la dosis al 50% de la expresión máxima de una respuesta particular que es inducida, provocada o potenciada por el compuesto de prueba particular.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

[0198]

La **figura 1(A)** presenta una tabla ilustrativa de concentraciones de GI₅₀ del Compuesto 1 que dan lugar a un 50% de disminución en la proliferación celular. Una variedad de líneas celulares de linfoma incubadas con un intervalo de concentraciones del Compuesto 1. **(B)** presenta un gráfico de líneas ilustrativo que muestra la inhibición del crecimiento tumoral en modelos de xenoinjerto de DLCL2. **(C)** presenta un gráfico de líneas ilustrativo que muestra la inhibición del crecimiento tumoral en modelos de xenoinjerto de DOHH2. Para los estudios de xenoinjerto de linfoma in vivo, las células 5E6 DOHH2 o DLCL2 en matrigel al 50% se implantaron subcutáneamente en ratones SCID y se dosificaron oralmente con el Compuesto 1 empezando cuando el tamaño del tumor alcanzó 100 mm².

La **figura 2** presenta un gráfico de líneas ilustrativo que muestra la inhibición de la artritis inducida por colágeno en ratones macho DBA/10IaHsd. Compuesto 1 o vehículo se dosificaron por vía oral una vez al día empezando en el día 1. La dexametasona fue incluida como un control positivo. La inflamación de la pata se calificó de 0-5 y se obtuvo el promedio de todas las patas de todos los animales para cada grupo en el estudio. El compuesto 1 a 12,5 mg/kg y 50 mg/kg produjo la regresión de la inflamación hacia el final del estudio (día 11), mientras que 3,125 mg/kg redujeron significativamente el aumento en la inflamación de la pata.

La **figura 3** presenta un gráfico de líneas ilustrativo que muestra la inhibición de la progresión de la enfermedad en un modelo de ratón MRL/lpr de lupus. Ratones MRL/lpr (Jax cepa 000485) se dosificaron por vía oral una vez por día a partir de 8 semanas de vida hasta las 20 semanas de vida y se midieron semanalmente los niveles de proteína en la orina. El compuesto 1 a 3,125 mg/kg, 12,5 mg/kg, y 50 mg/kg redujo significativamente la proteinuria, lo que indica una mejoría de la insuficiencia renal autoinmune progresiva observada en esta cepa de ratón.

La **figura 4** presenta un gráfico de barras ilustrativo que muestra la inhibición de la degranulación de los mastocitos en un modelo de ratón de anafilaxis cutánea pasiva. 23 horas después, los ratones se sensibilizaron con una inyección intradérmica de anti-DNP-IgE monoclonal en la espalda, recibieron una única dosis oral de Compuesto 1 o el vehículo. Después de una hora, los animales fueron estimulados con una inyección intravenosa de DNP-BSA y colorante de azul de Evans y se midió el área de extravasación. Dosis crecientes de Compuesto 1 redujeron significativamente la cantidad de liberación de azul de Evans, lo que indica una disminución en la activación de mastocitos y la permeabilización vascular.

La **figura 5** presenta un gráfico de líneas ilustrativo que muestra las concentraciones plasmáticas in vivo después de la dosificación de ratas macho canuladas en la vena yugular con los compuestos 1, 7, 8, y 12. Se recogieron muestras de sangre a 0,0833 (5 minutos), 0,333 (20 minutos), 1, 3, 6, 9, y 24 horas después de la dosificación de ratas dosificadas oralmente. El compuesto 1 y el compuesto 12 tienen una vida media corta in vivo. En cambio, el Compuesto 7 y el Compuesto 8 tienen una vida media significativamente más larga in vivo. Se predicen compuestos como 1 y 12 que han mejorado la selectividad de quinasa in vivo, ya que la inhibición se mantendrá sólo para aquellas quinazinas que son inhibidas irreversiblemente.

La **figura 6** presenta un gráfico de barras ilustrativo que muestra que una breve exposición al Compuesto 1 in vitro es suficiente para inhibir la activación de células B en células B humanas normales. Las células B se purificaron de sangre de donantes sanos por selección negativa usando el cóctel de enriquecimiento de células B humanas RosetteSep. Las células se sembraron en medio de crecimiento y se añadieron las concentraciones de Compuesto 1 indicadas. Después de la incubación durante 1 hora a 37°C, las células se lavaron tres veces usando una dilución de 8 veces en medio de crecimiento para cada lavado. Las células se estimularon a continuación con IgM F(ab')₂ durante 18 horas a 37°C, se tñieron con anticuerpo anti-CD69-PE y se analizaron por citometría de flujo. Este protocolo imita la exposición prevista de las células en el Compuesto 1 in vivo y demuestra que la inhibición de las células B se mantiene a pesar de separar por lavado el Compuesto 1.

La **figura 7** presenta ACKs ilustrativas, incluyendo Btk y homólogos por cisteína de Btk.

La **figura 8** muestra la eficacia del Compuesto 1 inhibidor de HER₄ en MDA-MB-453 crecido como un xenoinjerto en ratones desnudos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Tumores sólidos

- 5 **[0199]** En algunos casos, los compuestos y formulaciones descritos en el presente documento se utilizan para tratar uno o más trastornos caracterizados por la presencia o desarrollo de un tumor sólido. Tal como se utiliza en el presente documento, "tumores sólidos" son neoplasias caracterizadas por una ausencia de zonas líquidas. En algunos casos, el tumor sólido es benigno. En algunos casos, el tumor sólido es maligno. En algunos casos, el cáncer se caracteriza por la presencia de uno o más tumores sólidos que son un sarcoma, carcinoma y/o linfoma.
- 10 **[0200]** En algunos casos, el trastorno caracterizado por la presencia o desarrollo de uno o más tumores sólidos es un sarcoma. Los sarcomas son cánceres de hueso, cartílago, grasa, músculo, vasos sanguíneos, u otro tejido conjuntivo o de soporte. Los sarcomas incluyen, pero no se limitan a, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, hemangioendotelioma maligno, schwannoma maligno, osteosarcoma, sarcomas de tejido blando (por ejemplo, sarcoma de parte blanda alveolar angiosarcoma, cistosarcoma filoides, dermatofibrosarcoma, tumor desmoide, sarcoma epitelioides, osteosarcoma extraesquelético, fibrosarcoma, hemangiopericitoma, hemangiosarcoma, sarcoma de Kaposi, leiomiomasarcoma, liposarcoma, linfangiosarcoma, linfosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, neurofibrosarcoma, rabdomiosarcoma, y sarcoma sinovial).
- 15 **[0201]** En algunos casos, el trastorno caracterizado por la presencia o desarrollo de uno o más tumores sólidos es un linfoma. Los linfomas son neoplasmas sólidos que se originan en los linfocitos. El linfoma de Hodgkin se caracteriza por la presencia de la célula de Reed-Sternberg. Los linfomas no de Hodgkin son todos los linfomas que no son el linfoma de Hodgkin. Los linfomas no de Hodgkin se dividen en linfomas indolentes y linfomas agresivos. Los linfomas no de Hodgkin incluyen, pero no se limitan a, linfoma de células B grandes difusas; linfoma folicular, linfoma de tejido linfático asociado a linfoma (MALT), linfoma linfocítico de células pequeñas, linfoma de células del manto, linfoma de Burkitt, linfoma de células B grandes del mediastino, macroglobulinemia de Waldenström, linfoma de células B de zona marginal nodal (NMZL), linfoma de la zona marginal esplénica (SMZL), linfoma de células B de zona marginal extranodal, linfoma de células B grandes intravasculares, linfoma de efusión primaria, y granulomatosis linfomatoide.
- 20 **[0202]** En algunos casos, el trastorno caracterizado por la presencia o desarrollo de uno o más tumores sólidos es un carcinoma. Los carcinomas son cánceres que se originan en las células epiteliales. A modo de ejemplo no limitativo, los carcinomas incluyen la mayoría de los cánceres de mama (por ejemplo, carcinoma ductal mamario y carcinoma lobular), la mayoría de cánceres pancreáticos, la mayoría de los cánceres de pulmón (por ejemplo carcinoma de pulmón de células pequeñas, y carcinoma de pulmón de células no pequeñas), la mayoría de los cánceres de colon, la mayoría de los cánceres de riñón, y melanomas. En algunos casos, la enfermedad es carcinoma ductal mamario, carcinoma lobular, un adenocarcinoma (por ejemplo, cáncer de páncreas y cáncer de colon), carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, y melanomas. En algunos casos, la enfermedad es cáncer de mama. En algunos casos, la enfermedad es carcinoma ductal mamario, carcinoma lobular, o una combinación de los mismos. En algunos casos, el cáncer de mama es ER positivo. En algunos casos, el cáncer de mama es ER negativo. En algunos casos, el cáncer de mama es positivo en el receptor de progesterona (PGR). En algunos casos, el cáncer de mama es PGR-negativo. En algunos casos, la enfermedad es cáncer de páncreas.
- 30 **[0203]** El cáncer de páncreas se define como la presencia de tumores malignos del páncreas. El pronóstico para los individuos con cáncer de páncreas es generalmente considerado como pobre. En general sólo del 10 al 15% de los pacientes diagnosticados con el trastorno sobrevivirán durante 1 año o más; sólo el 3% vive 5 años o más; y sólo el 2% vive durante 10 años o más. La mayoría de los tumores pancreáticos se clasifican como adenocarcinomas.
- 35 **[0204]** El carcinoma ductal mamario es un tipo de cáncer de mama. Se presenta en dos formas. El carcinoma ductal infiltrante (IDC) es una proliferación invasiva, maligna y anormal de las células neoplásicas en el tejido mamario. El carcinoma ductal in situ (DCIS) es una neoplasia invasiva, posiblemente maligna, que todavía está confinada a los conductos lactíferos, donde el cáncer de mama se origina más a menudo.
- 40 **[0205]** El carcinoma lobular es una neoplasia que se encuentra principalmente en los lóbulos de una glándula. Se presenta en dos formas. El carcinoma lobular in situ (CLIS) es una condición causada por las células neoplásicas (pero no necesariamente cancerosas) en los lóbulos de un seno. El carcinoma lobular invasivo (también conocido como carcinoma lobular infiltrante) es un tipo de cáncer de mama que comienza en los lóbulos y luego invade los tejidos circundantes.
- 45 **[0206]** El crecimiento y desarrollo (por ejemplo, en tumores malignos) de un tumor sólido requiere el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos (es decir, la angiogénesis). El factor de transcripción MYC a menudo se sobreexpresa en células cancerosas. En ciertos casos, MYC facilita la angiogénesis en los tumores mediante el reclutamiento de mastocitos al tumor. En ciertos casos, las células tumorales se someterán a la hipoxia y la muerte celular si se inhibe el reclutamiento de mastocitos. En algunos casos, el reclutamiento de mastocitos se inhibe por el uso de un inhibidor de Btk. En algunos casos, los mastocitos se destruyen (por ejemplo, necrosis o apoptosis) mediante el uso de un inhibidor de Btk.
- 50
55
60

Compuestos inhibidores irreversibles

- 5 [0207] En la siguiente descripción de compuestos inhibidores de quinasa irreversibles adecuados para usar en los procedimientos descritos en el presente documento, las definiciones de términos de química estándar referidos se pueden encontrar en trabajos de referencia (si no se define lo contrario en el presente documento), incluyendo Carey y Sundberg "Advanced Organic Chemistry 4th Ed". Vols. A (2000) y B (2001), Plenum Press, Nueva York. Además, las secuencias de ácido nucleico y de aminoácidos para Btk (por ejemplo, Btk humana) se dan a conocer en, por ejemplo, la patente de Estados Unidos N° 6.326.469. A menos que se proporcionen definiciones específicas, la nomenclatura empleada en relación con, y los procedimientos de laboratorio y técnicas de, química analítica, química orgánica sintética y química médica y farmacéutica descritas en el presente documento, son los conocidos en la técnica. Las técnicas estándar se pueden utilizar para síntesis químicas, análisis químicos, preparación farmacéutica, formulación, y suministro, y tratamiento de pacientes.
- 15 [0208] Los compuestos inhibidores descritos en el presente documento son selectivos para las quinasas que tienen un residuo de cisteína accesible (tales quinasas son también conocidas como quinasas con cisteína accesible, o ACK) que son capaces de formar un enlace covalente con un resto aceptor de Michael en el compuesto inhibidor. En algunos casos, el residuo de cisteína es accesible o se hace accesible cuando el resto de sitio de unión del inhibidor irreversible se une a la quinasa. Es decir, el resto del sitio de unión del inhibidor irreversible se une a un sitio activo de la ACK y el resto aceptor de Michael del inhibidor irreversible consigue el acceso (en un caso la etapa de unión conduce a un cambio conformacional en la ACK, exponiendo así la cisteína) o se expone de otro modo al residuo de cisteína de la ACK; como resultado se forma un enlace covalente entre el "S" del residuo de cisteína y el aceptor de Michael del inhibidor irreversible. En consecuencia, el resto del sitio de unión del inhibidor irreversible permanece unido o de otro modo bloquea el sitio activo de la ACK.
- 25 [0209] En un caso, la ACK es Btk, un homólogo de Btk o una tirosina quinasa que tiene un residuo de cisteína en una posición de la secuencia de aminoácidos que es homóloga a la posición de la secuencia de aminoácidos de cisteína 481 en Btk. Véase, por ejemplo, las quinasas en la figura 7. En algunos casos, la ACK es HER4. Los compuestos inhibidores descritos en el presente documento incluyen un resto aceptor de Michael, un resto de sitio de unión y un enlazador que une el resto de sitio de unión y el resto aceptor de Michael (y en algunos casos, la estructura del enlazador proporciona una conformación, o de otro modo dirige el resto aceptor de Michael, a fin de mejorar la selectividad del inhibidor irreversible para una ACK particular).
- 35 [0210] En general, un compuesto inhibidor irreversible usado en los procedimientos descritos en el presente documento se identifica o caracteriza en un ensayo in vitro, por ejemplo, en un ensayo bioquímico celular o un ensayo funcional celular. Dichos ensayos son útiles para determinar una IC₅₀ in vitro para un compuesto inhibidor irreversible.
- 40 [0211] Por ejemplo, se utiliza un ensayo de quinasa celular para determinar la actividad quinasa después de la incubación de la quinasa en ausencia o presencia de un intervalo de concentraciones de un compuesto inhibidor irreversible candidato. Si el compuesto candidato es, de hecho, un inhibidor irreversible, la actividad quinasa no se recuperará por lavado por repetición con medio libre de inhibidor. Véase, por ejemplo, JB Smaill, et al. (1999), J. Med. Chem. 42 (10): 1803-1815. Además, la formación del complejo covalente entre una quinasa y un inhibidor irreversible candidato es un indicador útil de la inhibición irreversible de la quinasa que se determina fácilmente por una serie de procedimientos (por ejemplo, espectrometría de masas). Por ejemplo, algunos compuestos inhibidores de quinasa irreversibles forman un enlace covalente con el residuo de cisteína antes mencionado (por ejemplo, mediante una reacción de Michael).
- 45 [0212] Los ensayos de alto rendimiento para muchos ensayos celulares bioquímicos (por ejemplo, ensayos de quinasa) y ensayos funcionales celulares (por ejemplo, flujo de calcio) son metodologías documentadas. Además, los sistemas de selección de alto rendimiento están disponibles comercialmente (véase, por ejemplo, Zymark Corp., Hopkinton, MA; Air Technical Industries, Mentor, OH; Beckman Instruments, Inc. Fullerton, CA; Precision Systems, Inc., Natick, MA, etc.). Estos sistemas habitualmente automatizan procedimientos enteros que incluyen todo el pipeteo de la muestra y reactivo, dispensación de líquidos, incubaciones cronometradas, y lecturas finales de la microplaca en un detector o detectores apropiados para el ensayo. Los sistemas automatizados permiten de este modo la identificación y caracterización de un gran número de compuestos irreversibles.
- 55 [0213] En algunos casos, los compuestos inhibidores irreversibles se utilizan para la fabricación de un medicamento para tratar cualquiera de las afecciones anteriores (por ejemplo, linfomas, carcinomas, y/o sarcomas).
- 60 [0214] En algunos casos, el compuesto inhibidor irreversible utilizado para los procedimientos descritos en el presente documento inhibe una actividad de quinasa con una IC₅₀ in vitro de menos de 10 μM (por ejemplo, menos de 1 μM, menos de 0,5 μM, menos de 0,4 μM, menos de 0,3 μM, menos de 0,1 μM, menos de 0,08 μM, menos de 0,06 μM, menos de 0,05 μM, menos de 0,04 μM, menos de 0,03 μM, menos de 0,02 μM, menos de 0,01 μM, menos de 0,008 μM, menos de 0,006 μM).

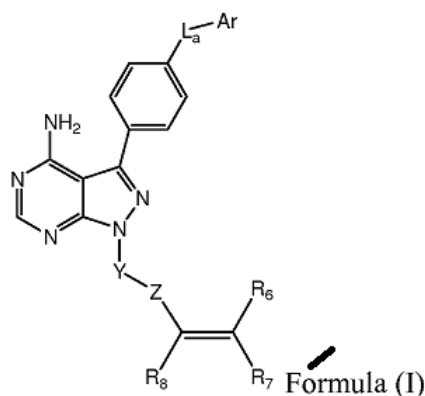
μM, menos de 0,005 μM, menos de 0,004 μM, menos de 0,003 μM, menos de 0,002 μM, menos de 0,001 μM, menos de 0,00099 μM, menos de 0,00098 μM, menos de 0,00097 μM, menos de 0,00096 μM, menos de 0,00095 μM, menos de 0,00094 μM, menos de 0,00093 μM, menos de 0,00092 μM, o menos de 0,00090 μM).

5 **[0215]** En una realización, el compuesto inhibidor irreversible inhibe de forma selectiva e irreversible una forma activada de su tirosina quinasa diana (por ejemplo, una forma fosforilada de la tirosina quinasa). Por ejemplo, Btk activada se transfosforila en la tirosina 551. Por lo tanto, en estos casos el inhibidor de Btk irreversible inhibe la quinasa diana en células sólo una vez que la quinasa diana es activada mediante los eventos de señalización.

10 **Compuestos inhibidores irreversibles particulares para ACK**

15 **[0216]** Se describen en el presente documento compuestos de cualquiera de la fórmula (A1-A6), fórmula (B1-B6), fórmula (C1-C6), fórmula (D1-D6), fórmula (I), o de fórmula (VII). También se describen en la presente invención sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables, metabolitos farmacéuticamente activos de tales compuestos. Se proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen al menos uno de tales compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo de dicho compuesto. En algunos casos, cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen un átomo de nitrógeno oxidable, el átomo de nitrógeno se convierte opcionalmente a un N-óxido. En ciertos casos, también se proporcionan isómeros y formas protegidas químicamente de compuestos que tienen una estructura representada por cualquiera de las fórmulas (A1-A6), fórmula (B1-B6), fórmula (C1-C6), fórmula (D1-D6), fórmula (I) o fórmula (VII).

20 **[0217]** En un aspecto, son compuestos (incluyendo los inhibidores irreversibles de ACK, incluyendo Btk y sus homólogos por cisteína) que tienen la estructura de Fórmula (I):



en la que

45 L_a es CH_2 , o, NH o S;

Ar es un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido; y, o

(i) Y es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquileo, heteroalquileo, arileno, heteroarileno, alquilenarileno, alquilenheteroarileno, alquilencicloalquileo y alquilenheterocicloalquileo;

Z es C(=O), NHC(=O), $NR^aC(=O)$, $NR^aS(=O)_x$, en el que x es 1 o 2, y R^a es H, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido; y, o

50 (a) R_7 y R_8 son H;

R_6 es H, alquilo C_1-C_4 sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_1-C_4 sustituido o no sustituido, alquilaminoalquilo C_1-C_8 , hidroxialquilaminoalquilo C_1-C_8 , alcoxialquilaminoalquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido, alquilo C_1-C_8 -cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_8 sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C_1-C_4 (arilo), alquilo C_1-C_4 (heteroarilo), alquilo C_1-C_8 -éteres, alquilo C_1-C_8 -amidas, o alquilo C_1-C_4 (heterocicloalquilo C_2-C_8); o

55 (b) R_6 y R_8 son H;

R_7 es H, alquilo C_1-C_4 sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_1-C_4 sustituido o no sustituido, alquilaminoalquilo C_1-C_8 , hidroxialquilaminoalquilo C_1-C_8 , alcoxialquilaminoalquilo C_1-C_8 , cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido, alquilo C_1-C_8 -cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_8 sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C_1-C_4 (arilo), alquilo C_1-C_4 (heteroarilo), alquilo C_1-C_8 -éteres, alquilo C_1-C_8 -amidas, o alquilo C_1-C_4 (heterocicloalquilo C_2-C_8);o

- (c) R₇ y R₈ tomados juntos forman un enlace;
R₆ es H, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, alquilaminoalquilo C₁-C₈, hidroxialquilaminoalquilo C₁-C₈, alcoxialquilaminoalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₈-cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₄(arilo), alquilo C₁-C₄(heteroarilo), alquilo C₁-C₈-éteres, alquilo C₁-C₈-amidas, o alquilo C₁-C₄(heterocicloalquilo C₂-C₈); o
- (ii) Y es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de cicloalquileno o heterocicloalquileno;
Z es C(=O), NHC(=O), NR^aC(=O), NR^aS(=O)_x, en el que x es 1 o 2, y R^a es H, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido; y, o
- (a) R₇ y R₈ son H;
R₆ es heteroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, hidroxialquilaminoalquilo C₁-C₈, alcoxialquilaminoalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₈ cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₄(arilo), alquilo C₁-C₄(heteroarilo), alquilo C₁-C₈-éteres, alquilo C₁-C₈-amidas, o alquilo C₁-C₄(heterocicloalquilo C₂-C₈); o
- (b) R₆ y R₈ son H;
R₇ es heteroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, hidroxialquilaminoalquilo C₁-C₈, alcoxialquilaminoalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₈ cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₄(arilo), alquilo C₁-C₄(heteroarilo), alquilo C₁-C₈-éteres, alquilo C₁-C₈-amidas, o alquilo C₁-C₄(heterocicloalquilo C₂-C₈); o
- (c) R₇ y R₈ tomados juntos forman un enlace;
R₆ es alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, alquilaminoalquilo C₁-C₈, hidroxialquilaminoalquilo C₁-C₈, alcoxialquilaminoalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₈-cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₄(arilo), alquilo C₁-C₄(heteroarilo), alquilo C₁-C₈-éteres, alquilo C₁-C₈-amidas, o alquilo C₁-C₄ (heterocicloalquilo C₂-C₈);
y metabolitos farmacéuticamente activos, o solvatos farmacéuticamente aceptables, sales farmacéuticamente aceptables del mismo
- [0218]** En otro caso se proporcionan sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I). A modo de ejemplo solamente, son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico. Otras sales incluyen aquellas en las que el contraión es un anión, tal como adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, y valerato. Otras sales incluyen aquellas en las que el contraión es un catión, tal como cationes sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, amonio, y amonio cuaternario (sustituido con al menos un resto orgánico).
- [0219]** En otro caso son ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I), incluyendo aquellos en los que el grupo éster se selecciona de un formiato, acetato, propionato, butirato, acrilato y etilsuccinato.
- [0220]** En otro caso son carbamatos farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (I). En otro caso son compuestos N-acilo farmacéuticamente aceptables de la fórmula (I). Los ejemplos de grupos N-acilo incluyen grupos N-acetilo y N-etoxicarbonilo.
- [0221]** Para cualquier y todos los casos, los sustituyentes están opcionalmente seleccionados de un subconjunto de las alternativas enumeradas. Por ejemplo, en algunos casos, L_a es CH₂, O, o NH. En otro caso, L_a es O o NH. En aún otro caso, L_a es O.
- [0222]** En algunos casos, Ar es un arilo sustituido o no sustituido. En aún otros casos, Ar es un arilo de 6 miembros. En algunos otros casos, Ar es fenilo.
- [0223]** En algunos casos, x es 2. En otros casos, Z es C(=O), OC(=O), NHC(=O), S(=O)_x, OS(=O)_x, o NHS(=O)_x. En algunos otros casos, Z es C(=O), NHC(=O), o NCH₃C(=O).
- [0224]** En algunos casos Y es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquileno, heteroalquileno, arileno, heteroarileno, alquilenarileno, alquilenheteroarileno, y alquilenheterocicloalquileno.

[0225] En algunos casos, Z es C(=O), NHC(=O), NR^aC(=O), NR^aS(=O)_x, en el que x es 1 o 2, y R^a es H, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido.

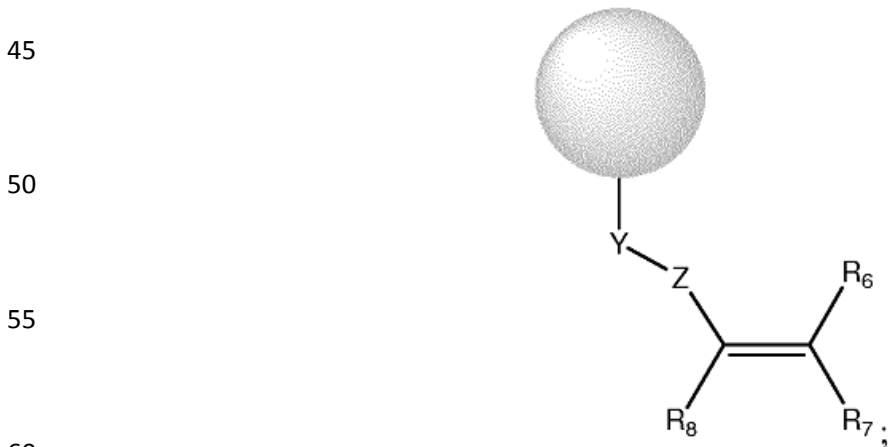
5 [0226] En algunos casos, R₇ y R₈ son H; y R₆ es H, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, alquilaminoalquilo C₁-C₈, hidroxialquilaminoalquilo C₁-C₈, alcoxialquilaminoalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₈-cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₄-(arilo), alquilo C₁-C₄-(heteroarilo), alquilo C₁-C₈-éteres, alquilo C₁-C₈-amidas, o alquilo C₁-C₄-(heterocicloalquilo C₂-C₈). En otros casos, R₆ y R₈ son H; y R₇ es H, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, alquilaminoalquilo C₁-C₈, hidroxialquilaminoalquilo C₁-C₈, alcoxialquilaminoalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C-cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₄-(arilo), alquilo C₁-C₄-(heteroarilo), alquilo C₁-C₈-éteres, alquilo C₁-C₈-amidas, o alquilo C₁-C₄-(heterocicloalquilo C₂-C₈). En aún otros casos, R₇ y R₈ tomados juntos forman un enlace; y R₆ es H, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, alquilaminoalquilo C₁-C₈, hidroxialquilaminoalquilo C₁-C₈, alcoxialquilaminoalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₈-cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₄-(arilo), alquilo C₁-C₄-(heteroarilo) , alquilo C₁-C₈-éteres, alquilo C₁-C₈-amidas, o alquilo C₁-C₄-(heterocicloalquilo C₂-C₈).

20 [0227] En algunos casos, Y es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de cicloalquileno o heterocicloalquileno.

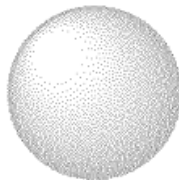
[0228] En algunos casos, Z es C(=O), NHC(=O), NR^aC(=O), NR^aS(=O)_x, en el que x es 1 o 2, y R^a es H, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido.

25 [0229] En algunos casos, R₇ y R₈ son H; y R₆ es heteroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, hidroxialquilaminoalquilo C₁-C₈, alcoxialquilaminoalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₈-cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₄-(arilo), alquilo C₁-C₄-(heteroarilo), alquilo C₁-C₈-éteres, alquilo C₁-C₈-amidas, o alquilo C₁-C₄-(heterocicloalquilo C₂-C₈). En otros casos, R₆ y R₈ son H; y R₇ es heteroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, hidroxialquilaminoalquilo C₁-C₈, alcoxialquilaminoalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₈-cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₄-(arilo), alquilo C₁-C₄-(heteroarilo), alquilo C₁-C₈-éteres, alquilo C₁-C₈-amidas, o alquilo C₁-C₄-(heterocicloalquilo C₂-C₈). En otros casos, R₇ y R₈ tomados juntos forman un enlace; y R₆ es alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, alquilaminoalquilo C₁-C₈, hidroxialquilaminoalquilo C₁-C₈, alcoxialquilaminoalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₈-cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₄-(arilo), alquilo C₁-C₄-(heteroarilo), alquilo C₁-C₈-éteres, alquilo C₁-C₈-amidas, o alquilo C₁-C₄-(heterocicloalquilo C₂-C₈).

40 [0230] En un aspecto son compuestos (incluyendo inhibidores irreversibles de ACK, incluyendo Btk y sus homólogos por cisteína) que tienen la estructura de Fórmula (VII):



en la que:



5

10

es un resto que se une al sitio activo de una quinasa, incluyendo una tirosina quinasa, que incluye además un homólogo por cisteína de quinasa Btk;

Y es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquileo, heteroalquileo, arileno, heteroarileno, heterocicloalquileo, cicloalquileo, alquilenarileno, alquilenheteroarileno, alquilencicloalquileo, y alquilenheterocicloalquileo;

Z es C(=O), OC(=O), NHC(=O), NCH₃C(=O), C(=S), S(=O)_x, OS(=O)_x, NHS(=O)_x, en el que x es 1 ó 2;

R₇ y R₈ se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₄ no sustituido, alquilo C₁-C₄ sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ no sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ no sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₆ no sustituido y heterocicloalquilo C₂-C₆ sustituido; o

20

R₇ y R₈ tomados juntos forman un enlace;

R₆ es H, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, alcoxilquilo C₁-C₄ sustituido, alquilaminoalquilo C₁-C₈, hidroxialquilaminoalquilo C₁-C₈, alcoxilalquilaminoalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₄-(arilo), alquilo C₁-C₄-(heteroarilo), alquilo C₁-C₄ (cicloalquilo C₃-C₈), o alquilo C₁-C₄ (heterocicloalquilo C₂-C₈); y

25

metabolitos farmacéuticamente activos, o solvatos farmacéuticamente aceptables, sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

30

[0231] En otro caso se proporcionan sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (VII). A modo de ejemplo solamente, son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico. Otras sales incluyen aquellas en las que el contraión es un anión, tal como adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, y valerato. Otras sales incluyen aquellas en las que el contraión es un catión, tal como cationes sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, amonio, y amonio cuaternario (sustituidos con al menos un resto orgánico).

35

40

45

[0232] En otro caso son ésteres farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (VII), incluyendo aquellos en los que el grupo éster se selecciona de un formiato, acetato, propionato, butirato, acrilato y etilsuccinato.

45

[0233] En otro caso son carbamatos farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (VII). En otro caso son compuestos N-acilo farmacéuticamente aceptables de la fórmula (VII). Los ejemplos de grupos N-acilo incluyen grupos N-acilo y N-etoxicarbonilo.

50

[0234] En algunos casos, x es 2. En aún otros casos, Z es C(=O), OC(=O), NHC(=O), S(=O)_x, OS(=O)_x, o NHS(=O)_x. En algunos otros casos, Z es C(=O), NHC(=O), o S(=O)₂.

55

[0235] En algunos casos, R₇ y R₈ se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₄ no sustituido, alquilo C₁-C₄ sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ no sustituido y heteroalquilo C₁-C₄ sustituido; o R₇ y R₈ tomados juntos forman un enlace. En aún otros casos, cada uno de R₇ y R₈ es H; o R₇ y R₈ tomados juntos forman un enlace.

55

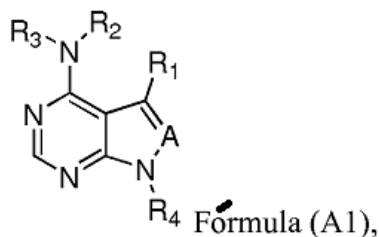
[0236] En algunos casos, R₆ es H, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, alcoxilquilo C₁-C₆, alquilaminoalquilo C₁-C₈, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₄-(arilo), alquilo C₁-C₄-(heteroarilo), alquilo C₁-C₄(cicloalquilo C₃-C₈), o alquilo C₁-C₄(heterocicloalquilo C₂-C₈). En algunos otros casos, R₆ es H, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, alcoxilquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₂-N(alquilo C₁-C₃)₂, alquilo C₁-C₄-(arilo), alquilo C₁-C₄-(heteroarilo), alquilo C₁-

60

C₄(cicloalquilo C₃-C₈), o alquilo C₁-C₄(heterocicloalquilo C₂-C₈). En aún otros casos, R₆ es H, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, -CH₂-O-(alquilo C₁-C₃), -CH₂-N(alquilo C₁-C₃)₂, alquilo C₁-C₄(fenilo), o alquilo C₁-C₄(heteroarilo de 5 ó 6 miembros). En aún otros casos, R₆ es H, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, -CH₂-O-(alquilo C₁-C₃), -CH₂-(alquilo C₁-C₆-amino), alquilo C₁-C₄ (fenilo), o alquilo C₁-C₄-(heteroarilo de 5 ó 6 miembros). En algunos casos, R₆ es H, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, -CH₂-O-(alquilo C₁-C₃), -CH₂-N(alquilo C₁-C₃)₂, alquilo C₁-C₄(fenilo), o alquilo C₁-C₄(heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N), o alquilo C₁-C₄(heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N).

[0237] En algunos casos, Y es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquileno, heteroalquileno, arileno, heteroarileno, heterocicloalquileno, cicloalquileno, alquilenarileno, alquilenheteroarileno, alquilencicloalquileno y alquilenheterocicloalquileno. En otros casos, Y es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquileno C₁-C₆, heteroalquileno C₁-C₆, cicloalquileno de 4, 5, 6 o 7 miembros, y heterocicloalquileno de 4, 5, 6 o 7 miembros. En aún otros casos, Y es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquileno C₁-C₆, heteroalquileno C₁-C₆, cicloalquileno de 5 ó 6 miembros, y heterocicloalquileno de 5 ó 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N. En algunos otros casos, Y es un cicloalquileno de 5 ó 6 miembros, o un heterocicloalquileno de 5 ó 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N. En algunos casos, Y es un anillo de cicloalquileno de 4, 5, 6, o 7 miembros; o Y es un anillo de heterocicloalquileno de 4, 5, 6, o 7 miembros.

[0238] En un aspecto son compuestos (incluyendo los inhibidores irreversibles de ACK, incluyendo Btk y sus homólogos por cisteína) que tienen la estructura de fórmula (A1):



en la que

A se selecciona independientemente entre N o CR₅;

R₁ es H, L₂-(alquilo sustituido o no sustituido), L₂-(cicloalquilo sustituido o no sustituido), L₂-(alquilenilo sustituido o no sustituido), L₂-(cicloalquilenilo sustituido o no sustituido), L₂-(heterociclo sustituido o no sustituido), L₂-(heteroarilo sustituido o no sustituido), o L₂-(arilo sustituido o no sustituido), donde L₂ es un enlace, O, S, -S(=O), -S(=O)₂, C(=O), -(alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido), o -(alquilenilo C₂-C₆ sustituido o no sustituido);

R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de H, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido;

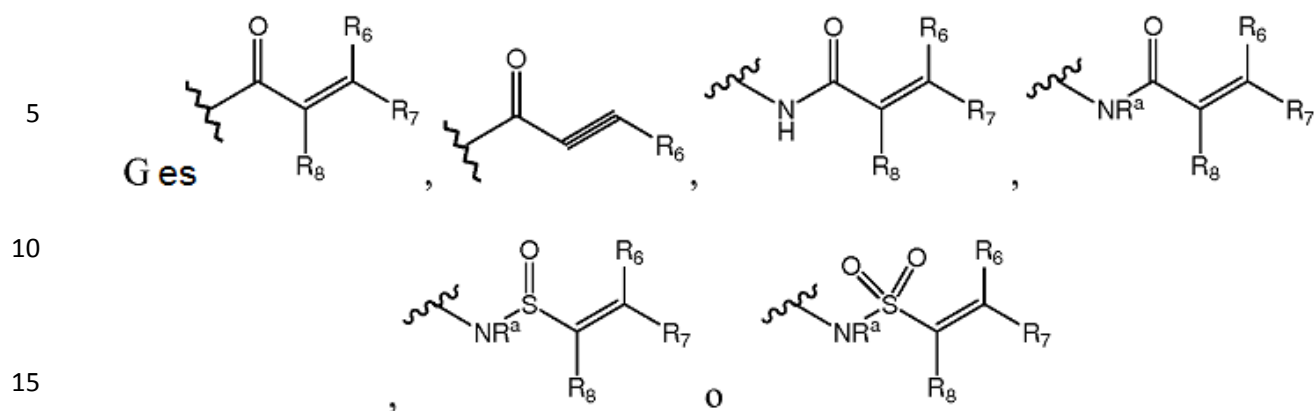
R₄ es L₃-X-L₄-G, en el que,

L₃ es opcional, y cuando está presente es un enlace, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, o alquilheterocicloalquilo;

X es opcional, y cuando está presente es un enlace, O, -C(=O), S, -S(=O), -S(=O)₂, -NH, -NR₉, -NHC(O), -C(O)NH, -NR₉C(O), -C(O)NR₉, -S(=O)₂NH, -NHS(=O)₂, -S(=O)₂NR₉, -NR₉S(=O)₂, -OC(O)NH-, -NHC(O)O-, -OC(O)NR₉, -NR₉C(O)O-, -CH=NO-, -ON=CH-, -NR₁₀C(O)NR₁₀-, heteroarilo, arilo, -NR₁₀C(=NR₁₁)NR₁₀-, -NR₁₀C(=NR₁₁)-, -C(=NR₁₁)NR₁₀-, -OC(=NR₁₁)-, o -C(=NR₁₁)O-;

L₄ es opcional, y cuando está presente es un enlace, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquilenilo sustituido o no sustituido, alquilenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido;

o L₃, X y L₄ tomados juntos forman un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo, o alquilheterocicloalquilo;



20 en el que R^a es H, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido; y, o
 R₇ y R₈ son H;
 R₆ es H, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, alquilaminoalquilo C₁-C₈,
 hidroxialquilaminoalquilo C₁-C₈, alcoxialquilaminoalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₈-
 cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no
 sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₄-(arilo), alquilo C₁-C₄-(heteroarilo), alquilo C₁-C₈-éteres, alquilo
 C₁-C₈-amidas, o alquilo C₁-C₄ (heterocicloalquilo C₂-C₈);
 R₆ y R₈ son H; o
 R₇ es H, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, alquilaminoalquilo C₁-C₈,
 hidroxialquilaminoalquilo C₁-C₈, alcoxialquilaminoalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₈-
 cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no
 sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₄-(arilo), alquilo C₁-C₄-(heteroarilo), alquilo C₁-C₈-éteres, alquilo
 C₁-C₈-amidas, o alquilo C₁-C₄ (heterocicloalquilo C₂-C₈); o
 R₇ y R₈ tomados juntos forman un enlace;
 R₆ es H, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, alquilaminoalquilo C₁-C₈,
 hidroxialquilaminoalquilo C₁-C₈, alcoxialquilaminoalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₈-
 cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no
 sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₄-(arilo), alquilo C₁-C₄-(heteroarilo), alquilo C₁-C₈-éteres, alquilo
 C₁-C₈-amidas, o alquilo C₁-C₄-(heterocicloalquilo C₂-C₈); o
 R₅ es H, halógeno, -L₆-(alquilo C₁-C₃ sustituido o no sustituido), -L₆-(alqueno C₂-C₄ sustituido o no sustituido), -L₆-
 (heteroarilo sustituido o no sustituido), o -L₆-(arilo sustituido o no sustituido), en el que L₆ es un enlace, O, S, -S(=O),
 S(=O)₂, NH, C(O), -NHC(O)O, -OC(O)NH, -NHC(O), o -C(O)NH;
 cada R₉ se selecciona independientemente de H, alquilo inferior sustituido o no sustituido, y cicloalquilo inferior sustituido
 o no sustituido;
 cada R₁₀ es independientemente H, alquilo inferior sustituido o no sustituido, y cicloalquilo inferior sustituido o no sustituido;
 o
 dos grupos R₁₀ pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 5, 6, 7, u 8 miembros; o
 R₉ y R₁₀ pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 5, 6, 7, u 8 miembros; o
 cada R₁₁ se selecciona independientemente entre H, -S(=O)₂R₈, -S(=O)₂NH₂, -C(O)R₈, -CN, -NO₂, heteroarilo o
 heteroalquilo; y metabolitos farmacéuticamente activos,
 solvatos farmacéuticamente aceptables, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

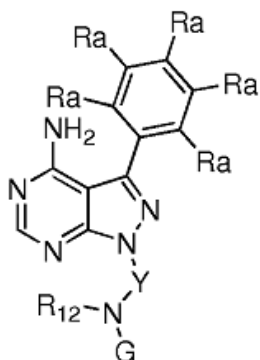
50 [0239] En otro caso se proporcionan sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (A1). A modo de
 ejemplo solamente, son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido
 bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido
 oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico. Otras sales incluyen aquellas en las
 que el contraión es un anión, tal como adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato,
 borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato,
 formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidrox-
 etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-
 naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato,
 picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, y valerato.
 Otras sales incluyen aquellas en las que el contraión es un catión, tal como cationes sodio, litio, potasio, calcio, magnesio,

amónio, y amónio cuaternario (sustituido con al menos un resto orgánico).

[0240] En otro caso son ésteres farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (A1), incluyendo aquellos en los que el grupo éster se selecciona de un formiato, acetato, propionato, butirato, acrilato y etilsuccinato.

[0241] En otro caso son carbamatos farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (A1). En otro caso son compuestos N-acilo farmacéuticamente aceptables de la fórmula (A1). Los ejemplos de grupos N-acilo incluyen grupos N-acetilo y N-etoxicarbonilo.

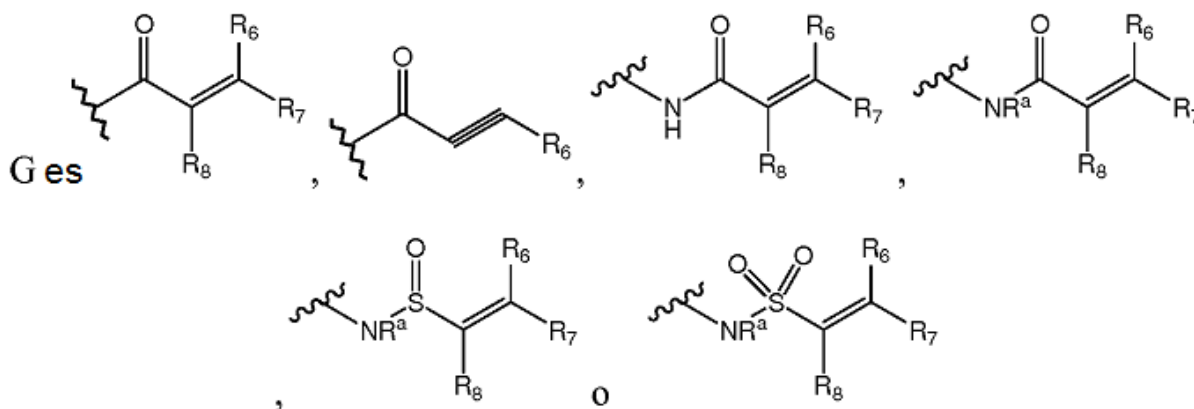
[0242] En un caso adicional o alternativo, el compuesto de fórmula (A1) tiene la siguiente estructura de fórmula (B1):



Fórmula (B1),

en la que:

Y es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquileo, heteroalquileo, arileno, heteroarileno, alquilenarileno, alquilenheteroarileno, y alquilenheterocicloalquileo; cada Ra es independientemente H, halógeno, -CF₃, -CN, -NO₂, OH, NH₂, -La-(alquilo sustituido o no sustituido), -La-(alqueno sustituido o no sustituido), -La-(heteroarilo sustituido o no sustituido), o -La-(arilo sustituido o no sustituido), en el que La es un enlace, O, S, -S(=O), -S(=O)₂, NH, C(O), CH₂, -NHC(O)O, -NHC(O), o -C(O)NH;



en los que R^a es H, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido; y, o R₇ y R₈ son H;

R₆ es H, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, alquilaminoalquilo C₁-C₈, hidroxialquilaminoalquilo C₁-C₈, alcoxilquilaminoalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₄-(arilo), alquilo C₁-C₄-(heteroarilo), alquilo C₁-C₈-éteres, alquilo C₁-C₈-amidas, o alquilo C₁-C₄-(heterocicloalquilo C₂-C₈); o

R₆ y R₈ son H;

R₇ es H, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, alquilaminoalquilo C₁-C₈,

hidroxialquilaminoalquilo C₁-C₈, alcoxialquilaminoalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₈-cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₄-(arilo), alquilo C₁-C₄-(heteroarilo), alquilo C₁-C₈-éteres, alquilo C₁-C₈-amidas, o alquilo C₁-C₄-(heterocicloalquilo C₂-C₈); o

5 R₇ y R₈ tomados juntos forman un enlace;

R₆ es H, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, alquilaminoalquilo C₁-C₈, hidroxialquilaminoalquilo C₁-C₈, alcoxialquilaminoalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₈-cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₄-(arilo), alquilo C₁-C₄-(heteroarilo), alquilo C₁-C₈-éteres, alquilo C₁-C₈-amidas, o alquilo C₁-C₄-(heterocicloalquilo C₂-C₈);

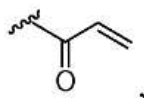
10 R₁₂ es H o alquilo inferior; o

Y y R₁₂ tomados juntos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, o 6 miembros; y metabolitos activos farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

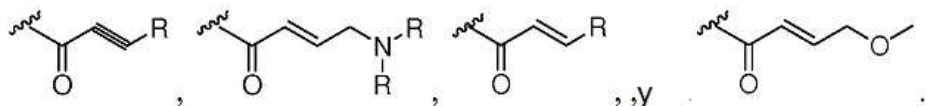
15

[0243] En casos adicionales o alternativos, G se selecciona de

20



25

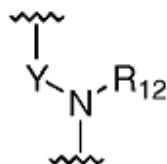


30

en los que R es H, alquilo, alquilhidroxi, heterocicloalquilo, heteroarilo, alquilalcoxi, alquilalcoxialquilo.

[0244] En casos adicionales o alternativos,

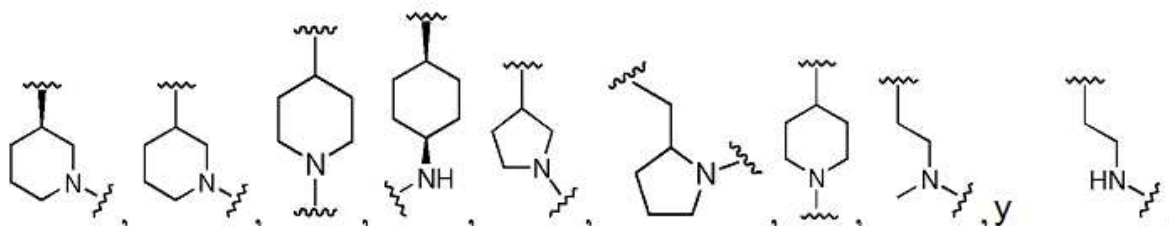
35



40

se selecciona de

45



50

[0245] En casos adicionales o alternativos, el compuesto de fórmula (B1) tiene la siguiente estructura de fórmula (C₁):

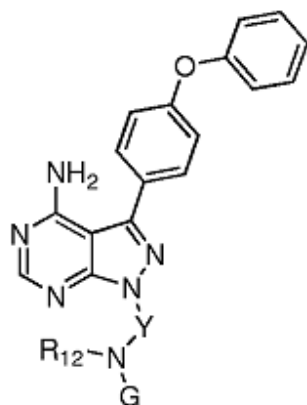
55

60

5

10

15



Formula (C1),

20 Y es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, alquilarilo, alquilheteroarilo y alquilheterocicloalquilo;

R₁₂ es H o alquilo inferior; o

Y y R₁₂ tomados juntos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, o 6 miembros;

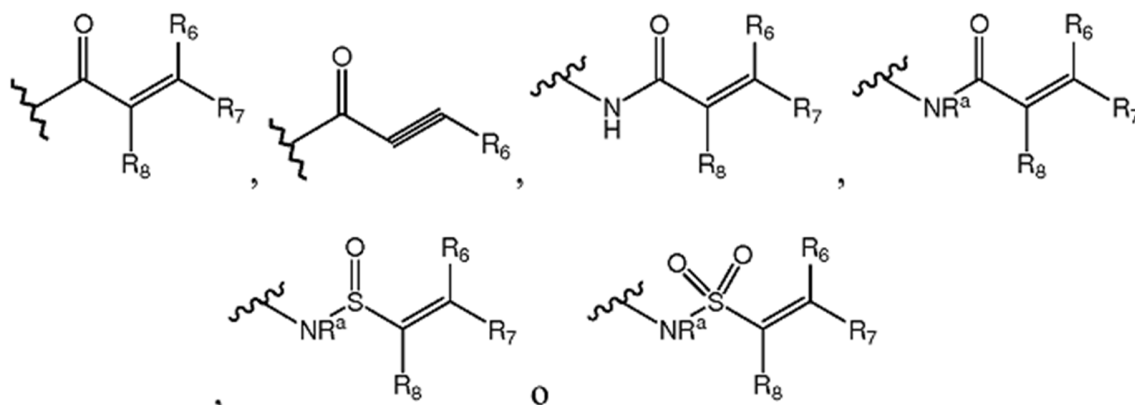
G es

25

30

35

40



45 en los que R^a es H, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido; y, o R₇ y R₈ son H;

R₆ es H, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, alquilaminoalquilo C₁-C₈, hidroxialquilaminoalquilo C₁-C₈, alcoxialquilaminoalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₈-cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₄-(arilo), alquilo C₁-C₄-(heteroarilo), alquilo C₁-C₈-éteres, alquilo C₁-C₈-amidas, o alquilo C₁-C₄ (heterocicloalquilo C₂-C₈);

R₆ y R₈ son H; o

R₇ es H, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, alquilaminoalquilo C₁-C₈, hidroxialquilaminoalquilo C₁-C₈, alcoxialquilaminoalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₈-cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₄-(arilo), alquilo C₁-C₄-(heteroarilo), alquilo C₁-C₈-éteres, alquilo C₁-C₈-amidas, o alquilo C₁-C₄ (heterocicloalquilo C₂-C₈); o

R₇ y R₈ tomados juntos forman un enlace;

R₆ es H, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, alquilaminoalquilo C₁-C₈, hidroxialquilaminoalquilo C₁-C₈, alcoxialquilaminoalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₈-cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no

60

sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₄-(arilo), alquilo C₁-C₄-(heteroarilo), alquilo C₁-C₈-éteres, alquilo C₁-C₈-amidas, o alquilo C₁-C₄-(heterocicloalquilo C₂-C₈); y metabolitos activos farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5

[0246] En un caso adicional o alternativo, el grupo "G" de cualquiera de la fórmula (A1), fórmula (B1), o fórmula (C₁) es cualquier grupo que se utiliza para adaptar las propiedades físicas y biológicas de la molécula. Dichos ajustes/modificaciones se consiguen usando grupos que modulan la reactividad química del aceptor de Michael, acidez, basicidad, lipofilia, solubilidad y otras propiedades físicas de la molécula. Las propiedades físicas y biológicas moduladas por dichas modificaciones a G incluyen, a modo de ejemplo solamente, la mejora de la reactividad química del grupo aceptor de Michael, solubilidad, absorción in vivo, y metabolismo in vivo. Además, el metabolismo in vivo incluye, a modo de ejemplo solamente, el control de las propiedades de PK in vivo, actividades no sobre la diana, toxicidades potenciales asociadas con interacciones con cypP450, interacciones fármaco-fármaco, y similares. Además, las modificaciones a G permiten la adaptación de la eficacia in vivo del compuesto a través de la modulación de, a modo de ejemplo, la unión de proteínas específicas y no específicas a lípidos y proteínas del plasma y la distribución de tejido in vivo.

10

15

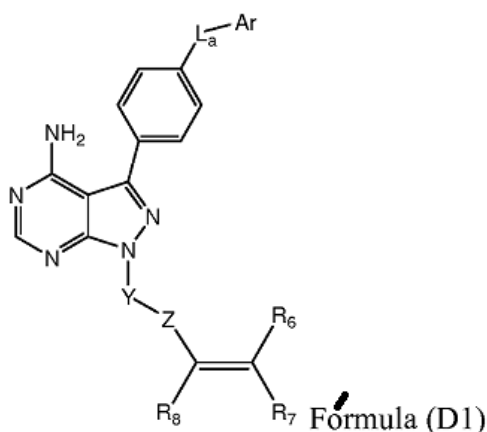
[0247] En un aspecto son compuestos (incluyendo los inhibidores irreversibles de ACK, incluyendo Btk y sus homólogos por cisteína) que tienen la estructura de fórmula (D1):

20

25

30

35



en la que

L_a es un CH₂, O, NH o S;

40

Ar es un carbociclo aromático opcionalmente sustituido o un heterociclo aromático;

Y es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquileno, heteroalquileno, arileno, heteroarileno, alquilenarileno, alquilenheteroarileno, y alquilenheterocicloalquileno, o una combinación de los mismos;

Z es C(=O), NHC(=O), NR^aC(=O), NR^aS(=O)_x, en el que x es 1 o 2, y R^a es H, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido; y, o

45

R₇ y R₈ son H;

R₆ es H, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, alquilaminoalquilo C₁-C₈, hidroxialquilaminoalquilo C₁-C₈, alcoxialquilaminoalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₈-cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₄-(arilo), alquilo C₁-C₄-(heteroarilo), alquilo C₁-C₈-éteres, alquilo C₁-C₈-amidas, o alquilo C₁-C₄-(heterocicloalquilo C₂-C₈); o

50

R₆ y R₈ son H;

R₇ es H, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, alquilaminoalquilo C₁-C₈, hidroxialquilaminoalquilo C₁-C₈, alcoxialquilaminoalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₈-cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₄-(arilo), alquilo C₁-C₄-(heteroarilo), alquilo C₁-C₈-éteres, alquilo C₁-C₈-amidas, o alquilo C₁-C₄ (heterocicloalquilo C₂-C₈); o

55

R₇ y R₈ tomados juntos forman un enlace;

R₆ es H, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, alquilaminoalquilo C₁-C₈, hidroxialquilaminoalquilo C₁-C₈, alcoxialquilaminoalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₈-cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₄-(arilo), alquilo C₁-C₄-(heteroarilo), alquilo C₁-C₈-éteres, alquilo

60

C₁-C₈-amidas, o alquilo C₁-C₄(heterocicloalquilo C₂-C₈); o combinaciones de los mismos; y metabolitos farmacéuticamente activos, o solvatos farmacéuticamente aceptables, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 **[0248]** En otro caso se proporcionan sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (D1). A modo de ejemplo solamente, son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico. Otras sales incluyen aquellas en las que el contraión es un anión, tal como adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, y valerato. Otras sales incluyen aquellas en las que el contraión es un catión, tal como cationes sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, amonio, y amonio cuaternario (sustituido con al menos un resto orgánicos).

[0249] En otro caso son ésteres farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (D1), incluyendo aquellos en los que el grupo éster se selecciona de un formiato, acetato, propionato, butirato, acrilato y etilsuccinato.

20 **[0250]** En otro caso son carbamatos farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (D1). En otro caso son compuestos N-acilo farmacéuticamente aceptables de fórmula (D1). Los ejemplos de grupos N-acilo incluyen grupos N-acetilo y N-etoxicarbonilo.

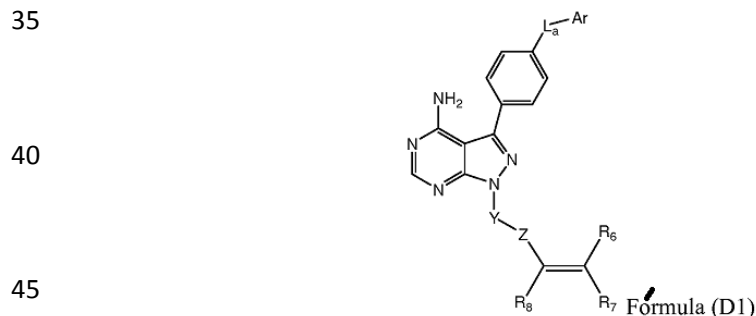
25 **[0251]** En un caso adicional o alternativo, L_a es O.

[0252] En un caso adicional o alternativo, Ar es fenilo.

[0253] En un caso adicional o alternativo, Z es C(=O), NHC(=O), o NCH₃C(=O).

30 **[0254]** En un caso adicional o alternativo, cada uno de R₁, R₂, y R₃ es H.

[0255] En un aspecto son compuestos (incluyendo los inhibidores irreversibles de ACK, incluyendo Btk y sus homólogos por cisteína) que tiene la estructura de fórmula (D1):



en la que.

L_a es CH₂, O, NH o S;

50 Ar es un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido;

Y es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquileno, heteroalquileno, arileno, heteroarileno, alquilenarileno, alquilenheteroarileno, alquilencicloalquileno y alquilenheterocicloalquileno;

Z es C(=O), NHC(=O), NR^aC(=O), NR^aS(=O), en el que x es 1 o 2, y R^a es alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido; y, o

55 R₇ y R₈ son H;

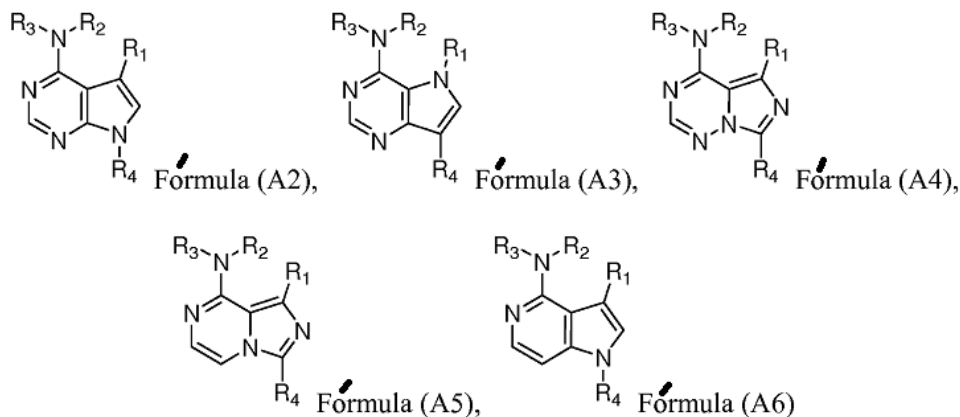
R₆ es H, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, alquilaminoalquilo C₁-C₈, hidroxialquilaminoalquilo C₁-C₈, alcoxilalquilaminoalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₈-cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₄-(arilo), alquilo C₁-C₄-(heteroarilo), alquilo C₁-C₈-éteres, alquilo C₁-C₈-amidas, o alquilo C₁-C₄ (heterocicloalquilo C₂-C₈); o

60 R₆ y R₈ son H;

- R₇ es H, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, alquilaminoalquilo C₁-C₈, hidroxialquilaminoalquilo C₁-C₈, alcoxialquilaminoalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₈-cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₄-(arilo), alquilo C₁-C₄-(heteroarilo), alquilo C₁-C₈-éteres, alquilo C₁-C₈-amidas, o alquilo C₁-C₄ (heterocicloalquilo C₂-C₈); o
 5 R₇ y R₈ tomados juntos forman un enlace;
 R₆ es H, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, alquilaminoalquilo C₁-C₈, hidroxialquilaminoalquilo C₁-C₈, alcoxialquilaminoalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₈-cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no
 10 sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₄-(arilo), alquilo C₁-C₄-(heteroarilo),
- [0256]** alquilo C₁-C₈-éteres, alquilo C₁-C₈-amidas, o alquilo C₁-C₄ (heterocicloalquilo C₂-C₈); y metabolitos farmacéuticamente activos, o solvatos farmacéuticamente aceptables, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- [0257]** En otro caso se proporcionan sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (D1). A modo de ejemplo solamente, son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico. Otras sales incluyen aquellas en las que el contraión es un anión, tal como adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, y valerato.
 15 20 25 Otras sales incluyen aquellas en las que el contraión es un catión, tal como cationes sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, amonio, y amonio cuaternario (sustituido con al menos un resto orgánicos).
- [0258]** En otro caso son ésteres farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (D1), incluyendo aquellos en los que el grupo éster se selecciona de un formiato, acetato, propionato, butirato, acrilato y etilsuccinato.
 30
- [0259]** En otro caso son carbamatos farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (D1). En otro caso son compuestos N-acilo farmacéuticamente aceptables de fórmula (D1). Los ejemplos de grupos N-acilo incluyen grupos N-acetilo y N-etoxicarbonilo.
- [0260]** Para cualquier y todos los casos, los sustituyentes pueden seleccionarse de un subconjunto de las alternativas enumeradas. Por ejemplo, en algunos casos, L_a es CH₂, O, o NH. En otros casos, L_a es O o NH. En aún otros casos, L_a es O.
 35
- [0261]** En algunos casos, Ar es un arilo sustituido o no sustituido. En aún otros casos, Ar es un arilo de 6 miembros. En algunos otros casos, Ar es fenilo.
 40
- [0262]** En algunos casos, x es 2. En otros casos, Z es C(=O), OC(=O), NHC(=O), S(=O)_x, OS(=O)_x, o NHS(=O)_x. En algunos otros casos, Z es C(=O), NHC(=O), o S(=O)₂.
- [0263]** En algunos casos, R₇ y R₈ se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₄ no sustituido, alquilo C₁-C₄ sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ no sustituido, y heteroalquilo C₁-C₄ sustituido; o R₇ y R₈ tomados juntos forman un enlace. En aún otros casos, cada uno de R₇ y R₈ es H; o R₇ y R₈ tomados juntos forman un enlace.
 45
- [0264]** En algunos casos, R₆ es H, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, alcoxialquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₂-N(alquilo C₁-C₃)₂, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₄-(arilo), alquilo C₁-C₄-(heteroarilo), alquilo C₁-C₄-(cicloalquilo C₃-C₆), o alquilo C₁-C₄ (heterocicloalquilo C₂-C₈). En algunos otros casos, R₆ es H, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, alcoxialquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₂-N(alquilo C₁-C₃)₂, alquilo C₁-C₄-(arilo), alquilo C₁-C₄-(heteroarilo), alquilo C₁-C₄-(cicloalquilo C₃-C₆) o alquilo C₁-C₄-(heterocicloalquilo C₂-C₈). En aún otros casos, R₆ es H, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, -CH₂-O-(alquilo C₁-C₃), -CH₂-N(alquilo C₁-C₃)₂, alquilo C₁-C₄-(fenilo), o alquilo C₁-C₄-(heteroarilo de 5 ó 6 miembros). En algunos casos, R₆ es H, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, -CH₂-O-(alquilo C₁-C₃), -CH₂-N(alquilo C₁-C₃)₂, alquilo C₁-C₄-(fenilo), o alquilo C₁-C₄-(heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N), o alquilo C₁-C₄-(heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N).
 50 55
- [0265]** En algunos casos, Y es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquileno, heteroalquileno, cicloalquileno, y heterocicloalquileno. En otros casos, Y es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquileno
 60

C₁-C₆, heteroalquileo C₁-C₆, cicloalquileo de 4, 5, 6 o 7 miembros y heterocicloalquileo de 4, 5, 6 o 7 miembros. En aún otros casos, Y es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquileo C₁-C₆, heteroalquileo C₁-C₆ o cicloalquileo de 5 ó 6 miembros, y heterocicloalquileo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N. En algunos otros casos, Y es un anillo de cicloalquileo de 5 o 6 miembros, o un anillo de heterocicloalquileo de 5 o 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de N.

[0266] En un aspecto son compuestos (incluyendo los inhibidores irreversibles de ACK, incluyendo Btk y sus homólogos por cisteína) que tienen la estructura de Fórmulas (A2-A6):



en las que

A se selecciona independientemente de N o CR₅;

R₁ es H, L₂-(alquilo sustituido o no sustituido), L₂-(cicloalquilo sustituido o no sustituido), L₂-(alqueno sustituido o no sustituido), L₂-(cicloalqueno sustituido o no sustituido), L₂-(heterociclo sustituido o no sustituido), L₂-(heteroarilo sustituido o no sustituido), o L₂-(arilo sustituido o no sustituido), donde L₂ es un enlace, O, S, -S(=O), -S(=O)₂, C(=O), -(alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido), o -(alqueno C₂-C₆ sustituido o no sustituido);

R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de H, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido;

R₄ es L₃-X-L₄-G, en el que,

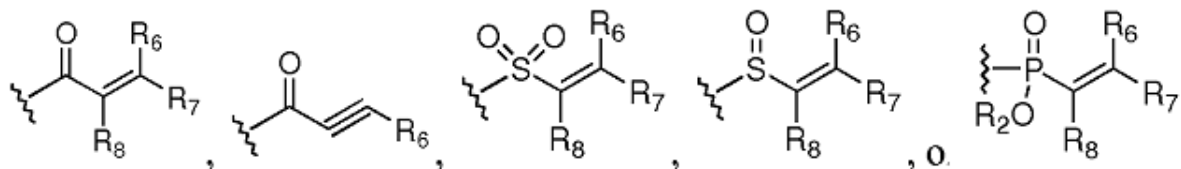
L₃ es opcional, y cuando está presente es un enlace, alquilo opcionalmente sustituido o no sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o no sustituido, alqueno opcionalmente sustituido o no sustituido, alquino opcionalmente sustituido o no sustituido;

X es opcional, y cuando está presente es un enlace, O, -C(=O), S, -S(=O), -S(=O)₂, -NH, -NR₉, -NHC(O), -C(O)NH, -NR₉C(O), -C(O)NR₉, -S(=O)₂NH, -NHS(=O)₂, -S(=O)₂NR₉, -NR₉S(=O)₂, -OC(O)NH-, -NHC(O)O-, -OC(O)NR₉-, -NR₉C(O)O-, -CH=NO-, -ON=CH-, -NR₁₀C(O)NR₁₀-, heteroarilo, arilo, -NR₁₀C(=NR₁₁)NR₁₀-, -NR₁₀C(=NR₁₁)-, -C(=NR₁₁)NR₁₀-, -OC(=NR₁₁)-, o -C(=NR₁₁)O-;

L₄ es opcional, y cuando está presente es un enlace, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido;

o L₃, X y L₄ tomados juntos forman un anillo que contiene nitrógeno heterocíclico;

G es



en los que,

R₆, R₇ y R₈ se seleccionan independientemente de H, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido, heteroalquilo inferior o heteroalquilo inferior sustituido, cicloalquilo inferior sustituido o no sustituido, y heterocicloalquilo inferior sustituido o no sustituido;

R₅ es H, halógeno, -L₆-(alquilo C₁-C₃ sustituido o no sustituido), -L₆-(alqueno C₂-C₄ sustituido o no sustituido), -L₆-(heteroarilo sustituido o no sustituido), o -L₆-(arilo sustituido o no sustituido), donde L₆ es un enlace, O, S, -S(=O), S(=O)₂,

NH, C(O), -NHC(O)O, -OC(O)NH, -NHC(O), o -C(O)NH;

cada R₉ se selecciona independientemente de H, alquilo inferior sustituido o no sustituido, y cicloalquilo inferior sustituido o no sustituido;

cada R₁₀ es independientemente H, alquilo inferior sustituido o no sustituido, o cicloalquilo inferior sustituido o no sustituido;

o dos grupos R₁₀ pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 5, 6, 7, u 8 miembros; o

R₉ y R₁₀ pueden formar juntos un anillo heterocíclico de 5, 6, 7, u 8 miembros; o

cada R₁₁ se selecciona independientemente entre H, -S(=O)₂R₈, -S(=O)₂NH₂, -C(O)R₈, -CN, -NO₂, heteroarilo o heteroalquilo; y

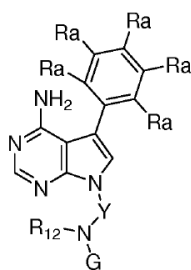
metabolitos farmacéuticamente activos, o solvatos farmacéuticamente aceptables, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0267] En otro caso se proporcionan sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (A2-A6). A modo de ejemplo solamente, son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico. Otras sales incluyen aquellas en las que el contraión es un anión, tal como adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, y valerato. Otras sales incluyen aquellas en las que el contraión es un catión, tal como cationes sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, amonio, y amonio cuaternario (sustituido con al menos un resto orgánicos).

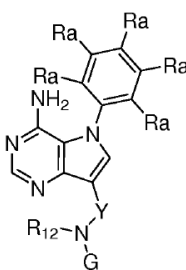
[0268] En otro caso son ésteres farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (A2-A6), incluyendo aquellos en los que el grupo éster se selecciona de un formiato, acetato, propionato, butirato, acrilato y etilsuccinato.

[0269] En otro caso son carbamatos farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula (A2-A6). En otro caso son compuestos N-acilo farmacéuticamente aceptables de la fórmula (A2-A6). Los ejemplos de grupos N-acilo incluyen grupos N-acetilo y N-etoxicarbonilo.

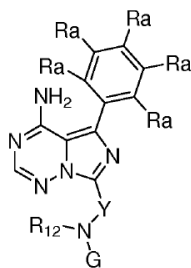
[0270] En un caso adicional o alternativo, el compuesto de Fórmula (A2-A6) tiene la siguiente estructura de fórmula (B2-B6):



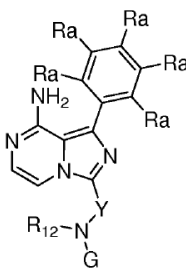
Fórmula (B2),



Fórmula (B3),



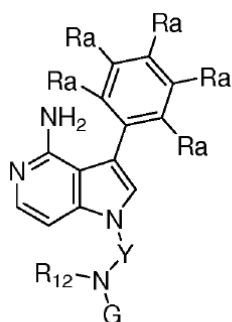
Fórmula (B4),



Fórmula (B5),

5

10



Fórmula (B6)

15

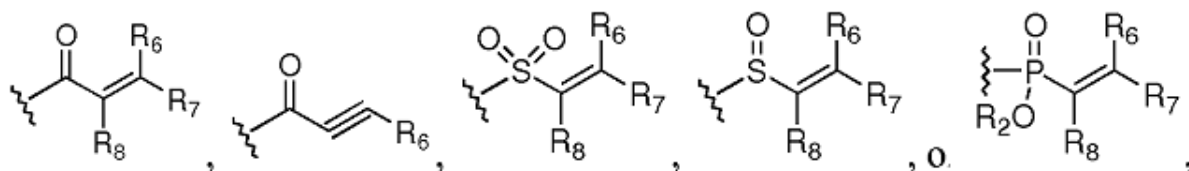
en las que:

Y es alquileo o alquileo sustituido, o un anillo cicloalquileo de 4, 5, o 6 miembros;

20 cada Ra es independientemente H, halógeno, -CF₃, -CN, -NO₂, OH, NH₂, -La-(alquilo sustituido o no sustituido), -La-(alquenilo sustituido o no sustituido), -La-(heteroarilo sustituido o no sustituido) o -La-(arilo sustituido o no sustituido), donde L es un enlace, O, S, -S(=O), -S(=O)₂, NH, C(O), CH₂, -NHC(O)O, -NHC(O), o -C(O)NH;

G es

25



30

en los que,

R₆, R₇ y R₈ se seleccionan independientemente de H, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido, heteroalquilo inferior o heteroalquilo inferior sustituido, cicloalquilo inferior sustituido o no sustituido, y heterocicloalquilo inferior sustituido o no sustituido;

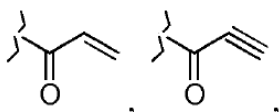
35 R₁₂ es H o alquilo inferior; o

Y y R₁₂ tomados juntos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, o 6 miembros; y

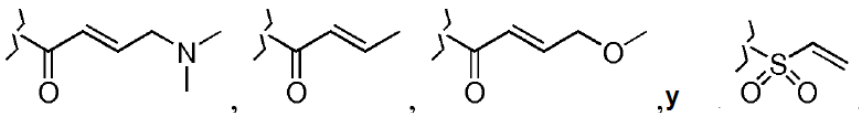
metabolitos activos farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

40 [0271] En casos adicionales o alternativos, G se selecciona de

45



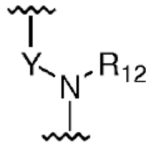
50



55 [0272] En casos adicionales o alternativos,

60

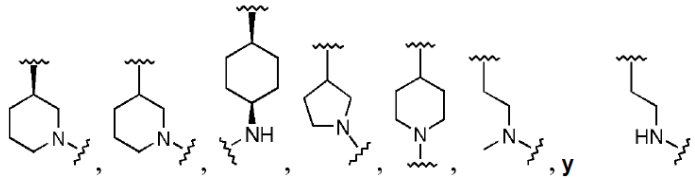
5



10

se selecciona de

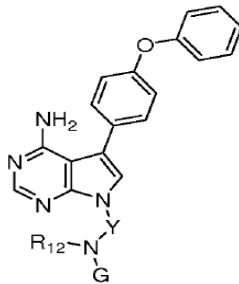
15



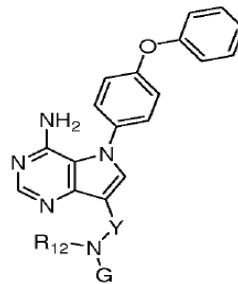
20

[0273] En casos adicionales o alternativos, el compuesto de Fórmula (B2-B6) tiene la siguiente estructura de fórmula (C2-C6):

25



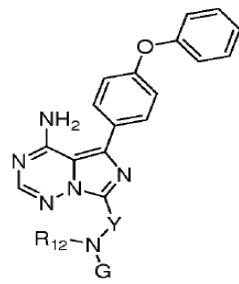
Fórmula (C2),



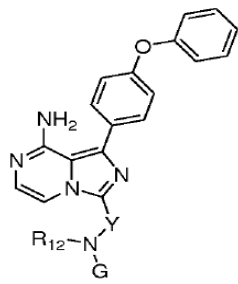
Fórmula (C3),

30

35



Fórmula (C4),



Fórmula (C5),

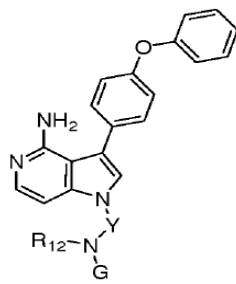
40

45

50

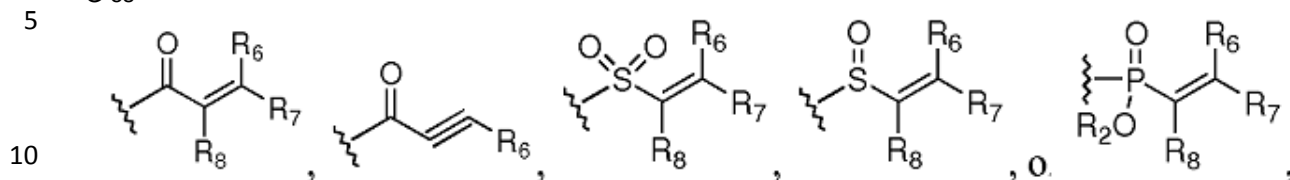
55

60



Fórmula (C6)

Y es alqueno o alqueno sustituido, o un anillo cicloalqueno de 4, 5, o 6 miembros; R₁₂ es H o alquilo inferior; o Y y R₁₂ tomados juntos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, o 6 miembros; G es



en los que,

15 R₆, R₇ y R₈ se seleccionan independientemente de H, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido, heteroalquilo inferior o heteroalquilo inferior sustituido, cicloalquilo inferior sustituido o no sustituido, y heterocicloalquilo inferior sustituido o no sustituido; y metabolitos activos farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 **[0274]** En un caso adicional o alternativo, En un caso adicional o alternativo, el grupo "G" de cualquiera de las fórmulas (A2-A6), fórmulas (B2-B6), o fórmulas (C2-C6) es cualquier grupo que se utiliza para adaptar las propiedades físicas y biológicas de la molécula. Dichos ajustes/modificaciones se consiguen usando grupos que modulan la reactividad química del aceptor de Michael, acidez, basicidad, lipofilia, solubilidad y otras propiedades físicas de la molécula. Las propiedades físicas y biológicas moduladas por dichas modificaciones a G incluyen, a modo de ejemplo solamente, la mejora de la reactividad química del grupo aceptor de Michael, solubilidad, absorción in vivo, y metabolismo in vivo. Además, el metabolismo in vivo incluye, a modo de ejemplo solamente, el control de las propiedades de PK in vivo, actividades no sobre la diana, toxicidades potenciales asociadas con interacciones con cypP450, interacciones fármaco-fármaco, y similares. Además, las modificaciones a G permiten la adaptación de la eficacia in vivo del compuesto a través de la modulación de, a modo de ejemplo, la unión de proteínas específicas y no específicas a lípidos y proteínas del plasma y la distribución de tejido in vivo.

35 **[0275]** En un aspecto son compuestos (incluyendo los inhibidores irreversibles de ACK, incluyendo Btk y sus homólogos por cisteína) que tienen la estructura de Fórmulas (D2-D6):

40

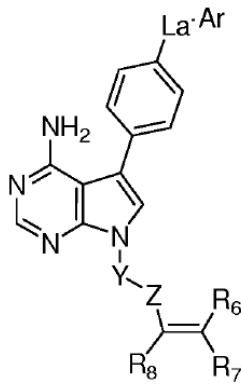
45

50

55

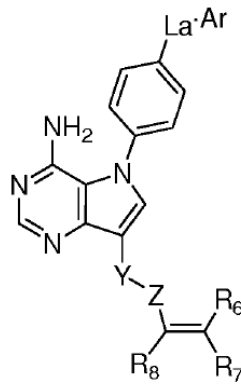
60

5



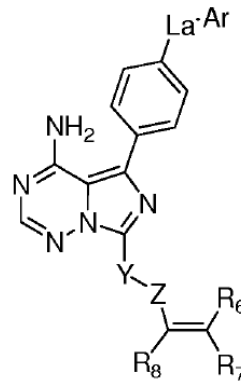
Fórmula (D2)

10



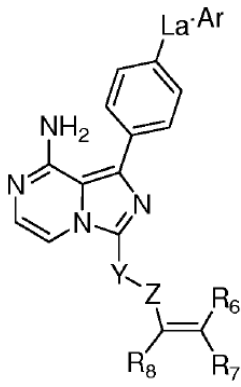
Fórmula (D3)

20



Fórmula (D4)

25

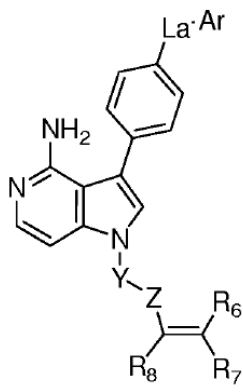


Fórmula (D5)

30

35

40



Fórmula (D6)

45

50

55

en los que

L_a es CH_2 , O, NH o S;

Ar es un carbociclo aromático opcionalmente sustituido o un heterociclo aromático;

Y es un alquileo opcionalmente sustituido, heteroalquileo, carbocicloalquileo, heterocicloalquileo, o combinación de los mismos;

Z es C(O), OC(O), NHC(O), C(S), S(O)_x, OS(O)_x, NHS(O)_x, en el que x es 1 ó 2; y

60

R₆, R₇ y R₈ se seleccionan independientemente de H, alquilo, heteroalquilo, carbociclo, heterociclo, o combinaciones de los mismos; y metabolitos farmacéuticamente activos, o solvatos farmacéuticamente aceptables, sales farmacéuticamente

aceptables de los mismos.

[0276] En otro caso se proporcionan sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (D2-D6). A modo de ejemplo solamente, son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico. Otras sales incluyen aquellas en las que el contraión es un anión, tal como adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, y valerato. Otras sales incluyen aquellas en las que el contraión es un catión, tal como cationes sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, amonio, y amonio cuaternario (sustituido con al menos un resto orgánicos).

[0277] En otro caso son ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (D2-D6), incluyendo aquellos en los que el grupo éster se selecciona de un formiato, acetato, propionato, butirato, acrilato y etilsuccinato.

[0278] En otro caso son carbamatos farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (D2-D6). En otro caso son compuestos N-acilo farmacéuticamente aceptables de la fórmula (D2-D6). Los ejemplos de grupos N-acilo incluyen grupos N-acetilo y N-etoxicarbonilo.

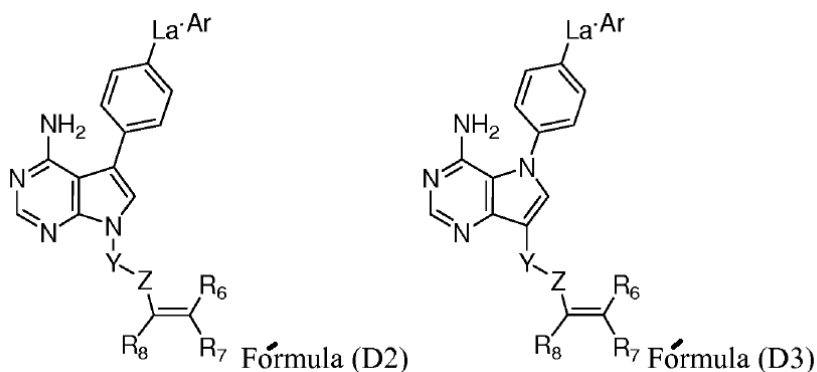
[0279] En un caso adicional o alternativo, L_a es O.

[0280] En un caso adicional o alternativo, Ar es fenilo.

[0281] En un caso adicional o alternativo, Z es C(O).

[0282] En un caso adicional o alternativo, cada uno de R_1 , R_2 , y R_3 es H.

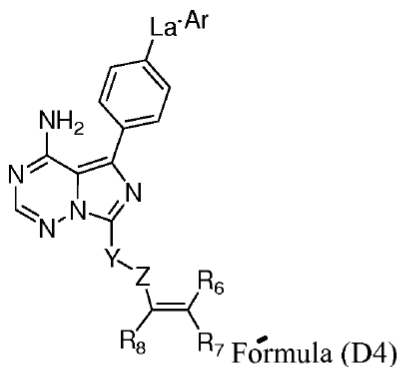
[0283] En un aspecto son compuestos (incluyendo los inhibidores irreversibles de ACK, incluyendo Btk y sus homólogos por cisteína) que tienen la estructura de Fórmula (D2-D6):



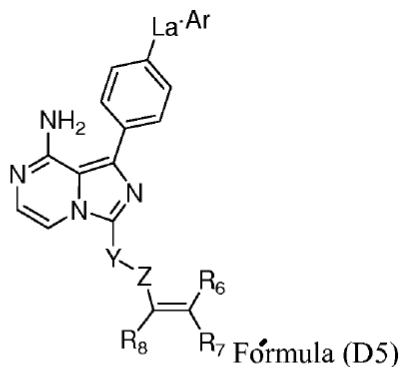
5

10

15



Fórmula (D4)

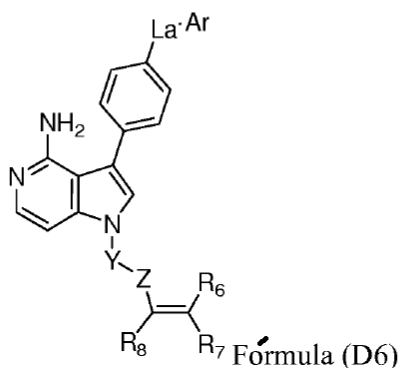


Fórmula (D5)

20

25

30



Fórmula (D6)

en los que:

35

L_a es CH₂, O, NH o S;

Ar es un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido;

Y es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquileno, heteroalquileno, cicloalquileno, heterocicloalquileno, arileno y heteroarileno;

Z es C(=O), OC(=O), NHC(=O), C(=S), S(=O)_x, OS(=O)_x, NHS(=O)_x, en el que x es 1 o 2;

40

R₇ y R₈ se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₄ no sustituido, alquilo C₁-C₄ sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ no sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ no sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₆ no sustituido y heterocicloalquilo C₂-C₆ sustituido; o

R₇ y R₈ tomados juntos forman un enlace;

45

R₆ es H, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, alcoxilquilo C₁-C₆, alquilaminoalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₄-(arilo), alquilo C₁-C₄-(heteroarilo), alquilo C₁-C₄-(cicloalquilo C₃-C₈), o alquilo C₁-C₄-(heterocicloalquilo C₂-C₈); y

metabolitos farmacéuticamente activos, o solvatos farmacéuticamente aceptables, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

50

[0284] En otro caso se proporcionan sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (D2-D6). A modo de ejemplo solamente, son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico. Otras sales incluyen aquellas en las que el contraión es un anión, tal como adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benzenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, y valerato. Otras sales incluyen aquellas en las que el contraión es un catión, tal como cationes sodio, litio, potasio, calcio, magnesio,

60

amonio, y amonio cuaternario (sustituido con al menos un resto orgánicos).

[0285] En otro caso son ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (D2-D6), incluyendo aquellos en los que el grupo éster se selecciona de un formiato, acetato, propionato, butirato, acrilato y etilsuccinato.

[0286] En otro caso son carbamatos farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (D2-D6). En otro caso son compuestos N-acilo farmacéuticamente aceptables de la fórmula (D2-D6).

[0287] Para cualquier y todos los casos, los sustituyentes pueden seleccionarse de un subconjunto de las alternativas enumeradas. Por ejemplo, en algunos casos, L_a es CH_2 , O, o NH. En otros casos, L_a es O o NH. En aún otros casos, L_a es O.

[0288] En algunos casos, Ar es un arilo sustituido o no sustituido. En aún otros casos, Ar es un arilo de 6 miembros. En algunos otros casos, Ar es fenilo.

[0289] En algunos casos, x es 2. En otros casos, Z es $\text{C}(=\text{O})$, $\text{OC}(=\text{O})$, $\text{NHC}(=\text{O})$, $\text{S}(=\text{O})_x$, $\text{OS}(=\text{O})_x$, o $\text{NHS}(=\text{O})_x$. En algunos otros casos, Z es $\text{C}(=\text{O})$, $\text{NHC}(=\text{O})$, o $\text{S}(=\text{O})_2$.

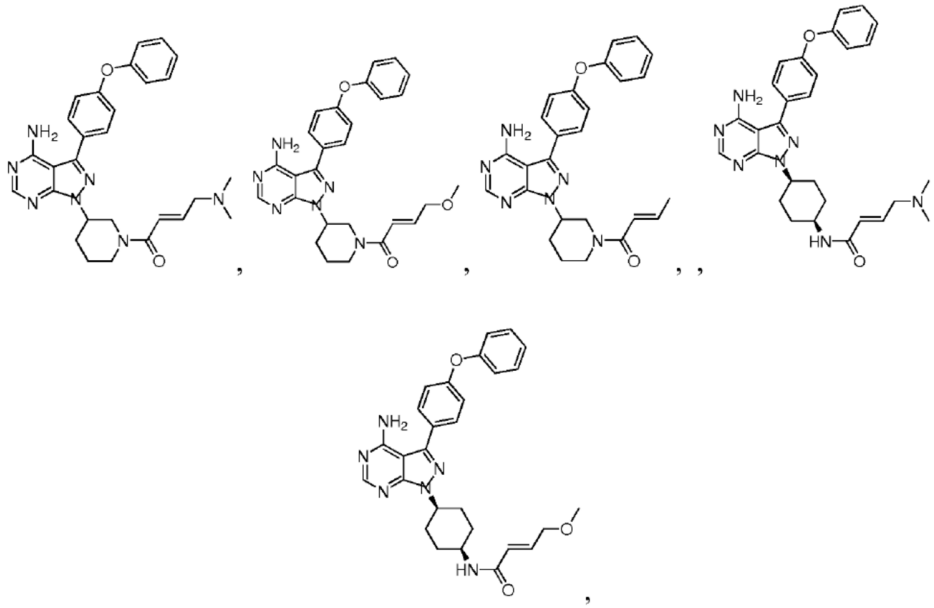
[0290] En algunos casos, R_7 y R_8 se seleccionan independientemente de H, alquilo C 1-C 4 no sustituido, alquilo C₁-C₄ sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ no sustituido, y heteroalquilo C₁-C₄ sustituido; o R_7 y R_8 tomados juntos forman un enlace. En aún otros casos, cada uno de R_7 y R_8 es H; o R_7 y R_8 tomados juntos forman un enlace.

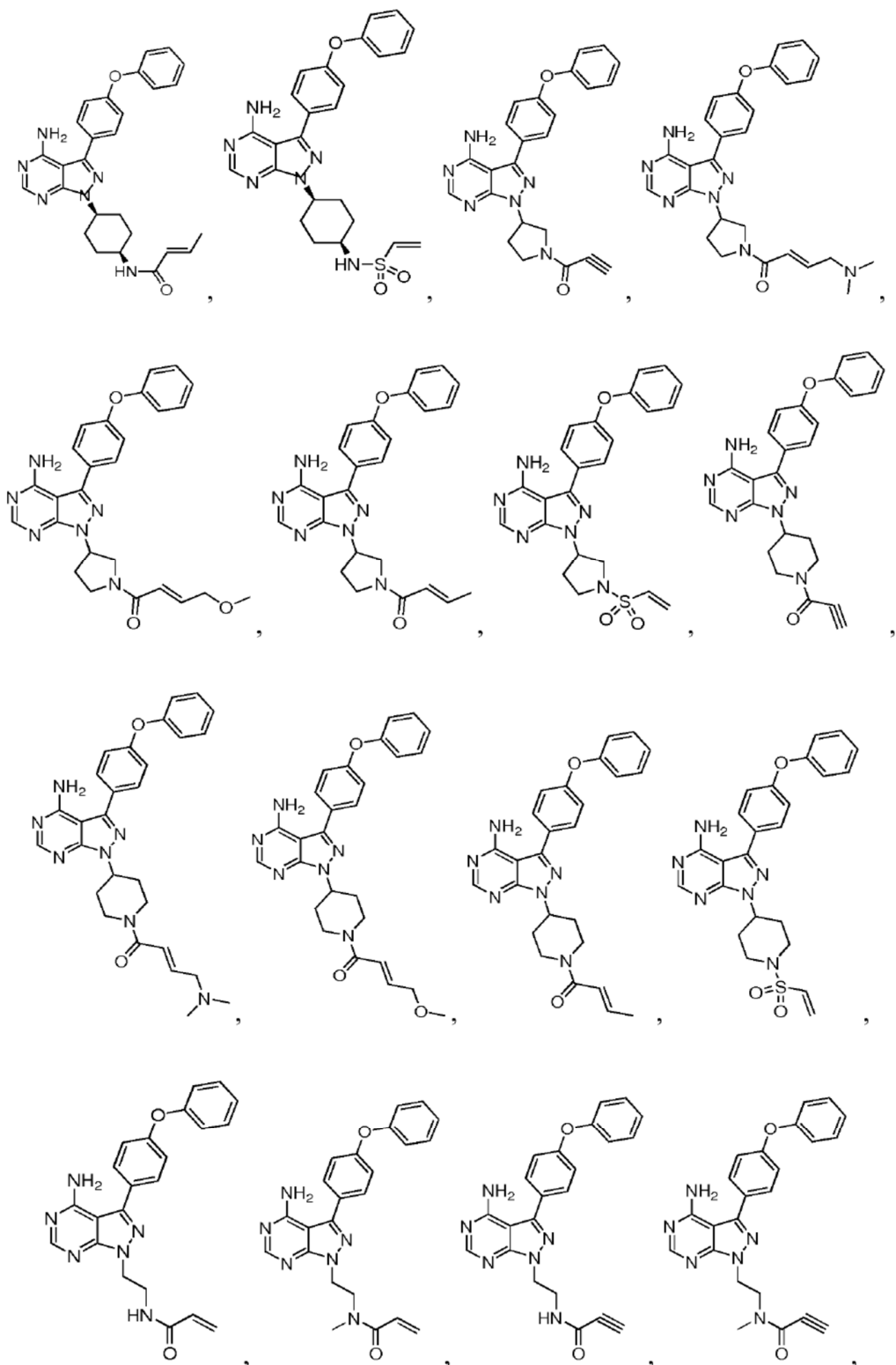
[0291] En algunos casos, R_6 es H, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, alcoxilalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₂-N(alquilo C₁-C₃)₂, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₄-(arilo), alquilo C₁-C₄-(heteroarilo), alquilo C₁-C₄-(cicloalquilo C₃-C₈), o alquilo C₁-C₄ (heterocicloalquilo C₂-C₈). En algunos otros casos, R_6 es H, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, alcoxilalquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₂-N(alquilo C₁-C₃)₂, alquilo C₁-C₄-(arilo), alquilo C₁-C₄-(heteroarilo), alquilo C₁-C₄-(cicloalquilo C₃-C₈) o alquilo C₁-C₄-(heterocicloalquilo C₂-C₈). En aún otros casos, R_6 es H, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, $-\text{CH}_2\text{-O}$ -(alquilo C₁-C₃), $-\text{CH}_2\text{-N}$ (alquilo C₁-C₃)₂, alquilo C₁-C₄(fenilo), o alquilo C₁-C₄(heteroarilo de 5 ó 6 miembros). En algunos casos, R_6 es H, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, $-\text{CH}_2\text{-O}$ -(alquilo C₁-C₃), $-\text{CH}_2\text{-N}$ (alquilo C₁-C₃)₂, alquilo C₁-C₄ (fenilo), o alquilo C₁-C₄(heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N), o alquilo C₁-C₄(heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N).

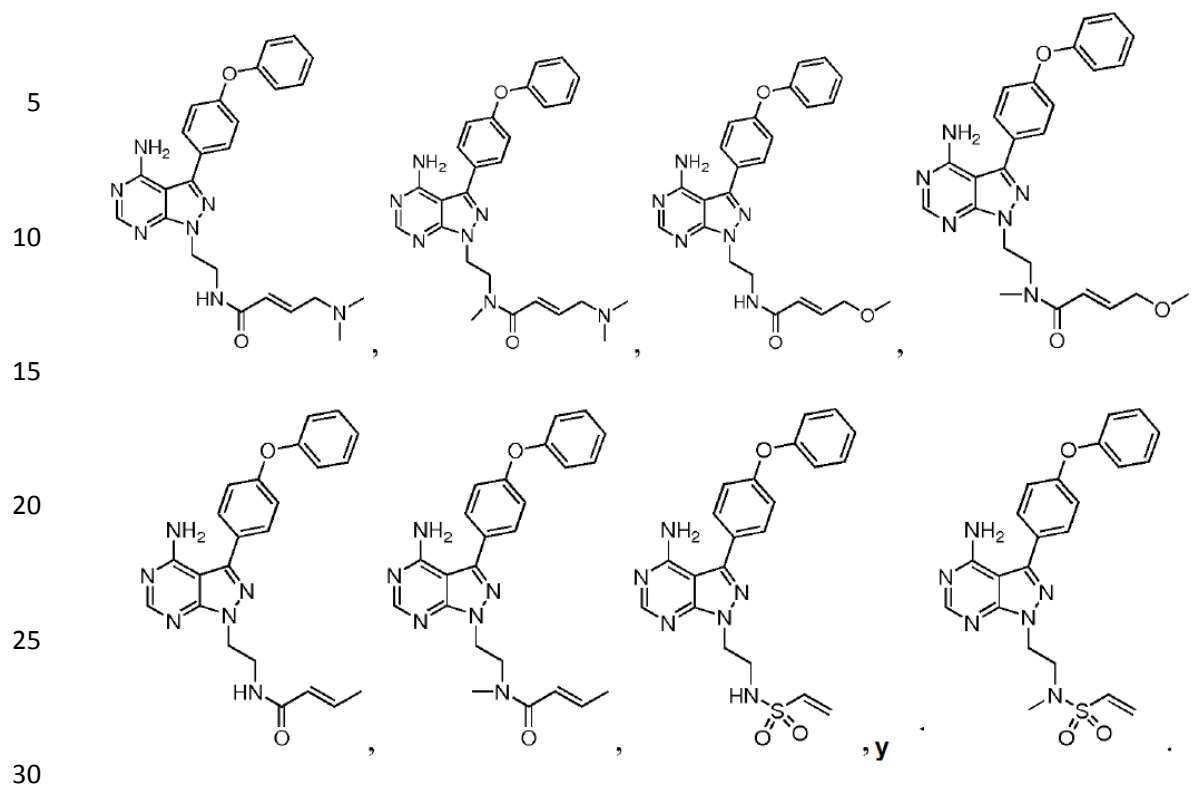
[0292] En algunos casos, Y es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquileno, heteroalquileno, cicloalquileno, y heterocicloalquileno. En otros casos, Y es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquileno C₁-C₆, heteroalquileno C₁-C₆, cicloalquileno de 4, 5, 6 o 7 miembros y heterocicloalquileno de 4, 5, 6 o 7 miembros. En aún otros casos, Y es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquileno C₁-C₆, heteroalquileno C₁-C₆ o cicloalquileno de 5 ó 6 miembros, y heterocicloalquileno de 5 ó 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N. En algunos otros casos, Y es un anillo de cicloalquileno de 5 o 6 miembros, o un anillo de heterocicloalquileno de 5 o 6 miembros que contiene 1 ó 2 átomos de N.

[0293] Cualquier combinación de los grupos descritos anteriormente para las diversas variables se contempla en el presente documento.

[0294] En aspectos adicionales son compuestos (incluyendo inhibidores irreversibles de ACK, incluyendo Btk y sus homólogos por cisteína) que tienen la estructura de los compuestos de la fórmula (A1-A6), fórmula (B1-B6), fórmula (C1-C6), Fórmula (D1-D6), que incluyen, pero no se limitan a, los compuestos seleccionados del grupo que consiste en:







[0295] En un aspecto son compuestos (incluyendo inhibidores irreversibles de ACK, incluyendo Btk y sus homólogos por cisteína) seleccionados de:

- 35 (E)-4-(N-(2-hidroxietil)-N-metilamino)-1-(3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)but-2-en-1-ona (Compuesto **3**); (E)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)-3-(1H-imidazol-4-il)prop-2-en-1-ona (Compuesto **4**); (E)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)-4-morfolinobut-2-en-1-ona (Compuesto **5**); (E)-1-(4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (Compuesto **7**); (E)-N-((1s, 4s)-4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida (Compuesto **8**); N -((1r, 4r)-4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)acrilamida (Compuesto **10**); (E)-1-((R)-2 -((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (Compuesto **11**); (E)-1-((S)-2-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (Compuesto **12**); 1-((R)-2-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Compuesto **13**); 1-((S)-2-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Compuesto **14**); 1-((R)-2-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona (Compuesto **15**); 1-((S)-2-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona (Compuesto **16**); 1-((R)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)but-2-en-1-ona (Compuesto **17**); (E)-N-((1r, 4r)-4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida (Compuesto **18**); N-(2-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-N-metilacrilamida (Compuesto **19**); (E)-1-(4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)-4-morfolinobut-2-en-1-ona (Compuesto **20**); (E)-1-((S)-2-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-4-morfolinobut-2-en-1-ona (Compuesto **21**); N-((1S, 4S)-4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)but-2-enamida (Compuesto **22**); N-(2-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)etil)acrilamida (Compuesto **23**); (-)-1 -((R)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)-4-morfolinobut-2-en-1-ona (Compuesto **24**); (E)-N-((1s, 4s)-4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-4-morfolinobut-2-enamida (Compuesto **25**).

[0296] Los compuestos de cualquiera de la fórmula (I), fórmula (VII), fórmula (A1-A6), fórmula (B1-B6), fórmula (C1-C6), o de fórmula (D1-D6) inhiben irreversiblemente Btk y se utilizan opcionalmente para tratar a pacientes que sufren de afecciones o enfermedades dependiente de tirosina quinasa de Bruton o mediadas por tirosina quinasa de Bruton, incluyendo, pero no limitado a, afecciones o enfermedades caracterizadas por la presencia o desarrollo de uno o más sólidos tumores.

Preparación de los compuestos

5 [0297] Los compuestos de cualquiera de la fórmula (A1-A6), fórmula (B1-B6), fórmula (C₁-C₆), fórmula (D1-D6), fórmula (I), o de fórmula (VII) se sintetizan opcionalmente usando técnicas sintéticas estándar o usando tales procedimientos conocidos en combinación con los procedimientos descritos en el presente documento. Además, los disolventes, temperaturas y otras condiciones de reacción se presentan en el presente documento sólo para ilustración. Como guía adicional también se pueden utilizar los siguientes procedimientos sintéticos.

10 [0298] Las reacciones se emplean opcionalmente en una secuencia lineal para proporcionar los compuestos descritos en el presente documento o se utilizan para sintetizar fragmentos que posteriormente se unen por los procedimientos descritos en el presente documento y/o documentados en otros lugares.

Formación de uniones covalentes por reacción de un electrófilo con un nucleófilo

15 [0299] Los compuestos descritos en el presente documento se pueden modificar usando diversos electrófilos o nucleófilos para formar nuevos grupos funcionales o sustituyentes. La tabla 1 titulada "Ejemplos de uniones covalentes y precursores de las mismas" indica ejemplos seleccionados de enlaces covalentes y grupos funcionales precursores que producen y se pueden utilizar como guía hacia la variedad de combinaciones de electrófilos y nucleófilos disponibles. Los grupos
20 funcionales precursores se muestran como grupos electrófilos y grupos nucleófilos.

Tabla 1: Ejemplos de uniones covalentes y precursores de los mismos

Producto de unión covalente	Electrófilo	Nucleófilo
Carboxamidas	ésteres activados	aminas/anilinas
Carboxamidas	acil azidas	aminas/anilinas
Carboxamidas	haluros de acilo	aminas/anilinas
Ésteres	haluros de acilo	alcoholes/fenoles
Ésteres	acil nitrilos	alcoholes/fenoles
Carboxamidas	acil nitrilos	aminas/anilinas
Iminas	aldehídos	aminas/anilinas
Hidrazonas	aldehídos o cetonas	hidracinas
Oximas	aldehídos o cetonas	hidroxilaminas
Alquilaminas	haluros de alquilo	aminas/anilinas
Ésteres	haluros de alquilo	ácidos carboxílicos
Tioéteres	haluros de alquilo	tioles
Éteres	haluros de alquilo	alcoholes/fenoles
Tioéteres	sulfonatos de alquilo	tioles
Ésteres	sulfonatos de alquilo	ácidos carboxílicos
Éteres	sulfonatos de alquilo	alcoholes/fenoles
Ésteres	anhídridos	alcoholes/fenoles
Carboxamidas	anhídridos	aminas/anilinas
Tiofenoles	haluros de arilo	tioles
Arilaminas	haluros de arilo	aminas
Tioéteres	azindinas	tioles
Ésteres de boronato	boronatos	glicoles
Carboxamidas	ácidos carboxílicos	aminas/anilinas
Ésteres	ácidos carboxílicos	alcoholes
Hidrazinas	hidrazidas	ácidos carboxílicos
N-acilureas o anhídridos	carbodiimidas	ácidos carboxílicos
Ésteres	diazoalcanos	ácidos carboxílicos
Tioéteres	epóxidos	tioles
Tioéteres	haloacetamidas	tioles
Ammotriazinas	halotriazinas	aminas/anilinas
Triazinil éteres	halotriazinas	alcoholes/fenoles
Amidinas	imido ésteres	aminas/anilinas
Ureas	isocianatos	aminas/anilinas
Uretanos	isocianatos	alcoholes/fenoles
Tioureas	isotiocianatos	aminas/anilinas

Tioéteres	maleimidias	tioles
Ésteres de fosfito	fosforamiditas	alcoholes
Silil éteres	haluro de sililo	alcoholes
Alquil aminas	ésteres de sulfonato	aminas/anilinas
Tioéteres	ésteres de sulfonato	tioles
Ésteres	ésteres de sulfonato	ácidos carboxílicos
Éteres	ésteres de sulfonato	alcoholes
Sulfonamidas	haluros de sulfonilo	aminas/anilinas
Ésteres de sulfonato	haluros de sulfonilo	fenoles/alcoholes
Alquil tiol	éster α,β -insaturado	tioles
Alquil éteres	éster α,β -insaturado	alcoholes
Alquil aminas	éster α,β -insaturado	aminas
Alquil tio	vinil sulfona	tioles
Alquil éteres	vinil sulfona	alcoholes
Alquil aminas	vinil sulfona	aminas
Sulfuro de vinilo	propargil amida	tiol

Uso de grupos protectores

5 **[0300]** En las reacciones descritas, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxilo, cuando éstos se desean en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Los grupos protectores se utilizan para bloquear algunos o todos los restos reactivos y evitar que tales grupos participen en reacciones químicas hasta que se extrae el grupo protector. En una realización, cada grupo protector puede ser extraíble por un medio diferente. Los grupos protectores que se escinden en condiciones de reacción totalmente dispares satisfacen el requerimiento de la extracción diferencial. Los grupos protectores pueden extraerse mediante ácido, base, e hidrogenólisis. Grupos, tales como tritilo, dimetoxitritilo, acetal y t-butildimetilsililo son lábiles a ácido y pueden utilizarse para proteger los restos reactivos carboxilo e hidroxilo en presencia de grupos amino protegidos con grupos Cbz, que son extraíbles por hidrogenólisis, y grupos Fmoc, que son de lábiles a base. Los restos reactivos de ácido carboxílico e hidroxilo pueden bloquearse con grupos lábiles a base, tales como, pero no limitados a, metilo, etilo y acetilo en presencia de aminas bloqueadas con grupos lábiles a ácido, tales como carbamato de t-butilo o con carbamatos que son estables tanto en ácido como base, pero hidrolíticamente extraíbles.

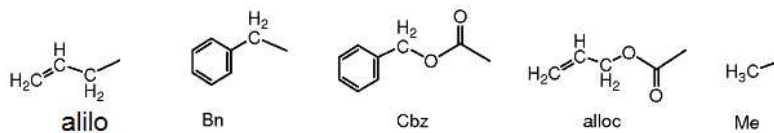
20 **[0301]** Los restos reactivos de ácido carboxílico e hidroxilo pueden también ser bloqueados con grupos protectores extraíbles hidrolíticamente, tales como el grupo bencilo, mientras que los grupos amina capaces de formar enlaces de hidrógeno con los ácidos pueden bloquearse con grupos lábiles en medio básico, tales como Fmoc. Los restos reactivos de ácido carboxílico pueden protegerse mediante la conversión en compuestos de éster simples, tal como se ejemplifica en el presente documento, o pueden bloquearse con grupos protectores oxidativamente extraíbles, tales como 2,4-dimetoxibencilo, mientras que los grupos amino coexistentes pueden estar bloqueados con carbamatos de sililo lábiles a fluoruro.

30 **[0302]** Los grupos bloqueantes de alilo son útiles en presencia de grupos protectores de ácido y base, ya que los primeros son estables y pueden ser extraídos posteriormente por catalizadores pi-ácido o metálicos. Por ejemplo, un ácido carboxílico bloqueado con alilo se puede desproteger con una reacción catalizada por Pd⁰ en presencia de grupos protectores de carbamato de t-butilo lábil en medio ácido o acetato de amina lábil en medio básico. Sin embargo, otra forma de grupo protector es una resina a la que se puede unir un compuesto o intermedio. Aunque el residuo está unido a la resina, ese grupo funcional está bloqueado y no puede reaccionar. Una vez liberado de la resina, el grupo funcional está disponible para reaccionar.

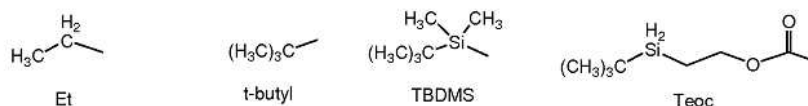
35 **[0303]** Habitualmente los grupos bloqueantes/protectores pueden seleccionarse de:

40

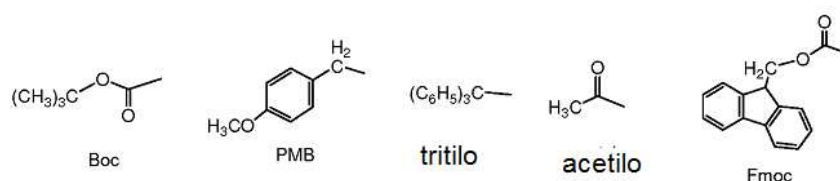
5



10



15



20

[0304] Otros grupos protectores, además de una descripción detallada de técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su extracción se describen en Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, Nueva York, 1999 y Kocienski, *Protective Groups*, Thieme Verlag, Nueva York, Nueva York, 1994.

25

Síntesis de los compuestos

30

[0305] En ciertos casos, en el presente documento se proporcionan procedimientos para preparar y procedimientos de uso de compuestos inhibidores de la tirosina quinasa descritos en el presente documento. En ciertos casos, los compuestos descritos en el presente documento pueden sintetizarse usando los siguientes esquemas sintéticos. Los compuestos se pueden sintetizar utilizando metodologías análogas a las descritas a continuación mediante el uso de materiales de partida alternativos apropiados.

35

[0306] Se describen en el presente documento compuestos que inhiben la actividad de tirosina quinasa o quinasas, tales como Btk, y procesos para su preparación. También se describen en el presente documento sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables, o metabolitos farmacéuticamente activos de tales compuestos. Se proporcionan composiciones farmacéuticas que incluyen al menos uno de tales compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo de tal compuesto.

40

45

[0307] El material de partida utilizado para la síntesis de los compuestos descritos en el presente documento se sintetiza u obtiene a partir de fuentes comerciales, tales como, pero no limitado 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 se sintetizan opcionalmente usando técnicas y materiales, tales como las descritos, por ejemplo, en March, *Advanced Organic Chemistry* 4ª Ed, (Wiley 1992); Carey y Sundberg, *Advanced Organic Chemistry* 4ª Ed., Vols. A y B (Plenum 2000, 2001); Verde y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* 3ª Ed, (Wiley 1999); *Reagents for Organic Synthesis* de Fieser y Fieser, volúmenes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); *Rodd's Chemistry of Carbon compounds*, Volúmenes 1-5 y con 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). Otros procedimientos para la síntesis de compuestos descritos en el presente documento pueden encontrarse en la publicación de patente internacional nº 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. Como guía se pueden utilizar los siguientes procedimientos sintéticos.

55

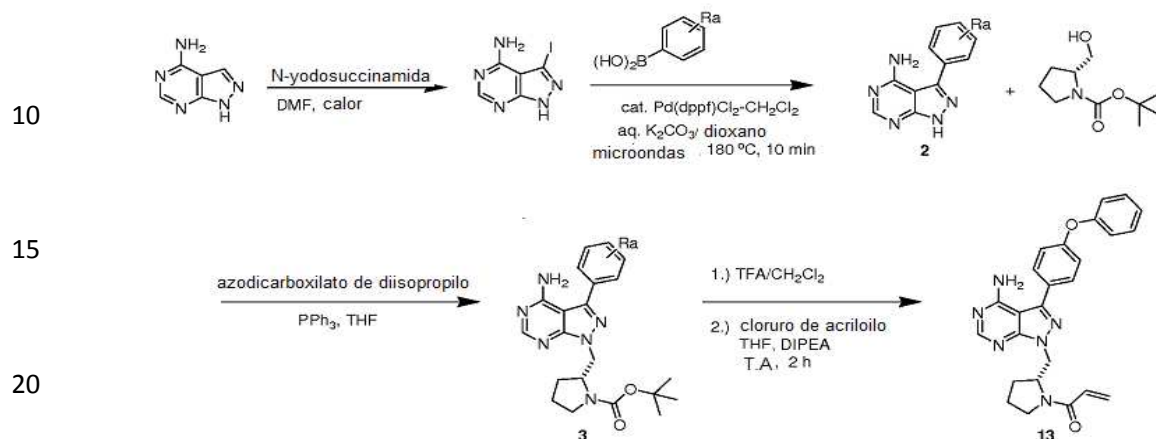
[0308] Los productos de las reacciones opcionalmente se aíslan y purifican, si se desea, usando técnicas convencionales, incluyendo, pero no limitado a, filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Tales materiales se caracterizan opcionalmente utilizando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

60

[0309] Los compuestos descritos en el presente documento se preparan opcionalmente mediante los procedimientos sintéticos descritos en el presente documento como un único isómero o una mezcla de isómeros.

[0310] Un ejemplo no limitante de una estrategia sintética hacia la preparación de compuestos de cualquiera de la fórmula (A1-A6), fórmula (B1-B6), fórmula (C1-C6), fórmula (D1-D6), fórmula (I), o de fórmula (VII) se muestra en el Esquema I.

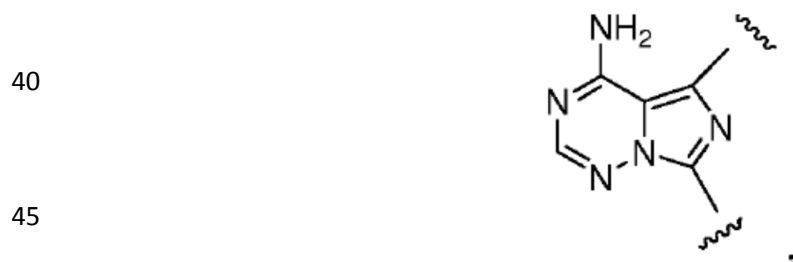
5 Esquema I



25 [0311] La halogenación de 1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-amina comercialmente disponible proporciona una entrada en la síntesis de compuestos de Fórmula (A1-A6), (B1-B6), (C1-C6) y/o (D1-D6). En un caso, 1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-amina se trató con N-yodosuccinamida para dar 3-yodo-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-amina. A continuación, se llevan a cabo reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas con metal sobre 3-yodo-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-amina. En un caso, el acoplamiento cruzado mediado por paladio de un ácido fenil borónico adecuadamente sustituido en condiciones básicas construye el intermedio 2. El intermedio 2 se acopla con N-Boc-3-hidroxipiperidina (como ejemplo no limitativo) a través de la reacción de Mitsunobu para dar el intermedio 3 protegido con Boc (terc-butiloxycarbonilo). Después de la desprotección con ácido, el acoplamiento con, pero no limitado a, un cloruro de ácido, tal como, pero no limitado a, cloruro de acrilóilo, completa la síntesis para dar el Compuesto 13.

30

35 [0312] Un ejemplo no limitante de una estrategia sintética hacia la preparación de compuestos que contienen el resto imidazotriazina,



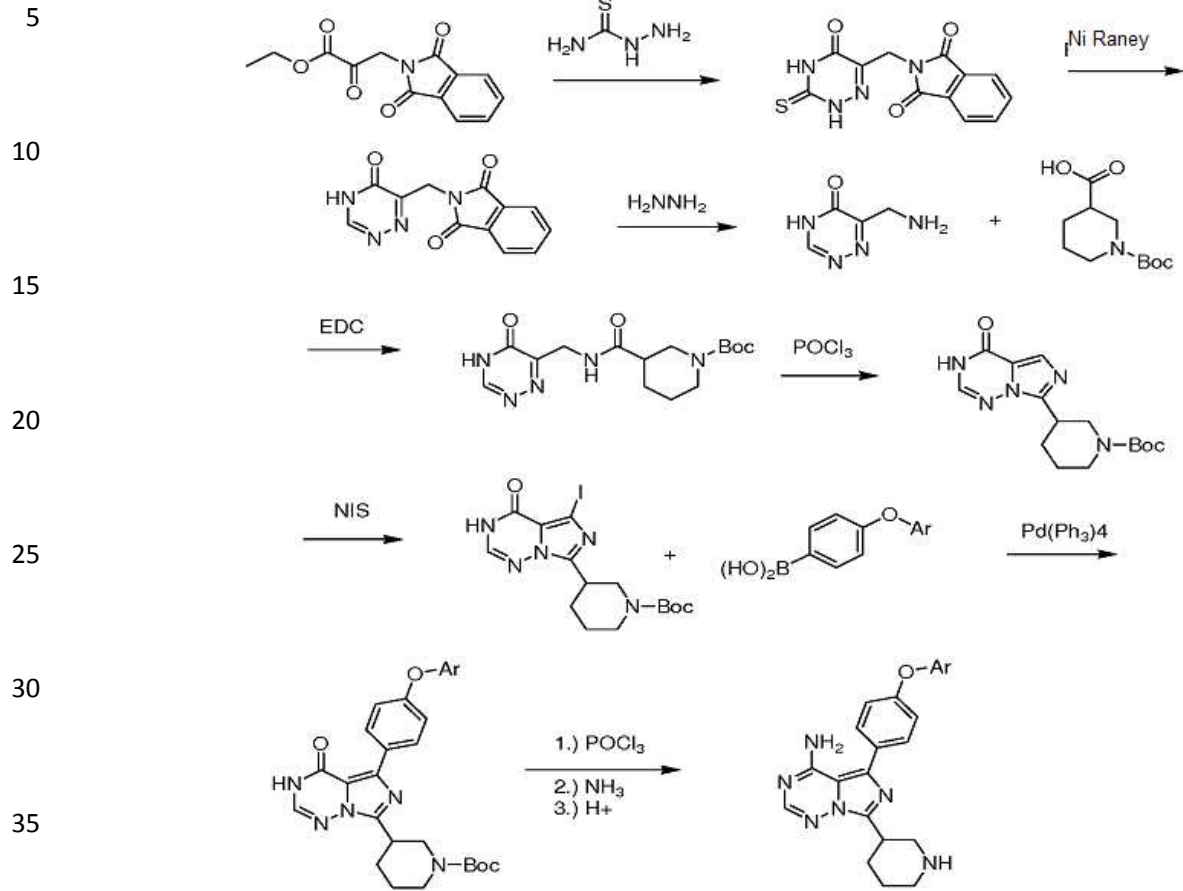
se muestra en el Esquema II.

50

55

60

Esquema II



[0313] Un ejemplo no limitante de una estrategia sintética hacia la preparación de compuestos que contienen cualquier resto imidazopirazina,

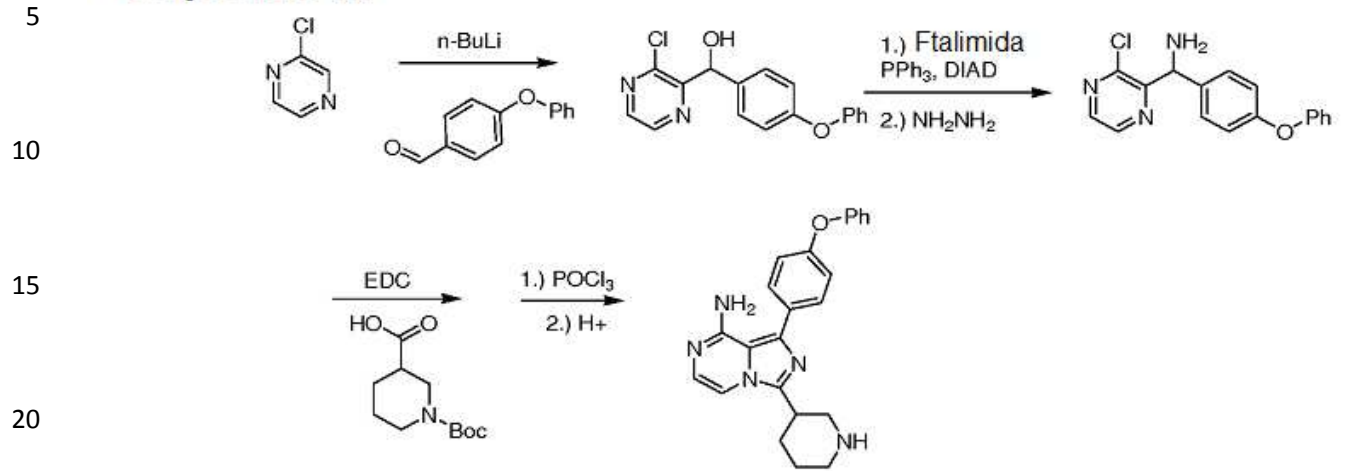


se muestra en el Esquema III.

55

60

Esquema III

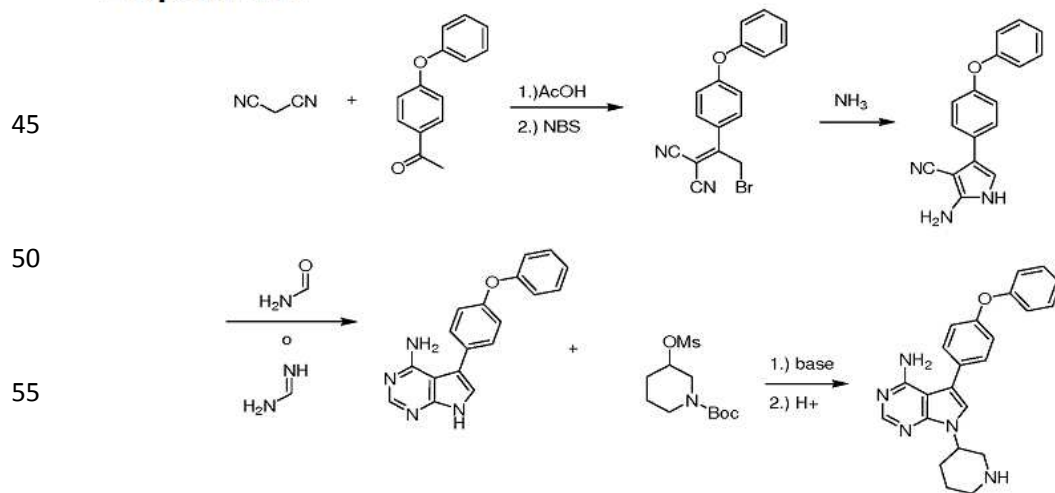


25 **[0314]** Un ejemplo no limitante de una estrategia sintética hacia la preparación de compuestos que contienen el resto pirrolopirimidina,

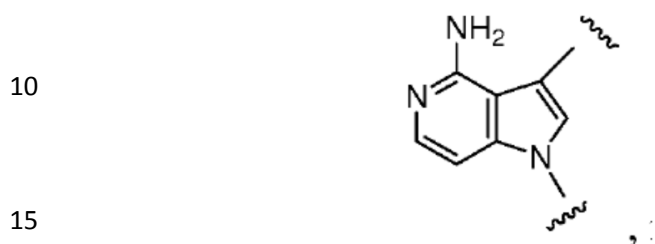


se muestra en el Esquema IV.

Esquema IV

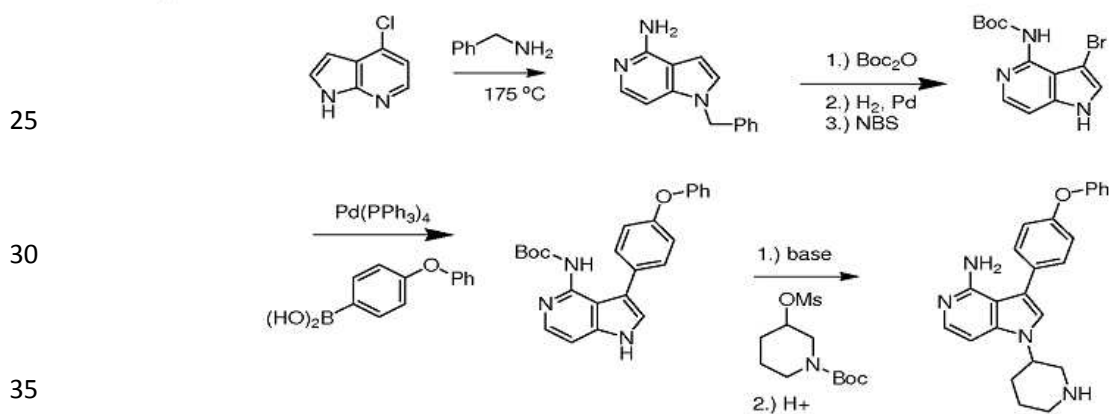


5 [0315] Un ejemplo no limitante de una estrategia sintética hacia la preparación de compuestos que contienen el resto azaindol,



se muestra en el Esquema V.

20 **Esquema V**



40 [0316] Un ejemplo no limitante de una estrategia sintética hacia la preparación de compuestos que contienen el resto pirrolopirimidina,

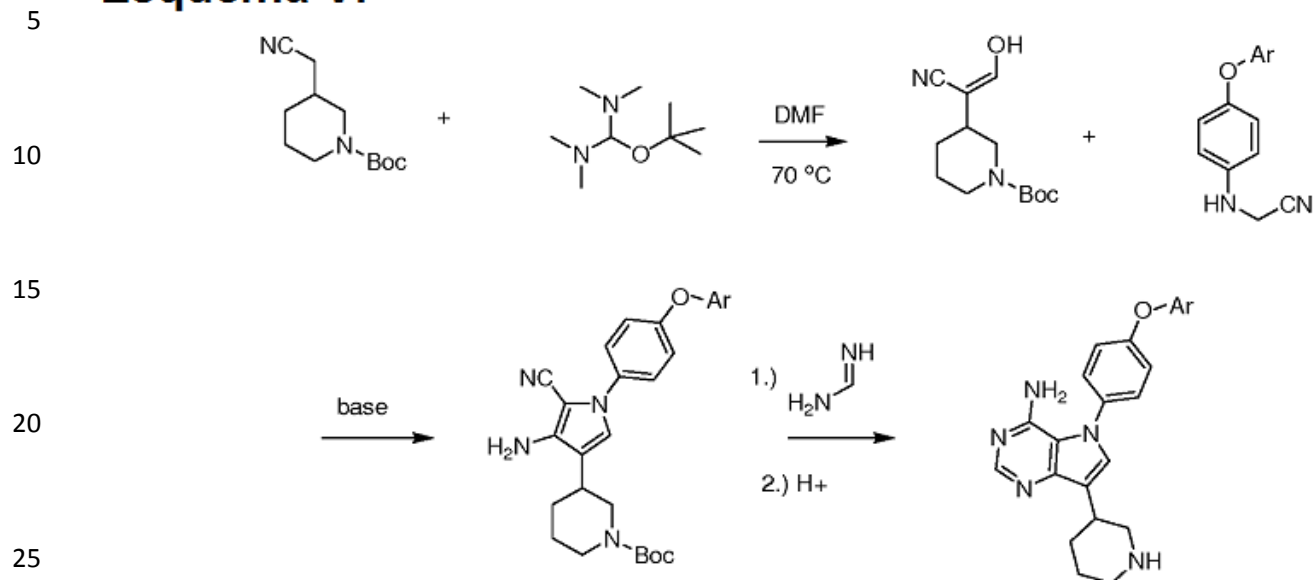


se muestra en el Esquema VI.

55

60

Esquema VI



[0317] Utilizando los procedimientos sintéticos descritos en el presente documento, los inhibidores de tirosina quinasa tal como se describen en el presente documento se obtienen con buenos rendimientos y pureza. Los compuestos preparados por los procedimientos descritos en el presente documento se purifican por medios convencionales, tales como, por ejemplo, filtración, recristalización, cromatografía, destilación, y combinaciones de los mismos.

[0318] Cualquier combinación de los grupos descritos anteriormente para las diversas variables se contempla en el presente documento.

Otras formas de los compuestos

[0319] Los compuestos descritos en el presente documento tienen una estructura de cualquiera de la fórmula (A1-A6), fórmula (B1-B6), fórmula (C1-C6), fórmula (D1-D6), fórmula (I), o de fórmula (VII). Se entiende que cuando se hace referencia a los compuestos descritos en el presente documento, se entiende que se incluyen los compuestos de cualquiera de la fórmula (A1-A6), fórmula (B1-B6), fórmula (C1-C6), fórmula (D1-D6), Fórmula (I), o de fórmula (VII), así como todos los compuestos específicos que caen dentro del alcance de estas fórmulas genéricas, a menos que se indique lo contrario.

[0320] 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 todos los diastereoisómeros, enantiómeros, y las formas epiméricas, así como las mezclas apropiadas de los mismos. Los estereoisómeros se pueden obtener, si se desea, mediante procedimientos tales como, por ejemplo, la separación de estereoisómeros por columnas cromatográficas quirales.

[0321] Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales en base a sus diferencias fisicoquímicas mediante procedimientos conocidos, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada. En un caso, los enantiómeros pueden separarse mediante columnas cromatográficas quirales. En otros casos, los enantiómeros se pueden separar convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, alcohol), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Todos estos isómeros, incluyendo diastereómeros, enantiómeros y mezclas de los mismos, se consideran como parte de las composiciones descritas en el presente documento.

[0322] Los procedimientos 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, así como metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad. En algunas situaciones, los compuestos existen 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 no solvatadas, así como solvatadas, con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol, y similares. También se considera que las formas solvatadas de los compuestos presentados en el presente documento están descritas en el presente documento.

[0323] Los compuestos de cualquiera de la fórmula (A1-A6), fórmula (B1-B6), fórmula (C₁-C₆), fórmula (D1-D6), fórmula (I), o de fórmula (VII) en forma no oxidada pueden prepararse a partir de N-óxidos de los compuestos de cualquiera de la fórmula (A1-A6), fórmula (B1-B6), fórmula (C₁-C₆), fórmula (D1-D6), fórmula (I), o de fórmula (VII) mediante tratamiento con un agente reductor, tal como, pero no limitado 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 limitado a, acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso, o similares, a de 0 a 80°C.

[0324] Los compuestos descritos en el presente documento se preparan como profármacos. Un "profármaco" se refiere a un agente que se convierte en el fármaco original in vivo. Los profármacos son a menudo útiles porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el fármaco original. Pueden, por ejemplo, estar biodisponibles por administración oral mientras que el original no lo está. El profármaco también puede tener una solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas sobre el fármaco original. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco es 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 donde la solubilidad en agua es perjudicial para la movilidad, pero que después se hidroliza metabólicamente al ácido carboxílico, la entidad activa, una vez dentro de la célula donde la solubilidad en agua es beneficiosa. Un ejemplo adicional de un profármaco es un péptido corto (poliaminoácido) unido a un grupo ácido donde el péptido se metaboliza para revelar el resto activo. En ciertos casos, tras la administración in vivo, un profármaco se convierte químicamente en la forma biológicamente, farmacéuticamente o terapéuticamente activa del compuesto. En ciertos casos, un profármaco es enzimáticamente metabolizado mediante una o más etapas o procesos en la forma biológicamente, farmacéuticamente o terapéuticamente activa del compuesto. Para producir un profármaco, un compuesto farmacéuticamente activo es modificado de tal manera que el compuesto activo será regenerado 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 sabor de un fármaco o para alterar otras características o propiedades de un fármaco. En virtud del conocimiento de los procesos farmacodinámicos y el metabolismo de fármacos in vivo, una vez que se conoce un compuesto farmacéuticamente activo, pueden diseñarse profármacos de los compuestos (si se desea) (para ejemplos de este procedimiento aplicado a otros compuestos, véase, por ejemplo, Nogrady (1985) *Medicinal Chemistry A Biochemical Approach*, Oxford University 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).

[0325] En algunos casos, algunos de los compuestos descritos en el presente documento son profármacos para otro compuesto derivado o activo.

[0326] Los profármacos son a menudo útiles porque, en algunas situaciones, son más fáciles de administrar que el fármaco original. Están, por ejemplo, biodisponibles por administración oral, mientras que el original no lo está. El profármaco opcionalmente ha mejorado la solubilidad en composiciones farmacéuticas sobre el fármaco de origen. Los profármacos pueden diseñarse como derivados de fármacos reversibles para uso como modificadores para mejorar el transporte de fármacos a tejidos específicos del sitio. En algunos casos, el diseño de un profármaco aumenta la solubilidad eficaz en agua. Véase, 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 de la ACS Symposium Series; y Edward B. Roche, *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

[0327] Los sitios en la parte del anillo aromático de los compuestos de cualquiera de la fórmula (A1-A6), fórmula (B1-B6), fórmula (C₁-C₆), fórmula (D1-D6), fórmula (I), o Fórmula (VII) pueden ser susceptibles de diversas reacciones metabólicas, por lo tanto, la incorporación de sustituyentes apropiados en las estructuras de anillo aromático, tales como, a modo de ejemplo solamente, los halógenos, puede reducir, minimizar o eliminar esta ruta metabólica.

[0328] Los compuestos descritos en el presente documento incluyen compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los citados en las diversas fórmulas y estructuras presentadas en el presente documento, pero por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado habitualmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar 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 que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución tisular de sustrato y/o fármacos. Además, la sustitución con isótopos, tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo un aumento en la semivida in vivo o reducción de los requerimientos de dosificación.

[0329] En casos adicionales u otros casos, los compuestos descritos en el presente documento son metabolizados tras la administración a un organismo en necesidad de producir un metabolito que se utiliza entonces para producir un efecto deseado, incluyendo un efecto terapéutico deseado.

[0330] Los compuestos descritos en el presente documento (por ejemplo, compuestos de cualquiera de la fórmula (A1-A6), fórmula (B1-B6), fórmula (C1-C6), fórmula (D1-D6), fórmula (I), o Fórmula (VII)) están opcionalmente en forma de, y/o se utilizan como, sales farmacéuticamente aceptables. El tipo de sales farmacéuticamente aceptables, incluyen, pero no se limitan a: (1) sales de adición de ácido formadas por reacción de 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, cítrico ácido, 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-metilbicyclo-[2.2.2] oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, 4,4'-metilénbis-(ácido 3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido lauril sulfúrico, 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 original se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ión de metal alcalino (por ejemplo litio, sodio, potasio), un ion alcalinotérreo (por ejemplo magnesio o calcio), o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica. Las bases orgánicas aceptables incluyen etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, y similares. Las bases inorgánicas aceptables incluyen hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, y similares.

[0331] Los contraiones correspondientes de las sales farmacéuticamente aceptables opcionalmente se analizan e identifican usando varios procedimientos incluyendo, pero no limitado a, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía de iones, electroforesis capilar, plasma acoplado inductivamente, espectroscopia de absorción atómica, espectrometría de masas, o cualquier combinación en esto.

[0332] Las sales se recuperan mediante el uso de al menos una de las siguientes técnicas: filtración, precipitación con un no disolvente seguido de filtración, evaporación del disolvente, o, en el caso de soluciones acuosas, liofilización.

[0333] Debe entenderse que una referencia a una sal farmacéuticamente aceptable incluye las formas de adición de disolvente o formas cristalinas del mismo, particularmente solvatos o polimorfos. Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente, y opcionalmente se forman durante el proceso 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 los compuestos descritos en el presente documento se pueden preparar o formar convenientemente durante los procesos descritos en el presente documento. Además, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden existir en forma no solvatada, así como en formas solvatadas. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de los compuestos y procedimientos proporcionados en el presente documento.

[0334] Debe entenderse que una referencia a una sal incluye las formas de adición de disolvente o formas cristalinas del mismo, particularmente solvatos o polimorfos. Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente, y a menudo se forman durante el proceso 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 infrarrojos, puntos de fusión, densidad, dureza, forma cristalina, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad. Varios factores tales como el disolvente de recristalización, velocidad de cristalización, y la temperatura de almacenamiento pueden provocar que domine una única forma de cristal.

[0335] Los compuestos descritos en el presente documento están opcionalmente en varias formas, incluyendo, pero no limitado a, formas amorfas, formas molidas y formas en nanopartículas. 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

normalmente tienen diferentes patrones de difracción de rayos X, espectros infrarrojos, puntos de fusión, densidad, dureza, forma cristalina, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad. Varios factores tales como el disolvente de recristalización, velocidad de cristalización, y la temperatura de almacenamiento pueden provocar que domine una única forma de cristal.

5

[0336] La detección y caracterización de las sales, polimorfos y/o solvatos farmacéuticamente aceptables se puede realizar usando una variedad de técnicas incluyendo, pero no limitado a, análisis térmico, difracción de rayos X, espectroscopia, absorción de vapor, y microscopía. Los procedimientos de análisis térmico se refieren a la degradación termoquímica o a procesos termofísicos, incluyendo, pero no limitado a, las transiciones polimórficas, y tales procedimientos se utilizan para analizar las relaciones entre formas polimórficas, determinar la pérdida de peso, encontrar la temperatura de transición vítrea, o para estudios de compatibilidad con 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 cristal único y polvo y fuentes de sincrotrón. Las diversas técnicas espectroscópicas utilizadas incluyen, pero no se limitan a, Raman, FTIR, UVIS, y RMN (líquido y en estado 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 dispersión de energía (EDX), Microscopía electrónica de barrido ambiental con EDX (en atmósfera de vapor de agua o gas), microscopía IR y microscopía Raman.

10

15

20

Plataforma de descubrimiento de inhibidores de quinasa dirigidos a cisteína

Estrategia SAR de inhibidores/quinasas

25

[0337] Las proteína quinasas, que actúan sobre y modifican la actividad de proteínas específicas, se utilizan para transmitir señales y controlar procesos complejos en las células. Hasta 518 quinasas se han identificado en los seres humanos. Muchos compuestos inhibidores de quinasa se unen no selectivamente y/o inhiben estas quinasas porque los sitios activos de algunas de estas quinasas son similares en estructura. Dicha reactividad cruzada no es una característica deseada de un compuesto inhibidor de quinasa debido a la posibilidad de efectos secundarios no deseados cuando se administra dicho compuesto para el tratamiento de un trastorno.

30

[0338] Se ha observado que las pequeñas diferencias en la estructura de los compuestos inhibidores de quinasa tienen efectos profundos en la selectividad de quinasas de estructura similar (por ejemplo, ACK, incluyendo, Btk y los homólogos por cisteína de quinasa Btk).

35

[0339] Como resultado, se han desarrollado ensayos, procedimientos y sistemas para la conversión de un compuesto inhibidor no selectivo en un compuesto inhibidor altamente selectivo. Brevemente, el compuesto inhibidor no selectivo se proporciona con un resto aceptor de Michael y un resto enlazador que une el resto aceptor de Michael al resto del compuesto inhibidor no selectivo. Una serie de restos enlazadores y aceptores de Michael ofrece una pequeña biblioteca/grupo de compuestos inhibidores de prueba. El inhibidor de la biblioteca/panel se pone en contacto con un panel de quinasas relacionadas estructuralmente (por ejemplo, Btk y los homólogos por cisteína de quinasa Btk). Se determina la unión mediante una variedad de medios, incluida la detección por fluorescencia (o por medio de cualquier otro marcador detectable), espectrometría de masas, o una combinación de estrategias. Una sonda de actividad se utiliza opcionalmente para detectar la unión de los miembros de la biblioteca/panel de inhibidores a la biblioteca/panel de quinasas. A continuación, se recogen los datos de unión y se analizan para proporcionar una relación estructura-actividad (SAR) entre la estructura de los miembros del panel/biblioteca de inhibidores (por ejemplo, aceptores de Michael y/o restos enlazadores) y la actividad de unión a y/o la inhibición de los miembros del panel de quinasa. En base a esta información, se sugieren otras modificaciones si es necesario. Se ha utilizado con éxito este planteamiento para mejorar la selectividad de unión y de compuestos inhibidores de Btk (véanse los Ejemplos en el presente documento, incluyendo la sección de ejemplo "Plataforma de descubrimiento de inhibidores de quinasa").

40

45

50

[0340] En algunos casos, se utiliza una estrategia similar para la conversión de un compuesto inhibidor selectivo para un grupo de ACK similarmente estructuradas (incluyendo, Btk y los homólogos por cisteína de quinasa Btk) en un compuesto inhibidor más altamente selectivo (por ejemplo, más selectivo para una ACK particular sobre ACK estructuralmente similares), o para la conversión de un compuesto inhibidor selectivo para una ACK particular (por ejemplo, Btk) en un inhibidor aún más selectivo que la ACK particular. Por ejemplo, brevemente, se modifica el compuesto inhibidor selectivo (que, por ejemplo, contiene un resto de unión al sitio activo, un resto enlazador y un resto aceptor de Michael). En un caso, una serie de restos enlazadores y aceptores de Michael ofrece una pequeña biblioteca/grupo de compuestos inhibidores de prueba. La biblioteca/panel de inhibidores se pone en contacto con un panel de quinasas relacionadas estructuralmente (por ejemplo, Btk y los homólogos por cisteína de quinasa Btk). Se determina la unión por una variedad de medios, incluida la detección de fluorescencia (o por medio de cualquier otro marcador detectable), espectrometría de masas, o una combinación de estrategias. Una sonda de actividad se utiliza opcionalmente para detectar la unión de los miembros de la

55

60

biblioteca/panel de inhibidores a la biblioteca/panel de quinasas. A continuación, se recogen los datos de unión y se analizan para proporcionar una relación estructura-actividad (SAR) entre la estructura de los miembros del panel/biblioteca de inhibidores (por ejemplo, aceptores de Michael y/o restos enlazadores) y la actividad de unión a y/o la inhibición de los miembros del panel de quinasas. En base a esta información, se sugieren otras modificaciones si es necesario. Se ha utilizado con éxito este planteamiento para mejorar la selectividad de unión y de compuestos inhibidores de Btk (véanse los Ejemplos en el presente documento, incluyendo la sección de ejemplo "Plataforma de descubrimiento de inhibidores de quinasas").

[0341] Por lo tanto, para nuestro compuesto 1 inhibidor de BTK altamente selectivo, se ha diseñado un centro electrófilo capaz de inactivar irreversiblemente la enzima diana, BTK. Es decir, a un resto de unión de sitio activo de un inhibidor reversible se añadió resto enlazador y un resto aceptor de Michael que consiguió un alto grado de potencia y selectividad mediante (1) el ajuste de la estructura núcleo en el bolsillo de unión a ATP de sitio activo de enzimas quinasas y (2) la formación de un enlace covalente con cisteína-481 situada en BTK. La química requerida para la formación del enlace covalente implica un resto electrófilo que actúa como aceptor de Michael, que se une con un nucleófilo (por ejemplo, Cys-481) presente en una localización precisa dentro del sitio activo.

[0342] En otro ejemplo, el resto enlazador y aceptor de Michael del Compuesto 1 se modificó para proporcionar el Compuesto 9, que tiene un patrón de selectividad diferente. La Tabla 1 es una tabla que muestra el grado de inhibición de un panel de quinasas para dos compuestos de ejemplo. Las IC₅₀ se determinaron utilizando el ensayo de quinasas in vitro HotSpot (enzimas purificadas, 33P-ATP, un sustrato apropiado y 1 uM de ATP.) En comparación con el Compuesto 1, el Compuesto 9 tiene una potencia similar hacia Btk, pero significativamente menos potencia hacia JAK-3, ITK y EGFR y significativamente más potencia hacia la familia src de quinasas lck, c-src, FGR, Fyn, Hck, y Lyn y Yes. Por lo tanto, las modificaciones sutiles en el resto enlazador y el resto aceptor de Michael son importantes para el diseño de inhibidores selectivos de ACK.

Tabla 1.

Quinasa	Compuesto 1 IC ₅₀ (nM)	Compuesto 9 IC ₅₀ (nM)
BTK	0,5	1,0
ITK	11,7	909,9
Bmx/ETK	0,8	1,1
TEC	77,8	108,0
EGFR	0,5	20,6
HER ₄	9,4	1526,0
HER ₄	0,1	3,2
LCK	2,0	1,0
BLK	0,5	0,2
C-src	262,6	14,3
FGR	2,3	0,4
Fyn	95,6	7,1
HCK	3,7	1,0
Lyn	16,2	1,2
Yes	6,5	0,8
ABL	86,1	32,3
Brk	3,3	3,3
CSK	2,2	2,4
FER	8.070,0	3.346,0
JAK3	10,4	8.278,0
SYK	> 10.000	> 10.000

[0343] La Tabla 2 del Ejemplo 1c en la sección de "plataforma de descubrimiento de quinasas y dosificación por pulsos" de la sección de ejemplos proporciona modificaciones adicionales del resto enlazador y/o el resto aceptor de Michael y el impacto de tales cambios en la selectividad de inhibidor.

[0344] Por lo tanto, en un aspecto se describen en el presente documento procedimientos para identificar un inhibidor irreversible de una quinasa seleccionada de Btk, un homólogo de Btk, un homólogo por cisteína de quinasa Btk, una ACK, o HER₄ (o de hecho, cualquier ACK) que comprende:

(1) poner en contacto una multiplicidad de quinasas seleccionadas de Btk, un homólogo de Btk, un homólogo por cisteína

de quinasa Btk, una ACK, o HER₄ (o de hecho cualquier ACK) con un compuesto que comprende un resto aceptor de Michael;

(2) poner en contacto al menos una molécula no quinasa que tiene al menos un grupo SH accesible con el compuesto que comprende un resto aceptor de Michael (esta etapa permite la selección de inhibidores que tienen una baja selectividad para moléculas biológicas de mayor abundancia que tienen restos que irreversiblemente reaccionan con el inhibidor; evitando así que el inhibidor se una a la ACK deseada cuando se administra como fármaco a un individuo); y

(3) determinar la unión covalente del compuesto que comprende un aceptor de Michael con la multiplicidad de quinasa y dicha al menos una molécula no quinasa; y

repetir las etapas (1), (2), y (3) para al menos otro compuesto que comprende un resto aceptor de Michael.

[0345] En un aspecto adicional, se añaden las siguientes etapas: (4) comparar la unión covalente del compuesto que comprende un aceptor de Michael con la multiplicidad de quinasa y dicha al menos una molécula no quinasa; y repetir las etapas (1), (2), (3) y (4) para al menos otro compuesto que comprende un resto aceptor de Michael.

[0346] En un aspecto adicional, los compuestos inhibidores irreversibles también se ponen en contacto con al menos una quinasa no ACK con el fin de determinar la selectividad del compuesto inhibidor irreversible para el ACK en relación a la no ACK.

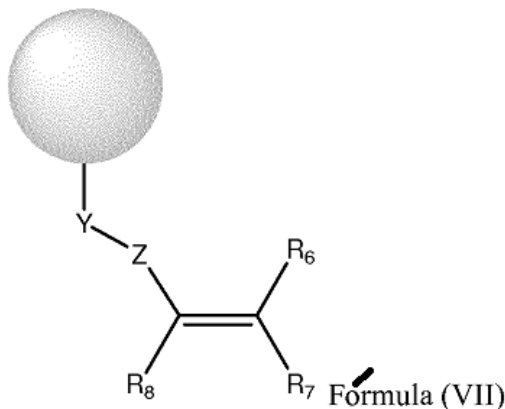
[0347] A modo de ciertos ejemplos pertinentes de moléculas no quinasa con al menos un grupo SH accesibles están glutatión y/o hemoglobina. Debido a la gran abundancia de estas moléculas en los sistemas biológicos típicos (por ejemplo, en un individuo), los compuestos inhibidores irreversibles deseados tienen una baja selectividad/reactividad con estas moléculas no quinasa.

[0348] En ciertos casos de la Plataforma de Descubrimiento de Inhibidores de quinasa, se usa una sonda de actividad (que se describe en más detalle en el presente documento) como un procedimiento de diagnóstico rápido para determinar si un compuesto inhibidor de prueba ha inhibido irreversiblemente una ACK. En un caso, la sonda de actividad es en sí misma un inhibidor irreversible de una ACK, un inhibidor irreversible de HER₄, y, además, tiene un resto informador (por ejemplo, un resto fluorescente) como parte de su estructura. Cuando se utiliza en la competencia con un inhibidor irreversible de prueba, la ausencia de una señal "informadora" en una ACK es una indicación de que el inhibidor irreversible de prueba ha impedido que la sonda de actividad se una a la ACK (y que el inhibidor irreversible de prueba tiene una mayor afinidad de unión por la ACK que la sonda de actividad).

[0349] En ciertos casos, en la plataforma de descubrimiento de inhibidores de quinasa, las etapas (1) y (2) se llevan a cabo in vivo y la etapa (3) se lleva a cabo, en parte, usando una sonda de actividad. Además, en ciertos casos, la etapa de determinación utiliza espectrometría de masas, fluorescencia, o una combinación de los mismos.

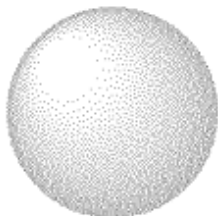
[0350] Como se describe en el presente documento, en un caso, el inhibidor probado con la plataforma de descubrimiento de inhibidores de quinasa comprende un resto de unión al sitio activo, un resto aceptor de Michael, y un resto enlazador que une el resto aceptor de Michael al resto de unión al sitio activo. Por ejemplo, en dicho esquema, se recoge y se analiza la siguiente información: la relación de estructura-actividad funcional entre la estructura del resto de unión y/o el resto aceptor de Michael de cada compuesto, y la unión y/o la selectividad de cada compuesto a al menos una quinasa. Además, en ciertos casos, la estructura del resto de unión al sitio activo de cada compuesto no se varió, mientras que la estructura del resto enlazador y/o el resto aceptor de Michael es variada.

[0351] En un ejemplo, los inhibidores tienen la estructura de Fórmula (VII):



en la que: en la que

5



10

15 es un resto que se une al sitio activo de una quinasa, incluyendo una tirosina quinasa, que incluye además una homólogo por cisteína de quinasa Btk;

Y es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquileno, heteroalquileno, arileno, heteroarileno, heterocicloalquileno, cicloalquileno, alquilenarileno, alquilenheteroarileno, alquilencicloalquileno, y alquilenheterocicloalquileno;

20 Z es C(=O), OC(=O), NHC(=O), NCH₃C(=O), C(=S), S(=O)_x, OS(=O)_x, NHS(=O)_x, en el que x es 1 ó 2;

R₇ y R₈ se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₄ no sustituido, alquilo C₁-C₄ no sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ no sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ sustituido, cicloalquilo C₃-C₆no sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₆ no sustituido y heterocicloalquilo C₂-C₆ sustituido; o

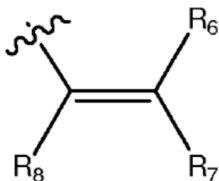
R₇ y R₈ tomados juntos forman un enlace; y

25 R₆ es H, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, alcoxialquilo C₁-C₆, alquilaminoalquilo C₁-C₈, hidroxialquilaminoalquilo C₁-C₈, C alcoxialquilaminoalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₄-(arilo), alquilo C₁-C₄-(heteroarilo), alquilo C₁-C₄ (cicloalquilo C₃-C₈), o alquilo C₁-C₄-(heterocicloalquilo C₂-C₈)

30

[0352] En un esquema de este tipo, se recoge y se analiza la siguiente información: la relación entre estructura-actividad funcional entre la estructura de Y-Z y/o

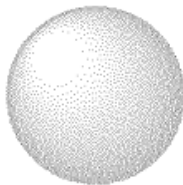
35



40

de cada compuesto, y la unión y/o la selectividad de cada compuesto a por lo menos una quinasa. Además, la estructura de

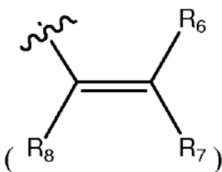
45



50

de cada compuesto no es variada, mientras que la estructura del resto enlazador (Y-Z) y/o el resto aceptor de Michael

55



60

es variada.

[0353] En ciertos casos de la plataforma de descubrimiento de inhibidores de quinasa, el inhibidor resultante es selectivo para una quinasa seleccionada de Btk, un homólogo de Btk, una ACK, HER₄, y un homólogo por cisteína de quinasa Btk sobre al menos otra quinasa seleccionada de Btk, un homólogo de Btk, una ACK, HER₄, y un homólogo por cisteína de quinasa Btk. En algunos casos, esta selectividad es al menos 5 veces, al menos 10 veces, al menos 20 veces, al menos 50 veces, o al menos 100 veces. En otros casos, el inhibidor resultante es selectivo para al menos una quinasa seleccionada de Btk, un homólogo de Btk, una ACK, HER₄, y un homólogo por cisteína de quinasa Btk sobre al menos otra molécula no quinasa que tiene un grupo SH accesible. En algunos casos, esta selectividad es al menos 5 veces, al menos 10 veces, al menos 20 veces, al menos 50 veces, o al menos 100 veces.

[0354] En otros casos, el inhibidor resultante se utiliza en los procedimientos terapéuticos descritos en el presente documento, o en las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento.

Compuestos de sondas de actividad

[0355] Dado que la plataforma de descubrimiento de inhibidores de quinasa descrita en el presente documento, opcionalmente, utiliza una sonda de actividad, la siguiente sección describe el diseño, la estructura y el uso de ejemplos de sondas de actividad.

[0356] Los compuestos de sonda de actividad descritos en el presente documento están compuestos de un resto que comprende un inhibidor de Btk, un homólogo de Btk, un homólogo por cisteína de quinasa Btk, una ACK, o HER₄ (en lo sucesivo, un "Inhibidor de quinasa"), un resto enlazador, y un resto informador. En un caso, el Inhibidor de quinasa es un inhibidor irreversible. En otro caso, el inhibidor de quinasa irreversible se une a un residuo no catalítico en el bolsillo de unión a ATP de BTK, un homólogo de Btk, un homólogo por cisteína de quinasa Btk, una ACK, o HER₄ (en lo sucesivo una "quinasa"); en otros casos, el residuo no catalítico es un residuo de cisteína. En algunos casos, la sonda de actividad forma un enlace covalente con al menos un residuo no catalítico de una quinasa. En otros casos, la sonda de actividad forma un enlace no covalente con al menos un residuo no catalítico de una quinasa. En un caso adicional, la sonda de actividad forma enlaces de hidrógeno dentro del bolsillo de unión a ATP de una quinasa. Todavía en otro caso, la sonda de actividad tiene atracciones de Van der Waals con la quinasa.

[0357] En algunos otros casos, las sondas de actividad descritas en el presente documento son dependientes de la actividad de tal manera que la sonda se une sólo a una quinasa activa. En otros casos, la sonda de actividad se une a una quinasa que ha sido activada por fosforilación por quinasa en dirección 5'. En aún otro caso, las sondas de actividad descritas en el presente documento son independientes de la actividad de tal manera que la sonda se une a quinasa que no han sido conmutadas por fosforilación por quinasa en dirección 5'. En algunos casos, la sonda de actividad marca una conformación fosforilada de una quinasa. En otros casos, la sonda de actividad marca una quinasa en una conformación no fosforilada.

[0358] En algunos casos, la sonda de actividad es permeable a las células.

[0359] En otros casos, el resto enlazador se selecciona de un enlace, un resto alquilo sustituido, un resto heterociclo sustituido, un resto amida sustituido, un resto cetona, un resto carbamato sustituido, un resto éster, o cualquier combinación de los mismos. En otros casos, el resto informador es un resto que se detecta usando equipo de laboratorio estándar o modificado.

[0360] En un aspecto es una sonda de actividad de la fórmula (I) que comprende:



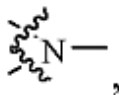
Formula (I);

en la que:

A es un resto inhibidor de quinasa;

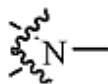
X e Y se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: un enlace, -O(C=O)-, -NR^a(C=O)-, -NR^a-,

5



-O-, -S-, -SS-, -O-NR^a- -O(C=O)O- -O(C=O)NR^a, -NR^a(C=O)NR^a-, -N=CR^a-, -S(C=O)-, -S(O)- y -S(O)₂-; en el que

10



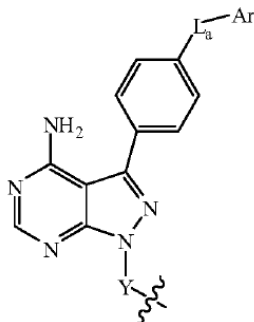
15 forma un heterociclo que contiene N;
B es un resto enlazador;
C es un resto informador; y
R^a es hidrógeno o alquilo.

20 **[0361]** En un caso, el resto que comprende un inhibidor de quinasa irreversible se deriva de un inhibidor irreversible de una quinasa. En algunos casos, dichos inhibidores de quinasa irreversibles deben poseer al menos una de las siguientes características: potencia, selectividad y permeabilidad celular. En otros casos, dichos inhibidores de quinasa irreversibles poseen al menos dos de las características antes mencionadas, y en otros casos, al menos todas las características antes mencionadas.

25

[0362] En otro caso, el resto inhibidor de quinasa deriva de un inhibidor de Btk que tiene la estructura de Fórmula (II):

30



35

40

Fórmula (II)

en la que:

45 L_a es CH₂, O, NH o S;
Ar es un arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido; y
Y es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquileno, heteroalquileno, arileno, heteroarileno, heterocicloalquileno, cicloalquileno, alquilenarileno, alquilenheteroarileno, alquilencicloalquileno, y alquilenheterocicloalquileno.

50

[0363] En algunos casos, L_a es CH₂, O, o NH. En otros casos, L_a es O o NH. En aún otros casos, L_a es O.

[0364] En otros casos, Ar es un arilo sustituido o no sustituido. En aún otros casos, Ar es un arilo de 6 miembros. En algunos otros casos, Ar es fenilo.

55

[0365] En algunos casos, Y es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquileno, heteroalquileno, arileno, heteroarileno, heterocicloalquileno, cicloalquileno, alquilenarileno, alquilenheteroarileno, alquilencicloalquileno, y alquilenheterocicloalquileno. En otros casos, Y es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquileno C₁-C₆, heteroalquileno C₁-C₆, cicloalquileno de 4, 5, 6 o 7 miembros y heterocicloalquileno de 4, 5, 6 o 7 miembros. En aún otros casos, Y es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquileno C₁-C₆, heteroalquileno C₁-C₆, cicloalquileno de 5 ó 6 miembros, y heterocicloalquileno de 5 ó 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N. En algunos otros casos, Y es

60

un cicloalquileno de 5 ó 6 miembros, o un heterocicloalquileno de 5 ó 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N. En algunos casos, Y es un anillo cicloalquileno de 4, 5, 6, o 7 miembros; o Y es un anillo de heterocicloalquileno de 4, 5, 6, o 7 miembros.

5 **[0366]** En algunos casos, el resto inhibidor de quinasa se deriva de un compuesto seleccionado de: 1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona; (E)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)but-2-en-1-ona; 1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)sulfonileno; 1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-in-1-ona; 1-(4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona; N-((1s,4s)-4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)acrilamida; 1-((R)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona; 1-((R)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il) piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona; 1-((S)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il) piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona; y (E)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il) piperidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona; (E)-4-(N-(2-hidroxietil)-N-metilamino)-1-(3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)but-2-en-1-ona (Compuesto **3**); (E)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)-3-(1H-imidazol-4-il)prop-2-en-1-ona (Compuesto **4**); (E)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)-4-morfolinobut-2-en-1-ona (Compuesto **5**); (E)-1-(4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (Compuesto **7**); (E)-N-((1s, 4s)-4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida (Compuesto **8**); N-((1r, 4r)-4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)acrilamida (Compuesto **10**); (E)-1-((R)-2-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (Compuesto **11**); (E)-1-((S)-2-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (Compuesto **12**); 1-((R)-2-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Compuesto **13**); 1-((S)-2-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Compuesto **14**); 1-((R)-2-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)but-2-in-1-ona (Compuesto **15**); 1-((S)-2-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)but-2-in-1-ona (Compuesto **16**); 1-((R)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)but-2-in-1-ona (Compuesto **17**); (E)-N-((1r, 4r)-4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil-4-(dimetilamino) but-2-enamida (Compuesto **18**); N-(2-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-N-metilacrilamida (Compuesto **19**); (E)-1-(4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)-4-morfolinobut-2-en-1-ona (Compuesto **20**); (E)-1-((S)-2-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-4-morfolinobut-2-en-1-ona (Compuesto **21**); N-((1S, 4S)-4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)but-2-inamida (Compuesto **22**); N-(2-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)etil)acrilamida (Compuesto **23**); (-)-1-((R)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)-4-morfolinobut-2-en-1-ona (Compuesto **24**); (E)-N-((1s, 4s)-4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)-4-morfolinobut-2-enamida (Compuesto **25**).

[0367] En otro caso, el resto enlazador se selecciona de un enlace, un polímero, un polímero soluble en agua, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilalquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilalqueniloalquilo opcionalmente sustituido. En algunos casos, el resto enlazador es un heterociclo opcionalmente sustituido. En otros casos, el heterociclo se selecciona de aziridina, oxirano, episulfuro, azetidina, oxetano, pirrolina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno, pirrolidina, pirazol, pirrol, imidazol, triazol, tetrazol, oxazol, isoxazol, oxireno, tiazol, isotiazol, ditiolano, furano, tiofeno, piperidina, tetrahidropirano, tiano, piridina, pirano, tiapirano, piridazina, pirimidina, pirazina, piperazina, oxazina, tiazina, dítiano, y dioxano. En algunos casos, el heterociclo es piperazina. En otros casos, el resto enlazador está sustituido opcionalmente con halógeno, CN, OH, NO₂, alquilo, S(O), y S(O)₂. En otros casos, el polímero soluble en agua es un grupo PEG.

50 **[0368]** En otros casos, el resto enlazador proporciona suficiente separación espacial entre el resto informador y el resto inhibidor de quinasa. En otros casos, el resto enlazador es estable. En aún una realización adicional, el resto enlazador no afecta sustancialmente a la respuesta del resto informador. En otros casos, el resto enlazador proporciona estabilidad química a la sonda de actividad. En otros casos, el resto enlazador proporciona suficiente solubilidad a la sonda de actividad.

55 **[0369]** En algunos casos, las uniones, tales como polímeros solubles en agua, están acopladas en un extremo a un resto inhibidor de quinasa y a un resto informador en el otro extremo. En otros casos, los polímeros solubles en agua están acoplados a través de un grupo funcional o sustituyente del resto inhibidor de quinasa. En otros casos, los polímeros solubles en agua están acoplados a través de un grupo funcional o sustituyente del resto informador. En otros casos, la unión covalente de polímeros hidrófilos a un resto inhibidor de quinasa y un resto informador representa una estrategia para aumentar la solubilidad en agua (tal como en un medio fisiológico), la biodisponibilidad, aumentar la vida media en

suero, aumentar los parámetros farmacodinámicos, o extender el tiempo de circulación de la sonda de actividad, incluyendo proteínas, péptidos y moléculas particularmente hidrófobas. En otros casos, las características adicionales importantes de tales polímeros hidrófilos incluyen biocompatibilidad y ausencia de toxicidad. En otros casos, para uso terapéutico de la preparación del producto final, el polímero es farmacéuticamente aceptable.

5

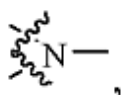
[0370] En algunos casos, los ejemplos de polímeros hidrófilos incluyen, pero no se limitan a: éteres de polialquilo y análogos con alcoxi terminal de los mismos (por ejemplo, polioxietilenglicol, polioxietileno/propilenglicol, y análogos de los mismos con metoxi o etoxi terminal, polioxietilenglicol, éste último también se conoce como polietilenglicol o PEG); polivinilpirrolidonas; éteres de polivinilalquilo; polioxazolin, polialquil oxazolin y polihidroalquil oxazolin; poli(acrilamidas, polialquil acrilamidas, y polihidroalquil acrilamidas (por ejemplo, polihidropropilmetacrilamida); acrilatos de polihidroalquil; ácidos polisialícos; secuencias de péptidos hidrófilos; polisacáridos, incluyendo dextrano y derivados de dextrano, por ejemplo, carboximetildextrano, sulfatos de dextrano, aminodextrano; celulosa y sus derivados, por ejemplo, carboximetilcelulosa, hidroalquilcelulosas; quitina y sus derivados, por ejemplo, quitosano, succinil quitosano, carboximetilquitina, carboximetilquitosano; ácido hialurónico; almidones; alginatos; sulfato de condroitina; albúmina; pululano y carboximetil pululano; poliaminoácidos y derivados de los mismos, por ejemplo, los ácidos poliglutámico, polilisinas, ácidos poliaspártico, amidas de ácido poliaspártico; copolímeros de anhídrido maleico tales como: copolímero de anhídrido maleico estireno, copolímero de anhídrido maleico-diviniletil éter; alcoholes de polivinilo; copolímeros de los mismos; terpolímeros de los mismos; mezclas de los mismos. En otros casos, el polímero soluble en agua es cualquier forma estructural que incluye pero no limitado a una forma lineal, bifurcada o ramificada. En algunos casos, las cadenas principales de polímeros que son solubles en agua, con de 2 a 300 extremos, son particularmente útiles. En otros casos, los polímeros multifuncionales incluyen, pero no se limitan a, polímeros lineales que tienen dos extremos, cada terminal está unido a un grupo funcional que es el mismo o diferente. En algunos casos, el polímero en agua comprende un resto de poli(etilenglicol). En otros casos, el peso molecular del polímero es de un amplio intervalo, incluyendo, pero no limitado a, entre 100 Da y 100.000 Da o más. En aún otros casos, el peso molecular del polímero está entre 100 Da y 100.000 Da, incluyendo pero no limitado a, 100.000 Da, 95.000 Da, 90.000 Da, 85.000 Da, 80.000 Da, 75.000 Da, 70.000 Da, 65.000 Da, 60.000 Da, 55.000 Da, 50.000 Da, 45.000 Da, 40.000 Da, 35.000 Da, 30.000 Da, 25.000 Da, 20.000 Da, 15.000 Da, 10.000 Da, 9.000 Da, 8.000 Da, 7.000 Da, 6.000 Da, 5.000 Da, 4.000 Da, 3.000 Da, 2.000 Da, 1.000 Da, 900 Da, 800 Da, 700 Da, 600 Da, 500 Da, 400 Da, 300 Da, 200 Da, y 100 Da. En algunos casos, el peso molecular del polímero está entre 100 Da y 50.000 Da. En algunos casos, el peso molecular del polímero está entre 100 Da y 40.000 Da. En algunos casos, el peso molecular del polímero está entre 1.000 Da y 40.000 Da. En algunos casos, el peso molecular del polímero está entre 5.000 Da y 40.000 Da. En algunos casos, el peso molecular del polímero está entre 10.000 Da y 40.000 Da. En algunos casos, la molécula de poli(etilenglicol) es un polímero ramificado. En otros casos, el peso molecular del PEG de cadena ramificada está entre 1000 Da y 100.000 Da, incluyendo pero no limitado a, 100.000 Da, 95.000 Da, 90.000 Da, 85.000 Da, 80.000 Da, 75.000 Da, 70.000 Da, 65.000 Da, 60.000 Da, 55.000 Da, 50.000 Da, 45.000 Da, 40.000 Da, 35.000 Da, 30.000 Da, 25.000 Da, 20.000 Da, 15.000 Da, 10.000 Da, 9.000 Da, 8.000 Da, 7.000 Da, 6.000 Da, 5.000 Da, 4.000 Da, 3.000 Da, 2.000 Da, y 1.000 Da. En algunos casos, el peso molecular del PEG de cadena ramificada está entre 1.000 Da y 50.000 Da. En algunos casos, el peso molecular del PEG de cadena ramificada está entre 1.000 Da y 40.000 Da. En algunos casos, el peso molecular del PEG de cadena ramificada está entre 5.000 Da y 40.000 Da. En algunos casos, el peso molecular del PEG de cadena ramificada está entre 5.000 Da y 20.000 Da. La lista precedente para cadenas principales sustancialmente solubles en agua no es de ningún modo exhaustiva y es meramente ilustrativa, y en algunos casos, los materiales poliméricos que tienen las cualidades descritas anteriormente adecuadas para su uso en los procedimientos y composiciones descritos en el presente documento.

[0371] En otros casos, el número de polímeros solubles en agua unidos a un resto Inhibidor de quinasa y un resto informador descrito en el presente documento se ajusta para proporcionar una farmacológica, farmacocinética o farmacodinámica alterada (incluyendo pero no limitado a, aumentada o disminuida) característica, tal como vida media in vivo. En algunos casos, la vida media de la sonda de actividad se incrementa por lo menos 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 por ciento, dos veces, cinco veces, 10 veces, 50 veces, o al menos 100 veces más de una sonda de actividad sin un enlazador soluble en agua.

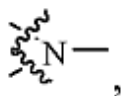
50

[0372] En otro caso, X se selecciona del grupo que consiste en: un enlace, -O(C=O)-, -NR^a(C=O)-, -NR^a-,

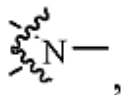
55



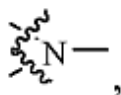
60 -O-, -S-, -S-S-, -O-NR^a-, -O(C=O)O-, -O(C=O)NR^a-, -NR^a(C=O)NR^a-, -N=CR^a-, -S(C=O)-, -S(O)- y -S(O)₂-; en el que



forma un heterociclo que contiene N-. En un caso, X es $\text{NR}^a(\text{C}=\text{O})$. En otro caso, X es un enlace. En otro caso, X es $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-$. En un caso adicional, Y se selecciona entre el grupo que consiste en: un enlace, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})-$, $-\text{NR}^a(\text{C}=\text{O})-$, $-\text{NR}^a-$,



15 $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}-\text{S}-$, $-\text{O}-\text{NR}^a-$, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{O}-$, $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^a-$, $-\text{NR}^a(\text{C}=\text{O})\text{NR}^a-$, $-\text{N}=\text{CR}^a-$, $-\text{S}(\text{C}=\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})-$ y $-\text{S}(\text{O})_2-$; en el que



25 forma un heterociclo que contiene N-. En aún un caso adicional, Y es un enlace. En una realización, Y es $-\text{NR}^a(\text{C}=\text{O})-$. En otro caso, R^a es hidrógeno. En aún un caso adicional, R^a es alquilo.

30 **[0373]** En un caso adicional, el resto informador se selecciona del grupo que consiste en del grupo que consiste en un marcador, un colorante, un fotoreticulador, un compuesto citotóxico, un fármaco, un marcador de afinidad, un marcador de fotoafinidad, un compuesto reactivo, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, un biomaterial, una nanopartícula, un marcador de spin, un fluoróforo, un resto que contiene un metal, un resto radiactivo, un grupo funcional nuevo, un grupo que interacciona de forma covalente o no covalente con otras moléculas, un resto fotoenjaulado, un resto excitable por radiación actínica, un ligando, un resto fotoisomerizable, biotina, un análogo de biotina, un resto que incorpora un átomo pesado, un grupo químicamente escindible, un grupo fotoescindible, un agente redox activo, un resto marcado isotópicamente, una sonda biofísica, un grupo fosforescente, un grupo quimioluminiscente, un grupo denso de electrones, un grupo magnético, un grupo de intercalación, un cromóforo, un agente de transferencia de energía, un agente biológicamente activo, un marcador detectable, o una combinación de los mismos.

40 **[0374]** En otro caso, el resto informador es un fluoróforo. En un caso adicional, el fluoróforo se selecciona del grupo que consiste en: BODIPY 493/503, BODIPY FL, BODIPY R_6G , BODIPY 530/550, BODIPY TMR, BODIPY 558/568, BODIPY 564/570, BODIPY 576/589, BODIPY 581/591, BODIPY TR, fluoresceína, 5(6)-carboxifluoresceína, 2,7-diclorofluoresceína, N, N-bis(2,4,6-trimetilfenil)-3,4:9,10-perilenbis(dicarboximida), HPTS, etil eosina, DY-490XL-MegaStokes, DY-485XL MegaStokes, Adirondack Green 520, ATTO 465, ATTO 488, ATTO 495, YOYO-1, 5-FAM, BCECF, BCECF, diclorofluoresceína, rodamina 110, rodamina 123, rodamina verde, YO-PRO-1, SYTOX Green, Sodium Green, SYBR Green I, Alexa Fluor 500, FITC, Fluo-3, Fluo-4, fluoro-esmeralda, YOYO-1 ssDNA, YOYO-1 dsDNA, YOYO-1, SYTO RNASelect, Diversa Green-FP, Dragón Green, EvaGreen, Surf Green EX, Spectrum Green, Oregon Green 488, NeuroTrace 500525, NBD-X, MitoTracker verde FM, LysoTracker verde NOM-26, CBQCA, PA-GFP (post-activación), WEGFP (post-activación), Flash-CCXXCC, Azami Green monomérico, Azami Green, EGFP (Campbell Tsien 2003), EGFP (Patterson 2001), fluoresceína, Kaede Green, 7-bencilamino-4-nitrobenz-2-oxa-1,3-diazol, Bex1, doxorubicina, Lumio Green, y SuperGlo GFP.

50 **[0375]** En un caso adicional, el fluoróforo se selecciona del grupo que consiste en: BODIPY 493/503, BODIPY R_6G , BODIPY 530/550, BODIPY TMR, BODIPY 558/568, BODIPY 564/570, BODIPY 576/589, BODIPY 581/591 y BODIPY TR. Todavía en otro caso, el fluoróforo es BODIPY FL. En ciertos casos, el fluoróforo no es BODIPY 530. En algunos casos, el fluoróforo tiene un máximo de excitación de entre 500 y 600 nm. En algunos otros casos, el fluoróforo tiene un máximo de excitación de entre 500 y 550 nm. En otro caso, el fluoróforo tiene un máximo de excitación de entre 550 y 600 nm. En aún otro caso, el fluoróforo tiene un máximo de excitación de entre 525 y 575 nm. En otros casos, el fluoróforo tiene un máximo de emisión de entre 510 y 670 nm. En otro caso, el fluoróforo tiene un máximo de emisión de entre 510 y 600 nm. En un caso adicional, el fluoróforo tiene un máximo de emisión de entre 600 y 670 nm. En otro caso, el fluoróforo tiene un máximo de emisión de entre 575 y 625 nm.

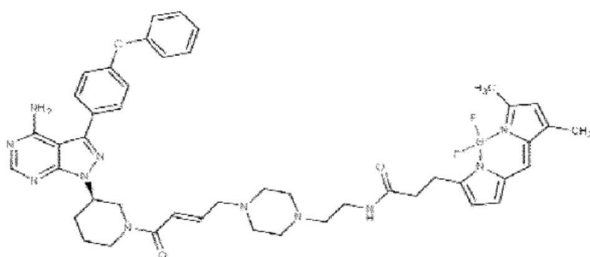
60 **[0376]** A modo de ejemplo solamente y en algunos casos, la potencia, selectividad y la permeabilidad celular observadas

de los compuestos, tales como el Compuesto 2, son apropiadas para incorporar estas moléculas en una sonda basada en actividad dirigida a la quinasa que permite la visualización directa de la actividad quinasa en células intactas. Perfiles in vitro contra un panel de más de 100 quinastas mostró que el Compuesto 2 era un inhibidor altamente potente y selectivo de quinastas de la familia Tec, incluyendo, Btk, así como quinastas de la familia Src. Sin limitar el alcance de las composiciones y procedimientos descritos en el presente documento, se postula que la base estructural para la selectividad es la modificación covalente de un residuo de cisteína no catalítica (Cys 481 en Btk) que se conserva en el bolsillo de unión a ATP de la familia Tec y varias otras quinastas.

[0377] Sin embargo, en otros casos, cualquier Inhibidor de quinasa irreversible que se une al residuo de cisteína no catalítico en el bolsillo de unión a ATP de una quinasa se utiliza en los compuestos y procedimientos descritos en el presente documento.

Síntesis general y caracterización de una sonda de actividad Ilustrativa

[0378] Una sonda ilustrativa se sintetizó mediante la unión de un fluoróforo BODIPY FL a un inhibidor irreversible mediante un enlazador de piperazina. El enlazador de piperazina sirvió para mantener la solubilidad de la sonda y proporcionó la separación espacial entre el fluoróforo y el núcleo de pirazolopirimidina.



Sonda ilustrativa

[0379] En algunos casos, el enlace formado es un enlace estable. En otros casos, en el caso en el que el conjugado comprende dos componentes, el resto enlazador forma un enlace, en algunos casos, un enlace estable, entre el resto de inhibidor de quinasa y el resto informador. En algunos casos, el resto enlazador es estable y proporciona los medios para controlar y determinar la distancia entre el resto inhibidor de quinasa y el resto informador. Además, en algunos casos, se selecciona el resto enlazador de tal manera que la solubilidad de la sonda se mantiene. En algunos casos, el resto enlazador es un resto piperazinilo. En otros casos, una unión basada en piperazinilo se forma mediante el uso de un compuesto que contiene piperazina. En otros casos, el número y el orden de las unidades que componen el resto enlazador se selecciona de tal manera que la longitud entre el primer componente y el segundo componente, así como las características hidrófobas e hidrófilas del enlazador, están controladas.

[0380] En el presente contexto, la separación espacial significa un grupo que forma una distancia termoquímicamente y fotoquímicamente no activo y en algunos casos se utiliza para unir dos o más restos diferentes de los tipos definidos anteriormente. En otros casos, los espaciadores se seleccionan sobre la base de una variedad de características, incluyendo su hidrofobicidad, hidrofiliidad, flexibilidad molecular y longitud. El espaciador, por lo tanto, en algunos casos, comprende una cadena de átomos de carbono opcionalmente interrumpidos o terminados con uno o más heteroátomos, tales como átomos de oxígeno, átomos de nitrógeno, y/o átomos de azufre. Por lo tanto, en algunos casos, el espaciador comprende uno o más enlaces amida, éster, amino, éter, y/o tioéter funcionalidades, e hidrocarburos opcionalmente aromáticos o mono/poliinsaturados, polioxietileno, tal como polietilenglicol, oligo/poliamidas, tales como poli- α alanina, poliglicina, polilisina, y péptidos, en general, oligosacáridos, oligo/polifosfatos. Por otra parte, en otros casos, el espaciador se compone de unidades combinadas de los mismos. En otros casos, la longitud del espaciador varía teniendo en cuenta el posicionamiento deseado o necesario y la orientación espacial de la parte activa/funcional de la sonda de actividad.

[0381] En algunos casos, el resto informador es Bodipy. En el presente contexto, el término resto informador significa un grupo que es detectable por sí mismo o como parte de una serie de detección.

[0382] En algunos casos, las sondas de actividad marcadas descritas en el presente documento se purifican mediante uno o más procedimientos que incluyen, pero no se limitan a, cromatografía de afinidad; cromatografía de intercambio aniónico o catiónico (utilizando, incluyendo, pero no limitado a, DEAE Sepharose); cromatografía sobre sílice; HPLC de fase inversa; filtración en gel (usando, incluyendo pero no limitado a, Sephadex G-75); cromatografía de interacción hidrófoba;

5 cromatografía de exclusión por tamaño, cromatografía de quelato metálico; ultrafiltración/diafiltración; precipitación con etanol; precipitación con sulfato de amonio; cromatoenfoque; cromatografía de desplazamiento; procedimientos electroforéticos (incluyendo, pero no limitado a, enfoque isoeléctrico preparativo), solubilidad diferencial (incluyendo pero no limitado a, precipitación con sulfato de amonio), o extracción. En otros casos, el peso molecular aparente se estima mediante GPC mediante comparación con patrones de proteínas globulares (PROTEIN PURIFICATION METHODS, A PRACTICAL APPROACH (Harris & Angal, Eds.) IRL Press 1989, 293-306).

10 **[0383]** En un aspecto, se prueba la potencia inhibidora in vitro de una sonda contra un panel de quinasas seleccionadas como un medio rápido para confirmar la accesibilidad del resto reactivo al sitio activo de quinasa. A modo de ejemplo saolamente, aunque menos potente que el compuesto original 2, la sonda ilustrativa del Compuesto 3 retiene la potencia contra Btk (IC 50 ~ 90 nM). Por lo tanto, el enlazador piperazina y fluoróforo BODIPY no comprometen seriamente la accesibilidad de la sonda ilustrativa al sitio activo de la enzima.

15 **[0384]** Las sondas de actividad descrita en el presente documento marcan quinasas en la Cys no catalítica 481 (o una cisteína homóloga) y en algunos casos, el marcaje con sondas no requiere la maquinaria catalítica de por sí. Por tanto se diferencia de las sondas basadas en la actividad canónica que se dirigen directamente la maquinaria catalítica de enzimas. En algunos casos, la quinasa sufre un cambio conformacional dependiente de la fosforilación que está estrechamente acoplado a la unión a ATP y la activación de quinasa. En algunos casos, el marcaje eficaz por una sonda requiere que la quinasa esté en su conformación activa con el fin de detectar directamente la actividad de quinasa en las células. En otros
20 casos, el marcaje eficaz por una sonda de actividad no requiere que la quinasa esté en su conformación activa con el fin de detectar directamente la actividad de quinasa en las células.

Usos terapéuticos de los compuestos inhibidores irreversibles

25 **[0385]** Se describen en el presente documento procedimientos, composiciones, usos y medicamentos para el tratamiento de trastornos caracterizados por la presencia de un tumor sólido que comprende administrar a un individuo que necesita un inhibidor irreversible de una ACK. En algunos casos, el trastorno es un sarcoma, linfoma, y/o carcinoma. En algunos casos, el trastorno es carcinoma ductal mamario, carcinoma lobular, un adenocarcinoma (por ejemplo, cáncer de páncreas y cáncer de colon), carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, y melanomas. En algunos casos, el trastorno es carcinoma ductal mamario, carcinoma lobular, o una combinación de los
30 mismos. En algunos casos, el trastorno es cáncer de páncreas.

35 **[0386]** En algunos casos, la ACK es Btk o un homólogo de Btk. En aún otros casos, la ACK es tirosina quinasa que comparte homología con Btk por tener un residuo de cisteína (incluyendo un residuo Cys 481) que forma un enlace covalente con el inhibidor irreversible. Véase, por ejemplo, proteínas quinasas en la figura 7. En algunos casos, la ACK es HER4.

40 **[0387]** Los procedimientos descritos en el presente documento (que incluye los usos de una composición farmacéutica para tratar un trastorno, o los usos de un compuesto para formar un medicamento para tratar un trastorno) incluyen la administración a un individuo en necesidad del mismo de una composición que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos inhibidores irreversibles de Btk descritos en el presente documento. En algunos casos, el individuo ha sido diagnosticado o está predispuesto a desarrollar un sarcoma, linfoma y/o carcinoma. En algunos casos, el individuo ha sido diagnosticado o está predispuesto a desarrollar carcinoma ductal mamario, carcinoma lobular, un adenocarcinoma (por ejemplo, cáncer de páncreas y cáncer de colon), carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, y melanomas. En algunos casos, el individuo ha sido diagnosticado o está predispuesto a desarrollar carcinoma ductal mamario, carcinoma lobular, o una combinación de los mismos. En algunos
45 casos, el individuo ha sido diagnosticado o está predispuesto a desarrollar cáncer de páncreas.

50 **[0388]** Sin desear quedar ligado por la teoría, las diversas funciones desempeñadas por la señalización de Btk en diversas funciones de células hematopoyéticas muestran que los inhibidores de Btk de moléculas pequeñas son útiles para reducir el riesgo de o tratar un trastorno caracterizado por la presencia o desarrollo de uno o más tumores sólidos.

55 **[0389]** Algunos ejemplos, son procedimientos para tratar un trastorno caracterizado por la presencia de un tumor sólido (por ejemplo, linfomas, carcinomas, y/o sarcomas) que comprende administrar a un individuo que necesita una formulación farmacéutica de cualquier inhibidor irreversible de la Btk (o un homólogo de Btk) de fórmula (A1-A6), fórmula (B1-B6), fórmula (C1-C6), fórmula (D1-D6), fórmula (I), o de fórmula (VII). En algunos casos, la neoplasia sólida es carcinoma ductal mamario, carcinoma lobular, un adenocarcinoma (por ejemplo, cáncer de páncreas y cáncer de colon), carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, y melanomas.

60 **[0390]** Otros ejemplos son procedimientos para tratar un trastorno caracterizado por la presencia de un tumor sólido que comprende administrar a un individuo en necesidad del mismo una composición que contiene una cantidad

terapéuticamente eficaz de un compuesto que forma un enlace covalente con una cadena lateral de cisteína de la tirosina quinasa de Bruton o un homólogo de tirosina quinasa de Bruton. En algunos casos, el individuo ha sido diagnosticado o está predispuesto a desarrollar un sarcoma, linfoma y/o carcinoma. En algunos casos, el individuo ha sido diagnosticado o está predispuesto a desarrollar un carcinoma ductal mamario, carcinoma lobular, un adenocarcinoma (por ejemplo, cáncer de páncreas y cáncer de colon), carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, y melanomas. En algunos casos, el individuo ha sido diagnosticado o está predispuesto a desarrollar carcinoma ductal mamario, carcinoma lobular, o una combinación de los mismos. En algunos casos, el individuo ha sido diagnosticado o está predispuesto a desarrollar cáncer de páncreas.

[0391] Además, en algunos casos, los compuestos irreversibles inhibidores de Btk descritos en el presente documento se usan para inhibir un pequeño subconjunto de otras tirosina quinasa que comparten homología con Btk por tener un residuo de cisteína (incluyendo un residuo Cys 481) que es capaz de formar un enlace covalente con el inhibidor irreversible. Véase, por ejemplo, las proteínas quinasa en la figura 7. Por lo tanto, también se espera que un subconjunto de tirosina quinasa distintas de Btk sean útiles como dianas terapéuticas en un número de enfermedades, incluyendo linfomas, carcinomas, y/o sarcomas.

[0392] Los síntomas, pruebas diagnósticas, y pruebas de pronóstico para cada una de las enfermedades antes mencionadas incluyen, por ejemplo, Harrison's Principles of Internal Medicine®, 16a ed de Harrison., 2004, McGraw-Hill, Inc. Dey et al. (2006), Cytojournal 3 (24), y el "Revised European American Lymphoma" (REAL) (véase, por ejemplo, el sitio web mantenido por el National Cancer Institute).

[0393] Un número de modelos animales son útiles para el establecimiento de un intervalo de dosis terapéuticamente eficaces de los inhibidores irreversibles, incluyendo compuestos inhibidores de Btk irreversibles para el tratamiento de cualquiera de las enfermedades anteriores. Por ejemplo, se refieren a los Ejemplos 1-4 de la sección "Usos terapéuticos" de los Ejemplos incluidos en el presente documento. Como ejemplo, la dosificación de los inhibidores irreversibles para el tratamiento del cáncer puede ser examinado en, por ejemplo, un modelo de xenoinjerto humano-a-ratón en el que las células de linfoma de células B humanas (por ejemplo, células Ramos) se implantan en ratones inmunodeficientes (por ejemplo, "ratones desnudos"), tal como se describe en, por ejemplo, Pagel et al. (2005), Clin Cancer Res 11 (13): 4857-4866. También se conocen modelos animales para el tratamiento de trastornos tromboembólicos.

[0394] En un caso, la eficacia terapéutica del compuesto para una de las enfermedades anteriores es optimizada durante el transcurso del tratamiento. Por ejemplo, un individuo tratado opcionalmente se somete a una evaluación de diagnóstico para correlacionar el alivio de los síntomas o patologías con la inhibición de la actividad in vivo de Btk lograda mediante la administración de una dosis dada de un inhibidor de la Btk irreversible. Los ensayos celulares se utilizan para determinar la actividad in vivo de Btk en presencia o ausencia de un inhibidor de la Btk irreversible. Por ejemplo, dado que la Btk activada es fosforilada en la tirosina 223 (Y223) y la tirosina 551 (Y551), la tinción inmunocitoquímica fosfo-específica de células positivas P-Y223 o P-Y551 se utiliza para detectar o cuantificar la activación de Btk en una población de células (por ejemplo, mediante análisis de FACS de células teñidas vs células no teñidas). Véase, por ejemplo, Nisitani et al. (1999), Proc. Natl. Acad. Sci, USA 96: 2221-2226. De este modo, la cantidad del compuesto inhibidor de la Btk que se administra a un individuo opcionalmente se incrementa o disminuye según sea necesario a fin de mantener un nivel de inhibición de Btk óptimo para tratar el estado de enfermedad del sujeto.

[0395] En un caso son procedimientos para la identificación de biomarcadores adecuados para determinar la respuesta del paciente a un inhibidor de ACK irreversible (incluyendo, por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I)) que comprende administrar a un sujeto de prueba una composición que contiene una cantidad del inhibidor de ACK irreversible (incluyendo, por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I)) suficiente para inhibir la señalización del receptor de células B y la correlación de la señalización del receptor de células B con la apoptosis. En otro u otros casos, son procedimientos para la selección de un individuo para el tratamiento de linfoma con un inhibidor de ACK irreversible (incluyendo, por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I)) que comprende medir los niveles diana transcripcionales de pErk o Erk en una muestra individual, y correlacionar un alto nivel de dianas transcripcionales, con una respuesta positiva al tratamiento. En otro u otros casos son procedimientos para medir la respuesta de un individuo a un tratamiento que comprende administrar al paciente un inhibidor de ACK irreversible (incluyendo, por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I)), medir los niveles diana transcripcionales de pErk o Erk en una muestra individual, y correlacionar un nivel reducido de dianas transcripcionales con una respuesta positiva a la administración del inhibidor de ACK irreversible (incluyendo, por ejemplo, un compuesto de Fórmula (I)).

Tratamientos de combinación

[0396] En algunos casos, las composiciones de inhibidor irreversible de la Btk descritas en el presente documento se usan en combinación con otros reactivos terapéuticos bien conocidos que se seleccionan por su valor terapéutico para la afección a tratar. En general, las composiciones descritas en el presente documento y, en casos en que se emplea la

terapia combinatoria, otros agentes no tienen que administrarse en la misma composición farmacéutica, y se deben administrar opcionalmente, debido a las diferentes características físicas y químicas, por diferentes vías. La administración inicial se hace, por ejemplo, de acuerdo con los protocolos establecidos y, a continuación, en base a los efectos observados, la dosificación, se modifican los modos de administración y tiempos de administración.

5

[0397] En ciertos casos, es apropiado administrar al menos un compuesto inhibidor irreversible de Btk descrito en el presente documento en combinación con otro agente terapéutico. A modo de ejemplo solamente, si uno de los efectos secundarios experimentados por un individuo al recibir uno de los compuestos inhibidores irreversibles de Btk descritos en el presente documento es náuseas, entonces es apropiado administrar un agente contra náuseas en combinación con el agente terapéutico inicial. O, a modo de ejemplo únicamente, la eficacia terapéutica de uno de los compuestos descritos en el presente documento se ve reforzada por la administración de un adyuvante (es decir, por sí mismo el adyuvante tiene un beneficio terapéutico mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico, el beneficio terapéutico global para el paciente se mejora). O bien, solamente a modo de ejemplo, el beneficio experimentado por un individuo se incrementa mediante la administración de uno de los compuestos descritos en este documento con otro agente terapéutico (que también incluye un régimen terapéutico) que también tiene beneficio terapéutico. En cualquier caso, independientemente de la enfermedad o trastorno que se está tratando, el beneficio global experimentado por el paciente es, en algunos casos, simplemente aditivo de los dos agentes terapéuticos, o en otros casos, el paciente experimenta un beneficio sinérgico.

10

15

20

[0398] La elección particular de los compuestos usados dependerá del diagnóstico de los médicos asistentes y de su juicio en la afección del paciente y el protocolo de tratamiento apropiado. Los compuestos se administran opcionalmente concurrentemente (por ejemplo, simultáneamente, esencialmente simultáneamente o dentro del mismo protocolo de tratamiento) o secuencialmente, dependiendo de la naturaleza del trastorno, la condición del paciente, y la elección real de los compuestos utilizados. La determinación del orden de administración, y el número de repeticiones de administración de cada agente terapéutico durante un protocolo de tratamiento se basa en una evaluación de la enfermedad a tratar y la condición del paciente.

25

[0399] En algunos casos, las dosis terapéuticamente eficaces varían cuando los fármacos se usan en combinaciones de tratamientos. Los procedimientos para determinar experimentalmente las dosis terapéuticamente eficaces de fármacos y otros agentes para su uso en regímenes de tratamiento de combinación se describen en la literatura. Por ejemplo, el uso de dosificación metronómica, es decir, proporcionando dosis más bajas más frecuentes con el fin de minimizar los efectos secundarios tóxicos se ha descrito ampliamente en la literatura. El tratamiento de combinación incluye además tratamientos periódicos que se inician y detienen en varias ocasiones para ayudar con el manejo clínico del paciente.

30

35

[0400] Para las terapias de combinación descritas en el presente documento, las dosificaciones de los compuestos coadministrados por supuesto variarán dependiendo del tipo de cofármaco empleado, del fármaco específico empleado, de la enfermedad que se está tratando y así sucesivamente. Además, cuando se administra conjuntamente con uno o más agentes biológicamente activos, el compuesto proporcionado en el presente documento se administra simultáneamente con el agente o agentes biológicamente activos, o secuencialmente. Si se administra secuencialmente, el médico que atiende decidirá la secuencia apropiada de administración de la proteína en combinación con el agente o agentes biológicamente activos.

40

[0401] En cualquier caso, los múltiples agentes terapéuticos (uno de los cuales es un compuesto de Fórmula (A1-A6), (B1-B6), alquilo (C₁-C₆), o (D1-D6) descrito en el presente documento) se administran opcionalmente en cualquier orden o incluso simultáneamente. Si, simultáneamente, los múltiples agentes terapéuticos se proporcionan opcionalmente en una sola forma, unificada, o en múltiples formas (a modo de ejemplo solamente, ya sea como una sola pastilla o como dos pastillas separadas). En algunos casos, uno de los agentes terapéuticos se administra en dosis múltiples, o ambos se administran como dosis múltiples. Si no es simultánea, el tiempo entre las múltiples dosis es de más de cero semanas a menos de cuatro semanas. Además, la combinación de procedimientos, composiciones y formulaciones no debe limitarse a la utilización de sólo dos agentes; los usos de múltiples combinaciones terapéuticas también se contemplan.

50

[0402] Se entiende que el régimen de dosificación para tratar, prevenir, o mejorar el estado o estados para el que se solicita alivio puede ser modificado de acuerdo con una variedad de factores. Estos factores incluyen el trastorno que padece el sujeto, así como la edad, peso, sexo, dieta y estado médico del sujeto. Por lo tanto, el régimen de dosificación realmente empleado puede variar ampliamente y por lo tanto puede desviarse de los regímenes de dosificación establecidos en el presente documento.

55

[0403] En algunos casos, los agentes farmacéuticos que componen la terapia de combinación descrita en el presente documento se administran en una forma de dosificación combinada o en formas de dosificación separadas destinadas a la administración sustancialmente simultánea. En algunos casos, los agentes farmacéuticos que componen la terapia de combinación se administran secuencialmente con cualquier compuesto terapéutico que se administra por un régimen que

60

requiere la administración de dos etapas. En algunos casos, el régimen de administración de dos etapas requiere la administración secuencial de los agentes activos o la administración espaciada de los agentes activos separados. El período de tiempo entre las múltiples etapas de administración varía desde unos pocos minutos a varias horas, dependiendo de las propiedades de cada agente farmacéutico, tales como potencia, solubilidad, biodisponibilidad, vida media en plasma y perfil cinético del agente farmacéutico. En algunos casos, la variación circadiana de la concentración de molécula diana determina el intervalo de dosis óptimo.

[0404] Además, los compuestos descritos en el presente documento también se usan opcionalmente en combinación con procedimientos que proporcionan beneficio adicional o sinérgico al paciente. A modo de ejemplo solamente, se espera que los pacientes encuentren beneficio terapéutico y/o profiláctico en los procedimientos descritos en el presente documento, en el que la composición farmacéutica de un compuesto descrito en el presente documento y/o combinaciones con otros agentes terapéuticos se combinan con las pruebas genéticas para determinar si ese individuo es un portador de un gen mutante que se sabe que se correlaciona con ciertas enfermedades o afecciones.

[0405] Los compuestos descritos en el presente documento y las terapias de combinación se administran antes, durante o después de la aparición de un trastorno, y el momento de administración de la composición que contiene un compuesto es variable. En algunos casos, los compuestos se usan como un profiláctico y se administran de forma continua a los sujetos con una propensión a desarrollar afecciones o enfermedades con el fin de prevenir la aparición del trastorno. En algunos casos, los compuestos y composiciones se administran a un individuo durante o tan pronto como sea posible después de la aparición de los síntomas. En algunos casos, la administración de los compuestos se inicia dentro de las primeras 48 horas de la aparición de los síntomas, dentro de las primeras 6 horas de la aparición de los síntomas, o dentro de 3 horas de la aparición de los síntomas. En algunos casos, la administración inicial es a través de cualquier ruta práctica, tal como, por ejemplo, una inyección intravenosa, una inyección de bolo, infusión durante 5 minutos a 5 horas, una píldora, una cápsula, parche transdérmico, administración bucal, y similares, o una combinación de los mismos. Un compuesto debe administrarse tan pronto como es posible después de que se detecta o se sospecha la aparición de un trastorno, y durante el tiempo necesario para el tratamiento de la enfermedad, tal como, por ejemplo, desde 1 mes hasta 3 meses. La duración del tratamiento puede variar para cada sujeto, y la longitud se puede determinar usando los criterios conocidos. En algunos casos, se administra el compuesto o una formulación que contiene el compuesto durante al menos 2 semanas, entre 1 mes a 5 años, o de 1 mes a 3 años.

Agentes terapéuticos de ejemplo para uso en combinación con un compuesto inhibidor irreversible

[0406] En algunos casos, cuando el sujeto padece o está en riesgo de padecer un trastorno caracterizado por la presencia o desarrollo de uno o más tumores sólidos, el sujeto se trata con un compuesto inhibidor de la Btk irreversible en cualquier combinación con uno o más de otros agentes anti-cáncer. En algunos casos, uno o más de los agentes contra el cáncer son agentes proapoptóticos. Los ejemplos de agentes anti-cáncer incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los siguientes: gossyphol, Genasense, polifenol E, Chlorofusin, ácido todo trans-retinoico (ATRA), briostatina, ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral (TRAIL), 5-aza-2'-desoxicitidina, ácido todo trans-retinoico, doxorubicina, vincristina, etopósido, gemcitabina, imatinib (Gleevec®), geldanamicina, 17-N-alilamino-17-demetoxigeldanamicina (17-AAG), flavopiridol, LY294002, bortezomib, trastuzumab, BAY 11-7082, PKC₄12, o PD184352, Taxol®, también referido como "paclitaxel", que es un fármaco anti-cáncer bien conocido que actúa mediante la mejora y estabilización de la formación de microtúbulos, y análogos de Taxol®, tales como Taxotere®. Los compuestos que tienen el esqueleto de taxano básico como una característica de estructura común, también se han demostrado tener la capacidad de detener las células en las fases G2-M debido a los microtúbulos estabilizados y, en algunos casos, son útiles para tratar el cáncer en combinación con los compuestos descritos en el presente documento.

[0407] Otros ejemplos de agentes anti-cáncer para uso en combinación con un compuesto inhibidor de la Btk irreversible incluyen inhibidores de la señalización de la proteína quinasa activada por mitógeno, por ejemplo, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmanina o LY294002; inhibidores de Syk; inhibidores de mTOR; y anticuerpos (por ejemplo, Rituxan).

[0408] Otros agentes anticancerígenos para su uso en combinación con un compuesto inhibidor de la Btk irreversible incluyen adriamicina, dactinomicina, bleomicina, vinblastina, cisplatino, acivicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramincina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; bisnafida dimesilato; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetímero; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucil; cirolemicina; cladribina; mesilato de crisnato; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; clorhidrato de daunorubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diazicuona; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitricina; enloplatio; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol;

clorhidrato de esorubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flucitabina; fosquidona; fostriecina de sodio; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxurea; clorhidrato de idarubicina; ifosfamida; iimofosina; interleuquina II (incluyendo interleuquina recombinante II, o rIL2), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3; interferón beta-1a; interferón gamma-1b; iroplatin; clorhidrato de irinotecán; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol sodio; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato de sodio; metoprina; meturedopa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitospero; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazoie; nogalamicina; ormaplatino; oxisurano; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomina; perfosfamida; pipobromano; pipo sulfano; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero sódico; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puromicina; clorhidrato de puromicina; pirazofurina; riboprina; roglitimida; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtraceno; esparfosato sódico; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalán de sodio; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfina; tenipósido; teroxirona; testolcatona; tiamiprina; tioguanina tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; trimetrexato glucuronato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; ceniplatino; cinostatina; clorhidrato de zorubicina.

[0409] Otros agentes anti-cáncer para su uso en combinación con un compuesto inhibidor de la Btk irreversible incluyen: 20-epi-1,25dihidroxivitaminaD3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; 25 amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolide; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína-1 morfogenética anti-dorsalizante; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplastón; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores de genes de apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; bacatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosporina; beta lactámico; beta-aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfofina C; camptotecina; IL-2 de viruela de canario; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartilago; carzelesina; inhibidores de la caseína quinasa (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetorelix; clorIns; cloroquinoxalina sulfonamida; 35 cicaprost; cis-porfirina; cladribina; clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisanol; criptoficina 8; criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshiodridemina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamilo; diazicuona; didemina B; didox; dietilnoespermina; dihidro-5-azacitidina; 9-dioxamicina; espiromustina de difenilo; docosanol; dolasetrón; 40 doxifluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebseleno; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemene; emitefur; epirubicina; epristerida; estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de los estrógenos; etanidazol; etanidazol; etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasteride; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorunicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam; heregulina; bisacetamida de hexametileno; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilomofosina; ilomastato; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmuoestimulantes; inhibidor del receptor de factor de crecimiento 1 de tipo insulina; agonistas de interferón; interferones; interleuquinas; iobenguane; yododoxorrubicina; 4-ipomeanol; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplacínolida; Kahalalide F; triacetato de lamellarina-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinan; leptolstatina; letrozol; 50 factor inhibidor de leucemia; interferón alfa de leucocitos; leuprolide + estrógeno + progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; poliamina lineal; péptido disacárido lipófilo; compuestos de platino lipófilos; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecán; texafirina de lutecio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores de matrilisina; inhibidores de la metaloproteína de la matriz; menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; 55 mifepristona; miltefosina; mirimostim; ARN de doble cadena no emparejado; mitoguaazona; mitolactol; mitomicina; mitonafida; factor de crecimiento de fibroblastos mitotóxica-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotropina coriónica humana; monofosforil lípido A + pared celular miobacteriana sk; mopidamol; inhibidor del gen de resistencia a múltiples fármacos; terapia basada en el supresor 1 de múltiples tumores; agente anticancerígeno de mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular micobacteriana; miriaporona; N-acetilidinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelin; nagrestip; naloxona + pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; 60 ácido neridrónico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante nitróxido;

nitrulina; O6-bencilguanina; octreotida; oquicenona; oligonucleótidos; onapriston; ondansetrón; ondansetrón; oracin; inductor de citoquinas por vía oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; palauamina; palmitoilrizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato de sodio pentosano; pentostatina; pentozol; perflubron; perfosfamida; alcohol perílico; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de la fosfatasa; picibanil; clorhidrato de pilocarpina; Pirarrubicin; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador de plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores del proteasoma; modulador inmune basado en proteína A; inhibidor de la proteína quinasa C; proteína quinasa C, inhibidores de microalgas; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; pconjugado de hemoglobina polioxieterile piridoxilado; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetron; inhibidores de ras farnesil proteína transferasa; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rogletimida; rohitucina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxilo; safingol; saintopina; SarCNU; Sarcofitol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; inhibidor 1 derivado de senescencia; oligonucleótidos sentido; inhibidores de la transducción de señales; moduladores de transducción de señales; proteína de cadena sencilla de unión a antígeno; sizofirán; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; esponjstatina 1; escualamina; inhibidor de células madre; inhibidores de la división de células madre; estipiamida; inhibidores de estromelísina; sulfinosina; antagonista de péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina; swainsonina; glicosaminoglicanos sintéticos; talimustina; metyoduro de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalán de sodio; tegafur; telurapirilio; inhibidores de la telomerasa; temoporfina; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinan; hormona estimulante de la tiroides; etiopurpurina de etil estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; factor de células madre totipotentes; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de la tirosina quinasa; tirfostinas; inhibidores de la UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de uroquinasa; vapreotida; variolina B; sistema vector, terapia génica de eritrocitos; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y zinostatina estimalamer.

[0410] Aún otros agentes anticancerígenos para su uso en combinación con un compuesto inhibidor de la Btk irreversible incluyen agentes alquilantes, antimetabolitos, productos naturales, u hormonas, por ejemplo, mostazas de nitrógeno (por ejemplo, mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, etc.), sulfonatos de alquilo (por ejemplo, busulfán), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomustina, etc.), o triazenos (decarbазina, etc.). Los ejemplos de antimetabolitos incluyen, pero no se limitan a análogo de ácido fólico (por ejemplo, metotrexato), o análogos de pirimidina (por ejemplo, Citarabina), análogos de purina (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina).

[0411] Ejemplos de productos naturales útiles en combinación con un compuesto inhibidor de la Btk irreversible incluyen, pero no se limitan a alcaloides de vinca (por ejemplo, vinblastina, vincristina), epipodofilotoxinas (por ejemplo, etopósido), antibióticos (por ejemplo, daunorubicina, doxorubicina, bleomicina), enzimas (por ejemplo, L-asparaginasa), o modificadores de respuesta biológica (por ejemplo, interferón alfa).

[0412] Ejemplos de agentes alquilantes para el uso empleados en combinación con un compuesto inhibidor de la Btk irreversible incluyen, pero no están limitados a, mostazas de nitrógeno (por ejemplo, mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, meiphalan, etc.), etilenimina y metilmelaminas (por ejemplo, hexametilmelamina, tiotepa), sulfonatos de alquilo (por ejemplo, busulfán), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, etc.), o triazenos (decarbазina, etc.). Los ejemplos de antimetabolitos incluyen, pero no se limitan a análogos de ácido fólico (por ejemplo, metotrexato), o análogos de pirimidina (por ejemplo, fluorouracilo, floxouridine, citarabina), análogos de purina (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina).

[0413] Los ejemplos de hormonas y antagonistas útiles en combinación con un compuesto inhibidor de la Btk irreversible incluyen, pero no se limitan a, adrenocorticosteroides (por ejemplo, prednisona), progestinas (por ejemplo, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona), estrógenos (por ejemplo, dietilestilbestrol, etinil estradiol), antiestrógeno (por ejemplo, tamoxifeno), andrógenos (por ejemplo, propionato de testosterona, fluoximesterona), antiandrógeno (por ejemplo, flutamida), análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (por ejemplo, leuprolida). Otros agentes para uso en los procedimientos y composiciones descritos en el presente documento para el tratamiento o la prevención del cáncer incluyen complejos de coordinación de platino (por ejemplo, cisplatino, carboblatino), antracenediona (por ejemplo, mitoxantrona), urea sustituida (por ejemplo, hidroxiiurea), derivado de metilhidrazina (por ejemplo, procarbазina), supresor adrenocortical (por ejemplo, mitotano, aminoglutetimida).

[0414] Ejemplos de agentes anti-cáncer que actúan deteniendo las células en las fases G2-M debido a los microtúbulos estabilizados y que pueden ser utilizados en combinación con un compuesto inhibidor de la Btk irreversible incluyen, sin limitación, fármacos comercializados y fármacos en desarrollo.

[0415] Cuando el sujeto padece o está en riesgo de padecer un trastorno tromboembólico (por ejemplo, apoplejía), en algunos casos, el individuo se trata con un compuesto inhibidor de la Btk irreversible en cualquier combinación con uno o más de otros agentes anti-tromboembólicos. Los ejemplos de agentes anti-tromboembólicos incluyen, pero no se limitan a cualquiera de los siguientes: agentes trombolíticos (por ejemplo, alteplasa, anistreplasa, estreptoquinasa, uroquinasa, o el activador tisular del plasminógeno), heparina, tinzaparina, warfarina, dabigatran (por ejemplo, etexilato de dabigatran), factor inhibidores de Xa (por ejemplo, fondaparinux, draparinux, rivaroxaban, DX-9065a, otamixabán, LY517717, o YM150), inhibidores de factor VIIa, ticlopidina, clopidogrel, CS-747 (prasugrel, LY640315), ximelagatran, o BIBR 1048.

10 **Composición/Formulación farmacéutica**

[0416] Las composiciones farmacéuticas se formulan de una manera convencional usando uno o más portadores fisiológicamente aceptables que incluyen excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida. Un resumen de las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se encuentra, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, decimonovena Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, HA y Lachman, L., Eds, Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, NY., 1980; y Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Séptima Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999).

[0417] Una composición farmacéutica, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una mezcla de un compuesto descrito en el presente documento, tal como, por ejemplo, compuestos de cualquiera de Fórmula (A1-A6), fórmula (B1-B6), fórmula (C₁-C₆), fórmula (D1-D6), fórmula (I), o de fórmula (VII), con otros componentes químicos, tales como portadores, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, y/o excipientes. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. En la práctica de los procedimientos de tratamiento o uso proporcionados en el presente documento, las cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos descritos en el presente documento se administran en una composición farmacéutica a un mamífero que tiene un trastorno a tratar. Preferiblemente, el mamífero es un humano. Los compuestos se pueden utilizar solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos como componentes de mezclas.

[0418] Las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento se administran a un individuo por cualquier vía de administración adecuada, incluyendo, pero no limitado a, vía oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intramuscular), intranasal, bucal, tópica, rectal o transdérmica. Las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, dispersiones líquidas acuosas, dispersiones autoemulsionantes, soluciones sólidas, dispersiones liposomales, aerosoles, formas de dosificación sólidas, polvos, formulaciones de liberación inmediata, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, comprimidos, cápsulas, píldoras, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones de múltiples partículas, y formulaciones de liberación inmediata y controlada mixtas.

[0419] Las composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto descrito en el presente documento se fabrican opcionalmente de una manera convencional, tal como, a modo de ejemplo solamente, por medio de procesos de mezclado, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o compresión.

[0420] Las composiciones farmacéuticas incluirán al menos un compuesto descrito en el presente documento, tales como, por ejemplo, un compuesto de cualquiera de la fórmula (A1-A6), fórmula (B1-B6), fórmula (C₁-C₆), fórmula (D1-D6), fórmula (I), o de fórmula (VII), como un ingrediente activo en forma de ácido libre o de base libre, o en forma de sal farmacéuticamente aceptable. Además, los procedimientos y composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen el uso de N-óxidos, formas cristalinas (también conocidas como polimorfos), así como metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad. En algunas situaciones, los compuestos existen como tautómeros. Todos los tautómeros están incluidos dentro del alcance de los compuestos presentados en el presente documento. Además, en algunos casos, los compuestos descritos en el presente documento existen en formas no solvatadas, así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol, y similares. También se consideran que se describen en el presente documento las formas solvatadas de los compuestos presentados en el presente documento.

[0421] Un "portador" o "materiales portadores" incluyen excipientes en productos farmacéuticos y se selecciona en base a la compatibilidad con los compuestos descritos en el presente documento, tal como, compuestos de cualquiera de la fórmula (A1-A6), fórmula (B1-B6), fórmula (C₁-C₆), fórmula (D1-D6), fórmula (I), o de fórmula (VII), y las propiedades del perfil de liberación de la forma de dosificación deseada. Los materiales portadores de ejemplo incluyen, por ejemplo, aglutinantes, agentes de suspensión, agentes de desintegración, agentes de relleno, agentes tensioactivos, solubilizantes, estabilizantes, lubricantes, agentes humectantes, diluyentes y similares. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and

Practice of Pharmacy, decimonovena Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, HA y Lachman, L., Eds, Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Nueva York, NY., 1980; y Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Séptima Ed. (Lippincott Williams & Wilkins1999).

[0422] Una "concentración sérica medible" o "concentración plasmática medible" describe la concentración en suero sanguíneo o plasma sanguíneo, habitualmente medido en mg, µg, o ng de agente terapéutico por ml, dl, o l de suero de la sangre, absorbido en el torrente sanguíneo después de la administración. Tal como se utiliza en el presente documento, las concentraciones plasmáticas medibles se miden habitualmente en ng/ml o µg/ml.

[0423] "Farmacodinámica" se refiere a los factores que determinan la respuesta biológica observada respecto a la concentración de fármaco en un sitio de acción. "Farmacocinética" se refiere a los factores que determinan la consecución y mantenimiento de la concentración apropiada de fármaco en un sitio de acción.

[0424] "Estado estacionario", tal como se utiliza en el presente documento, es cuando la cantidad de fármaco administrada es igual a la cantidad de fármaco eliminada dentro de un intervalo de dosificación que da lugar a una exposición del fármaco al plasma constante o estable.

Formas de dosificación

[0425] Además, las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento, que incluyen un compuesto de cualquiera de la fórmula (A1-A6), fórmula (B1-B6), fórmula (C₁-C₆), fórmula (D1-D6), fórmula (I), o fórmula (VII) se formulan en cualquier forma de dosificación adecuada, incluyendo pero no limitado a, dispersiones orales acuosas, líquidos, geles, jarabes, elixires, suspensiones espesas, suspensiones y similares, para ingestión oral por un individuo a ser tratado, formas sólidas orales de dosificación, aerosoles, formulaciones de liberación controlada, de fusión rápida, formulaciones efervescentes, formulaciones liofilizadas, comprimidos, polvos, píldoras, grageas, cápsulas, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones de multipartículas, y formulaciones de liberación controlada y liberación inmediata mixta.

[0426] Las formas de dosificación sólidas farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen, opcionalmente, un compuesto descrito en el presente documento y uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como un portador compatible, agente aglutinante, agente de relleno, agente aromatizante, agente de suspensión, agente edulcorante, agente disgregante, agente dispersante, agente tensioactivo, lubricante, colorante, diluyente, solubilizante, agente humectante, plastificante, estabilizador, potenciador de la penetración, un humedecedor, agente antiespumante, antioxidante, conservante, o uno o más combinaciones de los mismos. En todavía otros aspectos, usando procedimientos de recubrimiento convencionales, tales como los descritos en Remington Pharmaceutical Sciences, 20a edición (2000), se proporciona un recubrimiento de película alrededor de la formulación del compuesto de cualquiera de la fórmula (A1-A6), fórmula (B1- B6), fórmula (C₁-C₆), fórmula (D1-D6), fórmula (I) o fórmula (VII). En un caso, todas o algunas de las partículas del compuesto de cualquiera de la fórmula (A1-A6), fórmula (B1-B6), fórmula (C₁-C₆), fórmula (D1-D6), fórmula (I) o fórmula (VII), están recubiertas. En otro caso, todas o algunas de las partículas del compuesto de cualquiera de la fórmula (A1-A6), fórmula (B1-B6), fórmula (C₁-C₆), fórmula (D1-D6), fórmula (I), o Fórmula (VII), están microencapsuladas. Todavía en otro caso, las partículas del compuesto de cualquiera de la fórmula (A1-A6), fórmula (B1-B6), fórmula (C₁-C₆), fórmula (D1-D6), fórmula (I), o fórmula (VII), no están microencapsuladas y no están recubiertas.

Ejemplos de procedimientos de dosificación y regímenes de tratamiento

[0427] En algunos casos, los compuestos descritos en el presente documento se utilizan en la preparación de medicamentos para la inhibición de Btk o un homólogo de la misma, o para el tratamiento de enfermedades o afecciones que se benefician, por lo menos en parte, de la inhibición de Btk o un homólogo de la misma. En algunos casos, los compuestos descritos en el presente documento se utilizan en la preparación de medicamentos para la inhibición de HER₄ o un homólogo del mismo, o para el tratamiento de enfermedades o estados que se benefician, al menos en parte, de la inhibición de HER₄ o un homólogo del mismo. Además, un procedimiento para tratar cualquiera de las enfermedades o afecciones descritas en el presente documento en un individuo en necesidad de tal tratamiento, implica la administración de composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de cualquiera de la fórmula (A1-A6), fórmula (B1-B6), Fórmula (C₁-C₆), fórmula (D1-D6), fórmula (I), o de fórmula (VII), que se describen en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en cantidades terapéuticamente eficaces a dicho sujeto.

[0428] En algunos casos, las composiciones que contienen el compuesto o compuestos descritos en el presente documento se administran para el tratamiento profiláctico y/o tratamientos terapéuticos. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones se administran a un individuo que ya padece un trastorno en una cantidad suficiente para curar o al menos

detener parcialmente los síntomas del trastorno. Las cantidades eficaces para este uso dependerán de la gravedad y evolución de la enfermedad, terapia previa, el estado de salud del paciente, el peso, y la respuesta a los fármacos, y el juicio del médico tratante.

5 **[0429]** En las aplicaciones profilácticas, las composiciones que contienen los compuestos descritos en el presente documento se administran a un individuo susceptible a o de otro modo en riesgo de una enfermedad, en particular, el trastorno. Tal cantidad se define como una "cantidad o dosis profilácticamente eficaz." En este uso, las cantidades precisas también dependen del estado de salud del paciente, peso, y similares. Cuando se utiliza en un individuo, las cantidades eficaces para este uso dependerán de la gravedad y evolución de la enfermedad, trastorno, terapia previa, estado de salud del paciente y la respuesta a los fármacos, y el juicio del médico tratante.

10 **[0430]** En algunos casos, el inhibidor de quinasa irreversible se administra al paciente en una base regular, por ejemplo, tres veces al día, dos veces al día, una vez al día, cada dos días o cada 3 días. En otros casos, el inhibidor de quinasa irreversible se administra al paciente de forma intermitente, por ejemplo, dos veces al día seguido de una vez al día seguido de tres veces al día; o los dos primeros días de cada semana; o el primer, segundo y tercer día de la semana. En algunos casos, la administración intermitente es tan efectiva como la dosificación regular. En casos adicionales o alternativos, se administra el inhibidor de la quinasa irreversible sólo cuando el paciente muestra un síntoma particular, por ejemplo, la aparición del dolor, o la aparición de fiebre, o la aparición de una inflamación, o la aparición de un trastorno de la piel.

15 **[0431]** En el caso en el que la condición del paciente no mejora, a discreción del médico, la administración de los compuestos puede administrarse crónicamente, es decir, durante un período prolongado de tiempo, incluyendo toda la duración de la vida del paciente con el fin de mejorar o de otro modo controlar o limitar los síntomas del trastorno del paciente.

20 **[0432]** En el caso en el que el estado del paciente no mejora, a discreción del médico, la administración de los compuestos se puede administrar de forma continua; alternativamente, la dosis de fármaco que está siendo administrado puede reducirse temporalmente o se suspende temporalmente durante un cierto período de tiempo (es decir, un "descanso del fármaco"). La longitud del descanso del fármaco puede variar entre 2 días y 1 año, incluyendo a modo de ejemplo solamente, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 10 días, 12 días, 15 días, 20 días, 28 días, 35 días, 50 días, 70 días, 100 días, 120 días, 150 días, 180 días, 200 días, 250 días, 280 días, 300 días, 320 días, 350 días, o 365 días. La reducción de la dosis durante un descanso del fármaco puede ser de 10%-100%, incluyendo, a modo de ejemplo solamente, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, o 100%.

25 **[0433]** Una vez se ha producido la mejora de las condiciones del paciente, se administra una dosis de mantenimiento si es necesario. Posteriormente, la dosis o la frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse, en función de los síntomas, hasta un nivel en el que se retiene la enfermedad o trastorno mejorada. Los pacientes pueden, sin embargo, requerir un tratamiento intermitente en una base a largo plazo tras cualquier reaparición de los síntomas.

30 **[0434]** La cantidad de un agente dado que corresponderá a dicha cantidad variará dependiendo de factores, tales como el compuesto particular, el trastorno y su gravedad, la identidad (por ejemplo, peso) del sujeto o huésped en necesidad de tratamiento, y se determina de acuerdo a las circunstancias particulares que rodean el caso, incluyendo, por ejemplo, el agente específico que se administra, la vía de administración, la afección a tratar, y el sujeto o huésped que está siendo tratado. En general, sin embargo, las dosis empleadas para el tratamiento humano adulto estarán habitualmente en el intervalo de 0,02-5000 mg por día o de 1-1500 mg por día. La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una dosis única o como dosis divididas administradas simultáneamente (o sobre un corto período de tiempo) o a intervalos apropiados, por ejemplo como dos, tres, cuatro o más sub-dosis por día.

35 **[0435]** La composición farmacéutica descrita en el presente documento puede estar en formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración única de dosis precisas. En forma de dosificación unitaria, la formulación se divide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas de uno o más compuestos. La dosis unitaria puede estar en forma de un paquete que contiene cantidades discretas de la formulación. Los ejemplos son comprimidos o cápsulas envasados, y polvos en viales o ampollas. Las composiciones en suspensión acuosas se pueden envasar en recipientes de una sola dosis que no puede volverse a cerrar. Alternativamente, se pueden usar recipientes para múltiples dosis que pueden volverse a cerrar, en cuyo caso es típico incluir un conservante en la composición. A modo de ejemplo solamente, las formulaciones para inyección parenteral pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, que incluyen, pero no se limitan a, ampollas, o en recipientes de múltiples dosis, con un conservante añadido.

40 **[0436]** Los intervalos anteriores son meramente indicativos, ya que el número de variables con respecto a un régimen de tratamiento individual es grande, y no son infrecuentes desviaciones considerables de estos valores recomendados. Tales dosificaciones se pueden alterar dependiendo de un número de variables, no limitadas a la actividad del compuesto utilizado, el trastorno a tratar, el modo de administración, los requisitos del sujeto individual, la gravedad del trastorno a

tratar, y el juicio del médico.

5 [0437] La toxicidad y la eficacia terapéutica de dichos regímenes terapéuticos se pueden determinar mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, incluyendo, pero no limitado a, la determinación de la LD₅₀ (la dosis letal para el 50% de la población) y la ED₅₀ (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población). La proporción de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y se puede expresar como la proporción entre LD₅₀ y ED₅₀. Se prefieren los compuestos que presentan altos índices terapéuticos. Los datos obtenidos de ensayos de cultivo celular y estudios con animales pueden usarse para formular un intervalo de dosificación para uso en humanos. La dosificación de tales compuestos se encuentra preferiblemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la ED₅₀ con toxicidad mínima circulante. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada.

Estrategias de dosificación para aumentar la selectividad

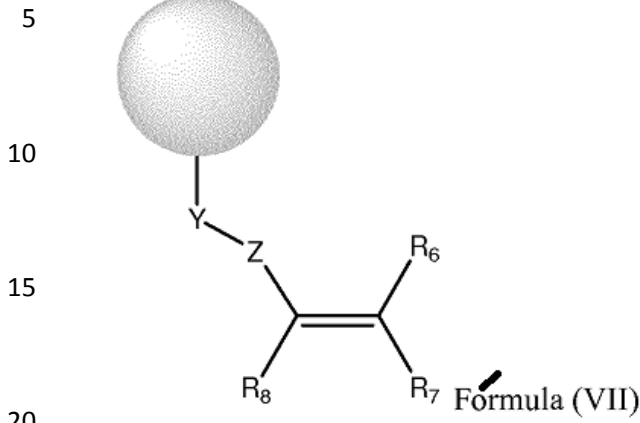
15 [0438] Se describen en el presente documento inhibidores de la quinasa irreversibles que son selectivos para una o más ACK, incluyendo Btk, un homólogo de Btk, una ACK, HER₄, y un homólogo por cisteína de quinasa Btk. En algunos casos, los inhibidores irreversibles descritos en el presente documento también se unen de forma reversible a otras quinasas (algunas de las cuales, en algunos casos, también son ACK). Como un medio de mejorar el perfil de selectividad, tales inhibidores se formulan (la formulación incluye modificaciones químicas del inhibidor, el uso de excipientes en una composición farmacéutica, y combinaciones de los mismos) de manera que el perfil farmacocinético favorece una mejor selectividad de los inhibidores para una ACK a través de una no ACK. A modo de ejemplo solamente, una ACK está formulada para tener una vida media en plasma corta. En otros casos, una ACK está formulada para tener una vida media plasmática prolongada.

25 [0439] Por ejemplo, tal como se muestra en los Ejemplos, el Compuesto 1 y el Compuesto 12 tienen una vida media in vivo corta. En cambio, el Compuesto 7 y Compuesto 8 tienen una vida media significativamente más larga in vivo (Figura 5). Compuestos como 1 y 12 se prevé que mejoren la selectividad de quinasa in vivo, ya que la inhibición se mantendrá sólo para aquellas quinasas que son inhibidas irreversiblemente. Además, dado que los inhibidores de la quinasa irreversibles descritos en el presente documento tienen actividades reversibles (en general a los no ACK) e irreversible (en general, a ACK), las propiedades in vivo de la absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) se seleccionan con el fin de optimizar el índice terapéutico. Específicamente, en algunos casos, los compuestos depurados rápidamente causan sólo una breve inhibición de dianas inhibidas reversiblemente, manteniendo la inhibición sostenida de dianas irreversiblemente inhibidas. Dependiendo del grado en que la inhibición de dianas particulares daba lugar a efectos terapéuticos o toxicidades, se identificaron compuestos con una combinación óptima de los perfiles de selectividad in vitro y propiedades ADME in vivo.

40 [0440] En un caso son inhibidores de quinasa que se unen de forma selectiva e irreversible a una proteína tirosina quinasa seleccionada de Btk, un homólogo de Btk, una ACK, HER₄, y un homólogo por cisteína de quinasa Btk, en la que el inhibidor de la quinasa se une de forma reversible y no selectiva a una multiplicidad de proteínas tirosina quinasas y, además, en el que la vida media en plasma del inhibidor de quinasa es de menos de 4 horas. En tal caso, el inhibidor de quinasa se une de manera selectiva e irreversible a al menos uno de Btk, Jak3, Blk, Bmx, Tec, y Itk. En un caso adicional, el inhibidor de quinasa se une de manera selectiva e irreversible a Btk. En un caso adicional, el inhibidor de quinasa se une de manera selectiva e irreversible a Jak3. En un caso adicional, el inhibidor de quinasa se une de manera selectiva e irreversible a Tec. En un caso adicional, el inhibidor de quinasa se une de manera selectiva e irreversible a Btk y Tec. En un caso adicional, el inhibidor de quinasa se une de manera selectiva e irreversible a BLK. En un caso adicional, el inhibidor de quinasa se une de manera no selectiva y reversible a una multiplicidad de inhibidores de proteína quinasa de la familia Src. En un caso adicional, la vida media en plasma del inhibidor de quinasa es menos de 3 horas. En un caso adicional, la vida media en plasma del inhibidor de quinasa es menos de 2 horas.

50 [0441] En un caso son inhibidores de la quinasa que se une de forma selectiva e irreversible a una proteína tirosina quinasa seleccionada de Btk, un homólogo de Btk, una ACK, HER₄, y un homólogo por cisteína de quinasa Btk, en la que el inhibidor de la quinasa se une de forma reversible y no selectiva a una multiplicidad de proteínas tirosina quinasas y, además, en el que la vida media en plasma del inhibidor de quinasa es mayor que 12 horas. En tal caso, el inhibidor de quinasa se une de manera selectiva e irreversible a al menos uno de Btk, Jak3, Blk, Bmx, Tec, y Itk. En un caso adicional, el inhibidor de quinasa se une de forma selectiva e irreversible a Btk. En un caso adicional, el inhibidor de quinasa se une de forma selectiva e irreversible a Jak3. En un caso adicional, el inhibidor de quinasa se une de forma selectiva e irreversible a Tec. En un caso adicional, el inhibidor de quinasa se une de forma selectiva e irreversible a Btk y Tec. En un caso adicional, el inhibidor de quinasa se une de forma selectiva e irreversible a BLK. En un caso adicional, el inhibidor de quinasa se une de forma no selectiva y reversible a una multiplicidad de inhibidores de proteína quinasa de la familia Src. En un caso adicional, la vida media en plasma del inhibidor de quinasa es mayor que 16 horas.

[0442] En un caso particular de cualquiera de los inhibidores de la quinasa antes mencionados, tales inhibidores de la quinasa tienen la estructura de Fórmula (VII):



en la que: en la que



es un resto que se une al sitio activo de una quinasa, incluyendo una tirosina quinasa, que incluye además un homólogo por cisteína de quinasa Btk;

35 Y es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquileo, heteroalquileo, arileno, heteroarileno, heterocicloalquileo, cicloalquileo, alquilenarileno, alquilenheteroarileno, alquilencicloalquileo, y alquilenheterocicloalquileo;

Z es C(=O), OC(=O), NHC(=O), NCH₃C(=O), C(=S), S(=O)_x, OS(=O)_x, NHS(=O)_x, en el que x es 1 ó 2;

40 R₇ y R₈ se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₄ no sustituido, alquilo C₁-C₄ sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ no sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ no sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₆ no sustituido y heterocicloalquilo C₂-C₆ sustituido; o

R₇ y R₈ tomados juntos forman un enlace;

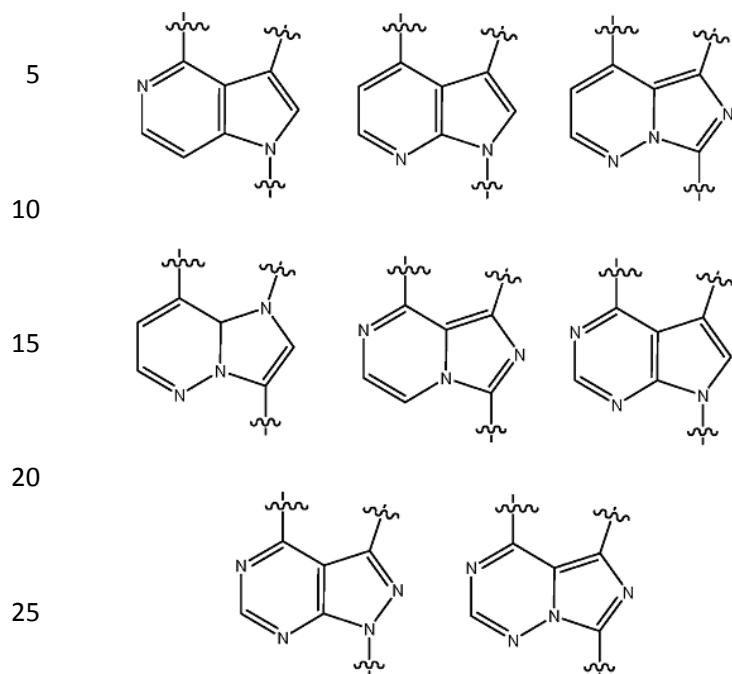
45 R₆ es H, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, alcoxilquilo C₁-C₆, alquilaminoalquilo C₁-C₈, hidroxialquilaminoalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₄-(arilo), alquilo C₁-C₄-(heteroarilo), alquilo C₁-C₄ (cicloalquilo C₃-C₈), o alquilo C₁-C₄ (heterocicloalquilo C₂-C₈); y metabolitos farmacéuticamente activos, o solvatos farmacéuticamente aceptables, sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

50 [0443] En algunos casos,



en el inhibidor de quinasa es un resto biarilo fusionado sustituido seleccionado de

60



30 **[0444]** En un caso adicional de dichas quinzasas,
Z es C(=O), NHC(=O), NCH₃C(=O), o S(=O)₂,
en el que:
cada uno de R₇ y R₈ es H; o
R₇ y R₈ tomados juntos forman un enlace.

35 **[0445]** En un caso adicional de tales quinzasas:
R₆ es H, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, alcoxialquilo C₁-C₆,
alquilaminoalquilo C₁-C₈, hidroxialquilaminoalquilo C₁-C₈, alcoxialquilaminoalquilo C₁-C₈, alquilo C₁-C₄-(arilo), alquilo C₁-
C₄-(heteroarilo), alquilo C₁-C₄ (cicloalquilo C₃-C₈), o alquilo C₁-C₄ (heterocicloalquilo C₂-C₈).

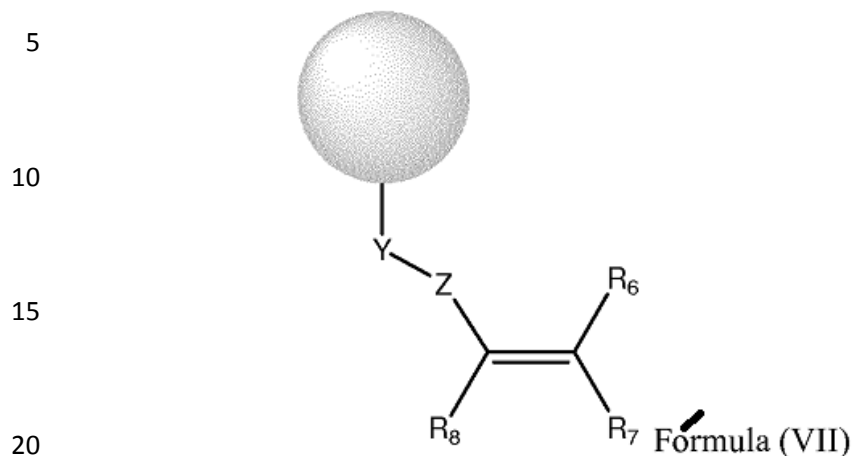
40 **[0446]** En un caso adicional de tales quinzasas:
Y es un anillo cicloalquileno de 4, 5, 6, o 7 miembros; o
Y es un anillo heterocicloalquileno de 4, 5, 6, o 7 miembros; o
Y es un alquilo C₁-C₄, o un anillo de heterocicloalquileno de 4, 5, 6, o 7 miembros.

45 **[0447]** En otro aspecto de tales procedimientos de dosificación son formulaciones farmacéuticas que comprenden
cualquiera de los inhibidores de ACK antes mencionados y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunos casos,
tales formulaciones farmacéuticas se formulan para una vía de administración seleccionada de administración oral,
administración parenteral, administración bucal, administración nasal, administración tópica, o administración rectal. En
50 ciertos casos, las formulaciones farmacéuticas se formulan para administración oral.

[0448] En otro ejemplo de tales procedimientos de dosificación son procedimientos para tratar la artritis reumatoide que
comprende administrar a un individuo cualquiera de los inhibidores de ACK antes mencionados que se unen de forma
selectiva e irreversible a Btk y Tec.

55 **[0449]** En otro ejemplo de tales estrategias de dosificación son procedimientos para incrementar la selectividad de un
inhibidor de la proteína tirosina quinasa de prueba que se une de forma irreversible y selectiva a al menos un inhibidor de
la proteína quinasa seleccionada de Btk, un homólogo de Btk, un homólogo por cisteína de quinasa Btk, una ACK, o HER₄,
en el que el inhibidor de la proteína la tirosina quinasa de prueba se modifica químicamente para disminuir la vida media
60 en el plasma a menos de aproximadamente 4 horas. En algunos casos, el inhibidor de la proteína tirosina quinasa de
prueba se modifica químicamente para disminuir la vida media en el plasma a menos de aproximadamente 3 horas.

[0450] En ejemplos adicionales, el inhibidor de la proteína tirosina quinasa de prueba tiene la estructura de Fórmula (VII):



en la que:



es un resto que se une al sitio activo de una quinasa, incluyendo una tirosina quinasa, que incluye además un homólogo por cisteína de quinasa Btk;

35 Y es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alquileno, heteroalquileno, arileno, heteroarileno, heterocicloalquileno, cicloalquileno, alquilenarileno, alquilenheteroarileno, alquilencicloalquileno, y alquilenheterocicloalquileno;

Z es C(=O), OC(=O), NHC(=O), NCH₃C(=O), C(=S), S(=O)_x, OS(=O)_x, NHS(=O)_x, en el que x es 1 ó 2;

40 R₇ y R₈ se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁-C₄ no sustituido, alquilo C₁-C₄ sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ no sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ no sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₆ no sustituido y heterocicloalquilo C₂-C₆ sustituido; o

R₇ y R₈ tomados juntos forman un enlace;

45 R₆ es H, alquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₄ sustituido o no sustituido, alcoxialquilo C₁-C₆, alquilaminoalquilo C₁-C₈, hidroxialquilaminoalquilo C₁-C₈, alcoxialquilaminoalquilo C₁-C₈, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₈ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilo C₁-C₄-(arilo), alquilo C₁-C₄-(heteroarilo), alquilo C₁-C₄ (cicloalquilo C₃-C₆), o alquilo C₁-C₄ (heterocicloalquilo C₂-C₈).

50 [0451] En un caso adicional, el inhibidor de proteína tirosina quinasa de prueba se une de forma no selectiva y reversible a una multiplicidad de proteínas tirosina quinasa de la familia src.

55 [0452] En un aspecto adicional de tales estrategias de dosificación son procedimientos para tratar un trastorno caracterizado por la presencia o desarrollo de uno o más tumores sólidos que comprende administrar a un individuo que necesita una composición farmacéutica de cualquiera de los inhibidores de ACK antes mencionados. Por ejemplo, tal como se presenta en los Ejemplos, la exposición breve al Compuesto 1 in vitro es suficiente para inhibir la activación de células B en las células B humanas normales. Este protocolo imita la exposición prevista de las células al Compuesto 1 in vivo y demuestra que la inhibición de las células B se mantiene a pesar de separar por lavado el Compuesto 1.

60 **Kits/Artículos de fabricación**

[0453] Para su uso en las aplicaciones terapéuticas descritas en el presente documento, están también descritos en el

presente documento kits y artículos de fabricación. En algunos casos, dichos kits incluyen un vehículo, paquete o recipiente que está compartimentalizado para recibir uno o más recipientes tales como viales, tubos, y similares, cada uno de los recipientes incluyendo uno de los elementos separados a usar en un procedimiento descrito en el presente documento. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo botellas, viales, jeringas y tubos de ensayo. Los recipientes pueden estar formados de una variedad de materiales, tales como vidrio o plástico.

[0454] Los artículos de fabricación proporcionados en el presente documento contienen materiales de envasado. Los materiales de envasado para su uso en el envasado de productos farmacéuticos incluyen, por ejemplo, patente de Estados Unidos Nos. 5.323.907, 5.052.558 y 5.033.252. Ejemplos de materiales de envasado farmacéuticos incluyen, pero no se limitan a, envases blíster, frascos, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, viales, recipientes, jeringas, botellas y cualquier material de envasado adecuado para una formulación seleccionada y modo de administración y tratamiento. Una amplia gama de formulaciones de los compuestos y composiciones proporcionados en el presente documento se contemplan como una variedad de tratamientos para cualquier trastorno que se benefician por la inhibición de Btk, o en el que Btk es un mediador o contribuyente a los síntomas o causa.

[0455] Por ejemplo, el recipiente o recipientes incluyen uno o más compuestos descritos en el presente documento, opcionalmente en una composición o en combinación con otro agente, tal como se describe en el presente documento. El recipiente o recipientes tiene opcionalmente un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente es una bolsa de solución intravenosa o un vial que tiene un tapón perforable por una aguja de inyección hipodérmica). Tales kits comprenden opcionalmente un compuesto con una descripción de identificación o etiqueta o instrucciones relativas a su uso en los procedimientos descritos en el presente documento.

[0456] Un kit incluirá habitualmente uno o más recipientes adicionales, cada uno con uno o más de diversos materiales (tales como reactivos, opcionalmente en forma concentrada, y/o dispositivos) deseables desde un punto de vista comercial y del usuario para el uso de un compuesto descrito en el presente documento. Los ejemplos no limitantes de tales materiales incluyen, pero no se limitan a, tampones, diluyentes, filtros, agujas, jeringas; portador, envase, recipiente, etiquetas del vial y/o tubo que indica contenidos y/o instrucciones de uso, y prospectos con instrucciones de uso. También suelen incluirse un conjunto de instrucciones.

[0457] En algunos casos, una etiqueta está en o asociado con el recipiente. Una etiqueta puede estar en un recipiente cuando están unidos, moldeados o grabados letras, números u otros caracteres que forman la etiqueta sobre el propio recipiente; una etiqueta puede estar asociado con un recipiente cuando está presente dentro de un receptáculo o soporte que también tiene el recipiente, por ejemplo, como un prospecto. Una etiqueta puede utilizarse para indicar que el contenido es para ser utilizado para una aplicación terapéutica específica. La etiqueta también puede indicar directrices para el uso de los contenidos, tales como en los procedimientos descritos en el presente documento.

[0458] En ciertos casos, las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitarias que contienen un compuesto proporcionado en el presente documento. La envase puede contener, por ejemplo, lámina de metal o plástico, tal como un envase blíster. El envase o dispositivo dispensador puede ir acompañado de instrucciones para la administración. El envase o dispensador también puede ir acompañado con un aviso asociado con el envase en forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso, o venta de productos farmacéuticos, cuyo aviso refleja la aprobación por la agencia de la forma del fármaco para humanos o la administración veterinaria. Tal notificación, por ejemplo, puede ser el etiquetado aprobado por la Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos para los medicamentos recetados, o el prospecto del producto aprobado. Las composiciones que contienen un compuesto proporcionado en el presente documento formulado en un portador farmacéutico compatible también pueden prepararse, colocarse en un recipiente apropiado y etiquetarse para el tratamiento de una afección indicada.

EJEMPLOS

[0459] Los datos presentados en las Tablas 1 y 2 con referencia al Compuesto 1 ilustra la invención. Se proporciona otra información para la ayuda del lector.

Síntesis de los compuestos

Ejemplo 1: Preparación de 4-Amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidina (Intermedio 2)

[0460] Se prepara 4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidina (Intermedio 2) como se describe en la Publicación de Patente Internacional Nº WO 01/019829. Brevemente, se añadió ácido 4-fenoxibenzoico (48 g) a cloruro de tionilo (100 ml) y se calentó bajo reflujo suave durante 1 hora. El cloruro de tionilo se eliminó por destilación, el aceite residual se disolvió en tolueno y el material volátil se eliminó a 80°C/20 mbar. El cloruro de ácido resultante se disolvió en tolueno (200

ml) y tetrahidrofurano (35 ml). Se añadió malononitrilo (14,8 g) y la solución se agitó a -10°C mientras se añadía diisopropiletetilamina (57,9 g) en tolueno (150 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 0°C . Después de 1 hora a 0°C , la mezcla se agitó a 20°C durante la noche. Se eliminó el hidrocloreto de amina por filtración y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con ácido sulfúrico 1,25 M, después con solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de sodio. La evaporación de los disolventes dio un residuo semisólido que se trató con un poco de acetato de etilo para dar 4,1 g de 1,1-diciano-2-hidroxi-2-(4-fenoxifenil)eteno como un sólido blanco (pf $160-162^{\circ}\text{C}$.). El filtrado en la evaporación produce 56,58 (96%) de 1,1-diciano-2-hidroxi-2-(4-fenoxifenil)eteno como un sólido gris-marrón que es suficientemente puro para su uso posterior.

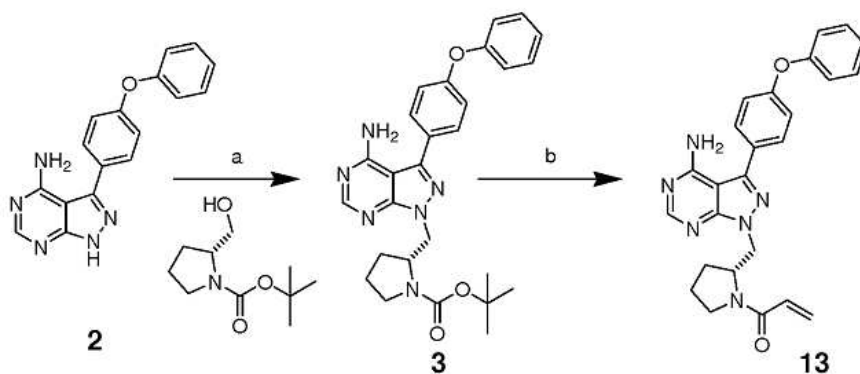
[0461] El 1,1-diciano-2-hidroxi-2-(4-fenoxifenil) eteno (56,5 g) en acetonitrilo (780 ml) y metanol (85 ml) se agitó bajo nitrógeno a 0°C , mientras se añadía diisopropiletetilamina (52,5 ml) seguido de 2M de trimetilsilildiazometano (150 ml) en THF. La reacción se agitó durante 2 días a 20°C , y se añadieron 2 g de sílice (para la cromatografía). La solución marrón-rojo se evaporó a vacío, el residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó bien con agua, después solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó y se evaporó. El residuo se extrajo con éter dietílico (3x250 ml), decantando del aceite insoluble. La evaporación de los extractos de éter dio 22,5 g de 1,1-diciano-2-metoxi-2-(4-fenoxifenil)eteno como un sólido de color naranja pálido. El aceite insoluble se purificó mediante cromatografía de flash para dar 15,0 g de un aceite de color rojo-naranja. El aceite de 1,1-diciano-2-metoxi-2-(4-fenoxifenil)eteno (22,5 g) y 1,1-diciano-2-metoxi-2-(4-fenoxifenil)eteno (15 g) se trató con una solución de hidrato de hidrazina (18 ml) en etanol (25 ml) y se calentó en el baño de vapor durante 1 hora. Se añadió etanol (15 ml) seguido de agua (10 ml). El sólido precipitado se recogió y se lavó con etanol:agua (4:1) y, a continuación, se secó en aire para dar 3-amino-4-ciano-5-(4-fenoxifenil)pirazol como un sólido de color naranja pálido.

[0462] Se suspendió 3-amino-4-ciano-5-(4-fenoxifenil)pirazol (29,5 g) en formamida (300 ml) y se calentó bajo nitrógeno a 180°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 30°C y se añadió agua (300 ml). El sólido se recogió, se lavó bien con agua, después con metanol y se secó al aire para dar de 4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidina.

Ejemplo 2: Síntesis de 1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Compuesto 13)

[0463]

Esquema 1



[0464] Síntesis del compuesto 13; a) trifenilfosfina (TPP), diisopropil diazodicarboxilato (DIAD), tetrahidrofurano (THF); b) TFA/ CH_2Cl_2 ; a continuación, cloruro de acrililo, diisopropiletetilamina (DIPEA), tetrahidrofurano (THF).

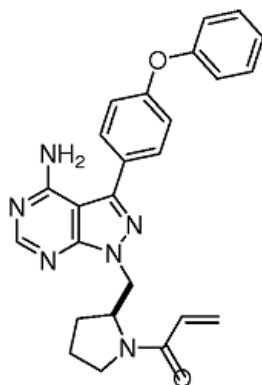
[0465] Los compuestos descritos en el presente documento se sintetizaron siguiendo las etapas descritas en el Esquema 1. Un ejemplo ilustrativo detallado de las condiciones de reacción mostradas en el Esquema 1 se describe para la síntesis de 1-((R)-2-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il) metil)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Compuesto 13).

[0466] Se mezclaron 0,5 g de 4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidina y 0,65 g de trifenilfosfina (TPP) junto con 15 ml de tetrahidrofurano (THF). Se añadió 2-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (0,5 g; 1,5 equivalentes) a la mezcla, seguido de la adición de diisopropil diazodicarboxilato (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetona/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 1/1$) para dar el producto intermedio 3 (1,49 g).

[0467] El Intermedio 3 (1,49 g) se trató con 4 ml de TFA y 5 ml de CH₂Cl₂ y se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y después se lavó con solución acuosa diluida de NaHCO₃ (100 ml). La capa de acetato de etilo se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró hasta ~ 20 ml y a continuación se añadió 4,0 M de HCl/dioxano (1 ml) y se formó un precipitado amarillo. El sólido se recogió por filtración y se lavó con acetato de etilo (20 ml). El sólido se suspendió en acetato de etilo (100 ml) y se lavó de nuevo con solución acuosa diluida de NaHCO₃ (100 ml). El acetato de etilo se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para proporcionar 0,43 g de un sólido de color amarillo claro. El sólido (0,14 g, 0,36 mmol) se agitó en THF (3 ml) y se añadió TEA (0,15 ml, 1,1 mmol), seguido por el enfriamiento de la reacción con un baño de hielo durante 30 min, a continuación, se añadió cloruro de acrílo (30 μl, 0,36 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (75 ml) y se lavó con solución acuosa diluida de NaHCO₃ (100 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La cromatografía ultrarrápida (con CH₂Cl₂/MeOH = 20/1) dio 90 mg del compuesto 4 como un sólido blanco. EM (calc) = 440,2; MS (M + 1): 441,2.

Ejemplo 3: Síntesis de 1 -((S)-2-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Compuesto 14).

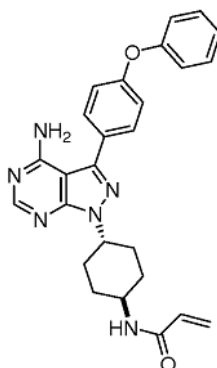
[0468]



[0469] La síntesis del Compuesto 14 se realizó usando un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 2. EM (calc.): 440,2; MS (M + 1H): 441,2.

Ejemplo 4: Síntesis de N-((1r, 4r)-4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)acrilamida.

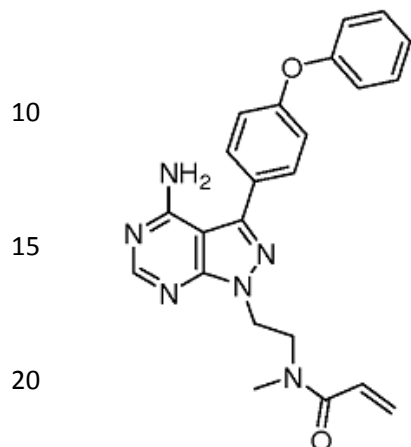
[0470]



[0471] La síntesis de este compuesto se llevó a cabo usando un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 2 EM: 454,21; (calc.) MS (M + 1): 455,2.

Ejemplo 5: Síntesis de N-(2-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il) etil)-N-metilacrilamida (Compuesto 19).

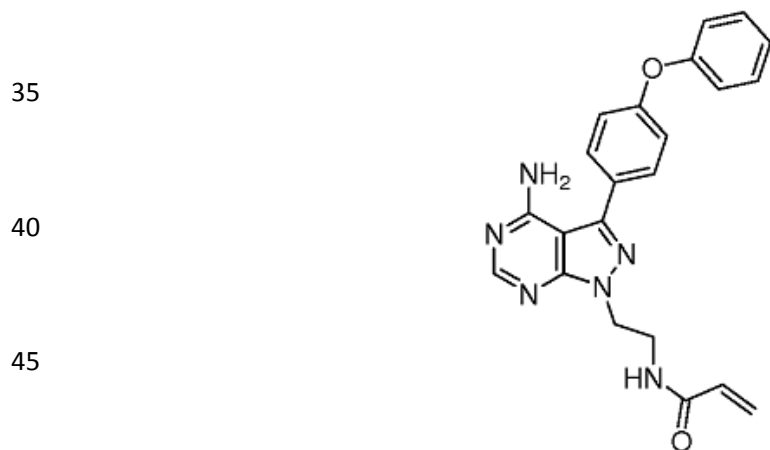
5 [0472]



25 [0473] La síntesis de este compuesto se llevó a cabo usando un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 2. EM: 414,18; (calc.) MS (M + 1H): 415,2.

Ejemplo 6: Síntesis de N-(2-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)etil)acrilamida (Compuesto 23).

30 [0474]



50 [0475] La síntesis de este compuesto se llevó a cabo usando un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 2. EM: 400,16; (calc.) MS (M + 1H): 401,2.

55 **Ejemplo 7: Síntesis de 1-((R)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)but-2-in-1-ona (Compuesto 17).**

[0476]

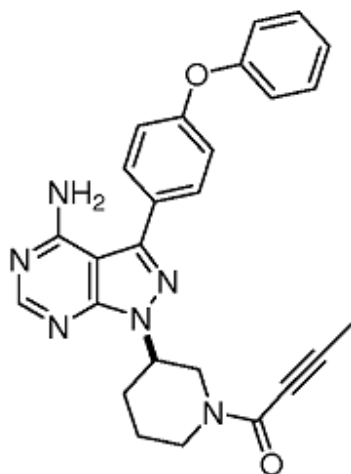
60

5

10

15

20



25

[0477] La síntesis de este compuesto se llevó a cabo usando un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 2. EM: 452,2; (calc.) MS (M + 1H): 453,2.

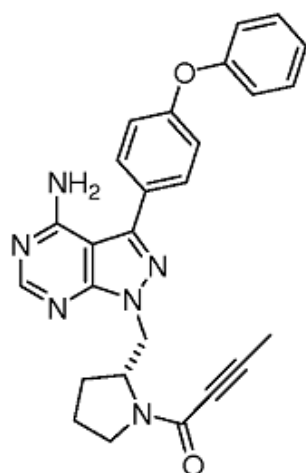
Ejemplo 8: Síntesis de 1-((R)-2-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)but-2-in-1-ona (Compuesto 15).

30

35

40

45



50

[0479] La síntesis de este compuesto se llevó a cabo usando un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 2. EM: 452,2; (calc.) MS (M + 1H): 453,2.

Ejemplo 9: Síntesis de (E)-1-((R)-2-((4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (Compuesto 11).

55

[0480]

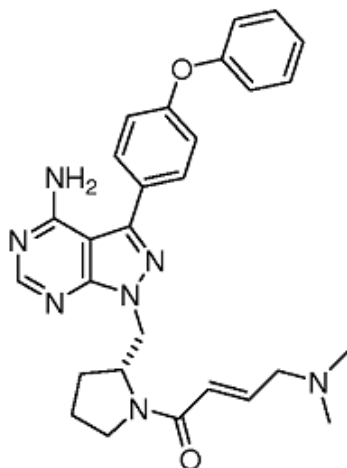
60

5

10

15

20



25 **[0481]** La síntesis de este compuesto se llevó a cabo usando un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 2. EM: 497,25; (calc.) MS (M + 1H): 498,2.

Usos terapéuticos de compuestos inhibidores

30

Ejemplo 1: Inhibición de crecimiento de células tumorales de linfoma

35 **[0482]** El compuesto 1 inhibe el crecimiento de células tumorales de linfoma. Una variedad de líneas celulares de linfoma se incubaron con un intervalo de concentraciones del Compuesto 1 para determinar la GI50, la concentración que da lugar a una disminución del 50% en la proliferación celular (Figura 1A). El compuesto 1 inhibe el crecimiento tumoral en modelos de xenoinjerto DOHH2 y DLCL2 (Figuras 1B y 1C).

40 **[0483]** Para los ensayos in vitro de proliferación celular, las células fueron sembradas en placas de 96 pocillos en medio de crecimiento estándar (en la mayoría de los casos RPMI + 10% de suero de ternera fetal) y el compuesto 1 se añadió en una serie de dilución de 9 puntos que varía de 10 uM a 0,04 uM con DMSO a una concentración final del 0,1% en todos los pocillos. Después de 72 horas, se midió el número de células usando Alamar Blue utilizando el protocolo del fabricante. Una serie de dilución de las células no tratadas se realizó en paralelo para verificar que el ensayo Alamar azul reflejaba de manera fiable el número de células y que las condiciones de crecimiento no eran limitantes. El GI50, la concentración que da lugar a una disminución del 50% en el número de células, se calculó utilizando CalcuSyn para ajustar la curva de dosis-respuesta. Los valores de GI50 se confirmaron en dos o más experimentos independientes para cada línea celular.

45 **[0484]** Para estudios de xenoinjerto de linfoma in vivo, las células 5E6 DOHH2 o DLCL2 en 50% de matrigel se implantaron subcutáneamente en ratones SCID y se dosificaron oralmente con el Compuesto 1 empezando cuando el tamaño del tumor alcanzó 100 mm².

Ejemplo 2: Inhibición de la artritis inducida por colágeno en un ratón

50

55 **[0485]** El compuesto 1 inhibe la artritis inducida por colágeno en el ratón. Ratones macho DBA/10IaHsd fueron inyectados por vía intradérmica con 150 microlitros de colágeno tipo II 2 mg/ml en adyuvante completo de Freund con suplemento de M. tuberculosis, 4 mg/ml y se reforzaron con la misma inyección 21 días más tarde. Después de establecer la inflamación de la pata, los animales fueron asignados al azar y se dosificó por vía oral el Compuesto 1 o el vehículo una vez al día empezando en el día 1. La inflamación de la pata se puntuó de 0-5 y se promedió para todas las patas de todos los animales para cada grupo en el estudio. El compuesto 1 a 12,5 mg/kg y 50 mg/kg produjo una regresión de la inflamación al final del estudio (día 11), mientras que 3,125 mg/kg redujo significativamente el aumento de la inflamación de la pata (Figura 2). La dexametasona se incluyó como control positivo.

60 **[0486]** En otro estudio, el Compuesto 1 se dosificó a 12,5 mg/kg a dichos ratones: (a) durante cada día de un período de 11 días; (B) los días 1, 2 y 3 de un período de 11 días; o (c) los días 9, 10 y 11 de un período de 11 días. La administración

intermitente redujo el aumento de la inflamación de la pata. Además, el Compuesto 9 se dosificó a tales ratones a un nivel de 12,5 mg/kg o 50 mg/kg cada día de un período de 11 días. El compuesto 9 redujo el aumento de la inflamación de la pata.

5 **Ejemplo 3: Inhibición de lupus en un modelo murino**

10 **[0487]** El compuesto 1 inhibe la progresión de la enfermedad en el modelo de ratón MRL/lpr de lupus. El compuesto 1 a 3,125 mg/kg, 12,5 mg/kg, y 50 mg/kg redujo significativamente la proteinuria, lo que indica mejoría de la insuficiencia renal autoinmune progresiva observada en esta cepa de ratón (Figura 3). Los ratones MRL/lpr (Jax cepa 000485) se dosificaron por vía oral una vez por día a partir de 12 semanas de vida hasta las 20 semanas de vida y se midieron semanalmente los niveles de proteína en la orina usando una varilla Clinitech Multistick.

Ejemplo 4: Inhibición de la desgranulación de mastocitos

15 **[0488]** El compuesto 1 inhibe la degranulación de los mastocitos en un modelo de ratón de anafilaxis cutánea pasiva. El aumento de dosis de Compuesto 1 disminuye significativamente la cantidad de liberación de azul de Evans, lo que indica una disminución en la activación de mastocitos y permeabilización vascular. (Figura 4)

20 **[0489]** Los ratones se sensibilizaron con una inyección intradérmica de anti-DNP-IgE monoclonal en la espalda. 23 horas después recibieron una única dosis oral de Compuesto 1 o el vehículo. Después de una hora, los animales fueron estimulados con una inyección intravenosa de DNP-BSA y colorante azul de Evans. La desgranulación de mastocitos conduce a la permeabilidad vascular y la distribución del colorante en la piel de la espalda. Se mide el área de extravasación después de 1 hora.

25 **Ejemplo 5: Composiciones farmacéuticas:**

[0490] Las composiciones descritas a continuación se presentan con un compuesto de Fórmula (A1-A6) para fines ilustrativos; cualquiera de los compuestos de cualquiera de las Fórmulas (A1-A6), (B1-B6), (C1-C6), o (D1-D6) se utilizan opcionalmente en tales composiciones farmacéuticas.

30 **Ejemplo 5a: Composición Parenteral**

35 **[0491]** Para preparar una composición farmacéutica parenteral adecuada para administración por inyección, 100 mg de una sal soluble en agua de un compuesto de Fórmula (A1-A6) se disuelve en DMSO y a continuación se mezclan con 10 ml de solución salina estéril al 0,9%. La mezcla se incorpora en una forma unitaria de dosificación adecuada para administración por inyección.

Ejemplo 5b: Composición Oral

40 **[0492]** Para preparar una composición farmacéutica para administración oral, 100 mg de un compuesto de Fórmula (A1-A6) se mezclan con 750 mg de almidón. La mezcla se incorpora en una unidad de dosificación oral, tal como una cápsula de gelatina dura, que es adecuada para la administración oral.

45 **Ejemplo 5c: Composición sublingual (Pastilla de chupar)**

[0493] Para preparar una composición farmacéutica para administración bucal, tal como una pastilla para chupar, se mezclan 100 mg de un compuesto de Fórmula (A1-A6), con 420 mg de azúcar en polvo mezclado con 1,6 ml de jarabe de maíz ligero, 2,4 ml de agua destilada y 0,42 ml de extracto de menta. La mezcla se mezcla suavemente y se vierteó en un molde para formar una pastilla adecuada para la administración bucal.

50 **Ejemplo 5d: Composición por inhalación**

55 **[0494]** Para preparar una composición farmacéutica para administración por inhalación, se mezclan 20 mg de un compuesto de Fórmula (A1-A6) con 50 mg de ácido cítrico anhidro y 100 ml de solución de cloruro de sodio al 0,9%. La mezcla se incorpora en una unidad de administración por inhalación, tal como un nebulizador, que es adecuado para la administración por inhalación.

Ejemplo 5e: Composición rectal en gel

60 **[0495]** Para preparar una composición farmacéutica para administración rectal, se mezclan 100 mg de un compuesto de Fórmula (A1-A6) con 2,5 g de metilcelulosa (1.500 MPa), 100 mg de metilparabeno, 5 g de glicerina y 100 ml de agua

purificada. La mezcla de gel resultante se incorpora a continuación en unidades de administración rectal, tales como jeringas, que son adecuadas para la administración rectal.

Ejemplo 5f: Composición tópica en gel

[0496] Para preparar una composición farmacéutica tópica en gel, 100 mg de un compuesto de Fórmula (A1-A6) se mezclan con 1,75 g de hidroxipropil celulosa, 10 ml de propilenglicol, 10 ml de miristato de isopropilo y 100 ml de alcohol USP purificado. La mezcla de gel resultante se incorpora a continuación en recipientes, tales como tubos, que son adecuados para la administración tópica.

Ejemplo 5g: Composición de solución oftálmica

[0497] Para preparar una composición farmacéutica de solución oftálmica, 100 mg de un compuesto de Fórmula (A1-A6) se mezcla con 0,9 g de NaCl en 100 ml de agua purificada y se filtran utilizando un filtro de 0,2 micras. La solución isotónica resultante se incorpora a continuación en unidades de administración oftálmica, tales como recipientes de gotas oculares, que son adecuadas para administración oftálmica.

Ejemplo 6: Niveles de la respuesta de predicción de señalización tónica de BCR al Compuesto 1

[0498] Para identificar biomarcadores que se correlacionan con la respuesta en el Compuesto 1, se investigaron los eventos de fosforilación en la vía de transducción de señales BCR. Se utilizó un panel de anticuerpos fosfo-específicos que reconocen la activación de los sitios de fosforilación de Syk, Btk, BLNK, PLC-g1, PLC-g2, ERK y AKT y se probaron los efectos del compuesto 4 en la fosforilación basal y la fosforilación después de la estimulación de BCR impulsada por reticulación anti-IgM o anti-IgG reticulación. Se examinaron los patrones de fosforilación en una línea celular sensible al compuesto 1 (DOHH2) y una línea celular resistente al Compuesto 1 (Ramos).

[0499] El compuesto 1 inhibe la mayoría de los eventos de fosforilación inducidos por estímulos de BCR con una potencia similar en ambas líneas celulares. Sin embargo, cuando se examinaron los niveles de fosforilación basal, se encontró una mayor fosforilación basal en DOHH2 en comparación con Ramos, con fosfo-ERK en particular indicando mayores niveles de señalización basal o tónica en DOHH2. Además, el Compuesto 4 redujo significativamente los niveles de pERK en las células DOHH2 no estimuladas ($IC_{50} < 10$ nM), pero no en las células de Ramos.

[0500] Un panel de nueve Btk que expresan líneas celulares de linfoma de células B se cribó por los niveles basales de pERK. Siete líneas expresaron niveles significativamente más altos de pERK basal, y de estos, 5 fueron sensibles al Compuesto 1 ($GI_{50} < 1,3$ uM), mientras que las dos líneas de células con bajos niveles de pERK eran resistentes al compuesto 1. Estos datos muestran que la señalización tónica de BCR contribuye a la supervivencia de un subconjunto de líneas celulares de linfoma, y que la inhibición de esta señalización por el Compuesto 4 se correlaciona con la inducción de apoptosis.

[0501] Dos experimentos adicionales demuestran que la sensibilidad al Compuesto 1 se correlaciona con altos niveles de pERK. Primero, 1 uM de Compuesto 4 reduce la expresión de la diana transcripcional de ERK conocida Egr-1 en una hora, con una regulación a la baja máxima (10 veces) alcanzada en 4 horas. En segundo lugar, en la línea celular de linfoma WSU-DLCL2, la reticulación de BCR por anti-IgG (30ug/ml) supera la inhibición de pERK por el Compuesto 4, lo que demuestra que el fuerte estímulo de BCR activa vías paralelas para pERK que no requieren Btk. El estímulo de BCR también rescata WSU-DLCL2 de la citotoxicidad inducida por el Compuesto 1, confirmando además que la inhibición de pERK se correlaciona con la inducción de apoptosis por el Compuesto 1. En conjunto, estos datos muestran que altos niveles de dianas transcripcionales de pERK o ERK, tal como Egr-1, sirven como marcadores útiles para los linfomas en los que la señalización tónica de BCR contribuye a la supervivencia celular y que estos linfomas son particularmente sensibles a inhibidores de la vía de BCR, tal como el Compuesto 1.

Plataforma de descubrimiento de inhibidores de quinasas y dosificación en pulsos

Ejemplo 1: Diseño de un inhibidor

[0502] Debido a que los sitios de unión a ATP de las > 500 quinasas en el genoma humano están muy conservados, se ha demostrado que es difícil de diseñar la selectividad para quinasas individuales utilizando inhibidores de la unión reversibles convencionales. Para nuestro compuesto 1 inhibidor de BTK altamente selectivo, se ha diseñado un centro electrófilo capaz de inactivar irreversiblemente la enzima diana, BTK. La estrategia empleó un diseño basado en estructura para lograr un alto grado de potencia y selectividad mediante (1) el ajuste de la estructura núcleo en el bolsillo de unión a ATP de sitio activo de enzimas quinasas y (2) la formación de un enlace covalente con cisteína-481 situada en BTK. La única química requerida para la formación del enlace covalente implica un resto electrófilo que actúa como aceptor de

Michael, que se une con un nucleófilo (por ejemplo, Cys-481) presente en una localización precisa dentro del sitio activo.

Ejemplo 2: Estrategia de cribado de inhibidores

5 [0503] A modo de ejemplo solamente, se genera un panel de 50-100 inhibidores de la quinasa que reconocen la Cys. La orientación molecular y el posicionamiento del grupo electrófilo en estos inhibidores en relación con el residuo de cisteína afectarán a la potencia y selectividad de un inhibidor determinado. Cada inhibidor se perfila a continuación para la cinética de inhibición de la quinasa (Ki) para cada una de las diez quinastas que contienen Cys, el efecto sobre la proliferación de células tumorales (GI 50), el efecto sobre no dianas relevantes (hERG, APP), características de tipo fármaco (solubilidad, ClogP) y capacidad de bloquear el marcaje por la sonda de sitio activo. Este panel de diversos inhibidores se puede utilizar entonces en ensayos de células (por ejemplo, inhibición del crecimiento del tumor) para cribar un fenotipo de interés. Con el fenotipo, se determina la identificación de quinastas inhibidas adicionales utilizando la sonda de sitio activo y espectrometría de masas.

15 Ejemplo 3: Inhibición de un panel de quinastas para el Compuesto 1 y el Compuesto 9

[0504] En otro ejemplo, el resto enlazador y aceptor de Michael del Compuesto 1 se modificó para proporcionar el Compuesto 9, que tiene un patrón de selectividad diferente. La Tabla 1 es una tabla que muestra el grado de inhibición de un panel de quinastas para dos compuestos de ejemplo. Las IC₅₀ se determinaron utilizando el ensayo de quinastas in vitro HotSpot (enzimas purificadas, ³³P-ATP, un sustrato apropiado y 1 uM de ATP.) En comparación con el Compuesto 1, el Compuesto 9 tiene una potencia similar hacia Btk, pero significativamente menos potencia hacia JAK-3, ITK y EGFR y significativamente más potencia hacia las quinastas de la familia src lck, c-src, FGR, Fyn, Hck, y Lyn y Yes. Por lo tanto, las modificaciones sutiles en el resto enlazador y el resto aceptor de Michael son importantes para el diseño de inhibidores selectivos de ACK.

25

Tabla 1.

Quinasa	Compuesto 1 IC ₅₀ (nM)	Compuesto 9 IC ₅₀ (nM)
BTK	0,5	1,0
ITK	11,7	909,9
Bmx/ETK	0,8	1,1
TEC	77,8	108,0
EGFR	0,5	20,6
HER ₄	9,4	1526,0
HER ₄	0,1	3,2
LCK	2,0	1,0
BLK	0,5	0,2
C-src	262,6	14,3
FGR	2,3	0,4
Fyn	95,6	7,1
HCK	3,7	1,0
Lyn	16,2	1,2
Yes	6,5	0,8
ABL	86,1	32,3
Brk	3,3	3,3
CSK	2,2	2,4
FER	8.070,0	3.346,0
JAK3	10,4	8.278,0
SYK	> 10.000	> 10.000

30 Ejemplo 4: Modificación de restos enlazadores y aceptores de Michael y actividad inhibidora vitro

[0505] En este ejemplo, los compuestos se seleccionan basándose en las características in vitro para optimizar la potencia de inhibición de las quinastas particulares y el grado de unión covalente a cisteínas no diana, tales como glutatión. Por ejemplo, en la Tabla 2, el Compuesto 9 y el Compuesto 12 inhiben Btk con una potencia similar al compuesto 1, pero son ambos inhibidores significativamente menos potentes de EGFR, ITK, y JAK-3. Como otro ejemplo, el Compuesto 11 es similar al compuesto 1 para la inhibición de Btk, pero no se une a glutatión tan fácilmente.

35

5 [0506] Un valor calculado (por ejemplo, $(1/\text{Btk } IC_{50})/\text{tasa de conjugación de glutatión}$), tal como se muestra en la Tabla 2) se utiliza para comparar compuestos por su proporción entre la potencia en la inhibición de su diana y su unión no específica a otros grupos SH, tales como los de glutatión. Como se muestra en la Tabla 2, este valor calculado es de 4,7 para el Compuesto 1 y 239,6 para el Compuesto 11. Las proporciones calculadas, tales como éstas, se utilizan para comparar cuantitativamente diferentes compuestos y seleccionar compuestos para un estudio adicional.

Ejemplo 4a: Inhibición de la enzima

10 [0507] Para los ensayos de inhibición de enzima, los compuestos se ensayaron en el intervalo de diez concentraciones de 10 μM a 0,0005 μM usando enzimas purificadas y el ensayo de quinasa Hotspot. Las condiciones de reacción eran 1 μM de ATP, una hora de incubación con inhibidor y la actividad quinasa se detectó usando fosforilación con 33-ATP de un sustrato péptido apropiadamente seleccionado. Las curvas de dosis-respuesta se ajustaron usando Prism, y se determinó la IC_{50} , la concentración a la que la inhibición de la enzima es el 50% de inhibición máxima. Véase la Tabla 2.

15 Ejemplo 4b: Ensayos de unión a glutatión

20 [0508] Para los ensayos de unión a glutatión, se combinaron glutatión 5 mM, inhibidor de Btk 10 μM en DMSO (10 μl) y 6 equivalentes de N,N'-diisopropil etil amina en 1 ml de tampón de fosfato de potasio. La mezcla se incubó durante 0, 15, 60 minutos a temperatura ambiente y se detuvo la reacción con 10 equivalentes de ácido fórmico. Se inyectaron 50 μl de cada mezcla de reacción en HPLC (Fase móvil A: ácido fórmico al 0,2% en agua, fase móvil B: ácido fórmico al 0,2% en acetonitrilo, Columna HPLC: Metasil Basic 3 μm , 150 x 4,6 mm, 10% de B, gradiente: 10% a 90% de B, Detección: UV/Vis 260 nm). La velocidad de reacción se describió como nmol de conversión de conjugado GSH por minuto a partir de la relación normalizada para el área bajo la curva de los cromatogramas de HPLC para el conjugado de GSH y el original.

25 Ejemplo 4c: Ensayo de proliferación celular

30 [0509] Se generan compuestos que son inhibidores de Btk y que son citotóxicos a la línea celular de linfoma DOHH2. Véase la Tabla 2. Para el ensayo de proliferación celular de DOHH2, se sembraron células en placas de 96 pocillos en medio de crecimiento estándar (RPMI + 10% de suero de ternera fetal) y se añadieron los compuestos en una serie de dilución de 9 puntos que variaba de 10 μM a 0,04 μM con DMSO a una concentración final del 0,1% en todos los pocillos. Después de 72 horas, se midió el número de células usando Alamar Blue utilizando el protocolo del fabricante. Una serie de dilución de las células no tratadas se realizó en paralelo para verificar que el ensayo Alamar Blue reflejaba de manera fiable el número de células y que las condiciones de crecimiento no eran limitantes. La GI_{50} , la concentración que da lugar a una disminución del 50% en el número de células, se calculó utilizando Calcsyn para adaptarse a la curva de dosis-respuesta.

40

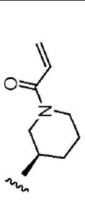
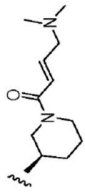
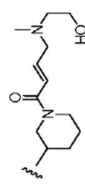
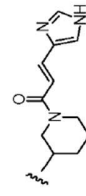
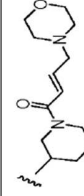
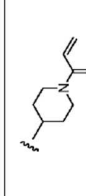
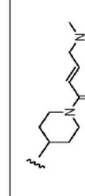

45

50

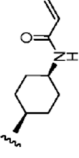
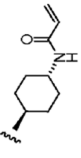
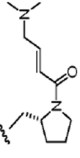
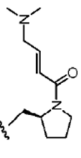
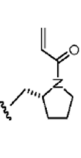
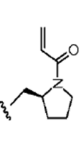
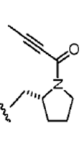
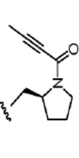
55

60

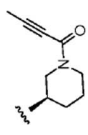
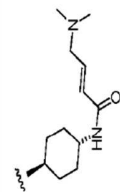
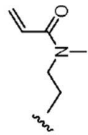
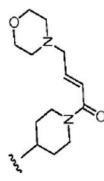
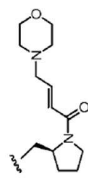
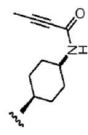
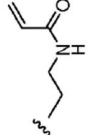
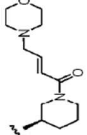
Tabla 2

#	Estructura del compuesto	BT K IC ₅₀ (nM)	ITK IC ₅₀ (nM)	EGFR IC ₅₀ (nM)	LC K IC ₅₀ (nM)	JAK3 IC ₅₀ (nM)	Velocidad de conjugación a glutatión (nmol/min)	(1/BTK IC ₅₀) / Velocidad de glutatión	DOH H2 GI ₅₀ (μM)
1		0.5	11.7	0.5	2.0	10.4	0.398	4.7	0.1
2		1.1		48.8					0.32
3		21		74.5					
4		22.2		487.6					
5		5.6		326.0			0.004	44.5	
6		3.1		60.9			0.39	0.8	
7		6.3	6.123	268.7	2.6	>10,000	0.01	15.9	0.317
8		1.4		83.4					

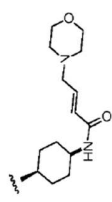
(continuación)

#	Estructura de compuesto	BT K IC ₅₀ (nM)	ITK IC ₅₀ (nM)	EGFR IC ₅₀ (nM)	LC K IC ₅₀ (nM)	JAK3 IC ₅₀ (nM)	Velocidad de conjugación a glutatión (nmol/min)	(1/BTK IC ₅₀) / Velocidad de glutatión	DOH H2GI ₅₀ (μM)
9		1.0	909.9	20.6	1.0	8278.0			0.011
10		1.31	1954	44.5	0.88	>10,000			<0.03
11		0.92	6891	18.85	2.43	>10,000	0.004525	239.6	>10
12		1.33	14290	698.3	5.97	>10,000	0.004361	172.2	>10
13		0.67	3013	18.75	1.56	12980			0.24
14		0.39	592.3	2.298	9.24	1456			0.37
15		4.16	21100	289.4	5.90	>10,000			0.59
16		3.14	>10,000	2807	3.82	>10,000			0.21

(continuación)

#	Estructura de compuesto	BT K IC ₅₀ (nM)	ITK IC ₅₀ (nM)	EGFR IC ₅₀ (nM)	LC K IC ₅₀ (nM)	JAK3 IC ₅₀ (nM)	Velocidad de conjugación a glutatión (nmol/min)	(1/BTK IC ₅₀) / Velocidad de glutatión	DOH H2 GI ₅₀ (μM)
17		2.00	2333	435.3	2.07	>10,000	0.0243	20.6	0.21
18		1.38	2536	22.53	0.76	>10,000			<0.03
19		1.58	534.6	28.22	6.62	5997			0.69
20		4.07	7993	303.60	98.59	>10,000			0.39
21		4.15	>10,000	6238.00	1346	>10,000			1.53
22		1.57	3691	156.30	22.12	>10,000	0.014	45.4	<0.04
23		0.32	830	70.49	208.00	3306.00			0.11
24		0.89	476	383.70	235.40	9077.00			0.44

(continued)

#	Estructura de compuesto	BT K IC ₅₀ (nM)	ITK IC ₅₀ (nM)	EGFR IC ₅₀ (nM)	LC K IC ₅₀ (nM)	JAK3 IC ₅₀ (nM)	Velocidad de conjugación a glutatión (nmol/min)	(1/BTK IC ₅₀) / Velocidad de glutatión	DOH H2GI ₅₀ (μM)
25		3.48	>10,000	272.90	25.81	>10,000			0.05

Ejemplo 5: Selectividad de inhibidores de quinasa predicha por dosificación

5 [0510] El Compuesto 1 y el Compuesto 12 tienen una vida media corta in vivo. En cambio, el Compuesto 7 y el Compuesto 8 tienen una vida media significativamente más larga in vivo (Figura 5). Compuestos como 1 y 12 se prevé que mejoren la selectividad de quinasa in vivo, ya que la inhibición se mantendrá sólo para aquellas quinasas que son inhibidas irreversiblemente.

10 [0511] A ratas macho canuladas por vena yugular se les administró una dosis única de todos los compuestos de prueba a 8 mg/kg cada una, en combinación por sonda oral. Los volúmenes de dosis se ajustaron en base a los datos de peso corporal recogidas inmediatamente antes de la dosificación. Las muestras de sangre se recogieron a 0,0833 (5 minutos), 0,333 (20 minutos), 1, 3, 6, 9, y 24 horas después de la dosificación de las ratas oralmente dosificadas. Las muestras se recogieron en tubos Microtainer separadores de plasma con anticoagulante (heparina de litio). Las muestras de plasma se prepararon por centrifugación (5 min a 5.000 xg) y al menos 100 µl se transfirieron a tubos de almacenamiento y se almacenaron congelados a -80°C. Las muestras de plasma se descongelaron y se transfirieron alícuotas de 75 a tubos de centrifuga a los que se añadieron alícuotas de 10 µl de solución de patrón interno (1 µg/ml). Las muestras no se diluyeron con plasma en blanco antes del procesamiento posterior. Las proteínas solubles se precipitaron mediante la adición de 200 µl de acetonitrilo, seguido por centrifugación (20 min a 16.000 xg). Las muestras se evaporaron a sequedad y se reconstituyeron en 200 µl de agua que contenía ácido fórmico al 0,2% y metanol al 10%. Todas las muestras se cargaron sobre un automuestreador mantenido a 6°C y se evaluaron para las concentraciones de compuestos de prueba utilizando LC-MS/MS.

Ejemplo 6: Inhibición de células B

25 [0512] La exposición breve al Compuesto 1 in vitro es suficiente para inhibir la activación de células B en células B humanas normales (Figura 6). Este protocolo imita la exposición prevista de las células al Compuesto 1 in vivo y demuestra que la inhibición de las células B se mantiene a pesar de separar por lavado el Compuesto 1.

30 [0513] Se purificaron células B de la sangre de donantes sanos mediante la selección negativa utilizando el cóctel de enriquecimiento de células B humanas RosetteSep. Las células se sembraron en medio de crecimiento (10% de RPMI + 10% de suero de ternera fetal) y se añadieron las concentraciones indicadas del Compuesto 1. Después de la incubación durante 1 hora a 37°C, las células se lavaron tres veces usando una dilución de 8 veces en medio de crecimiento para cada lavado. Las células se estimularon a continuación con 10 µg/ml de IgM F(ab')₂ durante 18 horas a 37°C. Las células se tiñeron a continuación con anticuerpo anti-CD69-PE y se analizaron por citometría de flujo utilizando condiciones estándar.

Ejemplo 7: Optimización del índice terapéutico de Inhibidores de Quinasa

40 [0514] Dado que los inhibidores de quinasa descritos anteriormente tendrán actividades tanto reversibles e irreversibles, seleccionamos sus propiedades in vivo de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) con el fin de optimizar el índice terapéutico. Específicamente, se espera que los compuestos depurados rápidamente causen sólo una breve inhibición de dianas inhibidas reversiblemente, mientras se mantiene la inhibición sostenida de dianas inhibidas irreversiblemente. Dependiendo del grado en el que la inhibición sostenida de dianas particulares da lugar a efectos terapéuticos o toxicidades, se identificaron compuestos con una combinación óptima de los perfiles de selectividad in vitro y propiedades ADME in vivo.

Ejemplo 8: Administración del inhibidor de Btk a un modelo de ratón de cáncer de colon

50 [0515] Bajo la piel de un ratón se implanta un xenoinjerto de cáncer de colon. Sobre una base diaria, la administración del Compuesto 1 se realiza por administración intravenosa a un nivel de 1 microgramo por gramo de peso del ratón. El tamaño del xenoinjerto de tumor también se monitoriza diariamente. El éxito se determina por la supervivencia del ratón durante un período de tiempo estadísticamente más largo que la supervivencia de un ratón administrado con vehículo en el mismo programa de dosificación.

Ejemplo 9: Prueba clínica de cáncer pancreático

Duración de los estudios

60 8 meses [longitud de tiempo de FPV a LPV]

Objetivos

5 **[0516]** El objetivo principal de este estudio será determinar la tasa de respuesta objetiva (ORR) para los inhibidores de Btk cuando se administraron cada 2 semanas a pacientes con adenocarcinoma del páncreas. Los objetivos secundarios de este estudio serán medir las variables de tiempo hasta el evento, incluyendo: el tiempo hasta la respuesta tumoral objetiva para los pacientes que respondieron (TtOR), duración de la respuesta para los pacientes que respondieron, tiempo hasta el fracaso del tratamiento (TtTF), tiempo hasta progresión de la enfermedad (TtPD), supervivencia sin progresión (PFS), supervivencia global (OS); las toxicidades de la terapia.

10 *Diseño del estudio*

15 **[0517]** El estudio será un estudio en fase 2 multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. Las evaluaciones tumorales se repetirán cada 4 ciclos (aproximadamente 8 semanas). Los pacientes recibirán un tratamiento de estudio durante 12 tratamientos, o hasta que se documentó la progresión del tumor, se experimentó una toxicidad inaceptable, el paciente retiró su consentimiento, o el paciente es incapaz de cumplir con las responsabilidades de participación en el estudio según lo determinado por el médico tratante o el investigador cualificado. Después de la interrupción del estudio, los pacientes que no han progresado tendrán evaluaciones tumorales realizadas aproximadamente cada 8 semanas hasta la progresión de la enfermedad. Una vez que los pacientes presenten progresión de la enfermedad, los pacientes entrarán en un periodo de seguimiento post-estudio, y serán seguidos cada 12 semanas durante 24 meses para la supervivencia global. Los pacientes también serán seguidos para la continuación o cualquier nueva toxicidad.

Diagnóstico y principales criterios de inclusión:

25 **[0518]** Hombres y mujeres ≥ 18 años de edad serán elegibles para el estudio si son diagnosticados con adenocarcinoma de páncreas. Los pacientes deben haber tenido como presentación inicial metástasis pancreática y sin evidencia de metástasis pulmonar.

30 **[0519]** Los principales criterios de inclusión incluyen: adenocarcinoma histológicamente probado; estado funcional de 0 a 1 en la escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG); un historial completo y radiografía física de tórax, tomografía computarizada del abdomen y la pelvis; enema de bario, o colonoscopia. Se requerirá que los pacientes con dolor hayan tenido su dolor estabilizado durante 1 semana antes de comenzar el tratamiento. Se requerirá que los pacientes que requieren opiáceos para el control del dolor hayan estado en un régimen analgésico fijo con el objetivo de proporcionar un control adecuado del dolor con no más de tres dosis de avance (suplementarias) de analgésicos por día para controlar el dolor. Se requerirá que los pacientes demuestren una reserva de médula ósea adecuada (es decir, recuento de neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9$ células/l; plaquetas $\geq 100 \times 10^9$ células/l). Se requerirá que los pacientes tengan marcadores tumorales negativos para alfa-fetoproteína (AFP) y gonadotropina monoclonal anticoriónica (subunidad β) (β HCG). Se requerirán que los pacientes demuestren al menos una lesión medible unidimensional, cumpliendo los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST). También se requerirá que los pacientes tengan una esperanza de vida estimada de al menos 12 semanas.

[0520] Los criterios de exclusión incluyen: quimioterapia previa; embarazo o lactancia; incapacidad o falta de voluntad de tomar ácido fólico, suplemento con vitamina B12, o dexametasona.

45 *Estudio de fármaco, dosis y modo de administración*

50 **[0521]** La dosificación de inhibidor de Btk de Fórmula VII será de 500 mg/m^2 y será administrada como una perfusión de 10 minutos en el día 1 de cada ciclo de 14 días. También se pueden administrar suplementación con ácido fólico y vitamina B12, y profilaxis con dexametasona (o corticosteroides equivalente).

Variables

55 **[0522]** Eficacia: tasa de respuesta tumoral se define como el número de pacientes con respuesta documentada parcial (PR) o una respuesta completa (CR) dividido por el número de pacientes elegibles para el análisis de la respuesta del tumor. Se realizarán análisis de tiempo transcurrido hasta el evento sobre las distribuciones observadas de la enfermedad progresiva del tiempo hasta el objetivo, supervivencia sin progresión (PFS), tiempo hasta el fracaso del tratamiento (TtTF), y supervivencia global (OS) usando el procedimiento de Kaplan-Meier (K-M). Todos los pacientes con mejor respuesta global de CR o PR se analizarán para la duración de la respuesta mediante el procedimiento de K-M.

60 **[0523]** Seguridad: Los análisis de seguridad incluirán las tasas de eventos adversos (AE), AE graves, signos vitales, datos

de laboratorio, transfusiones de sangre requeridas, y muertes. Las toxicidades utilizando eventos adversos de laboratorio y fuera del laboratorio se evaluarán utilizando los criterios de terminología común para los eventos adversos (CTCAE, versión 3.0).

5 *Procedimientos de evaluación*

[0524] Estadística: El análisis primario será para estimar la mejor tasa de respuesta objetiva global y su intervalo de confianza del 95% (CI). Las medianas para cada uno de los puntos finales del tiempo hasta el evento, y las variables de tiempo hasta el evento se estimarán utilizando el procedimiento de K-M. Todas las estimaciones de los efectos del tratamiento se llevarán a cabo a un nivel alfa de dos lados de 0,05, y se estimará CI para todos los parámetros construyendo usando un nivel de 95%.

Ejemplo 10: Ensayo Clínico Cáncer de Mama

15 *Duración de los estudios*

6 meses

20 *Objetivos*

[0525] El objetivo principal de este estudio será determinar la tasa de respuesta objetiva (ORR) para los inhibidores de Btk cuando se administraron cada 2 semanas a pacientes con cáncer de mama. Los objetivos secundarios de este estudio serán medir las variables de tiempo hasta el evento, incluyendo: el tiempo hasta la respuesta tumoral objetiva para los pacientes que respondieron (TtOR), duración de la respuesta para los pacientes que respondieron, tiempo hasta el fracaso del tratamiento (TtTF), tiempo hasta progresión de la enfermedad (TtPD), supervivencia sin progresión (PFS), supervivencia global (OS); las toxicidades de la terapia.

Diseño del estudio

30 [0526] El estudio será un estudio en fase 2 multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. Las evaluaciones tumorales se repetirán cada 4 ciclos (aproximadamente 6 semanas). Los pacientes recibirán un tratamiento de estudio durante 12 tratamientos, o hasta que se documentó la progresión del tumor, se experimentó una toxicidad inaceptable, el paciente retiró su consentimiento, o el paciente es incapaz de cumplir con las responsabilidades de participación en el estudio según lo determinado por el médico tratante o el investigador cualificado. Después de la interrupción del estudio, los pacientes que no han progresado tendrán evaluaciones tumorales realizadas aproximadamente cada 6 semanas hasta la progresión de la enfermedad. Una vez que los pacientes presenten progresión de la enfermedad, los pacientes entrarán en un periodo de seguimiento post-estudio, y serán seguidos cada 12 semanas durante 24 meses para la supervivencia global. Los pacientes también serán seguidos para la continuación o cualquier nueva toxicidad.

40 *Diagnóstico y principales criterios de inclusión:*

Pacientes de sexo femenino de 18 años de edad o más

45 ER negativo histológicamente confirmado, receptor de progesterona (PGR)-positivo o PGR-negativo, cáncer de mama metastásico

Cáncer no mortal

50 [0527] Sin tratamiento previo endocrino o citotóxico para el cáncer de mama metastásico.

Estudio de fármaco, dosis y modo de administración

55 [0528] La dosificación de inhibidor de Btk de Fórmula VII será de 1000 mg/m² y será administrada como una perfusión de 60 minutos en el día 1 de cada ciclo. También se pueden administrar suplementación con ácido fólico y vitamina B12, y profilaxis con dexametasona (o corticosteroides equivalente).

Variables

60 [0529] Eficacia: tasa de respuesta tumoral se define como el número de pacientes con respuesta documentada parcial (PR) o una respuesta completa (CR) dividido por el número de pacientes elegibles para el análisis de la respuesta del

tumor. Se realizarán análisis de tiempo transcurrido hasta el evento sobre las distribuciones observadas de la enfermedad progresiva del tiempo hasta el objetivo, supervivencia sin progresión (PFS), tiempo hasta el fracaso del tratamiento (TtTF), y supervivencia global (OS) usando el procedimiento de Kaplan-Meier (K-M). Todos los pacientes con mejor respuesta global de CR o PR se analizarán para la duración de la respuesta mediante el procedimiento de K-M.

5 [0530] Seguridad: Los análisis de seguridad incluirán las tasas de eventos adversos (AE), AE graves, signos vitales, datos de laboratorio, transfusiones de sangre requeridas, y muertes. Las toxicidades utilizando eventos adversos de laboratorio y fuera del laboratorio se evaluarán utilizando los criterios de terminología común para los eventos adversos (CTCAE, versión 3.0).

10 *Procedimientos de evaluación*

15 [0531] Estadística: El análisis primario será para estimar la mejor tasa de respuesta objetiva global y su intervalo de confianza del 95% (CI). Las medianas para cada uno de los puntos finales del tiempo hasta el evento, y las variables de tiempo hasta el evento se estimarán utilizando el procedimiento de K-M. Todas las estimaciones de los efectos del tratamiento se llevarán a cabo a un nivel alfa de dos lados de 0,05, y se estimará CI para todos los parámetros construyendo usando un nivel de 95%.

20 **Ejemplo 11: Ensayo clínico de cáncer de Mama**

[0532] Se implantó un xenoinjerto de cáncer de mama MDA-MB-453 bajo la piel de un ratón desnudo. Sobre una base diaria, la administración del Compuesto 1 se efectuó mediante la administración intravenosa a un nivel de (a) 50 mg/kg de peso del ratón, o (b) 5 mg/kg de peso del ratón. El volumen del xenoinjerto de tumor se monitorizó diariamente.

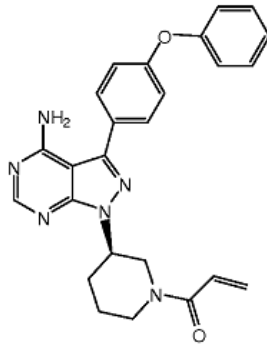
REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para usar en el tratamiento de cáncer de mama seleccionado de carcinoma ductal mamario y carcinoma lobular que comprende el compuesto de la fórmula:

5

10

15



20

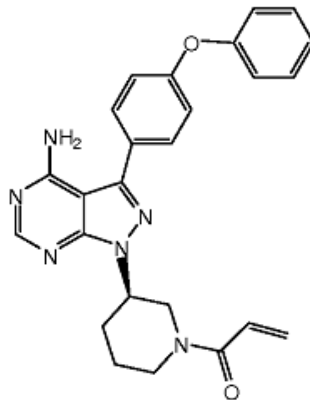
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más portadores fisiológicamente aceptables.

2. Compuesto de la fórmula:

25

30

35



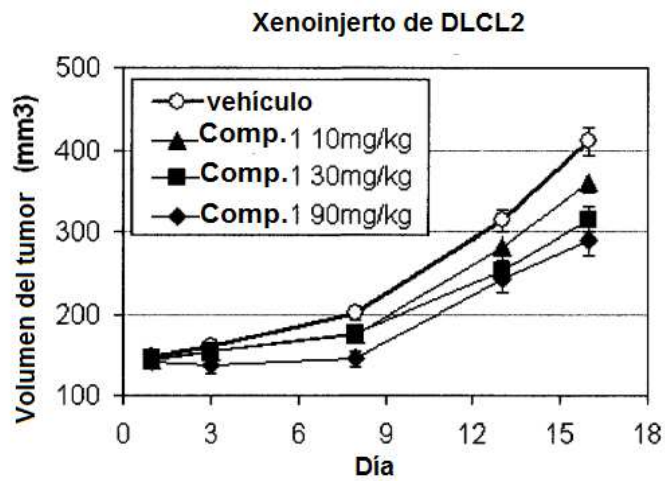
40

para usar en el tratamiento de cáncer de mama seleccionado de carcinoma ductal mamario y carcinoma lobular.

A

Línea celular	Compuesto 1 GI50 (uM)
LY10	0.1
WSU-NHL	0.12
DOHH2	0.12
Mino	0.15
DHL6	0.18
WSU-DLCL2	0.5
DHL4	0.53
DHL10	3.69
Ramos	5.5
HF1	>10
LY19	>10
LY3	>10
DB	>10

B



C

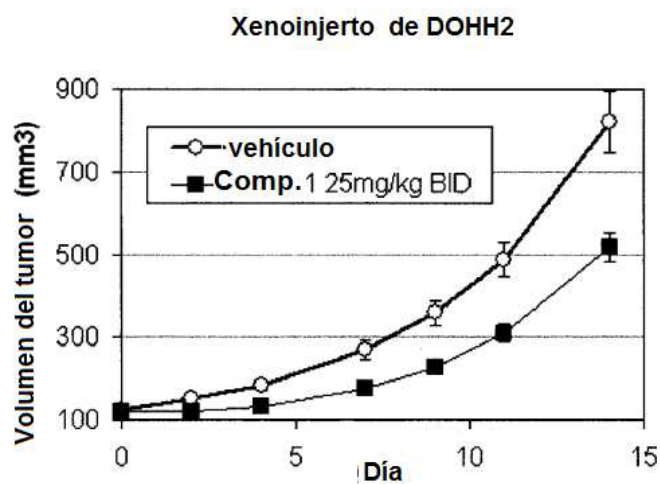


Figura 1

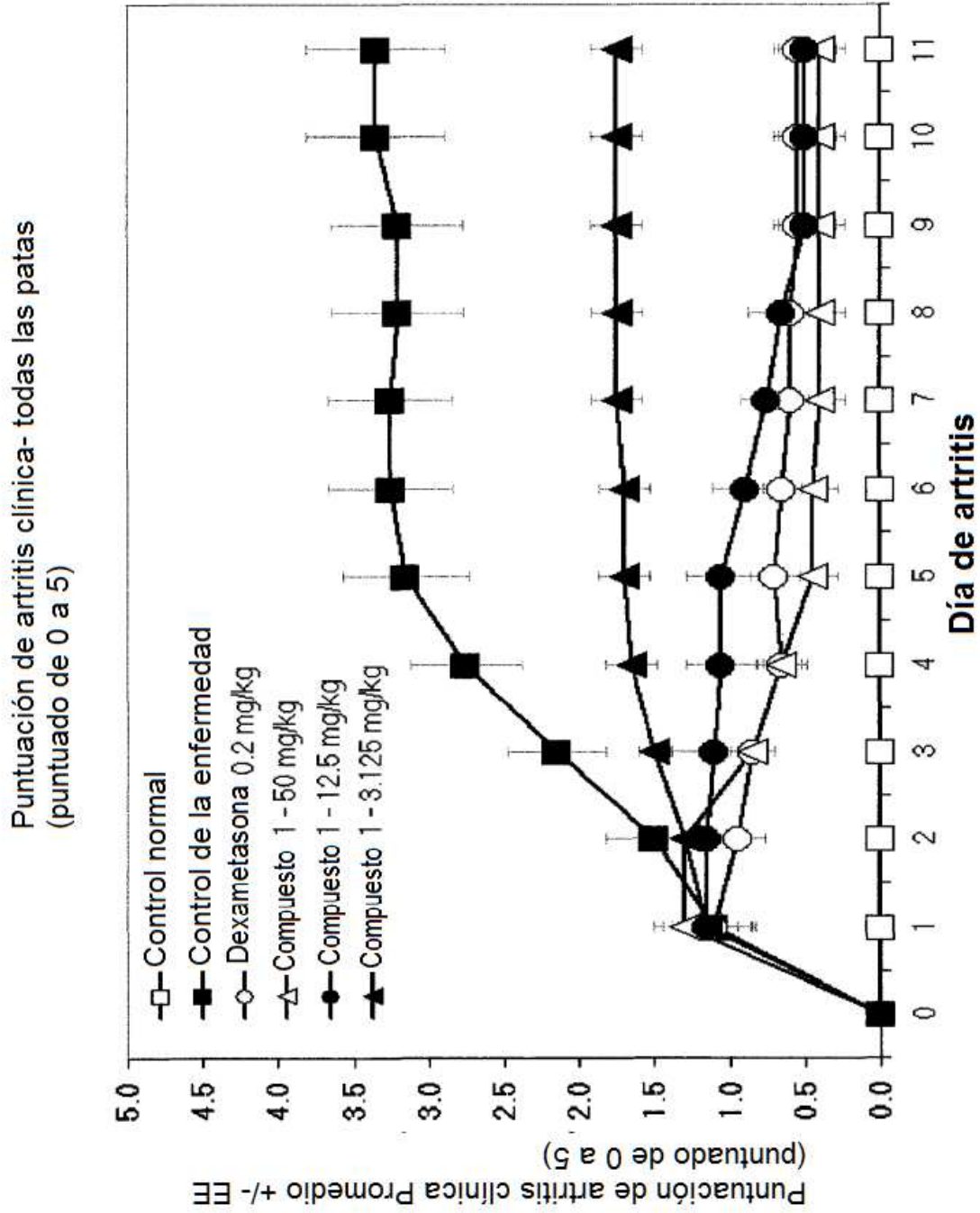


Figura 2

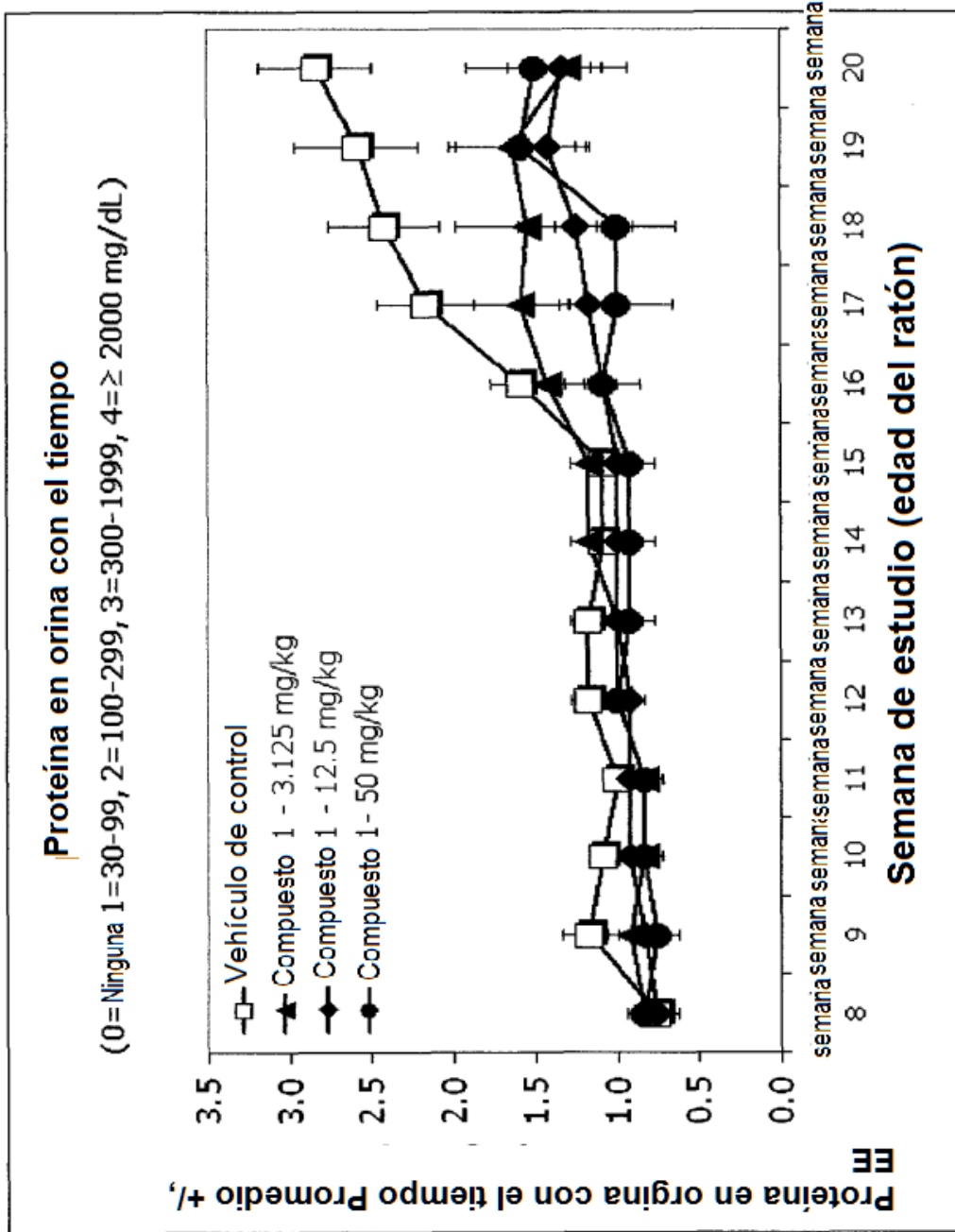


Figura 3

Área de extravasación de azul de Evans

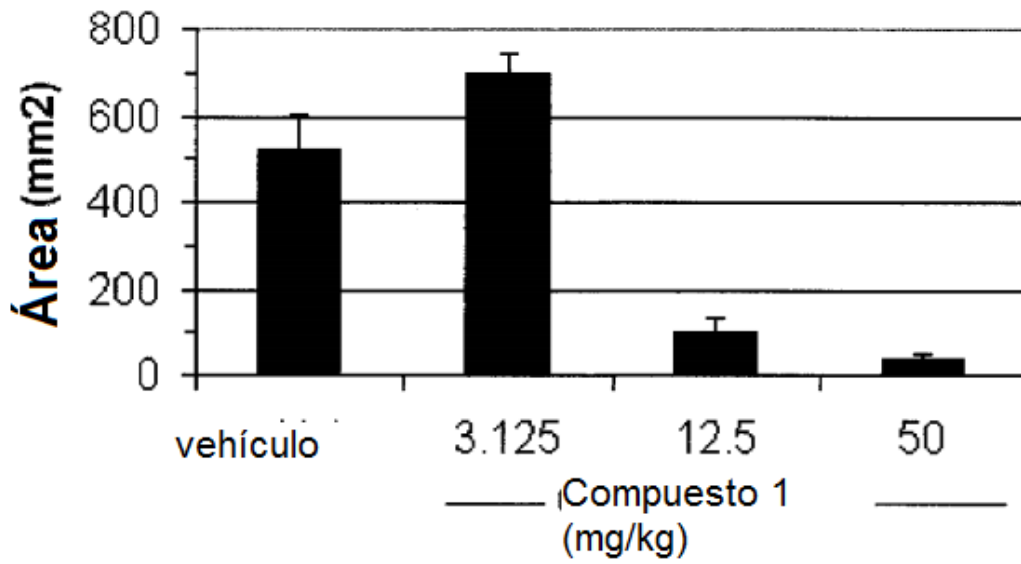


Figura 4

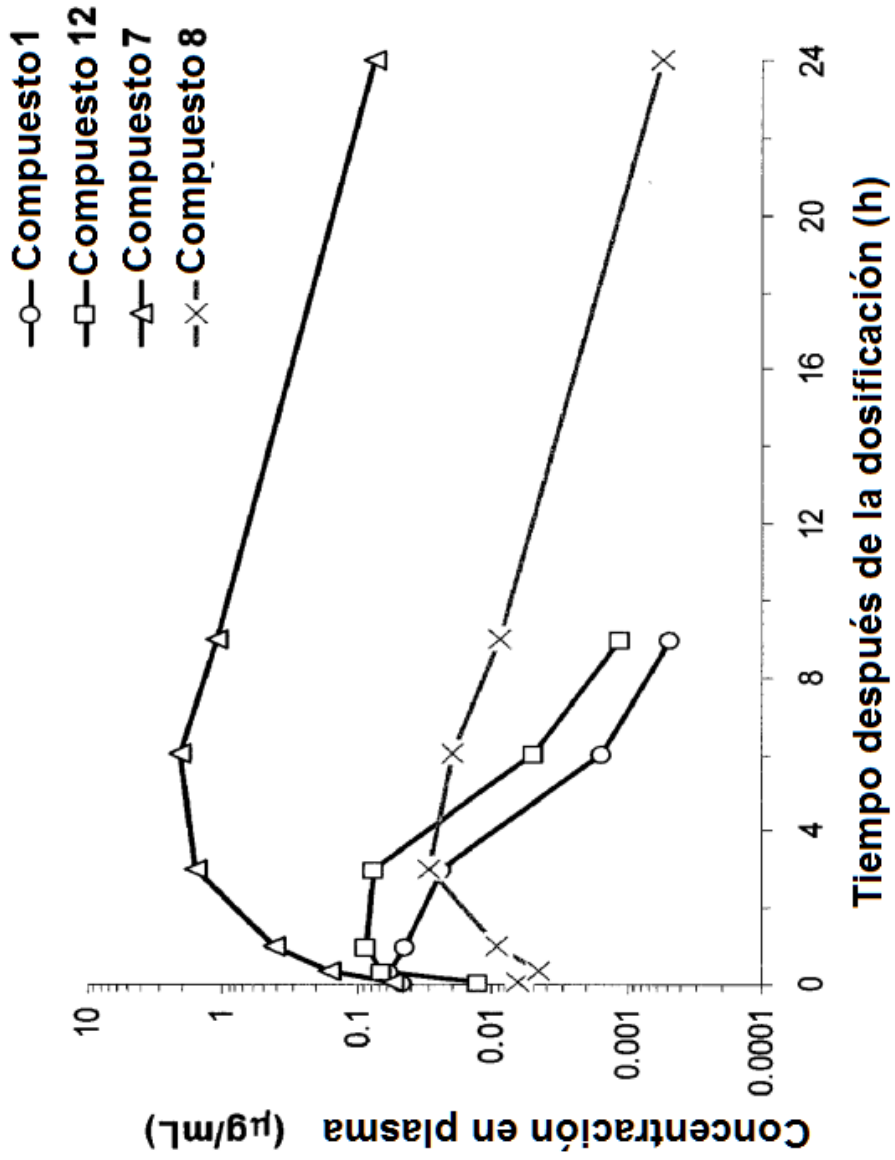


Figura 5

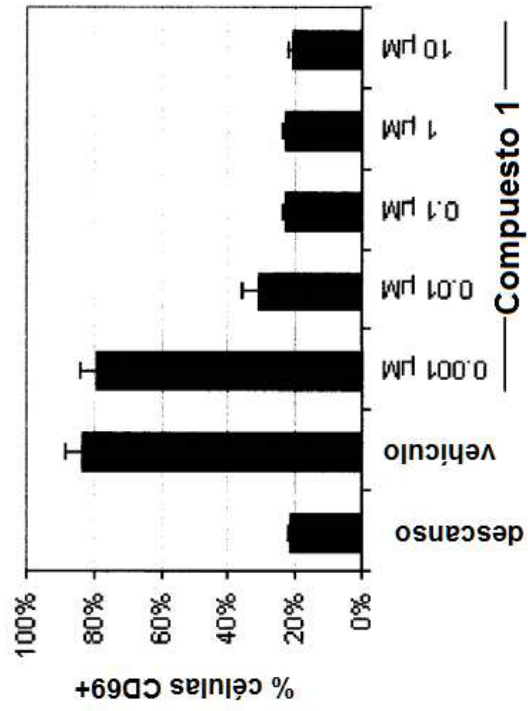
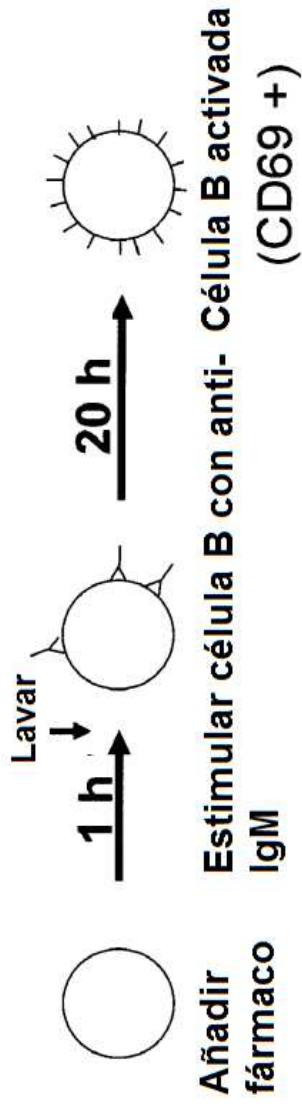


Figura 6

#	473	<u>474</u>	475	476	477	478	479	480	<u>481</u>	482	483
BIK	I	<u>T</u>	E	Y	M	A	N	G	<u>C</u>	L	L
BMX	V	<u>T</u>	E	Y	M	A	R	G	<u>C</u>	L	L
TEC	V	<u>T</u>	E	F	M	E	R	G	<u>C</u>	L	L
TXK	V	<u>T</u>	E	F	M	E	N	G	<u>C</u>	L	L
ITK	V	<u>F</u>	E	F	M	E	H	G	<u>C</u>	L	S
EGFR	I	<u>T</u>	Q	L	M	P	F	G	<u>C</u>	L	L
ErbB2	V	<u>T</u>	Q	L	M	P	Y	G	<u>C</u>	L	L
ErbB4	V	<u>T</u>	Q	L	M	P	H	G	<u>C</u>	L	L
JAK3	V	<u>M</u>	E	Y	L	P	S	G	<u>C</u>	L	R
BLK	V	<u>T</u>	E	Y	L	P	S	G	<u>C</u>	L	L
LCK	I	<u>T</u>	E	Y	M	E	N	G	<u>S</u>	L	V
LYN	I	<u>T</u>	E	Y	M	A	K	G	<u>S</u>	L	L
SYK	V	<u>M</u>	E	M	A	E	L	G	<u>P</u>	L	N

Figura 7

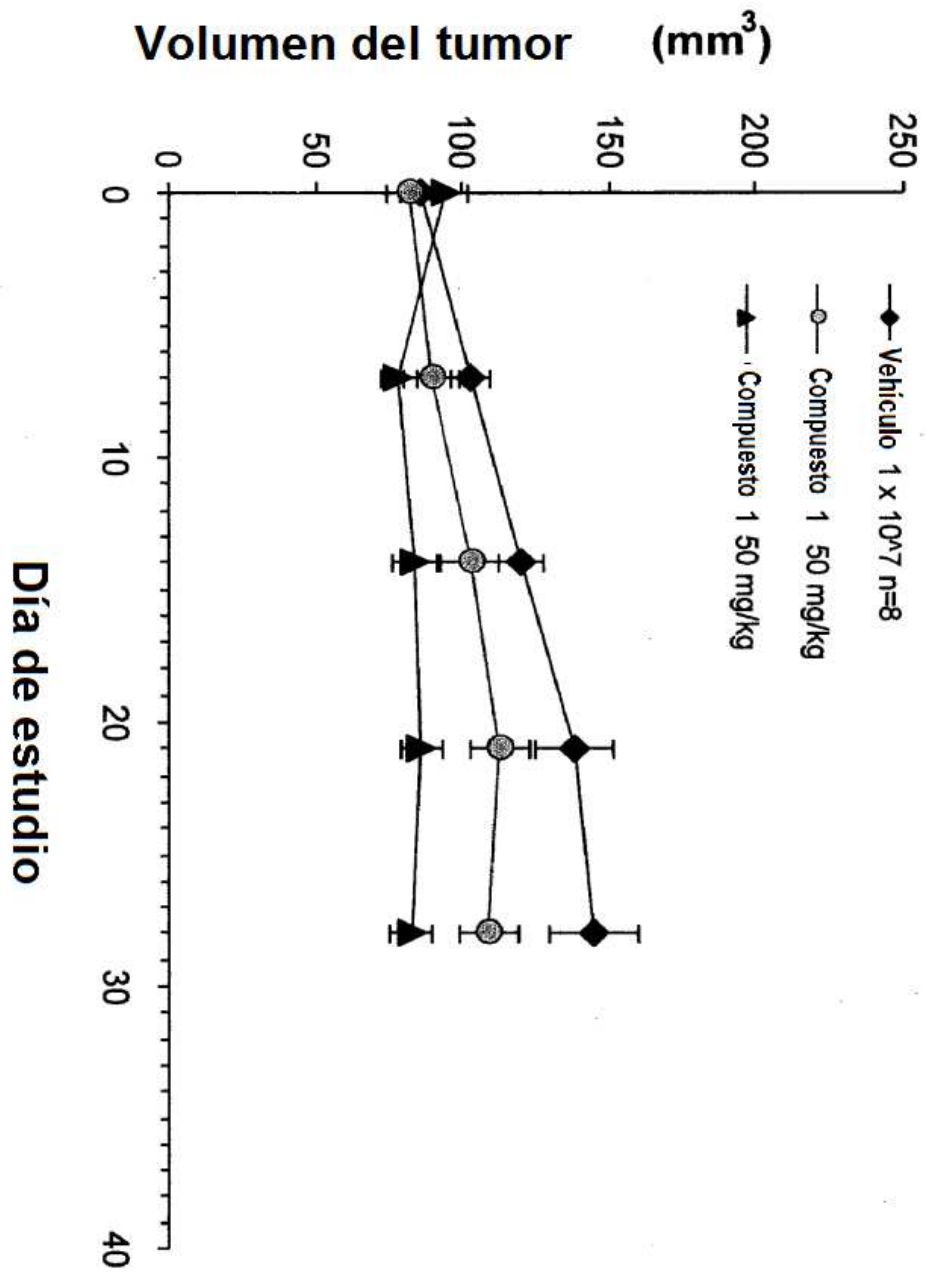


Figura 8