

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 672 367**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.01.2013 PCT/US2013/020808**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.07.2013 WO13106414**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.01.2013 E 13736185 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.03.2018 EP 2802328**

54 Título: **Derivados de triptolina que tienen actividad inhibidora de quinasas y sus usos**

30 Prioridad:

09.01.2012 US 201261584593 P

17.10.2012 US 201261715116 P

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

14.06.2018

73 Titular/es:

X-CHEM, INC. (100.0%)

100 Beaver Street, Suite 101

Waltham, Massachusetts 02453, US

72 Inventor/es:

KEEFE, ANTHONY D.;

WAGNER, RICHARD W.;

CLARK, MATTHEW;

ZHANG, YING;

GIKUNJU, DIANA;

CUOZZO, JOHN y

THOMSON, HEATHER

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

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

ES 2 672 367 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

Derivados de triptolina que tienen actividad inhibitora de quinasas y sus usos

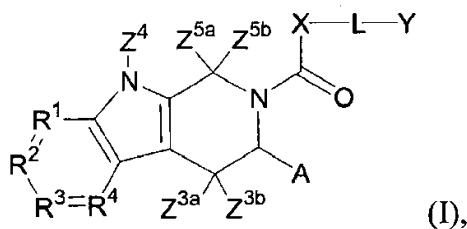
Antecedentes de la invención

5 La presente invención se refiere a derivados de triptolina y compuestos relacionados que tienen actividad inhibitora de quinasas, así como sus usos terapéuticos y médicos.

10 La tirosina quinasa de la agammaglobulinemia de Bruton (Btk o BTK) es una quinasa citoplásmica de la familia Tec. La Btk desempeña un papel importante en el desarrollo y la regulación de los linajes de células linfoides, mieloides y cebadas, tal como mediante la activación de la vía de señalización del receptor de células B (BCR), la mediación en la señalización de receptores de citoquinas y la participación en la activación de las células cebadas. Sin embargo, la activación o la sobreactivación de Btk puede contribuir o estimular numerosas enfermedades, que incluyen malignidades de células B (por ejemplo, linfoma de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, o leucemia linfocítica crónica), trastornos inflamatorios o autoinmunológicos (por ejemplo, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico o esclerosis múltiple), y malignidades de células cebadas (por ejemplo, insulinoma pancreático). El documento WO 2011/029046 describe azinas mono- y bicíclicas aromáticas como inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton. Por tanto, son necesarios nuevos compuestos que inhiban la Btk y métodos de tratamiento que empleen dichos compuestos.

Sumario de la invención

La invención incluye un compuesto que tiene la fórmula:

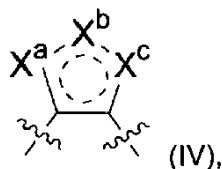


20 o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable, en la que

cada R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 es, independientemente, H o CR^5 , en la que cada R^5 es, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alqueniloxi C_{2-6} , alquiniloxi C_{2-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} , acilo C_{1-7} , acilamino C_{1-7} , aciloxi C_{1-7} , arilo C_{6-10} , (alq- C_{1-6})-arilo C_{6-10} , amino, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, o carboxilo;

25 A es H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , acilo C_{1-7} , heterociclilo C_{1-12} , carboxilo, $-C(O)-NR^{A1}R^{A2}$, o $-NR^{A1}-C(O)-R^{A2}$, en las que cada R^{A1} y R^{A2} es, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , o (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} , o en las que la combinación de R^{A1} y R^{A2} puede formar conjuntamente heterociclilo C_{1-12} ;

X es



30 y

en la que cada uno de X^a , X^b , y X^c se selecciona independientemente de O, S, NR^{X1} , N, o CR^{X2} ;

R^{X1} es H o alquilo C_{1-6} ; y

R^{X2} es H, halo, o alquilo;

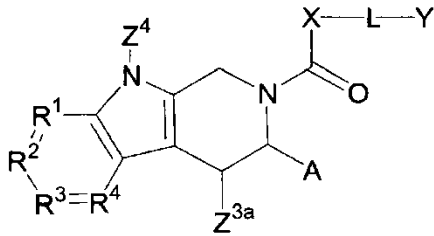
35 L es $-CH_2-NZ^{N1}-$ o $-CH_2-O-$, en la que cada Z^{N1} es, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , o un grupo protector de N;

cada Z^{3a} , Z^{3b} , Z^4 , Z^{5a} y Z^{5b} es, independientemente, H, o alquilo C_{1-6} ; y

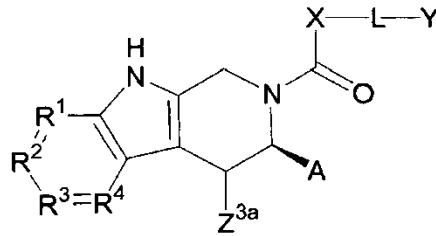
Y es heterociclilo C_{1-12} bicíclico.

En algunas realizaciones, cada R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 es, independientemente, N o CR^5 , en la que R^5 es, independientemente, H o alquilo C_{1-6} ; A es H, alquilo C_{1-6} , o (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} ;

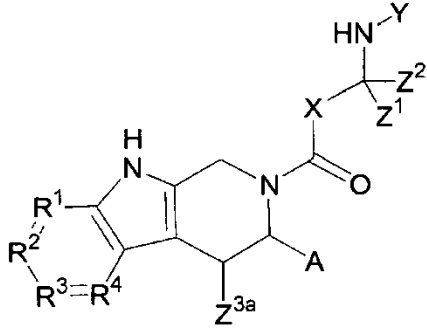
En algunas realizaciones, el compuesto tiene una estructura seleccionada de:



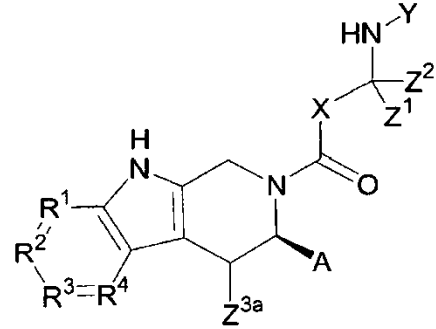
(Ia),



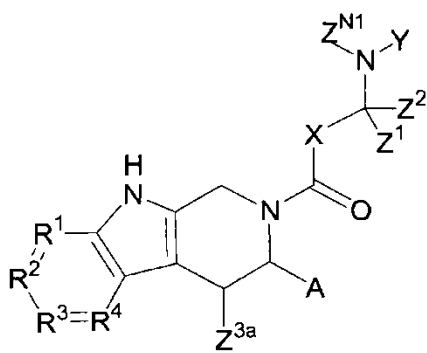
(Ib),



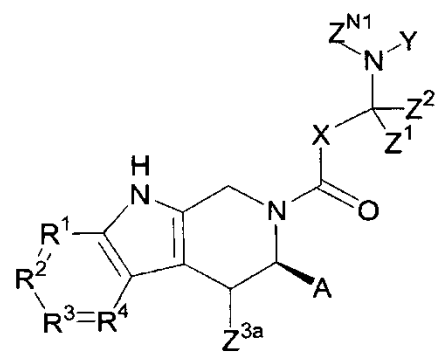
(IIa),



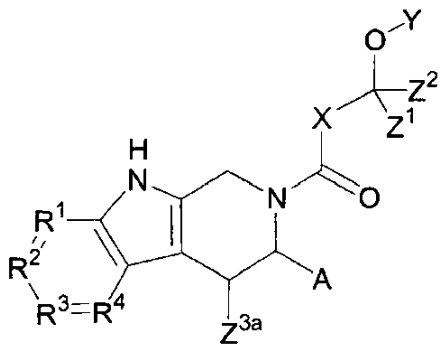
(IIb),



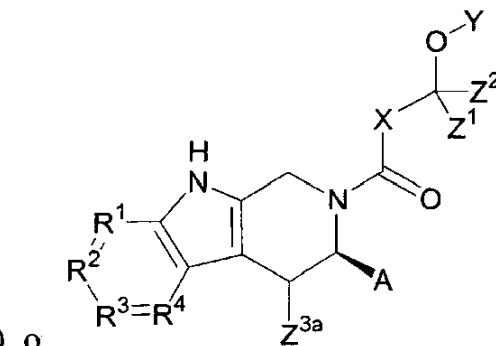
(IIc),



(IIId),



(IIe), o

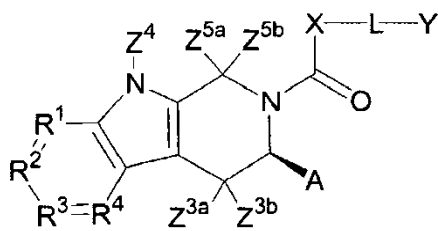


(IIIf),

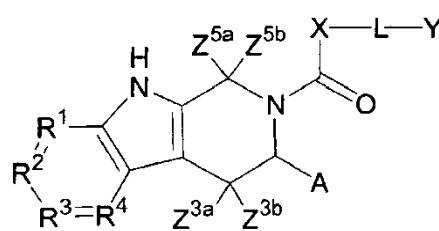
5

o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable, en las que Z^{3a} es H o alquilo C_{1-6} .

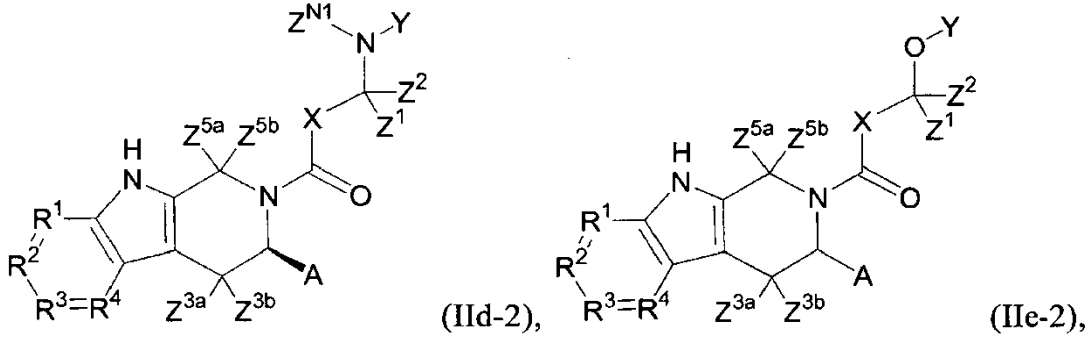
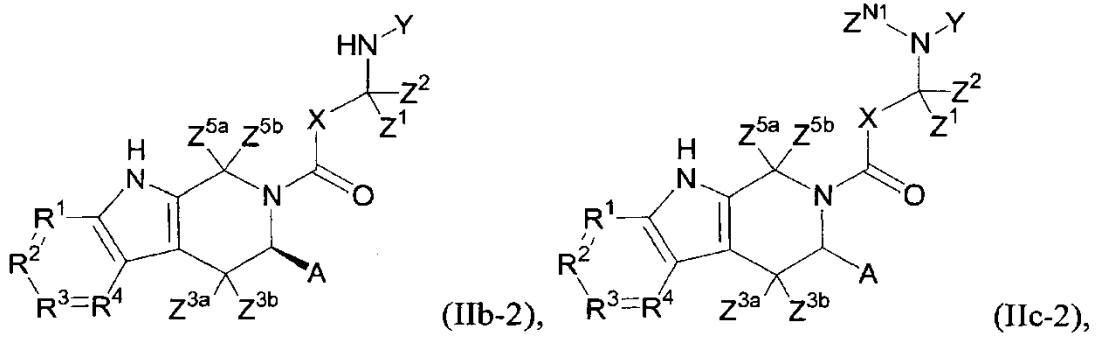
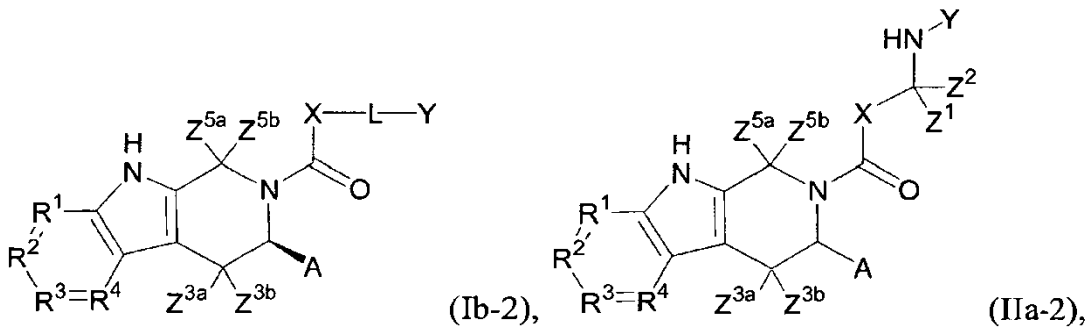
En algunas realizaciones, el compuesto tiene una estructura seleccionada de:



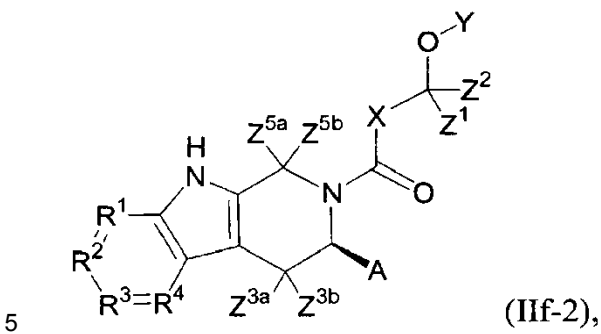
(I-2),



(Ia-2),

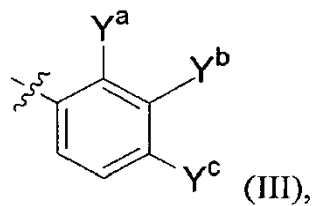


o



o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, Y tiene la fórmula:



en la que la combinación de Ya e Yb o la combinación de Yb e Yc puede formar conjuntamente heterociclillo C₁₋₁₂.

5 En otras realizaciones, Y es heteroarilo C₁₋₁₂ (por ejemplo, seleccionado del grupo de quinoxalinilo, dihidroquinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinolilo, isoquinolilo, dihidroquinolilo, tetrahidroquinolilo, dihidroisoquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, indolilo, dihidroindolilo, indazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, dihidroquinoxalinilo, dihidroquinolilo, tetrahidroquinolilo, dihidroisoquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, o dihidroindolilo, en los que cualquiera de los heterociclos incluye opcionalmente oxo). Los ejemplos de sustituyentes opcionales incluyen oxo, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, o cualquiera de los descritos en la presente. En algunas realizaciones, Y es heteroarilo C₁₋₁₂ no sustituido.

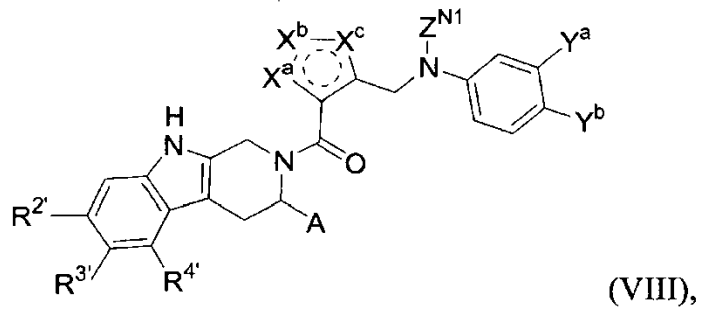
10 En algunas realizaciones, X es furilo, pirazolilo, tiazolilo, pirrolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tienilo, isotiazolilo, y tiadiazolilo.

15 En algunas realizaciones, A es H, heterociclilo C₁₋₁₂ (por ejemplo, tetrazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, ditiazolilo, furilo, pirrolilo, tienilo, o cualquiera de los descritos en la presente), -C(O)-NR^{A1}R^{A2}, o -NR^{A1}-C(O)-R^{A2}, en las que cada R^{A1} y R^{A2} es, independientemente, H, alquilo C₁₋₆, o (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆. En otras realizaciones, A es H o -C(O)-NR^{A1}R^{A2}, en la que cada R^{A1} y R^{A2} es, independientemente, H, alquilo C₁₋₆, o (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆.

En algunas realizaciones, cada uno de Z¹, Z², Z^{3a}, y Z^{3b} es, independientemente, H o metilo. En otras realizaciones, cada Z^{3a} y Z^{3b} es H y/o ambos Z¹ y Z² son H.

20 En algunas realizaciones, cada R¹, R², R³, y R⁴ es, independientemente, CR⁵ (por ejemplo, en las que cada R⁵ es, independientemente, H, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, o halógeno). En algunas realizaciones, R¹ es CH, R⁴ es CH, o ambos R¹ y R⁴ son CH. En algunas realizaciones, cada R² y R³ es, independientemente, CR⁵, y en la que cada R⁵ es, independientemente, H, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, acilo C₁₋₇, acilamino C₁₋₇, aciloxi C₁₋₇, amino, halógeno, ciano, nitro, o hidroxilo. En algunas realizaciones, cada R⁵ es, independientemente, H, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, halógeno, ciano, nitro, o hidroxilo.

En algunas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:



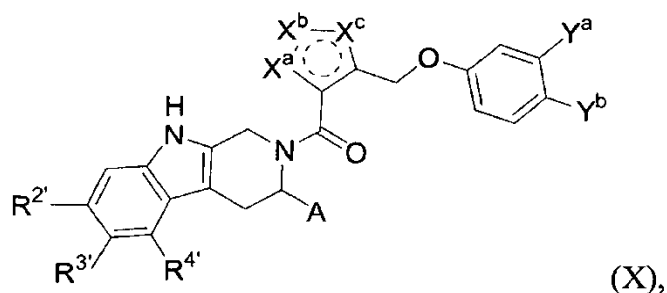
25 o uno de sus estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables, en la que

cada R², R³, y R⁴ es, independientemente, H, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halo-alcoxi C₁₋₆, acilo C₁₋₇, acilamino C₁₋₇, aciloxi C₁₋₇, arilo C₆₋₁₀, amino, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, o carboxilo;

30 cada uno de X^a, X^b, y X^c se selecciona independientemente de O, S, NR^{X1}, N, o CR^{X2}, en las que R^{X1} es H o alquilo C₁₋₆, y R^H es H, halógeno, o alquilo C₁₋₆; y

35 la combinación de Y^a e Y^b o la combinación de Y^b e Y^c forman conjuntamente heterociclilo C₁₋₂ (por ejemplo, cualquiera de los descritos en la presente, tales como quinoxalinilo, dihidroquinoxalinilo, quinazolinilo, quinolilo, isoquinolilo, dihidroquinolilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, indolilo, dihidroindolilo, indazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, y benzotienilo).

En algunas realizaciones, el compuesto tiene la fórmula:



o uno de sus estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables,

en la que

5 cada R^2 , R^3 , y R^4 es, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , acilo C_{1-7} , acilamino C_{1-7} , aciloxi C_{1-7} , arilo C_{6-10} , amino, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, o carboxilo;

cada uno de X^a , X^b , y X^c se selecciona independientemente de O, S, NR^{X1} , N, o CR^{X2} , en las que R^{X1} es H o alquilo C_{1-6} , y R^{X2} es H, halógeno, o alquilo C_{1-6} ; y

la combinación de Y^a e Y^b o la combinación de Y^b e Y^c forma conjuntamente heterociclilo C_{1-12} (por ejemplo, cualquiera de los descritos en la presente).

10 En cualquiera de las fórmulas descritas en la presente, la configuración de A es como en la fórmula (Ib).

En realizaciones concretas, cada R^2 , R^3 , y R^4 es, independientemente, H o halógeno.

En algunas realizaciones, el compuesto tiene una fórmula proporcionada en la tabla 1, o uno de sus estereoisómeros o sales farmacéuticamente aceptables.

15 En algunas realizaciones, el compuesto de la invención tiene un valor de CI_{50} menor que aproximadamente $1,0 \mu M$ (por ejemplo, menor que aproximadamente $0,9 \mu M$, menor que aproximadamente $0,8 \mu M$, menor que aproximadamente $0,5 \mu M$, menor que aproximadamente $0,3 \mu M$, menor que aproximadamente $0,2 \mu M$, menor que aproximadamente $0,1 \mu M$, menor que aproximadamente $0,09 \mu M$, menor que aproximadamente $0,08 \mu M$, menor que aproximadamente $0,05 \mu M$, menor que aproximadamente $0,04 \mu M$, menor que aproximadamente $0,03 \mu M$, menor que aproximadamente $0,025 \mu M$, menor que aproximadamente $0,015 \mu M$, menor que aproximadamente $0,01 \mu M$, menor que aproximadamente $0,005 \mu M$, menor que aproximadamente $0,002 \mu M$, menor que aproximadamente $0,0015 \mu M$, o menor que aproximadamente $0,001 \mu M$). En algunas realizaciones, el compuesto tiene un valor de CI_{50} de aproximadamente $0,0001 \mu M$ a aproximadamente $0,9 \mu M$ (por ejemplo, de aproximadamente $0,0001 \mu M$ a aproximadamente $0,8 \mu M$, de aproximadamente $0,0001 \mu M$ a aproximadamente $0,5 \mu M$, de aproximadamente $0,0001 \mu M$ a aproximadamente $0,3 \mu M$, de aproximadamente $0,0001 \mu M$ a aproximadamente $0,2 \mu M$, de aproximadamente $0,0001 \mu M$ a aproximadamente $0,1 \mu M$, de aproximadamente $0,0001 \mu M$ a aproximadamente $0,09 \mu M$, de aproximadamente $0,0001 \mu M$ a aproximadamente $0,08 \mu M$, de aproximadamente $0,0001 \mu M$ a aproximadamente $0,05 \mu M$, de aproximadamente $0,0001 \mu M$ a aproximadamente $0,04 \mu M$, de aproximadamente $0,0001 \mu M$ a aproximadamente $0,03 \mu M$, de aproximadamente $0,0001 \mu M$ a aproximadamente $0,025 \mu M$, de aproximadamente $0,0001 \mu M$ a aproximadamente $0,015 \mu M$, de aproximadamente $0,0001 \mu M$ a aproximadamente $0,01 \mu M$, de aproximadamente $0,0001 \mu M$ a aproximadamente $0,005 \mu M$, $0,0002 \mu M$ a aproximadamente $0,9 \mu M$, de aproximadamente $0,0002 \mu M$ a aproximadamente $0,8 \mu M$, de aproximadamente $0,0002 \mu M$ a aproximadamente $0,5 \mu M$, de aproximadamente $0,0002 \mu M$ a aproximadamente $0,3 \mu M$, de aproximadamente $0,0002 \mu M$ a aproximadamente $0,002 \mu M$ a aproximadamente $0,2 \mu M$, de aproximadamente $0,0002 \mu M$ a aproximadamente $0,1 \mu M$, de aproximadamente $0,0002 \mu M$ a aproximadamente $0,09 \mu M$, de aproximadamente $0,0002 \mu M$ a aproximadamente $0,08 \mu M$, de aproximadamente $0,0002 \mu M$ a aproximadamente $0,05 \mu M$, de aproximadamente $0,0002 \mu M$ a aproximadamente $0,04 \mu M$, de aproximadamente $0,0002 \mu M$ a aproximadamente $0,03 \mu M$, de aproximadamente $0,0002 \mu M$ a aproximadamente $0,025 \mu M$, de aproximadamente $0,0002 \mu M$ a aproximadamente $0,015 \mu M$, de aproximadamente $0,0002 \mu M$ a aproximadamente $0,01 \mu M$, de aproximadamente $0,0002 \mu M$ a aproximadamente $0,005 \mu M$, $0,0002 \mu M$ a aproximadamente $0,005 \mu M$, de aproximadamente $0,0005 \mu M$ a aproximadamente $0,9 \mu M$, de aproximadamente $0,0005 \mu M$ a aproximadamente $0,8 \mu M$, de aproximadamente $0,0005 \mu M$ a aproximadamente $0,5 \mu M$, de aproximadamente $0,0005 \mu M$ a aproximadamente $0,3 \mu M$, de aproximadamente $0,0005 \mu M$ a aproximadamente $0,2 \mu M$, de aproximadamente $0,0005 \mu M$ a aproximadamente $0,1 \mu M$, de aproximadamente $0,0005 \mu M$ a aproximadamente $0,09 \mu M$, de aproximadamente $0,0005 \mu M$ a aproximadamente $0,08 \mu M$, de aproximadamente $0,0005 \mu M$ a aproximadamente $0,05 \mu M$, de aproximadamente $0,0005 \mu M$ a aproximadamente $0,04 \mu M$, de aproximadamente $0,0005 \mu M$ a aproximadamente $0,03 \mu M$, de aproximadamente $0,0005 \mu M$ a aproximadamente $0,025 \mu M$, de aproximadamente $0,0005 \mu M$ a aproximadamente $0,015 \mu M$, de aproximadamente $0,0005 \mu M$ a aproximadamente $0,01 \mu M$, de aproximadamente $0,0005 \mu M$ a aproximadamente $0,005 \mu M$, $0,0005 \mu M$ a aproximadamente $0,005 \mu M$, de aproximadamente $0,0005 \mu M$ a aproximadamente $0,9 \mu M$, de aproximadamente $0,0005 \mu M$ a aproximadamente $0,8 \mu M$, de aproximadamente $0,0005 \mu M$ a aproximadamente $0,5 \mu M$, de aproximadamente $0,0005 \mu M$ a aproximadamente $0,3 \mu M$, de aproximadamente $0,0005 \mu M$ a aproximadamente $0,2 \mu M$, de aproximadamente $0,0005 \mu M$ a aproximadamente $0,1 \mu M$, de aproximadamente $0,0005 \mu M$ a aproximadamente $0,09 \mu M$, de aproximadamente $0,0005 \mu M$ a aproximadamente $0,08 \mu M$, de aproximadamente $0,0005 \mu M$ a aproximadamente $0,05 \mu M$, de aproximadamente $0,0005 \mu M$ a aproximadamente $0,04 \mu M$, de aproximadamente $0,0005 \mu M$ a aproximadamente $0,03 \mu M$, de aproximadamente $0,0005 \mu M$ a aproximadamente $0,025 \mu M$, de aproximadamente $0,0005 \mu M$ a aproximadamente $0,015 \mu M$, de aproximadamente $0,0005 \mu M$ a aproximadamente $0,01 \mu M$, de aproximadamente $0,0005 \mu M$ a aproximadamente $0,005 \mu M$, $0,0005 \mu M$ a aproximadamente $0,005 \mu M$, de aproximadamente $0,0005 \mu M$ a aproximadamente $0,9 \mu M$, de aproximadamente $0,0005 \mu M$ a aproximadamente $0,8 \mu M$, de aproximadamente $0,0005 \mu M$ a aproximadamente $0,5 \mu M$, de aproximadamente $0,0005 \mu M$ a aproximadamente $0,3 \mu M$, de aproximadamente $0,0005 \mu M$ a aproximadamente $0,2 \mu M$, de aproximadamente $0,0005 \mu M$ a aproximadamente $0,1 \mu M$, de aproximadamente $0,0005 \mu M$ a aproximadamente $0,09 \mu M$, de aproximadamente $0,0005 \mu M$ a aproximadamente $0,08 \mu M$, de aproximadamente $0,0005 \mu M$ a aproximadamente $0,05 \mu M$, de aproximadamente $0,0005 \mu M$ a aproximadamente $0,04 \mu M$, de aproximadamente $0,0005 \mu M$ a aproximadamente $0,03 \mu M$, de aproximadamente $0,0005 \mu M$ a aproximadamente $0,025 \mu M$, de aproximadamente $0,0005 \mu M$ a aproximadamente $0,015 \mu M$, o de aproximadamente $0,0005 \mu M$ a aproximadamente $0,002 \mu M$, de aproximadamente $0,0005 \mu M$ a aproximadamente $0,0015 \mu M$, o de aproximadamente $0,0005 \mu M$ a aproximadamente $0,001 \mu M$). En algunas realizaciones, el compuesto tiene un valor de CI_{50} de aproximadamente

0,02 μM a aproximadamente 1,0 μM (por ejemplo de aproximadamente 0,02 μM a aproximadamente 0,9 μM , de aproximadamente 0,02 μM a aproximadamente 0,75 μM , de aproximadamente 0,02 μM a aproximadamente 0,5 μM , de aproximadamente 0,02 μM a aproximadamente 0,3 μM , de aproximadamente 0,02 μM a aproximadamente 0,25 μM , de aproximadamente 0,02 μM a aproximadamente 0,2 μM , de aproximadamente 0,02 μM a aproximadamente 0,15 μM , de aproximadamente 0,02 μM a aproximadamente 0,1 μM , de aproximadamente 0,02 μM a aproximadamente 0,09 μM , de aproximadamente 0,02 μM a aproximadamente 0,08 μM , de aproximadamente 0,02 μM a aproximadamente 0,05 μM , de aproximadamente 0,02 μM a aproximadamente 0,04 μM , de aproximadamente 0,02 μM a aproximadamente 0,03 μM , o de aproximadamente 0,02 μM a aproximadamente 0,025 μM).

La invención también incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula especificada anteriormente, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La invención incluye además un compuesto, según se especificó anteriormente, para su uso en un método para tratar o para tratar de modo profiláctico un trastorno en un sujeto (por ejemplo, un sujeto humano) que lo necesite, en el que el método incluye administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica que lo contenga, al sujeto. Estos trastornos incluyen un cáncer, un trastorno inflamatorio o un trastorno autoinmunitario asociado con la activación de células B o células cebadas, cáncer (por ejemplo, cualquiera de los descritos en la presente), o un trastorno inflamatorio o autoinmunitario (por ejemplo, cualquiera de los descritos en la presente).

Los ejemplos no limitantes de cánceres incluyen leucemia, que incluye leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide crónica (CML), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia de células pilosas, leucemia mielomonocítica crónica (CMML), leucemia mielomonocítica juvenil (JMML), y leucemia prolinfocítica de células B (B-PLL); linfomas, que incluyen linfoma de Hodgkin y no Hodgkiniano, tales como linfomas de células B (por ejemplo, linfoma de células B grandes difuso (por ejemplo, linfoma de células B grandes mediastinal (tímico) y linfoma de células B grandes intravascular), linfoma folicular, linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL), leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (CLL/SLL), linfoma de células del manto (por ejemplo, en recaída o refractario), linfomas de células B de la zona marginal, linfoma de Burkitt, linfoma linfoplasmácito, leucemia de células pilosas, linfoma del sistema nervioso central (SNC) primario, linfoma de efusión primario, y granulomatosis linfomatoide); mielomas, que incluyen mieloma múltiple, plasmacitoma, mieloma localizado, y linfoma extramedular; y otros cánceres, tales como neoplasmas pancreáticos, que incluyen tumores exocrinos pancreáticos (por ejemplo, adenocarcinoma ductal, carcinomas de células en anillo de sello, carcinomas hepatoides, carcinomas coloides, carcinomas indiferenciados, y carcinomas indiferenciados con células gigantes similares a osteoclastos), neoplasmas quísticos pancreáticos (por ejemplo, cistoadenoma mucinoso, cistoadenoma sérico, y ectasia ductal mucinosa), tumores neuroendocrinos pancreáticos (por ejemplo, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, VIPoma, y somatostatina), neoplasmas quísticos papilares del páncreas, linfoma del páncreas, y tumores de células acinares del páncreas, o cualquiera de los descritos en la presente.

Los ejemplos no limitantes de trastornos inflamatorios o autoinmunitarios incluyen artritis autoinmunitaria (por ejemplo, artritis reumatoide, artritis psoriática, espondilitis anquilosante, enfermedad de Still, artritis juvenil, y enfermedades del tejido conectivo mixtas e indiferenciadas), estados trombocitopénicos y hemolíticos autoinmunitarios (por ejemplo, anemia hemolítica mediada autoinmunitariamente, por ejemplo, anemia hemolítica autoinmunitaria caliente, anemia hemolítica autoinmunitaria fría, enfermedad de la aglutinina fría, y hemoglobinuria fría paroxísmica), hepatitis autoinmunitaria, enfermedad de Behçet, púrpura trombocitopénica idiopática crónica (ITP), glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture (y hemorragia pulmonar y glomerulonefritis asociada), púrpura trombocitopénica idiopática (ITP) (por ejemplo, ITP aguda o ITP crónica), enfermedad del intestino inflamatoria (que incluye enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), esclerosis múltiple, psoriasis (que incluye lesiones psoriáticas de la piel), lupus eritematoso sistémico (y glomerulonefritis asociada), y vasculitis (que incluye vasculitis asociada a anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos, vasculitis mediada por el complejo inmunológico y granulomatosis de Wegener), o cualquiera de los descritos en la presente.

Definiciones

El término "aproximadamente", tal como se emplea en la presente, significa +/- 10% del valor indicado.

El término "acilo", tal como se emplea en la presente, representa un hidrógeno o un grupo alquilo (por ejemplo, un grupo haloalquilo), según se define en la presente, que está unido al grupo molecular parental a través de un grupo carbonilo, tal como se define en la presente, cuyos ejemplos son formilo (es decir, un grupo carboxialdehído), acetilo, propionilo, butanoilo y similares. Los ejemplos de grupos acilo no sustituidos incluyen de 1 a 7 carbonos. En algunas realizaciones, el grupo alquilo también está sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes, tal como se describe en la presente.

El término "acilamino", tal como se emplea en la presente, representa un grupo acilo, según se define en la presente, unido al grupo molecular parental a través de un grupo amino, tal como se define en la presente (es decir, $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}1})_2-\text{C}(\text{O})-\text{R}$, en la que R es H o un grupo C_{1-6}). Los ejemplos de grupos acilamino no sustituidos incluyen de 1 a 7 carbonos. En algunas realizaciones, el grupo alquilo también está sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes, tal como

se describe en la presente y/o el grupo amino es -NH_2 o $\text{NHR}^{\text{N}1}$, en la que $\text{R}^{\text{N}1}$ es, independientemente, OH, NO_2 , NH_2 , $\text{NR}^{\text{N}2}$, $\text{SO}_2\text{OR}^{\text{N}2}$, $\text{SO}_2\text{R}^{\text{N}2}$, $\text{SOR}^{\text{N}2}$, alquilo o arilo, y cada $\text{R}^{\text{N}2}$ puede ser H, alquilo o arilo.

5 El término "aciloxi", tal como se emplea en la presente, representa un grupo acilo, según se define en la presente, unido al grupo molecular parental a través de un átomo de oxígeno (es decir, -O-C(O)-R , en la que R es H o un grupo alquilo C_{1-6}). Los ejemplos de grupos aciloxi no sustituidos incluyen de 1 a 7 carbonos. En algunas realizaciones, el grupo alquilo también está sustituido con 1, 2, 3, o 4 sustituyentes, tal como se describe en la presente y/o el grupo amino es -NH_2 o $\text{NHR}^{\text{N}1}$, en la que $\text{R}^{\text{N}1}$ es, independientemente, OH, NO_2 , NH_2 , $\text{NR}^{\text{N}2}$, $\text{SO}_2\text{OR}^{\text{N}2}$, $\text{SO}_2\text{R}^{\text{N}2}$, $\text{SOR}^{\text{N}2}$, alquilo o arilo, y cada $\text{R}^{\text{N}2}$ puede ser H, alquilo o arilo.

10 El término "alcarilo", tal como se emplea en la presente, representa un grupo arilo, según se define en la presente, unido al grupo molecular parental a través de un grupo alquileo, tal como se define en la presente. Los ejemplos de grupos alcarilo no sustituidos incluyen de 7 a 16 carbonos (por ejemplo, $(\text{alq-C}_{1-6})\text{-arilo C}_{6-10}$). En algunas realizaciones, el alquileo y el arilo pueden estar cada uno sustituidos también con 1, 2, 3, o 4 grupos sustituyentes, tal como se define en la presente para los respectivos grupos. Otros grupos precedidos por el prefijo "alq-" se definen de la misma manera, en los que "alq" se refiere a alquileo C_{1-6} , a menos que se indique lo contrario, y la estructura química unida es como se define en la presente.

15 El término "alq-cicloalquilo" representa un grupo cicloalquilo, según se define en la presente, unido al grupo molecular parental a través de un grupo alquileo, tal como se define en la presente (por ejemplo, un grupo alquileo de 1-4, 1-6, o 1-10 carbonos). En algunas realizaciones, el alquileo y el cicloalquilo pueden estar cada uno sustituidos también con 1, 2, 3, o 4 grupos sustituyentes, tal como se define en la presente para los respectivos grupos.

20 El término "alqueno", tal como se emplea en la presente, representa grupos de cadena lineal o ramificada monovalentes de 2 a 6 carbonos, a menos que se indique de otro modo, que contienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono, cuyos ejemplos son etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo y similares.

25 El término "alquenoiloxi" representa un sustituyente químico de fórmula -OR , en la que R es un grupo alqueno C_{2-6} , a menos que se indique lo contrario.

El término "alq-heteroarilo" se refiere a un grupo heteroarilo, según se define en la presente, unido al grupo molecular parental a través de un grupo alquileo, tal como se define en la presente.

Los grupos alq-heteroarilo son un subconjunto de los grupos alq-heterociclilo.

30 El término "alq-heterociclilo" representa un grupo heterociclilo, según se define en la presente, unido al grupo molecular parental a través de un grupo alquileo, tal como se define en la presente. Los ejemplos de grupos alq-heterociclilo no sustituidos tienen de 2 a 18 (por ejemplo, de 2 a 17, de 2 a 16, de 3 a 15, de 2 a 14, de 2 a 13, o de 2 a 12) carbonos.

35 El término "alcoxi" representa un sustituyente químico de fórmula -OR , en la que R es un grupo alquilo C_{1-6} , a menos que se indique lo contrario.

El término "alcoxilquilo" representa un grupo alquilo que está sustituido con un grupo alcoxi. Los ejemplos de grupos alcoxilquilo no sustituidos incluyen de 2 a 12 carbonos (por ejemplo, $(\text{alcoxi C}_{1-6})\text{-alquilo C}_{1-6}$).

40 El término "alquilo", tal como se emplea en la presente, incluye grupos saturados de cadena lineal o de cadena ramificada de 1 a 6 carbonos, a menos que se indique lo contrario. Los ejemplos de grupos alquilo son metilo, etilo, n- e isopropilo, n-, sec-, iso- y terc-butilo, neopentilo y similares.

45 El término "alquileo" y el prefijo "alq-", tal como se emplean en la presente, representan un grupo hidrocarburo divalente saturado derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada por la eliminación de dos átomos de hidrógeno, cuyos ejemplos son metileno, etileno, isopropileno y similares. La expresión "alquileo C_{x-y} " y el prefijo "alq- C_{x-y} " representan grupos alquileo que tienen entre x e y carbonos. Los ejemplos de valores para x son 1, 2, 3, 4, 5 y 6, y los ejemplos de valores para y son 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10.

El término "alquilsulfínalo", tal como se emplea en la presente, representa un grupo alquilo unido al grupo molecular parental a través de un grupo -S(O)- . Los ejemplos de grupos alquilsulfínalo no sustituidos tienen de 1 a 6 carbonos.

50 El término "alquilsulfínalquilo", tal como se emplea en la presente, representa un grupo alquilo, según se define en la presente, sustituido con un grupo alquilsulfínalo. Los ejemplos de grupos alquilsulfínalquilo tienen de 2 a 12 carbonos.

El término "alquino", tal como se emplea en la presente, representa grupos de cadena lineal o ramificada monovalentes de dos a seis átomos de carbono que contienen un triple enlace carbono-carbono, cuyos ejemplos son etinilo, 1-propinilo y similares.

El término "alquinilo" representa un sustituyente químico de fórmula -OR, en la que R es un grupo alquinilo C₂₋₆, a menos que se indique lo contrario.

5 El término "amino", tal como se emplea en la presente, representa N(R^{N1})₂, en la que cada R^{N1} es, independientemente, H, OH, NO₂, N(R^{N2})₂, SO₂OR^{N2}, SO₂R^{N2}, SOR^{N2}, un grupo protector de N, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, arilo, alcarilo, cicloalquilo, alq-cicloalquilo, heterociclilo (por ejemplo, heteroarilo), alq-heterociclilo (por ejemplo, alq-heteroarilo), o dos R^{N1} se combinan para formar un heterociclilo o un grupo protector de N, y en las que cada R^{N2} es, independientemente, H, alquilo o arilo.

El término "aminoalquilo", tal como se emplea en la presente, representa un grupo alquilo, según se define en la presente, sustituido con un grupo amino, tal como se define en la presente.

10 El término "arilo", tal como se emplea en la presente, representa un sistema de anillos carbocíclico mono-, bicíclico o multicíclico que tiene uno o dos anillos aromáticos, cuyos ejemplos son fenilo, naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, fluorenilo, indanilo, indenilo y similares.

15 El término "arilalcoxi", tal como se emplea en la presente, representa un grupo alcarilo, según se define en la presente, unido al grupo molecular parental a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos de grupos arilalcoxi no sustituidos tienen de 7 a 16 carbonos (por ejemplo, (aril C₆₋₁₀)-alcoxi C₁₋₆).

El término "ariloxi" representa un sustituyente químico de fórmula -OR', en la que R' es un grupo arilo de 6 a 18 carbonos, a menos que se indique lo contrario.

20 El término "ariloilo", tal como se emplea en la presente, representa un grupo arilo, según se define en la presente, unido al grupo molecular parental a través de un grupo carbonilo. Los ejemplos de grupos ariloilo no sustituidos tienen de 7 a 11 carbonos.

El término "azido" representa un grupo -N₃, que también puede ser representado como -N=N=N.

25 El término "bicíclico", tal como se emplea en la presente, se refiere a una estructura que tiene dos anillos, que puede ser aromática o no aromática. Las estructuras bicíclicas incluyen grupos espirociclilo, según se define en la presente, y dos anillos que comparten uno o más puentes, en los que dichos puentes pueden incluir un átomo o una cadena que incluye dos, tres o más átomos. Los ejemplos de grupos bicíclicos incluyen un grupo carbociclilo bicíclico, en el que el primer y el segundo anillo son grupos carbociclilo, según se define en la presente; grupos arilo bicíclicos, en los que el primer y el segundo anillo son grupos arilo, según se define en la presente; grupos heterociclilo bicíclicos, en los que el primer anillo es un grupo heterociclilo y el segundo anillo es un grupo carbociclilo (por ejemplo, arilo) o heterociclilo (por ejemplo, heteroarilo); y grupos heteroarilo bicíclicos, en los que el primer anillo es un grupo heteroarilo y el segundo anillo es un grupo carbociclilo (por ejemplo, arilo) o heterociclilo (por ejemplo, heteroarilo).

30 Los términos "carbocíclico" y "carbociclilo", tal como se emplean en la presente, se refieren a una estructura monocíclica, bicíclica o tricíclica C₃₋₁₂ en la que los anillos, que pueden ser aromáticos o no aromáticos, están formados por átomos de carbono. Las estructuras carbocíclicas incluyen grupos cicloalquilo, cicloalquenilo y arilo.

35 Tal como se emplea en la presente, el término "carbamilo" se refiere a un grupo carbamato que tiene la estructura -NR^{N1}C(=O)OR o -OC(=O)N(R^{N1})₂, en la que el significado de cada R^{N1} se encuentra en la definición de "amino" proporcionada en la presente, y R es alquilo, cicloalquilo, alq-cicloalquilo, arilo, alcarilo, heterociclilo (por ejemplo, heteroarilo) o alq-heterociclilo (por ejemplo, alq-heteroarilo), tal como se define en la presente.

El término "carbonilo", tal como se emplea en la presente, representa un grupo C(O), que también puede representarse como C=O.

40 El término "carboxialdehído" representa un grupo acilo que tiene la estructura -CHO.

El término "carboxilo", tal como se emplea en la presente, significa -CO₂H.

El término "ciano", tal como se emplea en la presente, representa un grupo -CN.

45 El término "cicloalquilo", tal como se emplea en la presente, representa un grupo hidrocarburo cíclico no aromático monovalente saturado o insaturado de tres a ocho carbonos, a menos que se indique lo contrario, cuyos ejemplos son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo[2.2.1]heptilo y similares. Cuando el grupo cicloalquilo incluye un doble enlace carbono-carbono, el grupo cicloalquilo puede denominarse un grupo "cicloalquenilo". Los ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo y similares.

50 El término "cicloalcoxi", tal como se emplea en la presente, representa un grupo cicloalquilo, según se define en la presente, unido al grupo molecular parental a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos de grupos cicloalcoxi no sustituidos tienen de 3 a 8 carbonos.

La expresión "cantidad eficaz" de un agente, tal como se emplea en la presentes, es la cantidad suficiente para obtener resultados beneficiosos o deseados, por ejemplo, resultados clínicos, y, así, una "cantidad eficaz" depende

del contexto en que se aplica. Por ejemplo, en el contexto de administrar un agente que trata el cáncer, una cantidad eficaz de un agente es, por ejemplo, una cantidad suficiente para lograr el tratamiento, tal como se define en la presente, del cáncer, comparado con la respuesta obtenida sin la administración del agente.

- 5 El término "enantiómero", tal como se emplea en la presente, significa cada forma individual ópticamente activa de un compuesto de la invención, que tiene una pureza óptica o un exceso enantiomérico (determinados mediante métodos convencionales en la técnica) de al menos 80% (es decir, al menos 90% de un enantiómero y al menos 10% del otro enantiómero), preferiblemente al menos 90% y más preferiblemente al menos 98%.

El término "halógeno", tal como se emplea en la presente, representa un halógeno seleccionado de bromo, cloro, yodo o flúor.

- 10 El término "haloalcoxi", tal como se emplea en la presente, representa un grupo alcoxi, según se define en la presente, sustituido con un grupo halógeno (es decir, F, Cl, Br, o I).

Los grupos haloalcoxi incluyen perfluoroalcoxi (por ejemplo, $-\text{OCF}_3$), $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{F}$, $-\text{OCCl}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br})\text{CH}_3$, y $-\text{OCHICH}_3$.

- 15 El término "haloalquilo", tal como se emplea en la presente, representa un grupo alquilo, según se define en la presente, sustituido con un grupo halógeno (es decir, F, Cl, Br, o I).

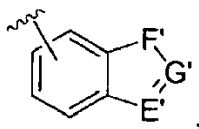
Los grupos haloalquilo incluyen perfluoroalquilo (por ejemplo, $-\text{CF}_3$), $-\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br})\text{CH}_3$, y $-\text{CHICH}_3$.

- 20 El término "heteroalquilenos", tal como se emplea en la presente, representa un grupo alquilenos, según se define en la presente, en el que uno, dos, tres o cuatro de los átomos de carbono constituyentes han sido reemplazados cada uno independientemente por nitrógeno, oxígeno y/o azufre.

El término "heteroarilo", tal como se emplea en la presente, representa un subconjunto de heterociclos, según se define en la presente, que son aromáticos, es decir, contienen $4n+2$ pi electrones dentro del sistema de anillos mono- o multicíclico. Los ejemplos de grupos heteroarilo no sustituidos tienen de 1 a 12 (por ejemplo, de 1 a 11, de 1 a 10, de 1 a 9, de 2 a 12, de 2 a 11, de 2 a 10, o de 2 a 9) carbonos.

- 25 El término "heterocíclico", tal como se emplea en la presente, representa un anillo de 5, 6 o 7 miembros, a menos que se indique de otro modo, que contiene uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. El anillo de 5 miembros tiene de cero a dos dobles enlaces, y los anillos de 6 y 7 miembros tienen de cero a tres dobles enlaces. Los ejemplos de grupos heterocíclicos no sustituidos tienen de 1 a 12 (por ejemplo, de 1 a 11, de 1 a 10, de 1 a 9, de 2 a 12, de 2 a 11, de 2 a 10, o de 2 a 9) carbonos. El término "heterocíclico" también representa un compuesto heterocíclico que tiene una estructura multicíclica con puente en la que uno o más carbonos y/o heteroátomos actúan como puente para unir dos miembros no adyacentes de un anillo monocíclico, por ejemplo, un grupo quinuclidinilo. El término "heterocíclico" incluye grupos bicíclicos, tricíclicos y tetracíclicos en los que cualquiera de los anteriores anillos heterocíclicos está condensado con uno, dos o tres anillos carbocíclicos, por ejemplo, un anillo de arilo, un anillo de ciclohexano, un anillo de ciclohexeno, un anillo de ciclopentano, un anillo de ciclopenteno, u otro anillo heterocíclico monocíclico, tal como indolilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrahydroquinolilo, benzofurilo, benzotienilo y similares. Los ejemplos de heterociclos condensados incluyen tropanos y 1,2,3,5,8,8a-hexahidroindolizina. Los heterociclos incluyen pirrolilo, pirrolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridilo, piperidinilo, homopiperidinilo, pirazinilo, piperazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, oxazinilo, tiazinilo, dioxinilo, indolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, dihydroquinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzotiadiazolilo, furilo, tienilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-oxadiazolilo), purinilo, tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazolilo), tetrahydrofuranilo, dihydrofuranilo, tetrahydrotienilo, dihydrotienilo, dihydroindolilo, dihydroquinolilo, tetrahydroquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, dihydroisoquinolilo, piranilo, tiopiranilo, dihydropiranilo, triazinilo, tetrazinilo, ditiazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, y similares, incluyen sus formas de dihidro y tetrahidro, en las que uno o más dobles enlaces están reducidos y reemplazados por hidrógenos. Otros ejemplos de heterociclos incluyen: 2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-oxazolilo; 2,3-dihidro-2-oxo-1H-imidazolilo; 2,3,4,5-tetrahydro-5-oxo-1H-pirazolilo (por ejemplo, 2,3,4,5-tetrahydro-2-fenil-5-oxo-1H-pirazolilo); 2,3,4,5-tetrahydro-2,4-dioxo-1H-imidazolilo (por ejemplo, 2,3,4,5-tetrahydro-2,4-dioxo-5-metil-5-fenil-1H-imidazolilo); 2,3-dihidro-2-tioxo-1,3,4-oxadiazolilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-2-tioxo-5-fenil-1,3,4-oxadiazolilo); 4,5-dihidro-5-oxo-1H-triazolilo (por ejemplo, 4,5-dihidro-3-metil-4-amino-5-oxo-1H-triazolilo); 1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxopiridinilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxo-3,3-dietilpiridinilo); 2,6-dioxopiperidinilo (por ejemplo, 2,6-dioxo-3-etil-3-fenilpiperidinilo); 1,6-dihidro-6-oxopiridinilo; 1,6-dihidro-4-oxopirimidinilo (por ejemplo, 2-(metiltio)-1,6-dihidro-4-oxo-5-metilpirimidin-1-ilo); 1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxopirimidinilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxo-3-etilpirimidinilo); 1,6-dihidro-6-oxopiridazinilo (por ejemplo, 1,6-dihidro-6-oxo-3-etilpiridazinilo); 1,6-dihidro-6-oxo-1,2,4-triazinilo (por ejemplo, 1,6-dihidro-5-isopropil-6-oxo-1,2,4-triazinilo); 2,3-dihidro-2-oxo-1H-indolilo (por ejemplo, 3,3-dimetil-2,3-dihidro-2-oxo-1H-indolilo y 2,3-dihidro-2-oxo-3,3'-espiropropan-1H-indol-1-ilo); 1,3-dihidro-1-oxo-2H-isoindolilo; 1,3-dihidro-1,3-dioxo-2H-isoindolilo; 1H-

benzopirazolilo (por ejemplo, 1-(etoxicarbonil)-1*H*-benzopirazolilo); 2,3-dihidro-2-oxo-1*H*-benzimidazolilo (por ejemplo, 3-etil-2,3-dihidro-2-oxo-1*H*-benzimidazolilo); 2,3-dihidro-2-oxobenzoxazolilo (por ejemplo, 5-cloro-2,3-dihidro-2-oxobenzoxazolilo); 2,3-dihidro-2-oxobenzoxazolilo; 2-oxo-2*H*-benzopiranilo; 1,4-benzodioxanilo; 1,3-benzodioxanilo; 2,3-dihidro-3-oxo,4*H*-1,3-benzotiazinilo; 3,4-dihidro-4-oxo-3*H*-quinazolinilo (por ejemplo, 2-metil-3,4-dihidro-4-oxo-3*H*-quinazolinilo); 1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxo-3*H*-quinazolilo (por ejemplo, 1-etil-1,2,3,4-tetrahidro-2,4-dioxo-3*H*-quinazolilo); 1,2,3,6-tetrahidro-2,6-dioxo-7*H*-purinilo (por ejemplo, 1,2,3,6-tetrahidro-1,3-dimetil-2,6-dioxo-7 *H*-purinilo); 1,2,3,6-tetrahidro-2,6-dioxo-1*H*-purinilo (por ejemplo, 1,2,3,6-tetrahidro-3,7-dimetil-2,6-dioxo-1*H*-purinilo); 2-oxobenz[*c,d*]indolilo; 1,1-dioxo-2*H*-naft[1,8-*c,d*]isotiazolilo; y 1,8-naftilendicarboxamido. Otros heterociclos incluyen 3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-pirrol[3,4-*b*]pirrol-(2*H*)-ilo, y 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilo, homopiperazinilo (o diazepanilo), tetrahidropiranilo, ditiazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, oxepanilo, tiepanilo, azocanilo, oxecanilo, y tiocanilo. Los grupos heterocíclicos también incluyen grupos de fórmula:



en la que E' se selecciona del grupo que consiste en -N- y -CH-; F' se selecciona del grupo que consiste en -N=CH-, -NH-CH₂-, -NH-C(O)-, -NH-, -CH=N-, -CH₂-NH-, -C(O)-NH-, -CH=CH-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂O-, -OCH₂-, -O-, y -S-; y G' se selecciona del grupo que consiste en -CH- y -N-.

El término "(heterocicli)imino", tal como se emplea en la presente, representa un grupo heterociclilo, según se define en la presente, unido al grupo molecular parental a través de un grupo imino.

El término "(heterocicli)oxi", tal como se emplea en la presente, representa un grupo heterociclilo, según se define en la presente, unido al grupo molecular parental a través de un átomo de oxígeno.

El término "(heterocicli)óilo", tal como se emplea en la presente, representa un grupo heterociclilo, según se define en la presente, unido al grupo molecular parental a través de un grupo carbonilo.

El término "hidrocarburo", tal como se emplea en la presente, representa un grupo que consiste solo en átomos de carbono e hidrógeno.

El término "hidroxi", tal como se emplea en la presente, representa un grupo -OH.

El término "hidroxialquilo", tal como se emplea en la presente, representa un grupo alquilo, según se define en la presente, sustituido con uno a tres grupos hidroxilo, con la condición de que no más de un grupo hidroxilo pueda estar unido a un solo átomo de carbono del grupo alquilo, cuyos ejemplos son hidroximetilo, dihidroxipropilo y similares.

El término "isómero", tal como se emplea en la presente, significa cualquier tautómero, estereoisómero, enantiómero o diastereómero de cualquier compuesto de la invención. Se reconoce que los compuestos de la invención pueden tener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y, por tanto, existen como estereoisómeros, tales como isómeros de dobles enlaces (es decir, isómeros *E/Z* geométricos) o diastereómeros (por ejemplo, enantiómeros (es decir, (+) o (-)) o isómeros *cis/trans*). Según la invención, las estructuras químicas mostradas en la presente y, por tanto, los compuestos de la invención, incluyen todos los correspondientes estereoisómeros, es decir, tanto la forma estereoméricamente pura (por ejemplo, geoméricamente pura, enantioméricamente pura, o diastereoméricamente pura) como las mezclas enantioméricas y estereoisoméricas, por ejemplo, racematos. Las mezclas enantioméricas y estereoisoméricas de compuestos de la invención generalmente pueden resolverse en sus componentes de enantiómeros o estereoisómeros por métodos muy conocidos, tales como una cromatografía de gases en fase quiral, una cromatografía líquida de alta resolución en fase quiral, mediante la cristalización del compuesto como un complejo de sales quirales, o mediante la cristalización del compuesto en un disolvente quiral. Los enantiómeros y estereoisómeros también pueden obtenerse a partir de intermedios estereomérica o enantioméricamente puros, reactivos y catalizadores por medio de métodos sintéticos asimétricos muy conocidos.

La expresión "amino *N*-protegido", tal como se emplea en la presente, se refiere a un grupo amino, según se define en la presente, al cual están unidos uno o dos grupos protectores de *N*, tal como se define en la presente.

La expresión "grupo protector de *N*", tal como se emplea en la presente, representa los grupos previstos para proteger a un grupo amino frente a reacciones indeseables durante los procedimientos sintéticos. Los grupos protectores de *N* que se emplean habitualmente se describen en Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición (John Wiley & Sons, Nueva York, 1999), que se incorpora en la presente como referencia. Los grupos protectores de *N* incluyen grupos acilo, ariloilo, o carbamilo, tales como formilo, acetilo, propionilo, pivaloilo, *t*-butilacetilo, 2-cloroacetilo, 2-bromoacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, ftalilo, *o*-nitrofenoxiacetilo, α -clorobutirilo, benzoilo, 4-clorobenzoilo, 4-bromobenzoilo, 4-nitrobenzoilo, y auxiliares quirales, tales como D-, L- o D,L-aminoácidos protegidos o no protegidos, tales como alanina, leucina, fenilalanina y similares; grupos que contienen sulfonilo, tales como bencensulfonilo, *p*-toluensulfonilo y similares; grupos formadores de carbamato, tales como benciloxicarbonilo, *p*-clorobenciloxicarbonilo, *p*-metoxibenciloxicarbonilo, *p*-nitrobenciloxicarbonilo, 2-

nitrobenciloxycarbonilo, p-bromobenciloxycarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxycarbonilo, 3,5-dimetoxibenciloxycarbonilo, 2,4-dimetoxibenciloxycarbonilo, 4-metoxibenciloxycarbonilo, 2-nitro-4,5-dimetoxibenciloxycarbonilo, 3,4,5-trimetoxibenciloxycarbonilo, 1-(p-bifenilil)-1-metiletoxicarbonilo, α,α -dimetil-3,5-dimetoxibenciloxycarbonilo, benzhidriloxycarbonilo, t-butiloxycarbonilo, diisopropilmetoxycarbonilo, isopropiloxycarbonilo, etoxycarbonilo, metoxycarbonilo, aliloxycarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxycarbonilo, fenoxycarbonilo, 4-nitrofenoxycarbonilo, fluorenil-9-metoxycarbonilo, ciclopentiloxycarbonilo, adamantiloxycarbonilo, ciclohexiloxycarbonilo, feniltiocarbonilo, y similares grupos alcarilo, tales como bencilo, trifenilmetilo, benciloximetilo y similares, y grupos sililo, tales como trimetilsililo, y similares. Los grupos protectores de N preferidos son formilo, acetilo, benzoilo, pivaloilo, t-butilacetilo, alanilo, fenilsulfonilo, bencilo, t-butiloxycarbonilo (Boc), y benciloxycarbonilo (Cbz).

10 El término "nitro", tal como se emplea en la presente, representa un grupo $-\text{NO}_2$.

El término "oxo", tal como se emplea en la presente, representa =O.

El término "perfluoroalquilo", tal como se emplea en la presente, representa un grupo alquilo, según se define en la presente, en el que cada radical hidrógeno unido al grupo alquilo ha sido reemplazado por un radical fluoruro. Los ejemplos de grupos perfluoroalquilo son trifluorometilo, pentafluoroetilo y similares.

15 El término "perfluoroalcoxi", tal como se emplea en la presente, representa un grupo alcoxi, según se define en la presente, en el que cada radical hidrógeno unido al grupo alcoxi ha sido reemplazado por un radical fluoruro. Los ejemplos de grupos perfluoroalcoxi son trifluorometoxi, pentafluoroetoxi y similares.

20 La expresión "composición farmacéutica", tal como se emplea en la presente, representa una composición que contiene un compuesto descrito en la presente formulado con un excipiente farmacéuticamente aceptable y fabricado o comercializado con la aprobación de una agencia reguladora oficial como parte de un régimen terapéutico para el tratamiento de una enfermedad en un mamífero. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse, por ejemplo, para la administración oral en una forma de dosificación unitaria (por ejemplo, un comprimido, cápsula, comprimido oblongo, cápsula de gelatina o jarabe); para la administración tópica (por ejemplo, como una crema, gel, loción o ungüento); para la administración intravenosa (por ejemplo, como una disolución estéril exenta de émbolos en partículas y en un sistema disolvente adecuado para un uso intravenoso); o en cualquier otra formulación farmacéuticamente aceptable.

25 Un "excipiente farmacéuticamente aceptable", tal como se emplea en la presente, se refiere a cualquier ingrediente distinto de los compuestos descritos en la presente (por ejemplo, un vehículo capaz de suspender o disolver el compuesto activo) y que tiene las propiedades de ser sustancialmente no tóxico y no inflamatorio en un paciente. Los excipientes pueden incluir, por ejemplo: antiadherentes, antioxidantes, ligantes, revestimientos, adyuvantes de la compresión, disgregantes, tintes (colores), emolientes, emulgentes, cargas (diluyentes), formadores de películas o revestimientos, aromas, fragancias, deslizantes (potenciadores del flujo), lubricantes, conservantes, tintas de impresión, adsorbentes, agentes suspensores o dispersantes, edulcorantes y aguas de hidratación. Los ejemplos de excipientes incluyen, pero no se limitan a: hidroxitolueno butilado (BHT), carbonato de calcio, fosfato de calcio (dibásico), estearato de calcio, croscarmelosa, polivinilpirrolidona reticulada, ácido cítrico, crospovidona, cisteína, etilcelulosa, gelatina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa, estearato de magnesio, maltitol, manitol, metionina, metilcelulosa, metilparabeno, celulosa microcristalina, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, povidona, almidón pregelatinizado, propilparabeno, palmitato de retinilo, goma laca, dióxido de silicio, carboximetilcelulosa sodio, citrato de sodio, almidón glicolato de sodio, sorbitol, almidón (maíz), ácido esteárico, sacarosa, talco, dióxido de titanio, vitamina A, vitamina E, vitamina C, y xilitol.

30 La expresión "farmacéuticamente aceptable", tal como se emplea en la presente, representa las sales que, dentro del criterio médico, son adecuadas para un uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación y respuesta alérgica indebidas y similares, y que presentan una proporción de beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son muy conocidas en la técnica. Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables se describen en: Berge et al., J. Pharm. Sci., 66(1):1-19, 1977; y en Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, P.H. Stahl y C.G. Wermuth (eds.), Wiley-VCH, 2008. Las sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos de la invención o por separado haciendo reaccionar el grupo de base libre con un ácido orgánico adecuado. Las sales de adición de ácidos representativas incluyen sales acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencensulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dodecilsulfato, etansulfonato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, hemisulfato, heptonato, hexanoato, bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietansulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metansulfonato, 2-naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, toluensulfonato, undecanoato, valerato y similares. Las sales de metales alcalinos o alcalino-térreos representativas incluyen sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares, así como cationes de amonio, amonio cuaternario y amina no tóxicas que incluyen, pero no se limitan a amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina y similares.

El término "espirociclilo", tal como se emplea en la presente, representa un dirradical de alquileo C_{2-7} cuyos dos

5 extremos están unidos al mismo átomo de carbono del grupo parental para formar un grupo espirocíclico, y también un dirradical de heteroalquileno C₁₋₆ cuyos dos extremos están unidos al mismo átomo. El radical heteroalquileno que forma el grupo espirociclilo puede contener uno, dos, tres o cuatro heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el grupo espirociclilo incluye de uno a siete carbonos, excluyendo el átomo de carbono al cual está unido el dirradical.

10 El término "estereoisómero", tal como se emplea en la presente, se refiere a todos los isómeros posibles diferentes, así como a las formas conformacionales que pueda poseer un compuesto (por ejemplo, un compuesto de cualquier fórmula descrita en la presente, en particular todas las formas estereoquímica y conformacionalmente isómeras posibles, todos los diastereómeros, enantiómeros y/o confómeros de la estructura molecular básica. Algunos compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautoméricas, estando estas incluidas dentro del alcance de la presente invención.

El término "sulfonilo", tal como se emplea en la presente, representa un grupo -S(O)₂-.

El término "tioalcarilo", tal como se emplea en la presente, representa un sustituyente químico de fórmula -SR, en la que R es un grupo alcarilo.

15 El término "tioalq-heterociclilo", tal como se emplea en la presente, representa un sustituyente químico de fórmula -SR, en la que R es un grupo alq-heterociclilo.

El término "tioalcoxi", tal como se emplea en la presente, representa un sustituyente químico de fórmula -SR, en la que R es un grupo alquilo.

El término "tioI" representa un grupo -SH.

20 Tal como se emplea en la presente y como se entiende en la técnica, un "tratamiento" es una estrategia para obtener resultados beneficiosos o deseados, por ejemplo, resultados clínicos. Los resultados beneficiosos o deseados pueden incluir, pero no se limitan al alivio o la mejoría de uno o más síntomas o trastornos; la disminución del grado de la enfermedad, trastorno o afección; la estabilización (es decir, no empeoramiento) de un estado de enfermedad, trastorno o afección; la prevención de la propagación de una enfermedad, trastorno o afección; el retraso o el frenado del avance de la enfermedad, trastorno o afección; la mejoría o el alivio de la enfermedad, trastorno o afección; la remisión (parcial o total), detectable o indetectable; y la mejora de una enfermedad, trastorno o afección mediante el uso de un agente (por ejemplo, un compuesto de la invención) en combinación con otro agente o terapia específicos dirigidos a tratar la enfermedad, trastorno o afección. "Aliviar" una enfermedad, trastorno o afección significa que el grado y/o las manifestaciones clínicas indeseables de la enfermedad, trastorno o afección disminuyen y/o el desarrollo en el tiempo del avance se frena o se alarga, comparado con el grado o el desarrollo en el tiempo en ausencia de tratamiento. "Tratar profilácticamente" una enfermedad, trastorno o afección significa que el tratamiento se proporciona al sujeto antes de la aparición de los síntomas de la enfermedad, trastorno o afección.

35 Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada, las figuras y las reivindicaciones.

Breve descripción de los dibujos

40 Las figuras 1A-1C son espectros para el compuesto 1, que incluyen los de la espectroscopía de RMN (figura 1A), LC-MS (figura 1B), y MS (figura 1C). En la figura 1B, las tablas insertadas proporcionan datos para cada pico [n.º] en el siguiente orden: tiempo de retención (en minutos, min), tipo, anchura (en minutos, min), área, altura, y área (en porcentaje).

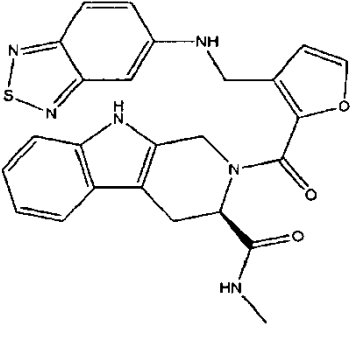
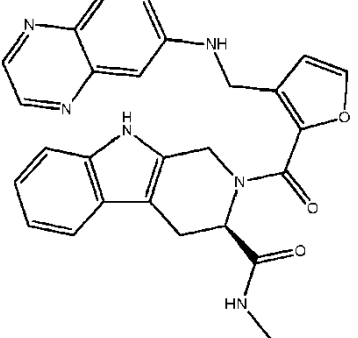
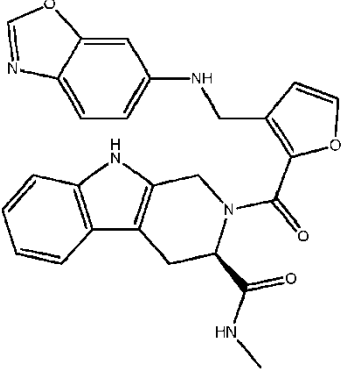
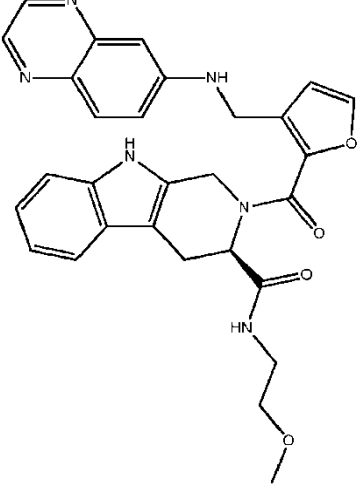
Las figuras 2A-2B son espectros de HPLC para el compuesto 1 a 214 nm (figura 2A) y a 254 nm (figura 2B).

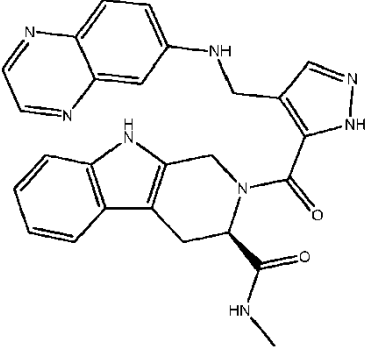
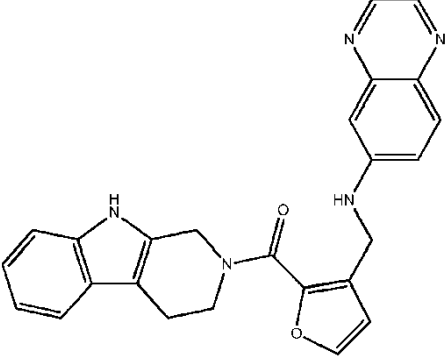
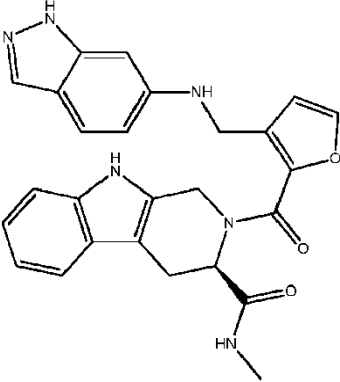
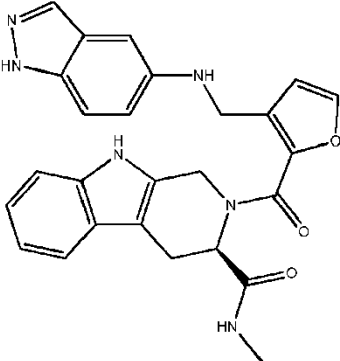
45 Las figuras 3A-3C son espectros para el compuesto 5, que incluyen los de la espectroscopía de RMN (figura 3A), LC-MS (figura 3B), y MS (figura 3C). En la figura 3B, las tablas insertadas proporcionan datos para cada pico [n.º] en el siguiente orden: tiempo de retención (en minutos, min), tipo, anchura (en minutos, min), área, altura, y área (en porcentaje).

Las figuras 4A-4B son espectros de HPLC para el compuesto 5 a 214 nm (figura 4A) y a 254 nm (figura 4B).

Descripción detallada

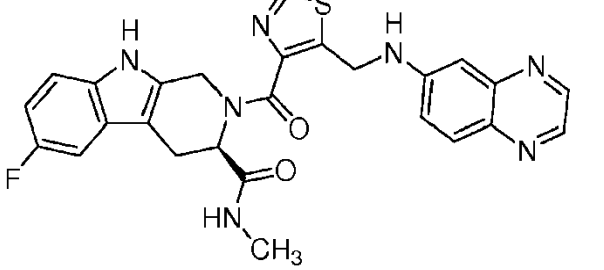
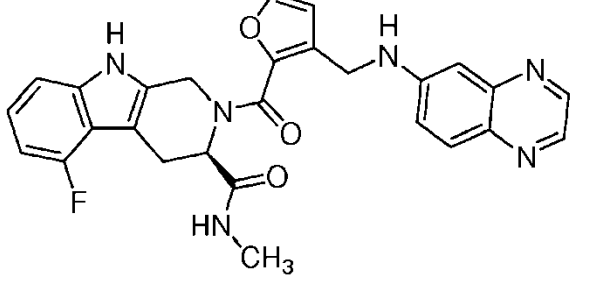
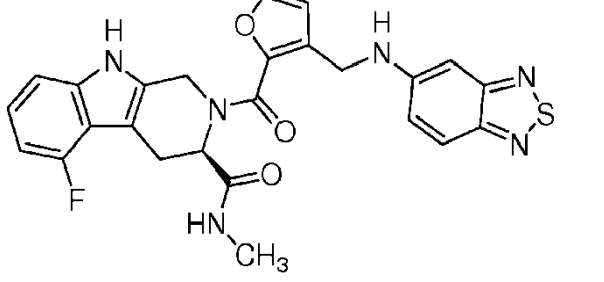
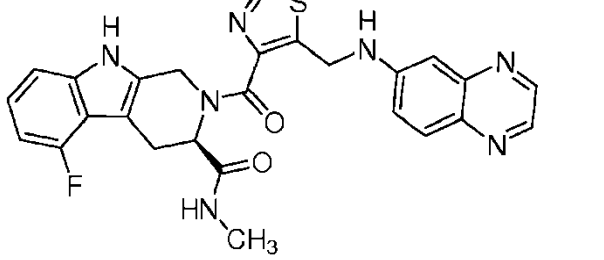
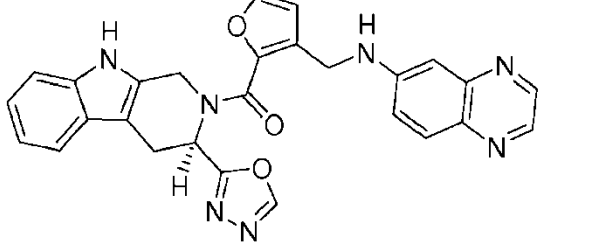
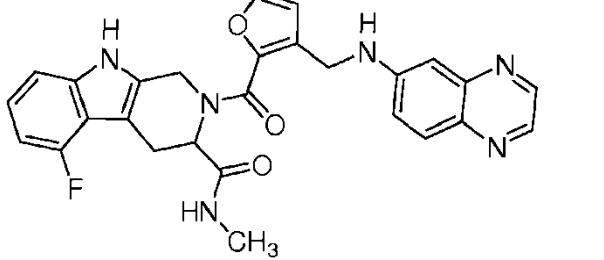
50 La invención incluye nuevos derivados de triptolina de las fórmulas indicadas que tienen actividad inhibitoria de quinasas (por ejemplo, BTK), composiciones farmacéuticas que los contienen y sus usos médicos. Los ejemplos de compuestos de la invención se muestran en la tabla 1, incluyendo los estereoisómeros (por ejemplo, diastereómeros o enantiómeros) y sus sales farmacéuticamente aceptables.

n.º	Estructura	Nombre
1		(R)-2-(3-((benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-ilamino)metil)furan-2-carbonil)-N-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida
2		(R)-N-metil-2-(3-((quinoxalin-6-ilamino)metil)furan-2-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida
3		(R)-2-(3-((benzo[d]oxazol-6-ilamino)metil)furan-2-carbonil)-N-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida
4		(R)-N-(2-metoxietil)-2-(3-((quinoxalin-6-ilamino)metil)furan-2-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida

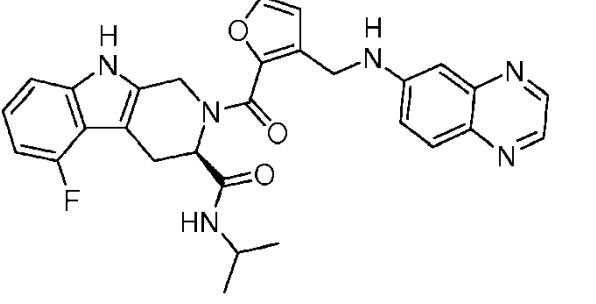
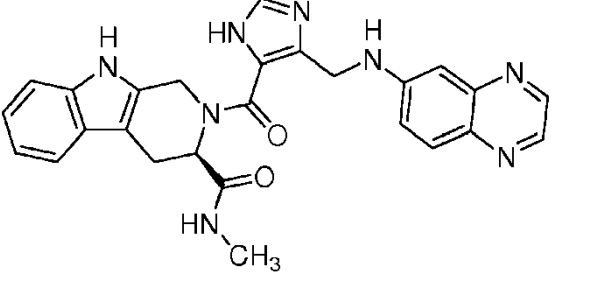
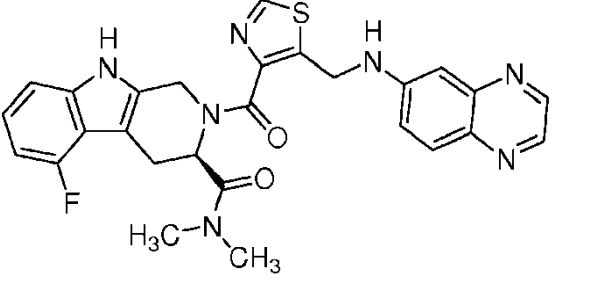
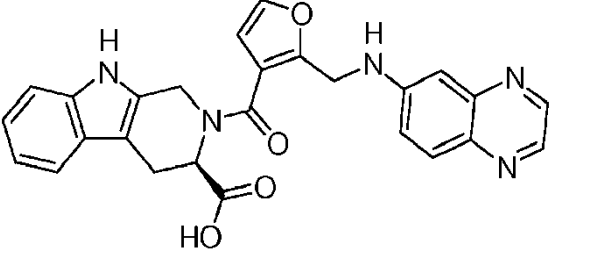
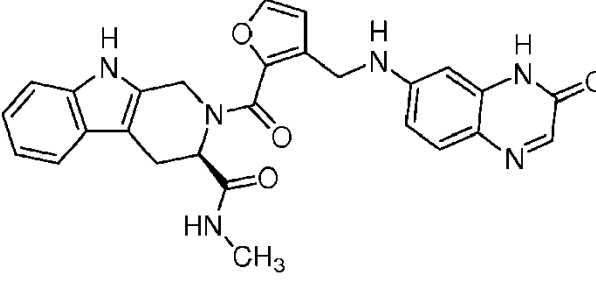
5		<p>(R)-N-metil-2-(4-((quinoxalin-6-ilamino)metil)-1H-pirazol-5-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida</p>
6		<p>(3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)(3-((quinoxalin-6-ilamino)metil)furan-2-il)metanona</p>
7		<p>(R)-2-(3-(((1H-indazol-6-il)amino)metil)furan-2-carbonil)-N-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida</p>
8		<p>(R)-2-(3-(((1H-indazol-5-il)amino)metil)furan-2-carbonil)-N-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida</p>

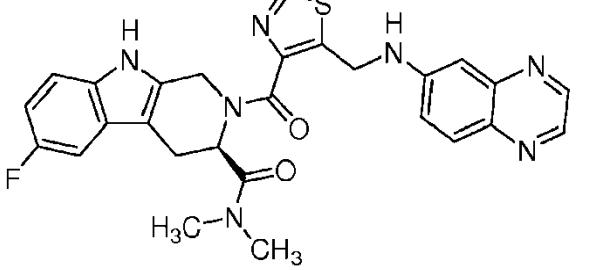
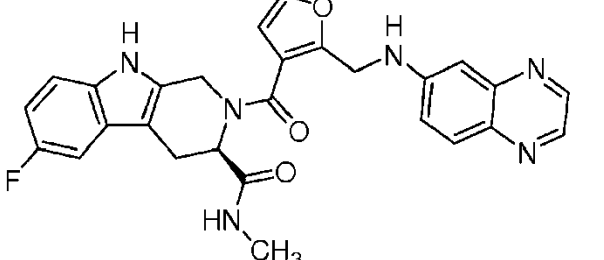
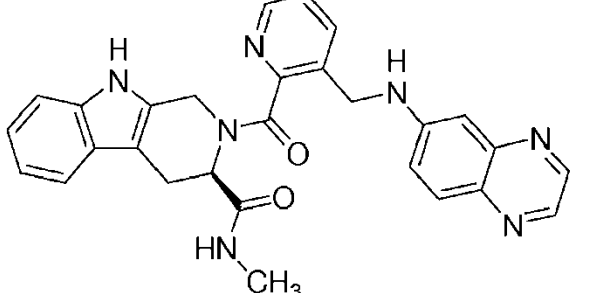
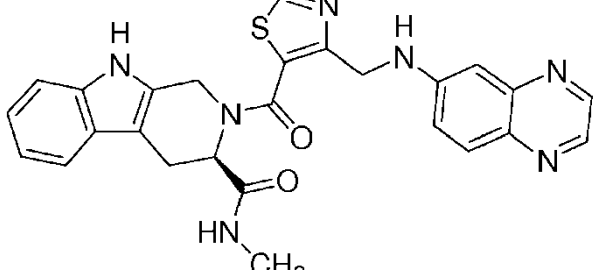
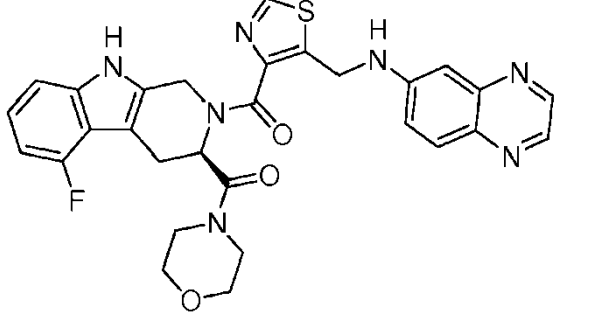
<p>9</p>		<p>(R)-2-(3-(((1H-benzo[d]imidazol-6-yl)amino)metil)furan-2-carbonil)-N-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida</p>
<p>10</p>		<p>(R)-N,9-dimetil-2-(3-((quinoxalin-6-ilamino)metil)furan-2-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida</p>
<p>11</p>		<p>(R)-N-metil-2-(3-((2-metilquinoxalin-6-ilamino)metil)furan-2-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida</p>
<p>12</p>		<p>(R)-N-metil-2-(3-(((3-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinoxalin-6-ilamino)metil)furan-2-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida</p>
<p>13</p>		<p>(3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)(3-((3-oxo-4H-quinoxalin-6-ilamino)metil)furan-2-il)metanona</p>

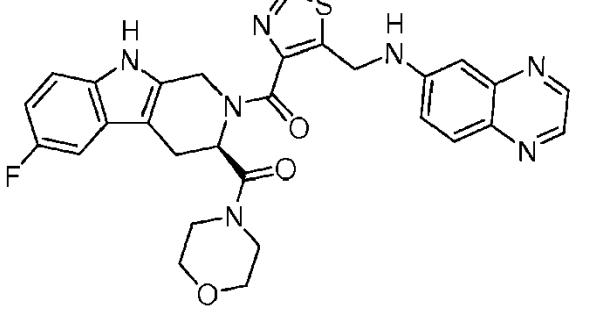
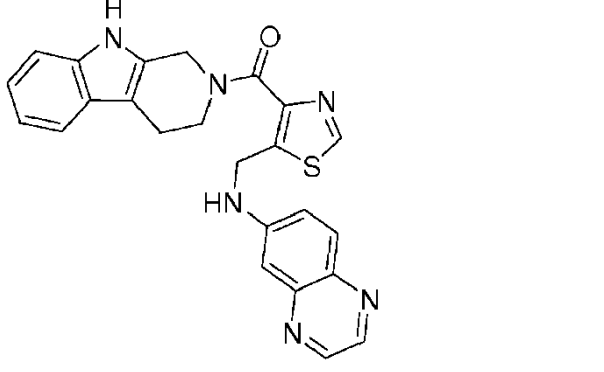
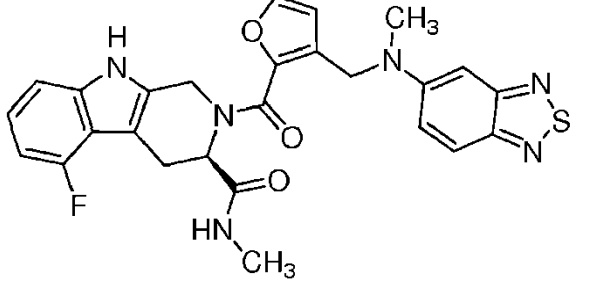
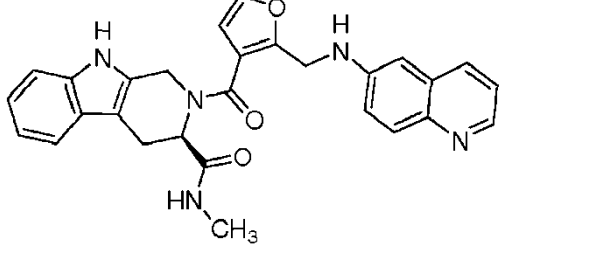
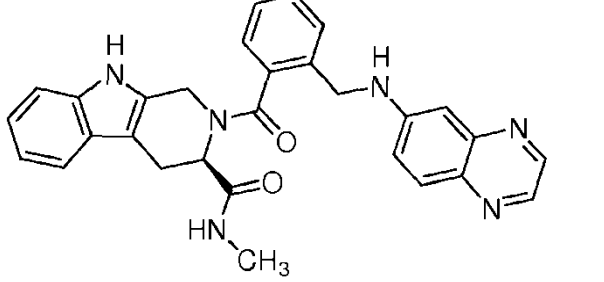
14		(R)-N-metil-2-(5-((quinoxalin-6-ilamino)metil)-1,3-tiazol-4-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida
15		7-fluoro-(3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H-il)(3-((quinoxalin-6-ilamino)metil)furan-2-il)metanona
16		(R)-2-(3-((quinoxalin-6-ilamino)metil)furan-2-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida
17		(R)-2-(3-((benzo[d]tiazol-6-ilamino)metil)furan-2-carbonil)-N-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida
18		(R)-6-fluoro-N-metil-2-(3-((quinoxalin-6-ilamino)metil)furan-2-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida
19		(R)-N-metil-2-(3-((quinoxalin-6-iloxi)metil)furan-2-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida

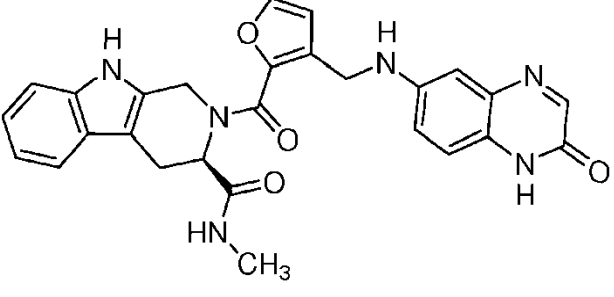
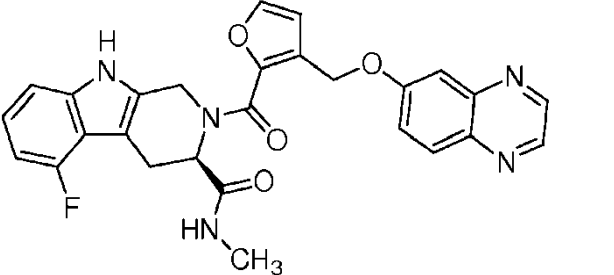
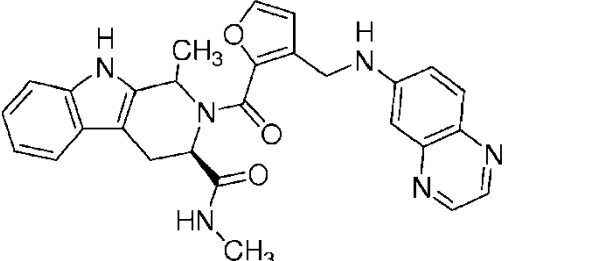
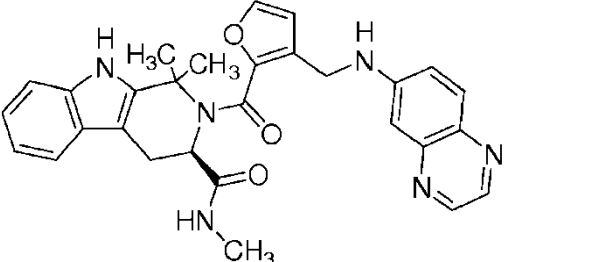
20		(R)-6-fluoro-N-metil-2-(5-((quinoxalin-6-ilamino)metil)tiazol-4-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida
21		(R)-5-fluoro-N-metil-2-(3-((quinoxalin-6-ilamino)metil)furan-2-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida
22		(R)-2-(3-((benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-ilamino)metil)furan-2-carbonil)-5-fluoro-N-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida
23		(R)-5-fluoro-N-metil-2-(5-((quinoxalin-6-ilamino)metil)tiazol-4-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida
24		(R)-3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il(3-((quinoxalin-6-ilamino)metil)furan-2-il)metanona
25		5-fluoro-N-metil-2-(3-((quinoxalin-6-ilamino)metil)furan-2-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida

<p>26</p>		<p>(R)-5-fluoro-N-metil-2-(3-((metil(quinoxalin-6-il)amino)metil)furan-2-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida</p>
<p>27</p>		<p>(R)-N-metil-2-(3-((quinoxalin-6-ilamino)metil)tiofen-2-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida</p>
<p>28</p>		<p>(R)-N-metil-2-(2-((quinoxalin-6-ilamino)metil)furan-3-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida</p>
<p>29</p>		<p>6-fluoro-N-metil-2-(3-((quinoxalin-6-ilamino)metil)furan-2-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida</p>
<p>30</p>		<p>(R)-(3-(1,3,4-oxadiazol-2-il)-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)(3-((quinoxalin-6-iloxi)metil)furan-2-il)metanona</p>

31		(R)-5-fluoro-N-isopropil-2-(3-((quinoxalin-6-ilamino)metil)furan-2-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida
32		(R)-N-metil-2-(4-((quinoxalin-6-ilamino)metil)-1H-imidazol-5-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida
33		(R)-5-fluoro-N,N-dimetil-2-(5-((quinoxalin-6-ilamino)metil)tiazol-4-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida
34		ácido (R)-2-(2-((quinoxalin-6-ilamino)metil)furan-3-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxílico
35		(R)-N-metil-2-(3-(((3-oxo-3,4-dihidroquinoxalin-6-il)amino)metil)furan-2-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida

36		(R)-6-fluoro-N,N-dimetil-2-(5-((quinoxalin-6-ilamino)metil)tiazol-4-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida
37		(R)-6-fluoro-N-metil-2-(2-((quinoxalin-6-ilamino)metil)furan-3-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida
38		(R)-N-metil-2-(3-((quinoxalin-6-ilamino)metil)picolinoil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida
39		(R)-N-metil-2-(4-((quinoxalin-6-ilamino)metil)tiazol-5-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida
40		(R)-(5-fluoro-2-(5-((quinoxalin-6-ilamino)metil)tiazol-4-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-il)(morfolino)metanona

<p>41</p>		<p>(R)-(6-fluoro-2-(5-((quinoxalin-6-ylamino)methyl)thiazol-4-carbonyl)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-yl)(morfolino)metanona</p>
<p>42</p>		<p>(3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-il)(5-((quinoxalin-6-ylamino)methyl)thiazol-4-il)metanona</p>
<p>43</p>		<p>(R)-2-(3-((benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-il(metil)amino)metil)furan-2-carbonil)-5-fluoro-N-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida</p>
<p>44</p>		<p>(R)-N-metil-2-(2-((quinolin-6-ylamino)methyl)furan-3-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida</p>
<p>45</p>		<p>(R)-N-metil-2-(2-((quinoxalin-6-ylamino)methyl)benzoil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida</p>

46		(R)-N-metil-2-(3-(((2-oxo-1,2-dihidroquinoxalin-6-il)amino)metil)furan-2-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida
47		(R)-5-fluoro-N-metil-2-(3-((quinoxalin-6-iloxi)metil)furan-2-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida
48		(R)-1-metil-N-metil-2-(3-((quinoxalin-6-ilamino)metil)furan-2-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida
49		(R)-1,1-dimetil-N-metil-2-(3-((quinoxalin-6-ilamino)metil)furan-2-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida

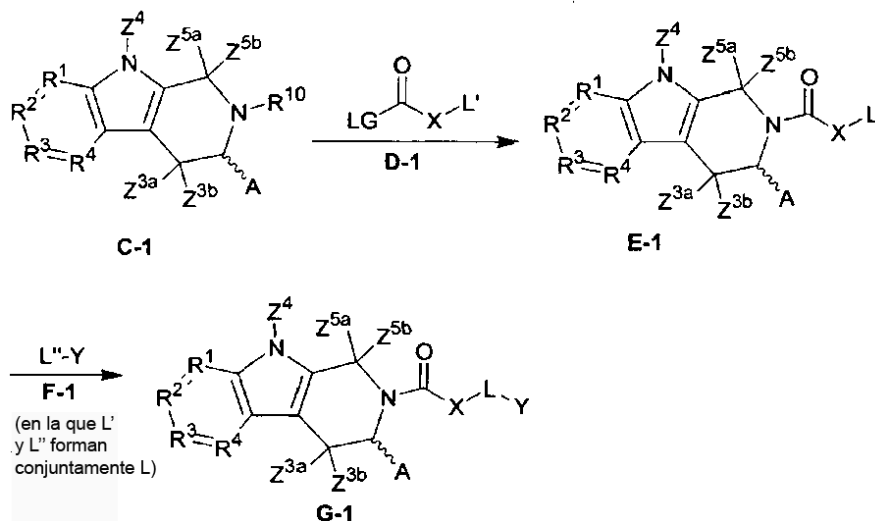
En la presente se describen ejemplos de métodos para sintetizar compuestos de la invención.

Métodos para preparar los compuestos de la invención

5 Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante procesos análogos a los establecidos en la técnica, por ejemplo, mediante las secuencias de reacción mostradas en los esquemas 1-5. El sistema de numeración utilizado para los esquemas generales no se corresponde necesariamente con el empleado en otras partes de la descripción o en las reivindicaciones.

10 Puede prepararse un compuesto de fórmula **E-1** empleando condiciones de acoplamiento o acilación convencionales tratando un compuesto de fórmula **C-1** con un compuesto de fórmula **D-1**, o uno de sus derivados protegidos adecuados, y "LG" es un grupo saliente ("leaving group"), tal como cloro, bromo, yodo, hidroxilo, o sulfonato (por ejemplo, mesilato, tosilato o triflato) (véase el esquema 1). Los derivados protegidos adecuados incluyen, por ejemplo, los compuestos de fórmula **C-1** con R¹⁰, que puede ser H o cualquier grupo protector de N útil, tales como los descritos en la presente. A continuación se describen ejemplos de condiciones de acoplamiento.

Esquema 1

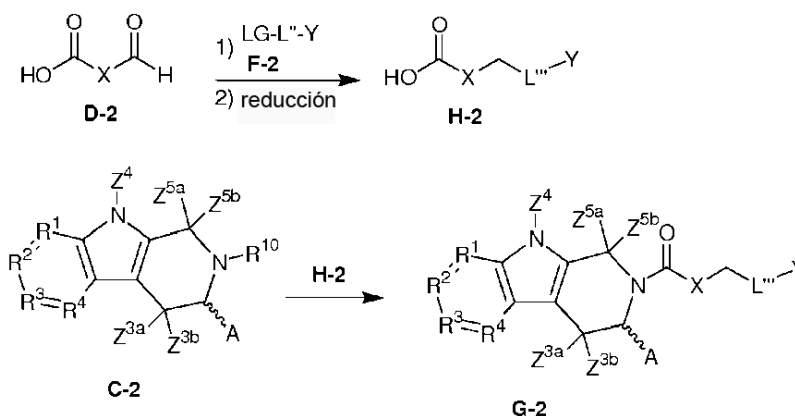


5 Puede prepararse un compuesto de fórmula **G-1** mediante una reacción de acoplamiento entre los compuestos de fórmulas **E-1** y **F-1**, bajo condiciones convencionales. Por ejemplo, si el compuesto de fórmula **E-1** o **F-1** incluye un aldehído o un grupo cetona, entonces pueden emplearse condiciones de aminación reductora, tal como un agente reductor (por ejemplo, NaBH₄, NaBH(OAc)₃, NaCNBH₄, y similares, en un disolvente alcohólico, tal como etanol) o la combinación de un reactivo de silano (por ejemplo, Et₃SiH, fenilsilanos (por ejemplo, PhSiH₃), halosilanos (por ejemplo, triclorosilano), o silisilanos (por ejemplo, tris(trimetilsilil)silano)) con InX₃, FeX₃, CuX, Ni[ligando]₂, PtX₂, Pd[ligando]₂, PdX₂[ligando]₂, o Ir[X(ligando)]₂ catalíticos, en los que cada X es independientemente halógeno (por ejemplo, bromo o cloro) y cada ligando es cualquier ligando útil (por ejemplo, 1,5-ciclooctadieno, OAc, o PPh₃). Como alternativa, si **E-1** y **F-1** reaccionan para formar un resto NH-C(O) (por ejemplo, cuando **E-1** incluye un carboxi y **F-1** incluye un amino, según se define en la presente, o viceversa), entonces puede emplearse cualquiera de las reacciones de acoplamiento para péptidos (por ejemplo, según se describe en la presente).

15 Como alternativa, los compuestos de fórmula **D-1** y **F-1** se hacen reaccionar primero y después el compuesto resultante se hace reaccionar con un compuesto de fórmula **E-1** para producir un compuesto de fórmula **G-1**, bajo condiciones convencionales. Por ejemplo, si el compuesto de fórmula **D-1** o **F-1** incluye un aldehído o un grupo cetona, entonces pueden emplearse condiciones de acilación o aminación reductora, tales como cualquiera de las que se describen en la presente.

20 Como alternativa, los compuestos de la invención pueden prepararse haciendo reaccionar primero un grupo conector (por ejemplo, L en la fórmula (I) o (Ia)) con un heterociclilo C₁₋₁₂ bicíclico (por ejemplo, Y en la fórmula (I) o (Ia)) y después haciendo reaccionar la construcción de grupo conector-heterociclilo con el núcleo de derivado de triptolina. Por ejemplo, puede prepararse un grupo conector de fórmula **H-2** tratando un compuesto de fórmula **D-2**, o uno de sus derivados protegidos adecuados (por ejemplo, un derivado de acetal), con un compuesto de fórmula **F-2** (véase el esquema 2). Después, el producto puede someterse a condiciones reductoras, tales como las condiciones de aminación reductora descritas anteriormente.

Esquema 2

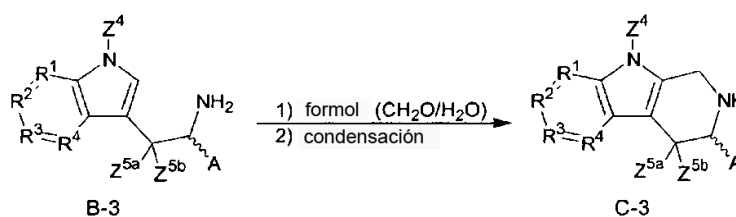


Puede prepararse un compuesto de fórmula **G-2** bajo condiciones de acoplamiento o acilación convencionales tratando un compuesto de fórmula **C-2** con un compuesto de fórmula **H-2**, o uno de sus derivados protegidos adecuados.

Para las reacciones de los esquemas 1 y 2 pueden usarse cualesquiera condiciones de acoplamiento o acilación útiles, tales como las empleadas para el acoplamiento de NH-C(O) en la síntesis de péptidos. Los ejemplos de reactivos de acoplamiento incluyen uno o más de los siguientes reactivos: diciclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt), cloruro de dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolin-4-ilo (DMTMMCl) con o sin 4-metilmorfolina (NMM), 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (CDMT) con o sin NMM, hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (HBTU), hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio (HATU), hexafluorofosfato de [(6-clorobenzotriazol-1-il)oxi-(dimetilamino)metiliden]-dimetilazanio (HCTU), tetrafluoroborato de [benzotriazol-1-iloxi-(dimetilamino)metiliden]-dimetilazanio (TBTU), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi(tripirrolidin-1-il)fosfanio (PyBOP), hexafluorofosfato de cloro(tripirrolidin-1-il)fosfanio (PyClop), anhídrido propilfosfónico (T3P®), hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenamino)dimetilamino-morfolino-carbenio (COMU), (hidroxiimino)cianoacetato de etilo (Oxyma), y hexafluorofosfato de O-[(etoxicarbonil)cianometilenoamino]-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HOTU).

El núcleo de derivado de triptolina puede prepararse mediante cualquier proceso útil. Por ejemplo, puede prepararse un compuesto de fórmula **B-3** mediante una reacción con formol para preparar un intermedio y condensando el intermedio para formar un compuesto de fórmula **C-3**. En realizaciones concretas, **B-3** es un D-triptófano derivatizado, un L-triptófano derivatizado o una mezcla de DL-triptófano derivatizado.

Esquema 3

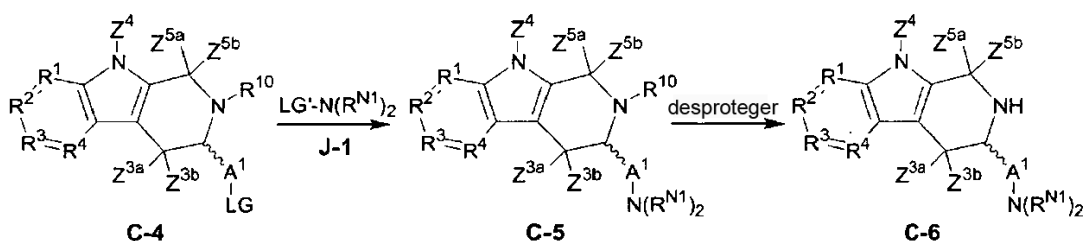


Además, en el mercado están disponibles diversos derivados de triptolina, que incluyen ácido L-1,2,3,4-tetrahidronorharman-3-carboxílico, ácido D-1,2,3,4-tetrahidronorharman-3-carboxílico, ácido Boc-L-1,2,3,4-tetrahidronorharman-3-carboxílico, ácido Boc-D-1,2,3,4-tetrahidronorharman-3-carboxílico, ácido Fmoc-L-1,2,3,4-tetrahidronorharman-3-carboxílico, y ácido Fmoc-D-1,2,3,4-tetrahidronorharman-3-carboxílico, que están disponibles en PepTech Corporation (Burlington, MA) y Matrix Scientific (Columbia, SC); y ácido Fmoc-DL-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahidronorharman-1-carboxílico, ácido Boc-DL-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahidronorharman-1-carboxílico, que están disponibles en Matrix Scientific.

Como alternativa, pueden prepararse los compuestos de fórmula **C-5**, en la que A comprende un grupo amino -N(R^{N1})₂, según se define en la presente, mediante una reacción entre un compuesto de fórmula **C-4** y un compuesto de fórmula **J-1** (véase el esquema 4). Opcionalmente, si R¹⁰ es un grupo protector de N, por ejemplo, cualquiera de los descritos en la presente, entonces puede incluirse una etapa de desprotección adicional para producir un compuesto de fórmula **C-6**.

35

Esquema 4

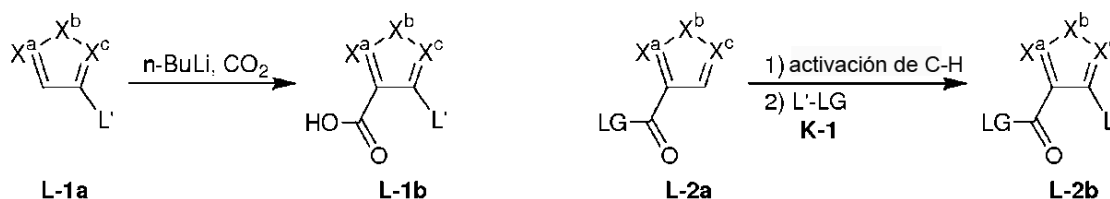


Los conectores entre el heterociclilo C₁₋₁₂ bicíclico (por ejemplo, Y en la fórmula (I) o (Ia)) y el núcleo de derivado de triptolina pueden prepararse mediante cualquier proceso útil. Por ejemplo, un compuesto de fórmula **L-1a** puede carboxilarse (por ejemplo, con un agente de litio, tal como n-BuLi, y CO₂) para producir un compuesto de fórmula **L-1b**. Como alternativa, un compuesto de fórmula **L-2a** puede hacerse reaccionar con un agente de activación de C-H y un compuesto de fórmula **K-1** para producir un compuesto de fórmula **L-2b** (véase el esquema 5). Los ejemplos de

40

agentes de activación de C-H para un heterociclilo incluyen la borilación catalizada por iridio, por ejemplo, complejos de Ir(I)-2',2'-bipiridina, tales como los que poseen ligandos de bis(pinocolato)diboro o pinacolborano; y reactivos de metales mixtos, tales como reactivos mixtos que incluyen litio, por ejemplo, Li(TMP)Zn(tBu)₂, en el que TMP es 2,2,6,6-tetrametilpiperidino; Li(TMP)Al(i-Bu)₃; Li₂(TMP)₂RCu(CN), en el que R puede ser alquilo, arilo o TMP; y ZnCl₂-TMEDA (0,5 equivalentes) con Li(TMP) (1,5 equivalentes). Otras etapas incluyen además hacer reaccionar los compuestos de fórmula **L-2b** con un reactivo de oxidación para convertir LG en un grupo carboxilo. Puede emplearse cualquiera de estos conectores para la preparación de los compuestos de la invención, tal como se describe en los anteriores esquemas 1 y 2.

Esquema 5



En algunos casos, la química indicada en la presente deberá ser modificada, por ejemplo, mediante el uso de grupos protectores para evitar reacciones secundarias de los grupos reactivos, por ejemplo, los unidos como sustituyentes. Esto puede lograrse por medio de grupos protectores convencionales, tal como se describe en Protective Groups in Organic Chemistry, McOmie, ed., Plenum Press, 1973, y en Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 3ª edición, 1999.

Los compuestos de la invención, y los intermedios en la preparación de los compuestos de la invención, pueden aislarse de sus mezclas de reacción y purificarse (si es necesario) empleando técnicas convencionales, que incluyen la extracción, la cromatografía, la destilación y la recristalización.

La formación de una sal del compuesto deseado se logra empleando técnicas convencionales. Por ejemplo, el compuesto neutro se trata con un ácido en un disolvente adecuado, y la sal formada se aísla mediante filtración, extracción, cristalización o cualquier otro método adecuado.

La formación de solvatos de los compuestos de la invención variará dependiendo del compuesto y del solvato. En general, los solvatos se forman disolviendo el compuesto en el disolvente apropiado y aislando el solvato mediante enfriamiento o añadiendo un antidisolvente. El solvato generalmente se seca o se azetropiza en condiciones ambientales.

La preparación de un isómero óptico de un compuesto de la invención puede realizarse mediante reacción de los materiales de partida ópticamente activos apropiados bajo condiciones de reacción que no provoquen la racemización. Como alternativa, los enantiómeros individuales pueden aislarse mediante la separación de una mezcla racémica empleando técnicas convencionales, tales como, por ejemplo, la cristalización fraccionaria o HPLC quiral.

Puede prepararse un compuesto radiomarcado de la invención empleando métodos convencionales conocidos en la técnica. Por ejemplo, puede incorporarse tritio a un compuesto de la invención empleando técnicas convencionales, tales como, por ejemplo, mediante hidrogenación de un precursor adecuado para producir un compuesto de la invención empleando tritio gaseoso y un catalizador. Como alternativa, puede prepararse un compuesto de la invención que contiene yodo radiactivo a partir del correspondiente derivado de trialquilestaño (de modo adecuado, trimetilestaño) empleando condiciones de yodación convencionales, tales como yoduro de sodio [¹²⁵I] en presencia de cloramina-T en un disolvente adecuado, tal como dimetilformamida. El compuesto de trialquilestaño puede prepararse a partir del correspondiente compuesto de halógeno no radiactivo, de modo adecuado yodo, empleando condiciones convencionales de estanilación catalizada por paladio, tales como, por ejemplo, hexametildiestañ en presencia de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) en un disolvente inerte, tal como dioxano, y a elevadas temperaturas, preferiblemente 50-100 °C.

Usos farmacéuticos

La presente invención incluye todos los usos para los compuestos de la invención, que incluyen el uso en métodos terapéuticos. Los compuestos de la invención tienen una actividad inhibitoria de BTK útil y, por tanto, son útiles para tratar, prevenir o reducir el riesgo de enfermedades o trastornos que son mejorados mediante una reducción en la actividad de BTK, tales como un trastorno relacionado con células B o un trastorno relacionado con células cebadas (por ejemplo, cualquier trastorno descrito en la presente).

Cáncer

La BTK es un regulador clave en el desarrollo, la diferenciación y la señalización de células B, así como en la activación de células cebadas. Por consiguiente, la activación de BTK se ha implicado en la patología de numerosas enfermedades proliferativas, que incluyen cánceres asociados a células B, células cebadas y otros no relacionados con células B.

- 5 Los ejemplos de trastornos proliferativos (por ejemplo, cánceres) incluyen leucemia, que incluye leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia mieloide crónica (CML), leucemia linfocítica crónica (CLL), leucemia de células pilosas, leucemia mielomonocítica crónica (CMML), leucemia mielomonocítica juvenil (JMML), y leucemia prolinfocítica de células B (B-PLL); linfomas, que incluyen linfoma de Hodgkin y no hodgkiniano, tales como linfomas de células B (por ejemplo, linfoma de células B grandes difuso (por ejemplo, linfoma de células B grandes mediastinal (tímico) y linfoma de células B grandes intravascular), linfoma folicular, linfoma linfocítico de células pequeñas (SLL), leucemia linfocítica crónica/linfoma linfocítico de células pequeñas (CLL/SLL), linfoma de células del manto (por ejemplo, en recaída o refractario), linfomas de células B de la zona marginal, linfoma de Burkitt, linfoma linfoplasmacítico, leucemia de células pilosas, linfoma del sistema nervioso central (SNC) primario, linfoma de efusión primario, y granulomatosis linfomatoide); mielomas, que incluyen mieloma múltiple (mieloma de células plasmáticas), plasmacitoma, mieloma localizado, y linfoma extramedular; y otros cánceres, tales como neoplasmas pancreáticos, que incluyen tumores exocrinos pancreáticos (por ejemplo, adenocarcinoma ductal, carcinomas de células en anillo de sello, carcinomas hepatoides, carcinomas coloides, carcinomas indiferenciados, y carcinomas indiferenciados con células gigantes similares a osteoclastos), neoplasmas quísticos pancreáticos (por ejemplo, cistoadenoma mucinoso, cistoadenoma sérico, y ectasia ductal mucinosa), tumores neuroendocrinos pancreáticos (por ejemplo, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, VIPoma, y somatostatina), neoplasmas quísticos papilares del páncreas, linfoma del páncreas, y tumores de células acinares del páncreas; glioma maligno; y cáncer de tiroides papilar.

Trastornos inflamatorios (que incluyen trastornos autoinmunológicos)

- 25 Se ha demostrado que la inhibición de BTK mitiga la inflamación y/o suprime la producción de citoquinas inflamatorias. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden emplearse para tratar o tratar profilácticamente trastornos inflamatorios, que incluyen trastornos autoinmunológicos.

- 30 Los ejemplos de trastornos inflamatorios o autoinmunológicos incluyen artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico (y la glomerulonefritis asociada), esclerosis múltiple, y asma. Otros ejemplos de trastornos incluyen encefalomiелitis aguda diseminada, enfermedad de Addison, alergia, alopecia universal, enfermedad de Alzheimer, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, anemia aplásica, apendicitis, aterosclerosis, artritis autoinmunológica (por ejemplo, artritis reumatoide, artritis psoriática, espondilitis anquilosante, enfermedad de Still, artritis juvenil, y enfermedades del tejido conectivo mixtas e indiferenciadas), estados trombocitopénicos y hemolíticos autoinmunológicos (por ejemplo, anemia hemolítica mediada autoinmunológicamente, por ejemplo, anemia hemolítica autoinmunológica caliente, anemia hemolítica autoinmunológica fría, enfermedad de la aglutinina fría, y hemoglobinuria fría paroxísmica), hepatitis autoinmunológica, enfermedad de Behçet, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, bursitis, enfermedad celíaca, cervicitis, colangitis, colecistitis, fatiga crónica, púrpura trombocitopénica idiopática crónica (ITP), colitis, conjuntivitis, enfermedad de Crohn, cistitis, dacrioadenitis, dermatitis (que incluyen dermatitis por contacto), dermatomiositis, diabetes, disautonomía, eccema, encefalitis, endocarditis, endometriosis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fasciitis, fibromialgia (fibrositis), gastritis, gastroenteritis, gingivitis, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture (y hemorragia pulmonar y glomerulonefritis asociada), enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré, tiroiditis de Hashimoto, hepatitis, hidradenitis supurante, rechazo hiperagudo de órganos trasplantados, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), enfermedad del intestino inflamatoria (que incluye enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), enfermedad pélvica inflamatoria, cistitis intersticial, síndrome del intestino irritable, artritis juvenil, artritis idiopática juvenil, laringitis, mastitis, meningitis, vasculitis múltiple, miastenia grava, miocarditis mielitis, miocarditis, miositis, nefritis, neuromiotonia, ooforitis, síndrome de opsoclonus-mioclonus, neuritis óptica, orquitis, tiroiditis de Ord, osteitis, osteoartritis, osteomielitis, otitis, pancreatitis, enfermedad de Parkinson, parotitis, pericarditis, peritonitis, faringitis, flebitis, pleuritis, neumonía, neumonitis, cirrosis biliar primaria, proctitis, prostatitis, psoriasis (que incluyen lesiones psoriáticas en la piel), artritis psoriática, pielonefritis, síndrome de Reiter, artritis reumatoide, rinitis (que incluyen rinitis alérgica), rosácea, salpingitis, escleroderma, choque séptico, sinusitis, síndrome de Sjögren, quemaduras solares de la piel, enfermedad de Still, estomatitis, sinovitis, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, tendinitis, rechazo de injertos de tejido, tonsillitis, uretritis, urticaria, uveitis, uveitis, vaginitis, vasculitis (que incluye vasculitis asociada a anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos y vasculitis mediada por el complejo inmunológico), vulvitis, vulvodinia, anemia hemolítica autoinmunológica caliente, y granulomatosis de Wegener.

55 Formulaciones de combinación y sus usos

Los compuestos de la invención pueden combinarse con uno o más agentes terapéuticos. En particular, el agente terapéutico puede ser un agente que trate o trate profilácticamente cualquier trastorno descrito en la presente, tal como un trastorno relacionado con células B, cáncer, o un trastorno inflamatorio o autoinmunológico.

Formulaciones de combinación

Además de las formulaciones descritas en la presente, uno o más compuestos de la invención pueden emplearse en combinación con otros agentes terapéuticos. Por ejemplo, uno o más compuestos de la invención pueden combinarse con otro agente terapéutico. Los ejemplos de agentes terapéuticos útiles para este objetivo incluyen, sin limitación, los descritos en las patentes de EE. UU. n.ºs 8.008.309; 7.943.618; 7.884.108; 7.868.018; 7.825.118; 7.642.255; 7.501.410; 7.405.295; 6.753.348; y 6.303.652.

En realizaciones concretas, el compuesto de la invención se emplea en combinación con un agente anticáncer o un agente antiinflamatorio (por ejemplo, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, acetaminofeno, un complejo de oro, un corticosteroide, o un inmunosupresor).

Los ejemplos no limitantes de agentes anticáncer incluyen fludarabina, ciclofosfamida, metotrexato, rituximab, bendamustina, ofatumumab, dasatinib, U0126 ((2Z,3Z)-2,3-bis[amino-(2-aminofenil)sulfanilmetiliden]butandinitrilo), PD98059 (2-(2-amino-3-metoxifenil)cromen-4-ona), PD184352 (2-(2-cloro-4-yodoanilino)-N-(ciclopropilmetoxi)-3,4-difluorobenzamida), PD0325901 (N-[(2R)-2,3-dihidroxiopropoxi]-3,4-difluoro-2-[(2-fluoro-4-yodofenil)amino]-benzamida), ARRY-142886 (6-(4-bromo-2-cloroanilino)-7-fluoro-N-(2-hidroxi-etoxi)-3-metilbenzimidazol-5-carboxamida), SB 239063 (trans-4-[4-(4-fluorofenil)-5-(2-metoxi-4-pirimidinil)-1H-imidazol-1-il]ciclohexanol), SP 600125 (antra[1-9-cd]pirazol-6(2H)-ona), BAY 43-9006 (sorafenib o 4-[4-[[4-cloro-3(trifluorometil)fenil]carbamoilamino]fenoxi]-N-metilpiridin-2-carboxamida), wortmanina, o LY 294002 (2-(4-morfolinil)-8-fenil-4H-1-benzopirán-4-ona o una de sus sales clorhidrato). Otros ejemplos de clases no limitantes de agentes anticáncer incluyen otros inhibidores de quinasas (por ejemplo, un inhibidor de BTK, por ejemplo, PCI-32765 (1-[(3R)-3-[4-amino-3-(4-fenoxifenil)pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidin-1-il]prop-2-en-1-ona), LCB 03-0110 ((3-(2-(3-(morfolinometil)fenil)tieno[3,2-b]piridin-7-ilamino)fenol), ácido (-)-terreico ((1R,6S)-3-hidroxi-4-metil-7-oxabicyclo[4.1.0]hept-3-en-2,5-diona), LFM-A13 (2-ciano-N-(2,5-dibromofenil)-3-hidroxi-2-butenamida), estaurosporina, y dasatinib), inhibidores de topoisomerasa I (por ejemplo, camptotecina y topotecano), inhibidores de topoisomerasa II (por ejemplo, daunomicina y etopósido), agentes alquilantes (por ejemplo, ciclofosfamida, melfalano, y carmustina (BCNU)), y agentes antitubulina (por ejemplo, taxol y vinblastina).

Los ejemplos no limitantes de agentes antiinflamatorios incluyen un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (un NSAID, por ejemplo, inhibidores de la enzima ciclooxigenasa no específicos y específicos de COX-2), acetaminofeno, un complejo de oro, un corticosteroide, y un inmunosupresor. Los ejemplos no limitantes de NSAID incluyen acetaminofeno, aspirina, celecoxib, deracoxib, diclofenaco, diflunisal, etenzamida, etodolaco, etofenamato, etoricoxib, fenoprofeno, ácido flufenánico, flurbiprofeno, hidroxicloroquina, ibuprofeno, indometacina, isoxicamo, cebuzona, cetoprofeno, ceterolaco, lonazolaco, lornoxicamo, lumiracoxib, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicamo, metamizol, misoprostol, mofebutazona, naproxeno, nabumetona, ácido niflúmico, piroxicamo, oxaprozino, piroxicamo, oxifenbutazona, parecoxib, fenidona, fenilbutazona, piroxicamo, propacetamol, propifenazona, rofecoxib, salicilamida, salsalato, sulfasalazina, sulindaco, suprofen, ácido tiaprofénico, tenoxicamo, tolmetina, valdecoxib, 4-(4-ciclohexil-2-metiloxazol-5-il)-2-fluorobencensulfonamida, N-[2-(ciclohexiloxi)-4-nitrofenil]metansulfonamida, 2-(3,4-difluorofenil)-4-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)-5-[4-(metilsulfonil)fenil]-3(2H)-piridazinona, y 2-(3,5-difluorofenil)-3-[4-(metilsulfonil)fenil]-2-ciclopenten-1-ona. Los ejemplos no limitantes de complejos de oro incluyen aurotioglucosa, auranofina, aurotiomalato de sodio, aurotiomalato de sodio, y aurotiosulfato de sodio. Los ejemplos no limitantes de corticosteroides incluyen cortisona, dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, fosfato de prednisolona sodio, y prednisona. Los ejemplos no limitantes de inmunosupresores incluyen agentes de alquilación (por ejemplo, ciclofosfamida), antimetabolitos (por ejemplo, azatioprina, metotrexato, leflunomida, y micofenolato mofetilo), anticuerpos o fragmentos o derivados de anticuerpos (por ejemplo, un anticuerpo monoclonal anti-C5, tal como eculizumab o pexelizumab; y un antagonista de TNF, tal como entanercept o infliximab, o fragmentos o derivados de cualquiera de estos), y macrólidos (por ejemplo, ciclosporina y tacrolimus).

45 *Terapia de combinación*

Un compuesto de la invención puede emplearse solo o en combinación con otros agentes que tienen actividad inhibidora de BTK, o en combinación con otros tipos de tratamiento (que pueden inhibir o no la BTK) para tratar, prevenir y/o reducir el riesgo de un cáncer, un trastorno inflamatorio u otro trastorno que se beneficie de la inhibición de BTK. En los tratamientos de combinación, las dosificaciones de uno o más de los compuestos terapéuticos pueden reducirse desde las dosificaciones convencionales cuando se administran por sí solos. Por ejemplo, las dosis pueden determinarse de forma empírica a partir de combinaciones y permutaciones de fármacos o pueden deducirse mediante análisis isoblográfico (por ejemplo, Black et al., *Neurology*, 65:S3-S6, 2005). En este caso, las dosificaciones de los compuestos, cuando se combinan, deben proporcionar un efecto terapéutico.

Composiciones farmacéuticas

55 Los compuestos de la invención se formulan preferiblemente en composiciones farmacéuticas para la administración a sujetos humanos en una forma biológicamente compatible adecuada para la administración *in vivo*. Por consiguiente, en otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención mezclado con un diluyente, vehículo o excipiente adecuado.

Los compuestos de la invención pueden emplearse en forma de la base libre, en forma de sales o solvatos. Todas

las formas están dentro del alcance de la invención. Según los métodos de la invención, los compuestos descritos, o sus sales o solvatos, pueden administrarse a un paciente en una diversidad de formas dependiendo de la vía de administración seleccionada, tal como entenderán los expertos en la técnica. Los compuestos de la invención pueden administrarse, por ejemplo, mediante administración oral, parenteral, bucal, sublingual, nasal, rectal, en parche, bomba o administración transdérmica, y las composiciones farmacéuticas se formularán en consecuencia. La administración parenteral incluye las vías de administración intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, transeptelial, nasal, intrapulmonar, intratecal, rectal y tópica. La administración parenteral puede ser mediante infusión continua a lo largo de un periodo de tiempo seleccionado.

Un compuesto de la invención puede administrarse por vía oral, por ejemplo, con un diluyente inerte o con un vehículo comestible asimilable, o puede estar encerrado en cápsulas de gelatina de cubierta dura o blanda, o puede prensarse en comprimidos, o puede incorporarse directamente a los alimentos de la dieta. Para la administración terapéutica oral, un compuesto de la invención puede incorporarse con un excipiente y emplearse en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares.

Un compuesto de la invención también puede administrarse por vía parenteral. Pueden prepararse disoluciones de un compuesto de la invención en agua mezclados de modo adecuado con un tensioactivo, tal como hidroxipropilcelulosa. También pueden prepararse dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos, DMSO y sus mezclas con o sin alcohol, y en aceites. Bajo las condiciones normales de conservación y uso, estas preparaciones pueden contener un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos. Los procedimientos e ingredientes convencionales para la selección y la preparación de formulaciones adecuadas se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences (2003, 20ª ed.) y en The United States Pharmacopeia: The National Formulary (USP 24 NF19), publicada en 1999.

Las formas farmacéuticas adecuadas para un uso inyectable incluyen disoluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación improvisada de disoluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida hasta el punto de que pueda administrarse con facilidad mediante una jeringa.

Las composiciones para la administración nasal pueden formularse de modo conveniente como aerosoles, gotas, geles, y polvos. Las formulaciones en aerosol generalmente incluyen una disolución o una suspensión fina de la sustancia activa en un disolvente acuoso o no acuoso fisiológicamente aceptable, y habitualmente se presentan en cantidades individuales o de múltiples dosis en forma estéril en un recipiente sellado, que puede tener la forma de un cartucho o recipiente rellenable para su uso con un dispositivo atomizador. Como alternativa, el recipiente sellado puede ser un dispositivo dispensador unitario, tal como un inhalador nasal de dosis única o un dispensador de aerosol equipado con una válvula dosimétrica previsto para desechar después del uso. Cuando la forma de dosificación comprende un dispensador de aerosol, este contendrá un propelente, que puede ser un gas comprimido, tal como aire comprimido o un propelente orgánico, tal como fluoroclorohidrocarbano. Las formas de dosificación de aerosol también pueden tomar la forma de un atomizador de bomba.

Las composiciones adecuadas para la administración bucal o sublingual incluyen comprimidos, pastillas para chupar y pastillas, en los que el ingrediente activo se formula con un vehículo, tal como azúcar, goma arábica, tragacanto, gelatina y glicerina. Las composiciones para la administración rectal estarán, de modo conveniente, en forma de supositorios que contienen una base para supositorios convencional, tal como manteca de cacao.

Los compuestos de la invención pueden administrarse a un animal, por ejemplo, un ser humano, por sí solos o en combinación con vehículos farmacéuticamente aceptables, tal como se indica en la presente, cuya proporción se determina según la solubilidad y la naturaleza química del compuesto, la vía de administración elegida, y la práctica farmacéutica convencional.

Dosificaciones

La dosificación de los compuestos de la invención y/o las composiciones que comprenden un compuesto de la invención puede variar dependiendo de muchos factores, tales como las propiedades farmacodinámicas del compuesto; la vía de administración; la edad, la salud y el peso del receptor; la naturaleza y el grado de los síntomas; la frecuencia del tratamiento y el tipo de tratamiento concurrente, si existe; y la tasa de eliminación del compuesto en el animal que se va a tratar. Los expertos en la técnica pueden determinar la dosificación apropiada basándose en los anteriores factores. Los compuestos de la invención pueden administrarse inicialmente en una dosificación adecuada que puede ajustarse según sea necesario, dependiendo de la respuesta clínica. En general, pueden obtenerse unos resultados satisfactorios cuando los compuestos de la invención se administran a un ser humano a una dosificación diaria, por ejemplo, de entre 0,05 mg y 3000 mg (medidos como la forma sólida). Los intervalos de dosis incluyen, por ejemplo, entre 10-1000 mg (por ejemplo, 50-800 mg). En algunas realizaciones, se administran 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, o 1000 mg del compuesto. Los intervalos de dosis preferidos incluyen, por ejemplo, entre 0,05-15 mg/kg o entre 0,5-15 mg/kg.

Como alternativa, la cantidad de dosificación puede calcularse empleando el peso corporal del paciente. Por

ejemplo, la dosis de un compuesto, o una composición farmacéutica que lo contenga, administrada a un paciente puede variar de 0,1-50 mg/kg (por ejemplo, 0,25-25 mg/kg). En ejemplos de realizaciones no limitantes, la dosis puede variar de 0,5-5,0 mg/kg (por ejemplo, 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, o 5,0 mg/kg) o de 5,0-20 mg/kg (por ejemplo, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0, 9,5, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 mg/kg).

5 Ensayos de diagnóstico y selección

Además de los usos terapéuticos mencionados anteriormente, un compuesto de la invención puede utilizarse también en ensayos de diagnóstico, ensayos de selección y como herramienta de investigación.

En los ensayos de diagnóstico, un compuesto de la invención puede ser útil para identificar o detectar la actividad BTK.

10 En los ensayos de selección, un compuesto de la invención puede emplearse para identificar otros compuestos que inhiben la BTK, por ejemplo, como fármacos de primera generación. Como herramienta de investigación, los compuestos de la invención pueden emplearse en ensayos enzimáticos y ensayos para estudiar el grado de la actividad BTK. Esta información puede ser útil, por ejemplo, para diagnosticar o controlar estados o avances de una enfermedad. En estos ensayos, un compuesto de la invención también puede estar radiomarcado.

15 Ensayos de inhibición de BTK *in vitro*

Se ha descubierto que los compuestos de la presente invención muestran inhibición de BTK. Los expertos en la técnica pueden estudiar los compuestos para determinar su eficacia para inhibir la actividad quinasa, por ejemplo, empleando los métodos descritos en el ejemplo 1 y los otros ejemplos proporcionados en la presente, o mediante métodos conocidos en la bibliografía (por ejemplo, Mast Cells: Methods and Protocols (eds. G. Krishnaswamy y D.S. Chi), Methods in Molecular Biology, serie 315, Humana Press, pp. 175-192, 2006).

20 La actividad inhibidora puede determinarse mediante cualquier método útil. Por ejemplo, la inhibición puede determinarse mediante el efecto de un compuesto de ensayo sobre la autofosforilación de BTK. Puede incluirse Btk y concentraciones variables del compuesto de ensayo en un tampón de quinasa que contenga [γ -³²P]ATP. La autofosforilación puede analizarse mediante SDS/PAGE, seguido de una electrotransferencia y autorradiografía, en las que las bandas de proteínas fosforiladas pueden cuantificarse mediante densitometría. Estos ensayos pueden realizarse con o sin un sustrato exógeno (por ejemplo, glutatión S-transferasa (GST)-IG α).

25 En otro ejemplo, la actividad inhibidora puede determinarse mediante el efecto de un compuesto de ensayo sobre la unión de BTK. Por ejemplo, la BTK puede unirse a la proteína quinasa C (PKC) *in vivo*, en donde la PKC, a su vez, fosforila la BTK. Por consiguiente, un ejemplo de ensayo para evaluar la unión de BTK-PKC incluye incubar PKC o lisados celulares que contengan PKC (por ejemplo, lisados procedentes de líneas de células cebadas humanas) con esferas de glutatión S-transferasa (GST)-Btk en ausencia o en presencia del compuesto de ensayo. Después puede detectarse el grado de PKC unida a Btk mediante cualquier manera útil, tal como SDS/PAGE, seguida de una inmunotransferencia con anticuerpos anti-PKC (MC5) y/o anti-BTK.

30 Otros ejemplos incluyen el uso de ensayos celulares, tales como la determinación del efecto de un compuesto de ensayo sobre la activación celular. Por ejemplo, pueden incubarse células linfoides, mieloides o cebadas estimuladas (por ejemplo, células estimuladas con una molécula de señalización, tal como eritropoyetina, o un antígeno, tal como IgE) con un compuesto de ensayo, y puede medirse la activación de compuestos o proteínas concretos. Los ejemplos de compuestos y proteínas incluyen histamina, leucotrieno, citoquinas, PKC, tirosina quinasa 2 de Janus (Jak2), receptor de eritropoyetina (EpoR), Stat5, proteína quinasa B (PKB) y/o proteína quinasa activadora de mitógenos (Erk1/2). En otro ejemplo, puesto que la Btk activada puede fosforilarse en la tirosina 223 (Y223) y/o la tirosina 551 (Y551), pueden realizarse ensayos celulares mediante la tinción de células positivas a P-Y223 o P-Y551 en una población de células (por ejemplo, mediante tinción inmunoquímica específica de la fosforilación, seguida de un análisis FACS).

35 Puesto que BTK es una tirosina quinasa, otros ensayos útiles incluyen cualquier ensayo de tirosina quinasa. En particular, los ensayos disponibles en el mercado incluyen ensayos de quinasas que detectan la formación de ADP, por ejemplo, con detección luminiscente, tal como el ensayo de quinasas ADP-Glo™ (Promega Corp., Madison, WI).

40 Pueden obtenerse curvas de dosis-respuesta incubando BTK con un sustrato (por ejemplo, ATP o un compañero de unión, tal como PKC) y aumentando (por ejemplo, aumentando de modo logarítmico) la concentración de un compuesto de ensayo. Además, puede emplearse un agente detectable (por ejemplo una sonda luminiscente, tal como una reacción de luciferasa/luciferina que mide el ATP) para correlacionar la actividad quinasa (por ejemplo, la conversión de ATP a ADP) con la concentración del compuesto de ensayo. Estos datos pueden emplearse para construir una curva de dosis-respuesta, en la que CI_{50} es la concentración del compuesto de ensayo que proporciona una inhibición de aproximadamente 50%.

Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran la presente invención.

55 **Ejemplos**

Ejemplo 1: Ensayo de BTK

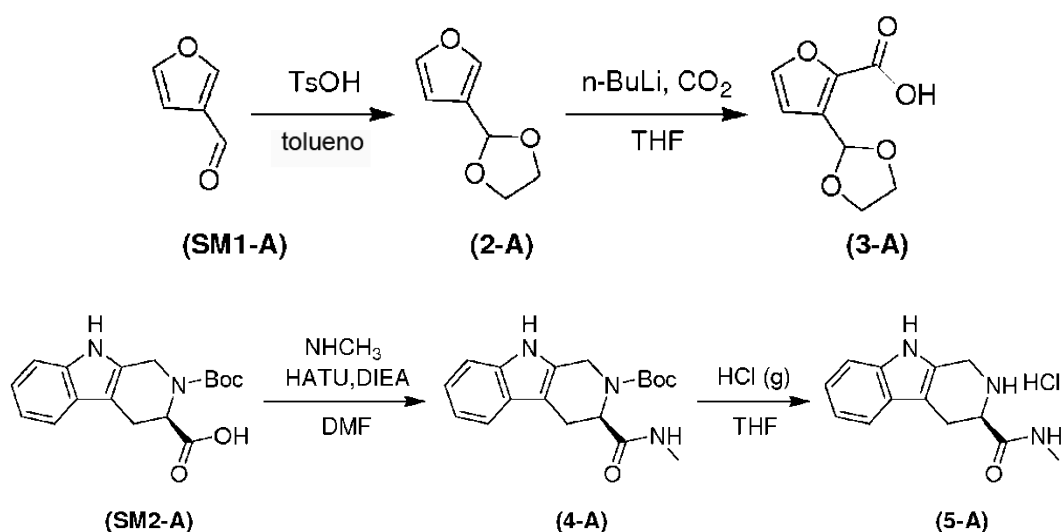
Los compuestos se ensayaron para la actividad de inhibición de BTK empleando el ensayo de unión de quinasas Invitrogen™ LanthaScreen®. Brevemente, los compuestos se ensayaron para su capacidad para desplazar un trazador (en este caso, el trazador de quinasas 236 de Invitrogen™) del sitio activo de BTK. La proteína de BTK utilizada en el ensayo se marcó con europio (Eu), y así el desplazamiento se detectó de modo conveniente como la pérdida de la señal de FRET (transferencia de energía de resonancia de fluorescencia) de Eu al trazador, empleando un lector de placas equipado para medir TR-FRET (FRET resuelta en el tiempo). Este ensayo de desplazamiento se emplea habitualmente para caracterizar a los inhibidores de quinasas y predice la actividad inhibidora de quinasas.

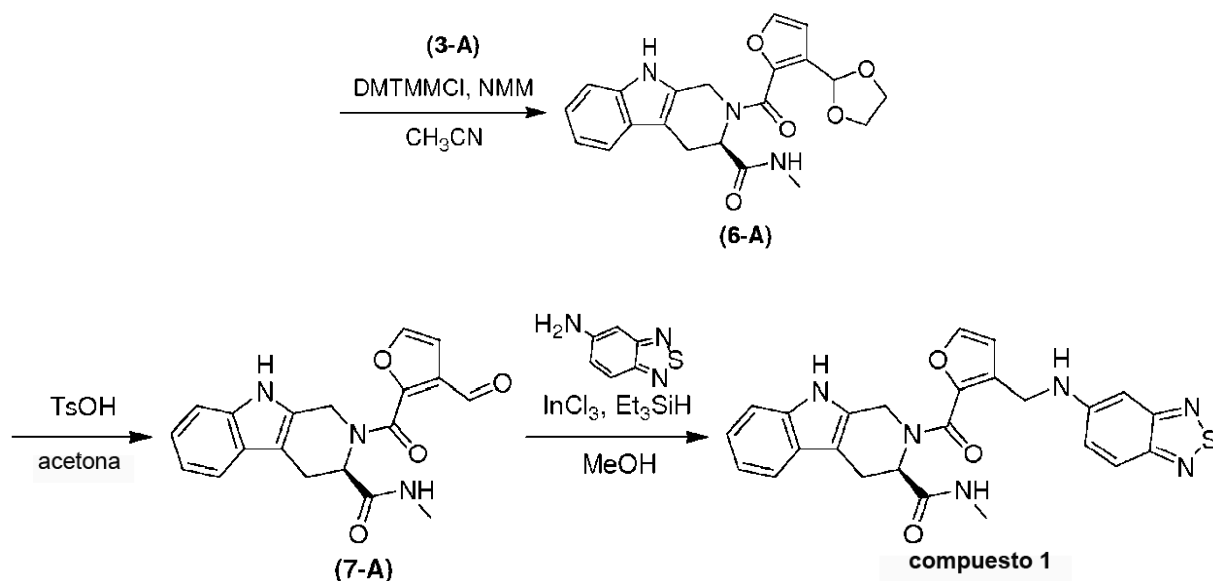
También se ensayaron varios de los compuestos directamente para la actividad inhibidora de quinasas empleando el ensayo Invitrogen™ Omnia®. El ensayo Omnia® es un ensayo cinético a tiempo real que emplea un fluoróforo inducido por fosfato para detectar la transferencia de fosfato desde el ATP a un péptido. La inhibición de la actividad quinasa en este ensayo reduce la tasa de aumento de la fluorescencia. Los compuestos ensayados en ambos ensayos muestran unos valores de CI_{50} similares. Pueden encontrarse más detalles y protocolos experimentales para ambos ensayos en invitrogen.com.

Determinación de los valores de CI_{50}

Diversos compuestos de la invención (concretamente, los compuestos de fórmula (I) o (Ia)) se ensayaron para la actividad de inhibición de BTK, según se describió anteriormente, y poseen unos valores de CI_{50} menores que 1,0 μM . En algunas realizaciones, los compuestos poseen unos valores de CI_{50} menores que 0,9 μM , menores que 0,8 μM , menores que 0,5 μM , menores que 0,3 μM , menores que 0,2 μM , menores que 0,1 μM , menores que 0,09 μM , menores que 0,08 μM , menores que 0,05 μM , menores que 0,04 μM , menores que 0,03 μM , menores que 0,025 μM , menores que 0,015 μM , menores que 0,01 μM , menores que 0,005 μM , menores que 0,002 μM , menores que 0,0015 μM , o menores que 0,001 μM . En algunas realizaciones, los compuestos poseen unos valores de CI_{50} de 0,0001 μM a 0,9 μM (por ejemplo, de 0,0001 μM a 0,8 μM , de 0,0001 μM a 0,5 μM , de 0,0001 μM a 0,3 μM , de 0,0001 μM a 0,2 μM , de 0,0001 μM a 0,1 μM , de 0,0001 μM a 0,09 μM , de 0,0001 μM a 0,08 μM , de 0,0001 μM a 0,05 μM , de 0,0001 μM a 0,04 μM , de 0,0001 μM a 0,03 μM , de 0,0001 μM a 0,025 μM , de 0,0001 μM a 0,015 μM , de 0,0001 μM a 0,01 μM , de 0,0001 μM a 0,005 μM , 0,0002 μM a 0,9 μM , de 0,0002 μM a 0,8 μM , de 0,0002 μM a 0,5 μM , de 0,0002 μM a 0,3 μM , de 0,0002 μM a 0,2 μM , de 0,0002 μM a 0,1 μM , de 0,0002 μM a 0,09 μM , de 0,0002 μM a 0,08 μM , de 0,0002 μM a 0,05 μM , de 0,0002 μM a 0,04 μM , de 0,0002 μM a 0,03 μM , de 0,0002 μM a 0,025 μM , de 0,0002 μM a 0,015 μM , de 0,0002 μM a 0,01 μM , de 0,0002 μM a 0,005 μM , 0,0005 μM a 0,9 μM , de 0,0005 μM a 0,8 μM , de 0,0005 μM a 0,5 μM , de 0,0005 μM a 0,3 μM , de 0,0005 μM a 0,2 μM , de 0,0005 μM a 0,1 μM , de 0,0005 μM a 0,09 μM , de 0,0005 μM a 0,08 μM , de 0,0005 μM a 0,05 μM , de 0,0005 μM a 0,04 μM , de 0,0005 μM a 0,03 μM , de 0,0005 μM a 0,025 μM , de 0,0005 μM a 0,015 μM , de 0,0005 μM a 0,01 μM , de 0,0005 μM a 0,005 μM , de 0,0005 μM a 0,002 μM , de 0,0005 μM a 0,0015 μM , o de 0,0005 μM a 0,001 μM).

Ejemplo 2: Síntesis de (R)-2-(3-((benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-ilamino)metil)furan-2-carbonil)-N-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida (compuesto 1)





Síntesis de 2-(furan-3-il)-1,3-dioxolano (2-A)

5 A una disolución de furan-3-carbaldehído (SM1-A, 2 g, 20 mmol) y etan-1,2-diol (3,72 g, 60 mmol) en tolueno (100 ml) se le añadió p-toluensulfonato de piridinio (PPTS, 50 mg, 0,2 mmol), y la disolución se calentó a reflujo utilizando un condensador Dean-Stark. Después de recoger la cantidad teórica de agua, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 20:1) para obtener el producto (2-A) (1,8 g, 80 %) como un aceite incoloro. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,54 (s, 1H), 7,41-7,40 (t, 1H), 6,47-6,46 (d, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,09-4,06 (m, 2H), 4,00-3,98 (m, 2H).

10 Síntesis del ácido 3-(1,3-dioxolan-2-il)furan-2-carboxílico (3-A)

15 A una disolución del producto (2-A) (500 mg, 3,6 mmol) en THF (10 ml) se le añadió gota a gota n-BuLi (1,5 ml, 3,51 mmol) a -78 °C bajo una atmósfera de N₂. La disolución se agitó a -78 °C durante 30 minutos (min), y después se burbujeó CO₂ gaseoso en la disolución por debajo de -60 °C durante 30 min. La suspensión se agitó a -78 °C durante 30 min y se extinguió con NH₄Cl saturado (10 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente (ta) y se extrajo con acetato de etilo (AE, 20 ml x 3). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (20 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron para obtener el producto bruto (3-A) (300 mg, 45 %) como un sólido amarillo. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,58-7,57 (d, 1H), 6,89-6,88 (d, 1H), 6,34 (s, 1H), 4,15-4,13 (m, 2H), 4,08-4,05 (m, 2H).

Síntesis de 3-(metilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato de (R)-terc-butilo (4-A)

20 A una disolución del ácido (R)-2-(terc-butoxicarbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxílico (SM2-A, 10 g, 32 mmol) en dimetilformamida (DMF, 100 ml) se le añadió hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU, 15,5 g, 42 mmol), seguido de diisopropiletilamina (DIEA, 12,4 g, 96 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de 0 °C. Después de agitar a esta temperatura durante 2 horas (h), se añadió metilamina (32 ml, 63 mmol, 2 M en THF). La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La disolución se diluyó con acetato de etilo (500 ml), se lavó con agua (200 ml), 0,1 M de clorhidrato (100 ml), NaHCO₃ saturado (100 ml), y después con salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró y purificó mediante una cromatografía en columna (CC, diclorometano (DCM):MeOH = 200:1) para obtener el producto (4-A) (10 g, 96%) como un sólido blanco. LC-MS (M+H)⁺ = 330.

Síntesis de clorhidrato de (R)-N-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida (5-A)

30 Se burbujeó clorhidrato gaseoso en una disolución del producto (4-A) (5 g, 15 mmol) en THF (100 ml) a temperatura ambiente durante 6 h. El disolvente se evaporó para obtener el producto (5-A) (3,5 g, 87%) como un sólido marrón. RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 7,54-7,51 (d, 1H), 7,41-7,38 (d, 1H), 7,22-7,17 (t, 1H), 7,13-7,08 (t, 1H), 4,55-4,54 (d, 2H), 4,35-4,30 (dd, 1H), 3,50-3,43 (dd, 1H), 3,18-3,08 (t, 1H), 2,91 (s, 3H). LC-MS (M+H)⁺ = 230.

35 Síntesis de (R)-2-(3-(1,3-dioxolan-2-il)furan-2-carbonil)-N-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida (6-A)

A una disolución del producto (3-A) (2,19 g, 11,9 mmol) en CH₃CN (200 ml) se le añadió cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolin-4-ilo (DMTMMCl, 4,9 g, 17,8 mmol), y después se añadió gota a gota 4-metilmorfolina (NMM, 4,8 g, 47,6 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de 20 °C. Después de agitar durante

16 h a temperatura ambiente, se añadió el producto (5-A) (3 g, 13,1 mmol) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 6 h más. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró y purificó mediante CC (DCM:MeOH = de 200:1 a 100:1) para obtener el producto (6-A) (2,2 g, 47%) como un sólido marrón. LC-MS ($\text{M}+\text{H}^+$) = 396.

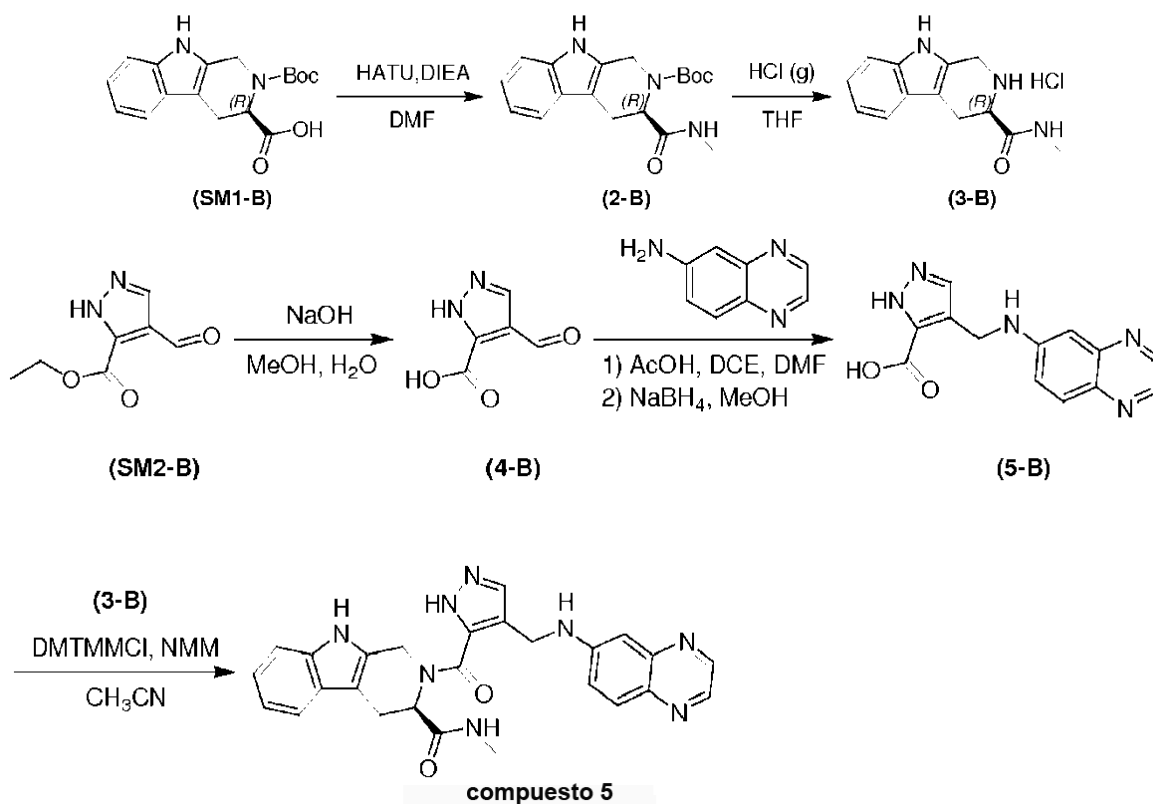
5 **Síntesis de (R)-2-(3-formilfuran-2-carbonil)-N-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida (7-A)**

A una disolución del producto (6-A) (2,2 g, 5,56 mmol) en acetona (20 ml) se le añadió TsOH (191 mg, 1,11 mmol), y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se extinguió con NaHCO_3 saturado (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 2). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , y se concentraron y purificaron mediante CC (DCM:MeOH = de 300:1 a 100:1) para obtener el producto (7-A) (1,8 g, 92%) como un sólido marrón. LC-MS ($\text{M}+\text{H}^+$) = 352.

Síntesis de (R)-2-(3-((benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-ilamino)metil)furan-2-carbonil)-N-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida (compuesto 1)

A una disolución del producto (7-A) (130 mg, 0,37 mmol) y benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-amina (61 mg, 0,41 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió InCl_3 (41 mg, 0,18 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 h, se añadió Et_3SiH (172 mg, 1,48 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h más. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con NaHCO_3 (20 ml) saturado y salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , y se concentró y purificó mediante TLC preparativa (Prep-TLC, DCM:MeOH = 11:1) para obtener el compuesto 1 (50 mg, 28%) como un sólido amarillo. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO): δ 10,57 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,73-7,70 (d, 1H), 7,40-7,38 (d, 1H), 7,30-7,27 (d, 2H), 7,15-7,12 (t, 3H), 7,07-7,02 (t, 1H), 6,99-9,95 (t, 1H), 6,67-6,66 (d, 2H), 5,44 (s, 1H), 5,21-5,16 (d, 1H), 4,86-4,83 (d, 1H), 4,51-4,49 (d, 1H), 3,43-3,38 (d, 1H), 3,01-2,95 (dd, 1H), 2,58-2,55 (d, 3H). LC-MS ($\text{M}+\text{H}^+$) = 487. RMN de ^1H (en DMSO), LC-MS, MS, y HPLC (columna: Waters, 3,5 μm , 4,6 x 100 mm; fase móvil: H_2O (ácido trifluoroacético al 0,05%, TFA)-acetonitrilo (ACN, TFA al 0,05%), ACN desde 10% a 100% en ocho minutos; caudal total: 1,0 ml/min). Los experimentos de espectroscopía se realizaron para proporcionar los datos en las figuras 1A-1C y las figuras 2A-2B para el compuesto 1.

25 **Ejemplo 3: Síntesis de (R)-N-metil-2-(4-((quinoxalin-6-ilamino)metil)-1H-pirazol-5-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida (compuesto 5)**



Síntesis de 3-(metilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-pirido[3,4-b]indol-2(9H)-carboxilato de (R)-terc-butilo (2-B)

30 A una disolución del ácido (R)-2-(terc-butoxicarbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxílico (SM1-B, 10 g, 32 mmol) en DMF (100 ml) se le añadió HATU (15,5 g, 42 mmol), seguido de DIEA (12,4 g, 96 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de 0 °C. Después de agitar a esta temperatura durante 2 h, se añadió

metilamina (2M en THF, 32 ml, 63 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La disolución se diluyó con acetato de etilo (500 ml), se lavó con agua (200 ml), 0,1 M de clorhidrato (100 ml), NaHCO₃ saturado (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró y purificó mediante una cromatografía en columna (DCM:MeOH = 200:1) para obtener el producto (2-B) (10 g, 96%) como un sólido blanco. LC-MS (M+H)⁺ = 330.

Síntesis de clorhidrato de (R)-N-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida (3-B)

Se burbujeó clorhidrato gaseoso en una disolución del producto (2-B) (5 g, 15 mmol) en THF (100 ml) a temperatura ambiente durante 6 h. El disolvente se evaporó para obtener el producto (3-B) (3,5 g, 87%) como un sólido marrón. RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 7,54-7,51 (d, 1H), 7,41-7,38 (d, 1H), 7,22-7,17 (t, 1H), 7,13-7,08 (t, 1H), 4,55-4,54 (d, 2H), 4,35-4,30 (dd, 1H), 3,50-3,43 (dd, 1H), 3,18-3,08 (t, 1H), 2,91 (s, 3H). LC-MS (M+H)⁺ = 230.

Síntesis del ácido 4-formil-1H-pirazol-5-carboxílico (4-B)

A una suspensión de 4-formil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (SM2-B, 19 g, 115 mmol) en una disolución de MeOH (76 ml) y agua (130 ml) se le añadió NaOH (14 g, 345 mmol) en agua (130 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La disolución se ajustó a pH 1 con clorhidrato concentrado. El sólido se recogió, se lavó con agua (50 ml) y se secó al aire para obtener el producto (4-B) (12 g, 75%) como un sólido de color amarillo claro. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO): δ 8,45 (s, 1H), 10,29 (s, 1H). LC-MS (M+H)⁺ = 141.

Síntesis del ácido 4-((quinoxalin-6-ilamino)metil)-1H-pirazol-5-carboxílico (5-B)

A una suspensión del producto (4-B) (100 mg, 0,71 mmol) y quinoxalin-6-amina (104 mg, 0,71 mmol) en una disolución de 1,2-dicloroetano (DCE, 5 ml) y DMF (5 ml) se le añadió ácido acético (5 gotas) a temperatura ambiente. Después la mezcla de reacción se agitó durante 16 h. Se añadió MeOH (5 ml), seguido de NaBH₄ (100 mg, 2,63 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min más. La disolución se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con ácido cítrico al 5% (10 ml) y salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener el producto bruto (5-B) (200 mg, 99%) como un sólido amarillo. LC-MS (M+H)⁺ = 270.

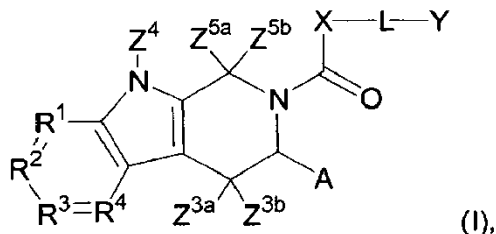
Síntesis de (R)-N-metil-2-(4-((quinoxalin-6-ilamino)metil)-1H-pirazol-5-carbonil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxamida (compuesto 5)

A una disolución del producto (5-B) (200 mg, 0,75 mmol) en CH₃CN (20 ml) se le añadió cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolin-4-ilo (310 mg, 1,13 mmol), seguido de 4-metilmorfolina (300 mg, 3 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 30 min, se añadió el producto (3-B) (200 mg, 0,75 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La disolución se diluyó con acetato de etilo (30 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró y purificó mediante pre-TLC (DCM:MeOH = 10:1) para obtener el compuesto 5 (13 mg, 4%) como un sólido amarillo. RMN de ¹H (300 MHz, DMSO): δ 12,95 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 8,56-8,55 (d, 1H), 8,42-8,41 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,70-7,67 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,39-7,37 (d, 1H), 7,32-7,27 (m, 2H), 7,06-6,88 (m, 2H), 6,89-6,88 (d, 1H), 6,55-6,51 (t, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,44-5,38 (d, 1H), 4,64 (s, 1H), 4,45-4,44 (d, 1H), 3,39-3,34 (d, 1H), 2,56-2,55 (d, 3H). LC-MS (M+H)⁺ = 481. RMN de ¹H (en DMSO), LC-MS, MS, y HPLC (columna: MP C18, 3,0 μm, 4,6 × 100 mm; fase móvil: H₂O (TFA al 0,05%)-CAN (TFA al 0,05%), ACN desde 10% a 100% en ocho minutos; caudal total: 1,0 ml/min). Los experimentos de espectroscopía se realizaron para proporcionar los datos en las figuras 3A-3C y las figuras 4A-4B para el compuesto 5.

Aunque la presente invención se ha descrito con respecto a lo que se considera en la presente que son los ejemplos preferidos, debe entenderse que la invención no se limita a los ejemplos descritos.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto que tiene la fórmula:

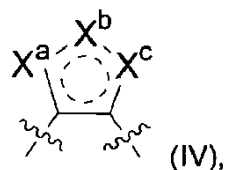


5 o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable, en la que

cada R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 es, independientemente, N o CR^5 , en la que cada R^5 es, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alqueniloxi C_{2-6} , alquiniloxi C_{2-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} , acilo C_{1-7} , acilamino C_{1-7} , aciloxi C_{1-7} , arilo C_{6-10} , (alq- C_{1-6})-arilo C_{6-10} , amino, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, o carboxilo;

10 A es H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , acilo C_{1-7} , heterociclilo C_{1-12} , carboxilo, $-C(O)-NR^{A1}R^{A2}$, o $-NR^{A1}-C(O)-R^{A2}$, en las que cada R^{A1} y R^{A2} es, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , o (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} , o en las que la combinación de R^{A1} y R^{A2} puede formar conjuntamente heterociclilo C_{1-12} ;

X es



15 y

en la que cada uno de X^a , X^b , y X^c se selecciona independientemente de O, S, NR^{X1} , N, o CR^{X2} ;

R^{X1} es H o alquilo C_{1-6} ; y

R^{X2} es H, halo, o alquilo C_{1-6} ;

20 L es $-CH_2-NZ^{N1}-$ o $-CH_2-O-$, en la que cada Z^{N1} es, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , o un grupo protector de N;

cada Z^{3a} , Z^{3b} , Z^4 , Z^{5a} y Z^{5b} es, independientemente, H, o alquilo C_{1-6} ; y

Y es heterociclilo C_{1-12} bicíclico.

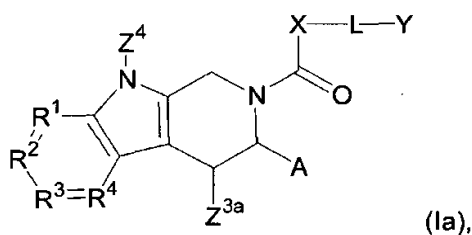
2.- El compuesto de la reivindicación 1, en el que

cada R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 es, independientemente, N o CR^5 , en la que R^5 es, independientemente, H o alquilo C_{1-6} ;

25 A es H, alquilo C_{1-6} , carboxilo, $-C(O)-NR^{A1}R^{A2}$, o $-NR^{A1}-C(O)-R^{A2}$, en las que cada R^{A1} y R^{A2} es, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , o (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} .

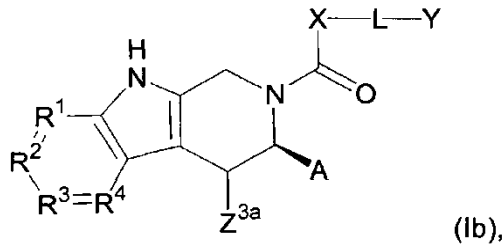
3.- El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la fórmula:

(a)



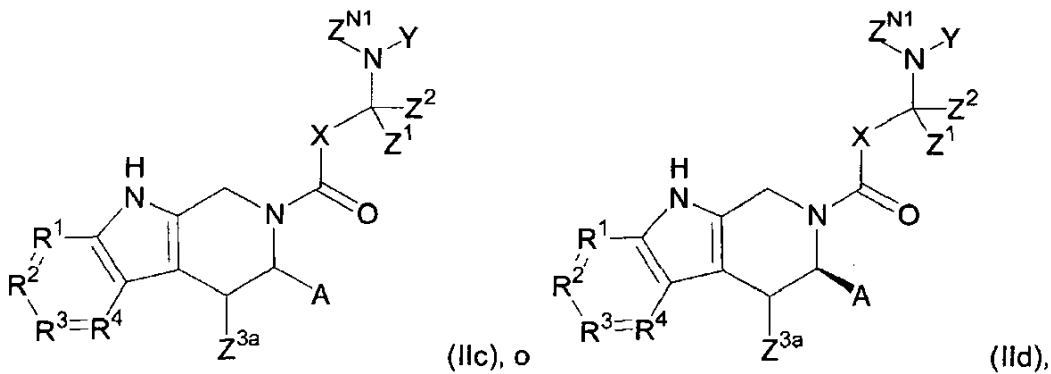
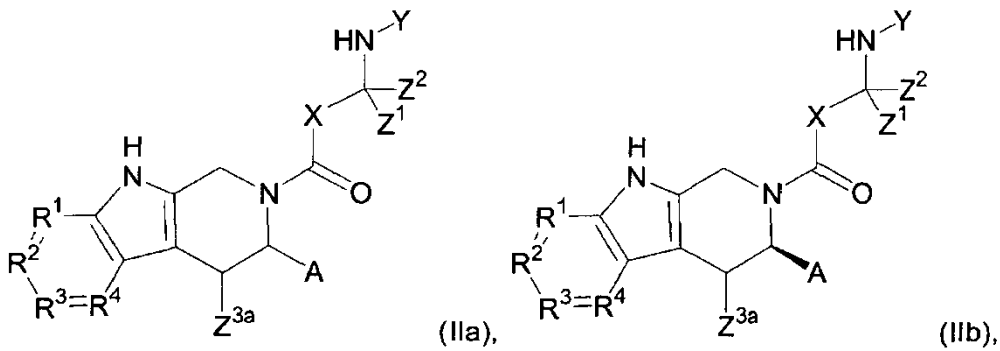
o una sal farmacéuticamente aceptable, en las que Z^{3a} es H o alquilo C_{1-6} ;

(b)



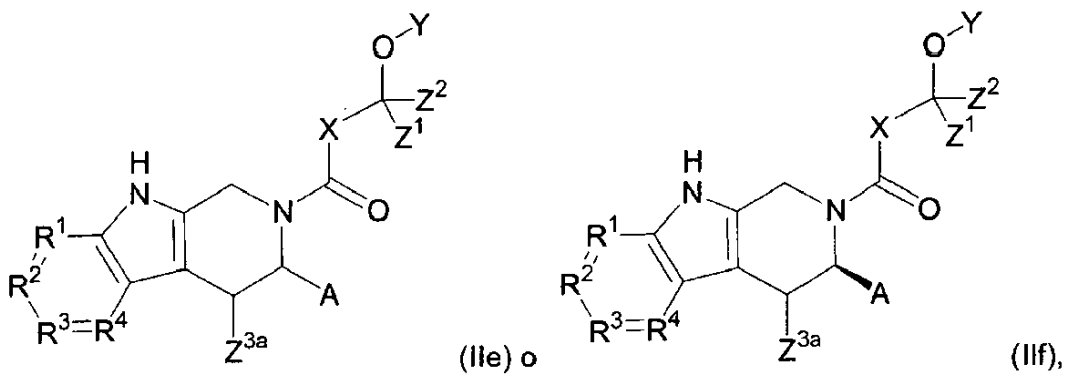
o una sal farmacéuticamente aceptable, en la que Z^{3a} es H o alquilo C_{1-6} ;

5 (c)



o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable, en las que Z^{3a} es H o alquilo C_{1-6} ; o

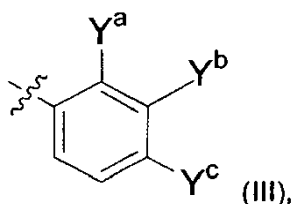
(d)



10

o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable, en las que Z^{3a} es H o alquilo C_{1-6} .

4.- El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que Y tiene la fórmula:



y en la que la combinación de Y^a e Y^b o la combinación de Y^b e Y^c puede formar conjuntamente heterociclilo C_{1-12} , preferiblemente en la que Y es heteroarilo C_{1-12} ,

5 más preferiblemente en la que Y se selecciona del grupo que consiste en quinoxalinilo, dihidroquinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinolilo, isoquinolilo, dihidroquinolilo, tetrahydroquinolilo, dihidroisoquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, benzoxazolilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, indolilo, dihidroindolilo, indazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, y benzotienilo,

aún más preferiblemente en la que Y es dihidroquinoxalinilo, dihidroquinolilo, tetrahydroquinolilo, dihidroisoquinolilo, tetrahydroisoquinolilo, o dihidroindolilo que comprende oxo.

10 5.- El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que X se selecciona del grupo que consiste en furilo, pirazolilo, tiazolilo, pirrolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, imidazolilo, tienilo, isotiazolilo, y tiadiazolilo.

6.- El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que A es H, heteroarilo C_{1-12} , $-C(O)-NR^{A1}R^{A2}$, o $-NR^{A1}-C(O)-R^{A2}$, en las que cada R^{A1} y R^{A2} es, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , o (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} .

15 7.- El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que cada uno de Z^1 , Z^2 , Z^{3a} , y Z^{3b} , si está presente, es, independientemente, H o metilo.

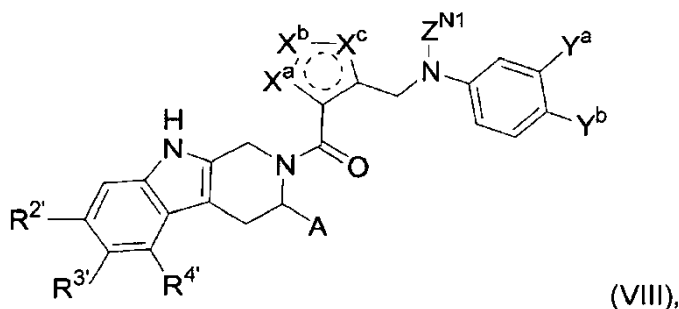
8.- El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que cada R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 es, independientemente, CR^5 ,

20 preferiblemente en el que ambos R^1 y R^4 son CH y/o en el que cada R^2 y R^3 es, independientemente, CR^5 , y en el que cada R^5 es, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , acilo C_{1-7} , acilamino C_{1-7} , aciloxi C_{1-7} , amino, halógeno, ciano, nitro, o hidroxilo,

preferiblemente en el que cada R^5 es, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , halógeno, ciano, nitro, o hidroxilo, o cada R^5 es, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , o halógeno.

9.- El compuesto de la reivindicación 1, en el que dicho compuesto tiene la fórmula:

25 (a)



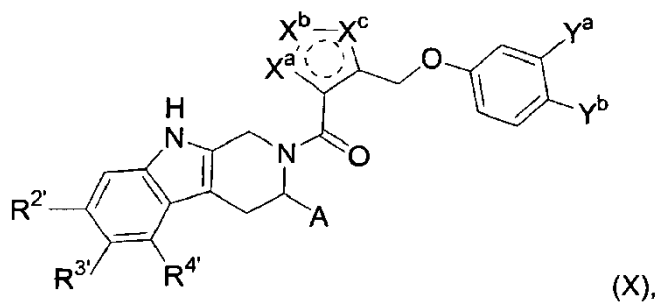
o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable, en la que

cada R^2 , R^3 , y R^4 es, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , acilo C_{1-7} , acilamino C_{1-7} , aciloxi C_{1-7} , arilo C_{6-10} , amino, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, o carboxilo;

30 cada uno de X^a , X^b , y X^c se selecciona independientemente de O, S, NR^{X1} , N, o CR^{X2} , en las que R^{X1} es H o alquilo C_{1-6} , y R^{X2} es H, halógeno, o alquilo C_{1-6} ; y

la combinación de Y^a e Y^b o la combinación de Y^b e Y^c conjuntamente forman un heterociclilo C_{1-12} ; o

(b)



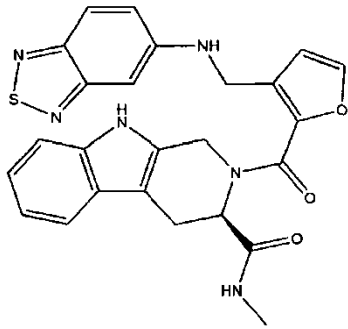
o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable, en la que

cada R^2 , R^3 , y R^4 es, independientemente, H, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-alcoxi C_{1-6} , acilo C_{1-7} , acilamino C_{1-7} , aciloxi C_{1-7} , arilo C_{6-10} , amino, halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, o carboxilo;

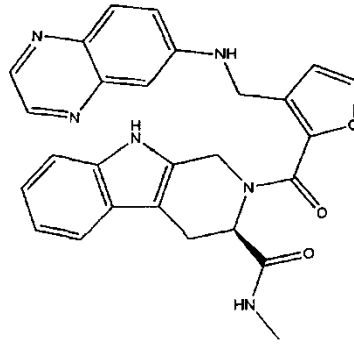
- 5 cada uno de X^a , X^b , y X^c se selecciona independientemente de O, S, NR^{X1} , N, o CR^{X2} , en las que R^{X1} es H o alquilo C_{1-6} , y R^{X2} es H, halógeno, o alquilo C_{1-6} ; y

la combinación de Y^a e Y^b o la combinación de Y^b e Y^c conjuntamente forma un heterociclilo C_{1-12} .

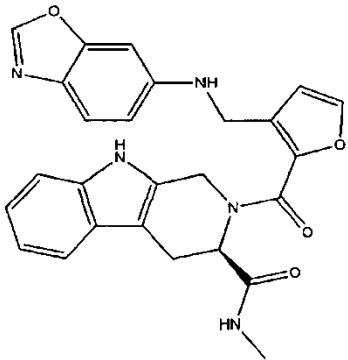
10.- El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



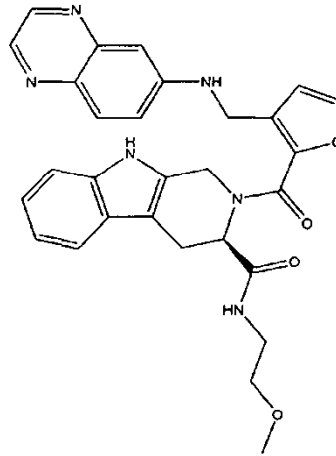
1,



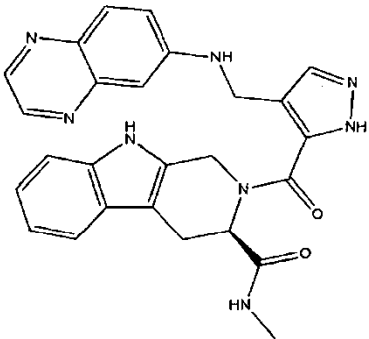
2,



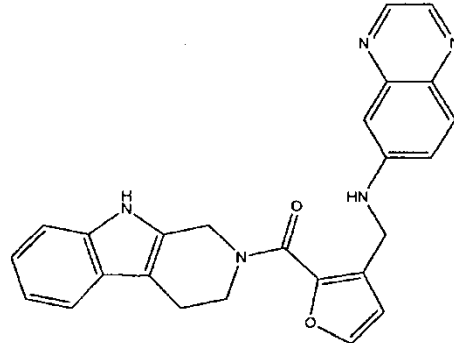
3,



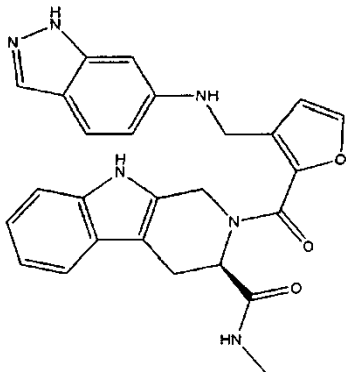
4,



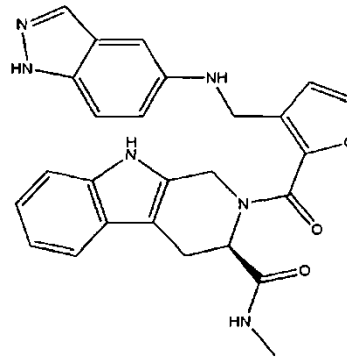
5,



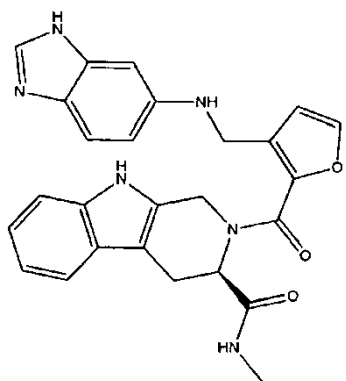
6,



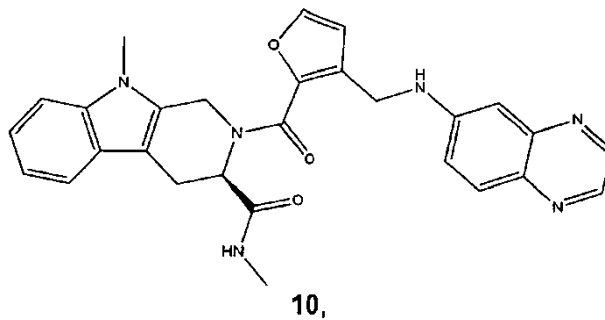
7,



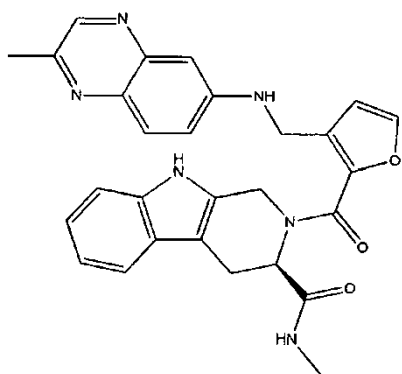
8,



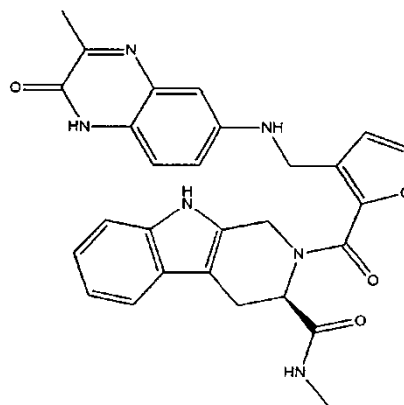
9,



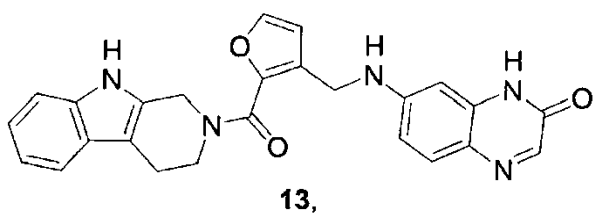
10,



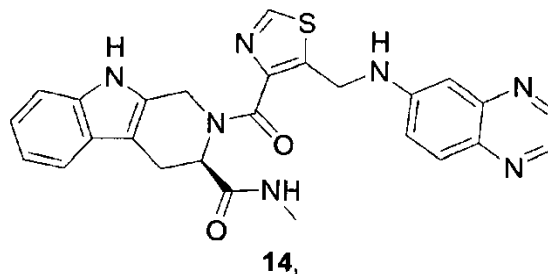
11,



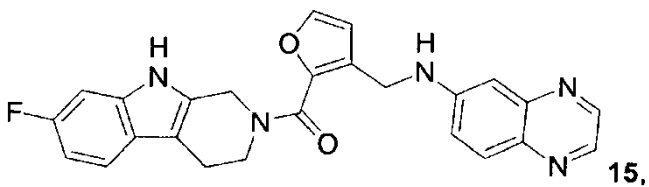
12,



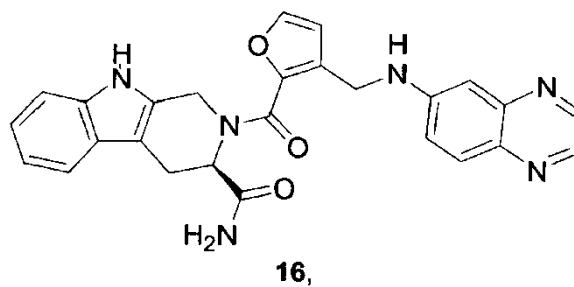
13,



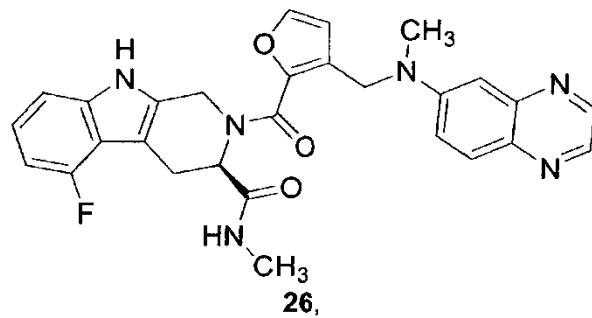
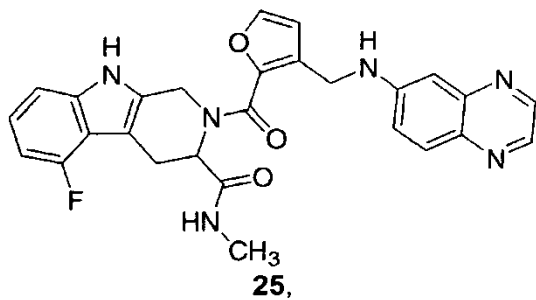
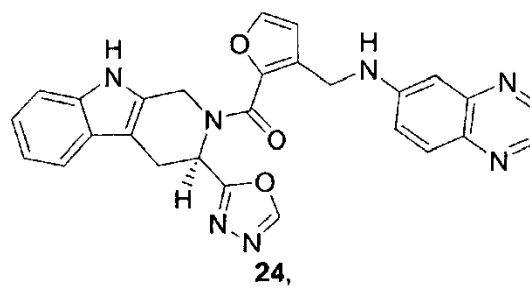
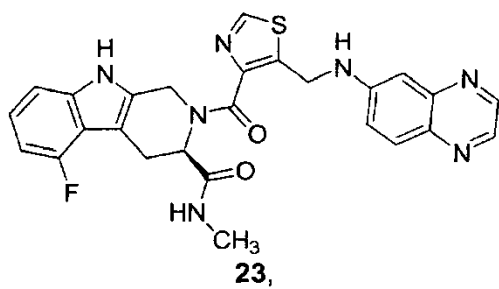
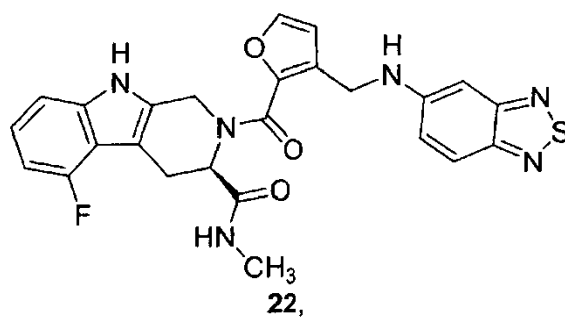
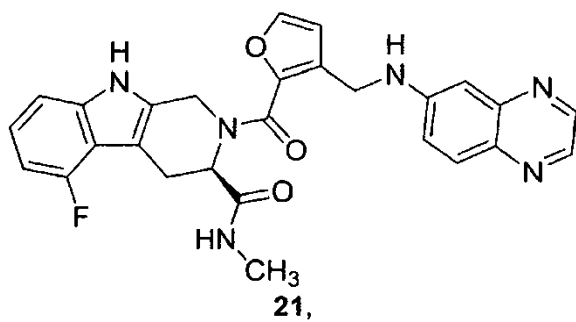
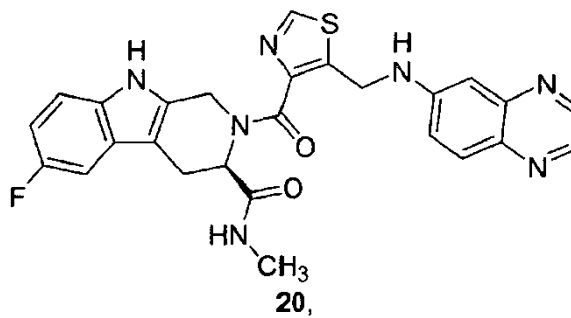
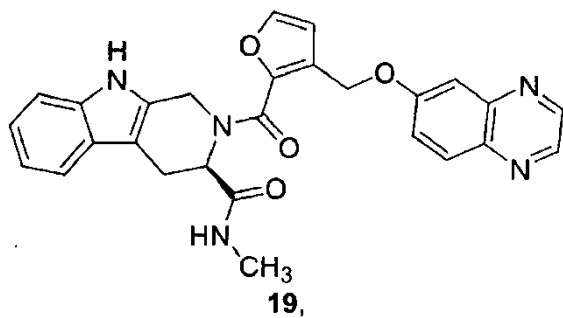
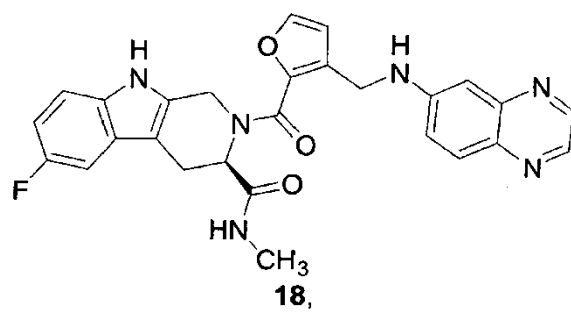
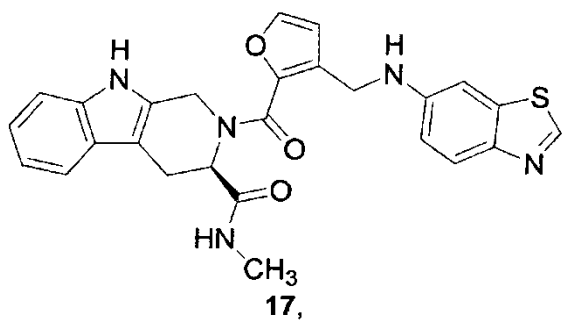
14,

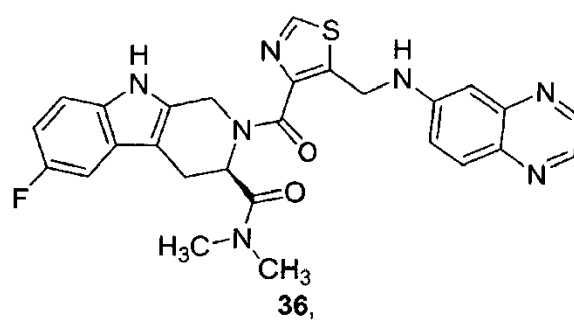
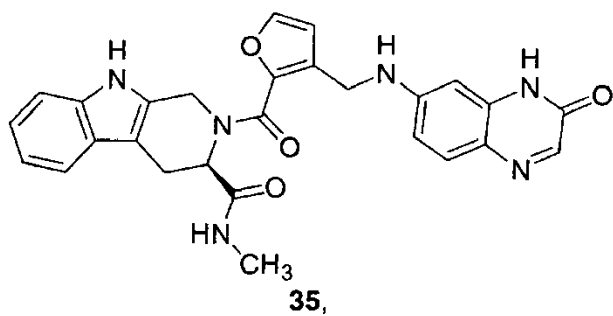
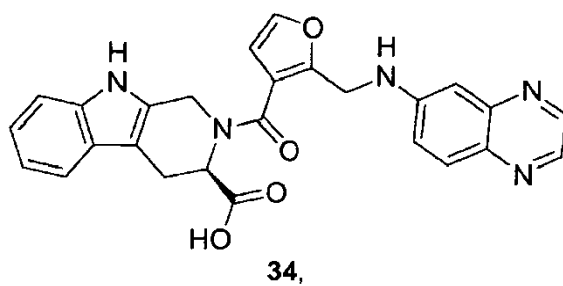
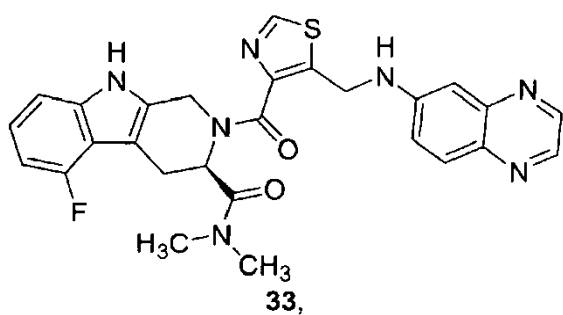
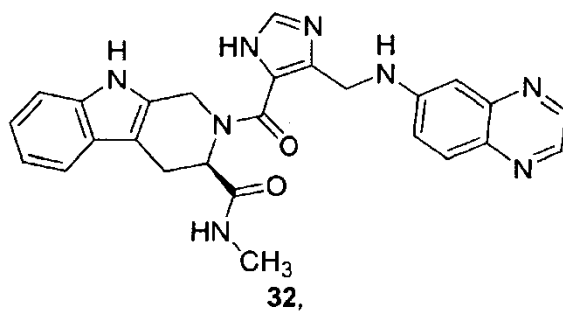
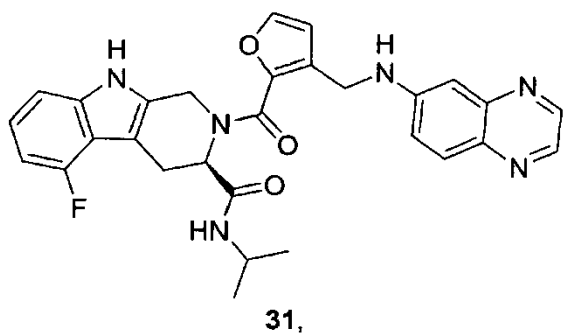
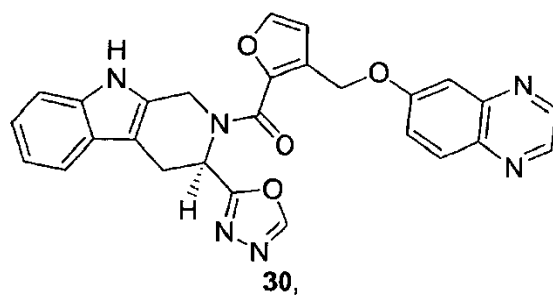
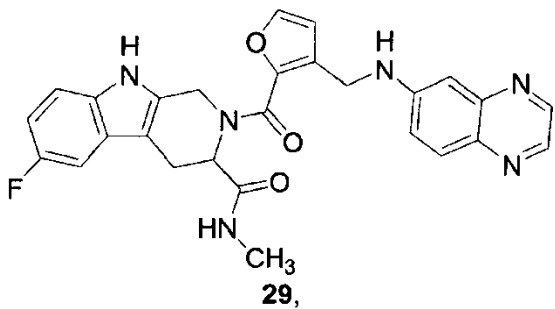
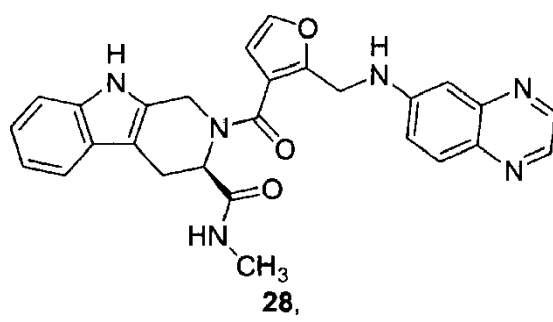
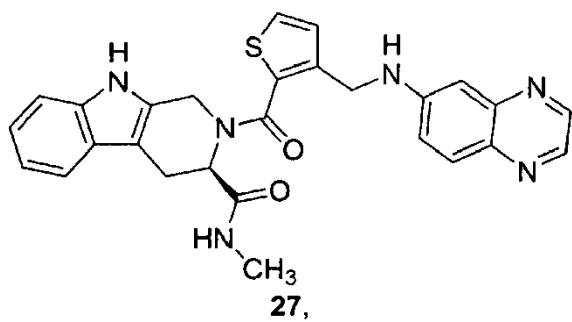


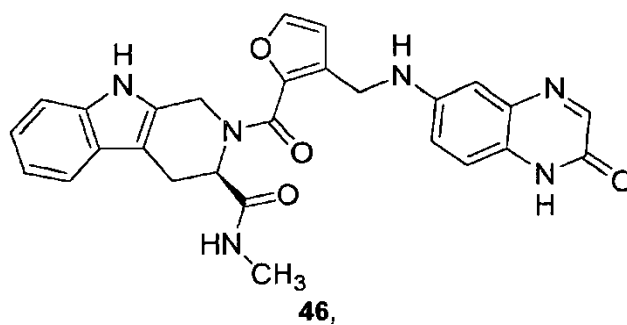
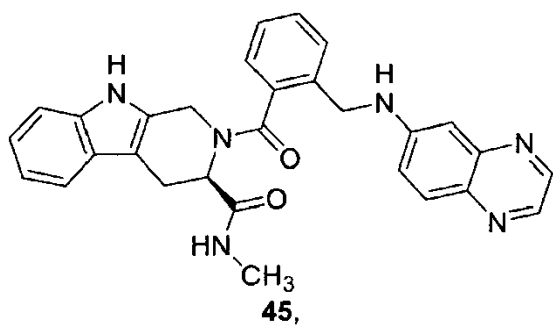
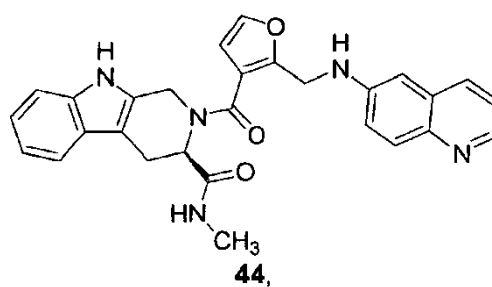
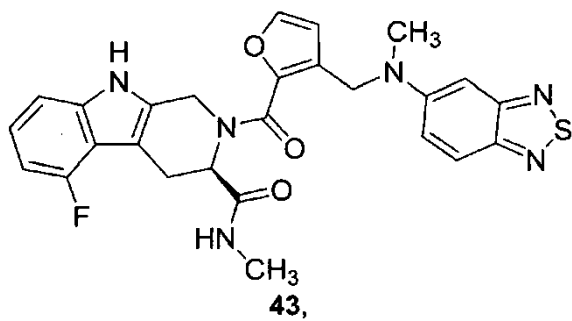
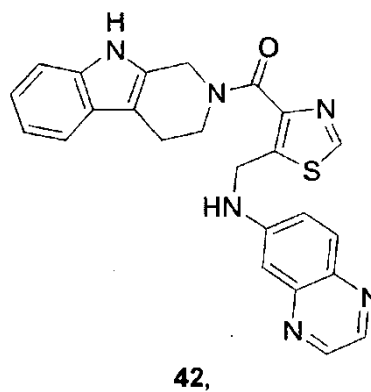
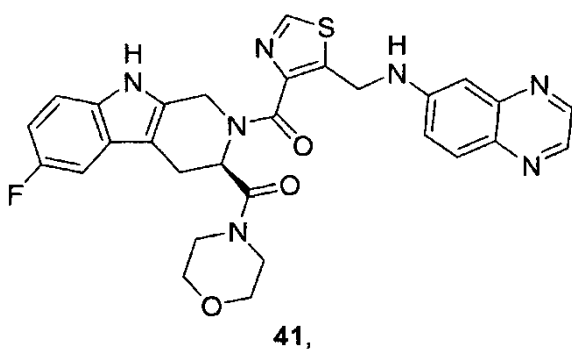
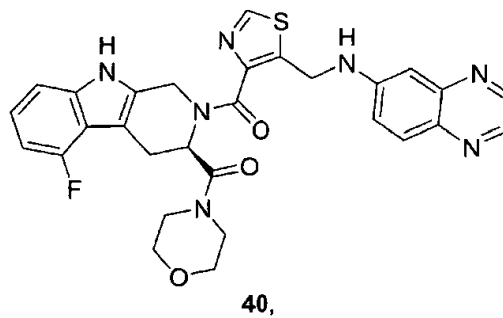
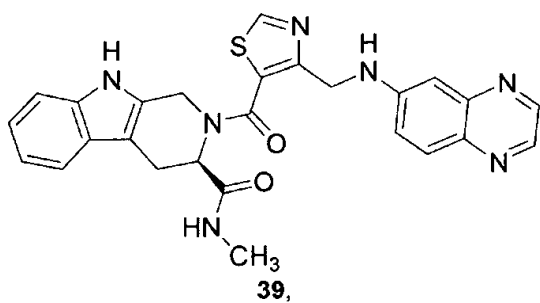
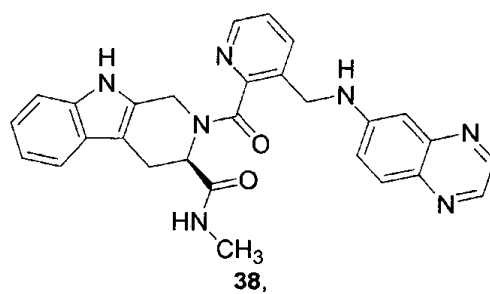
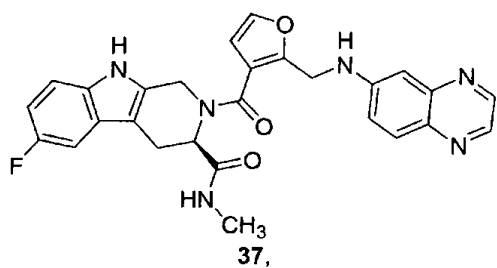
15,

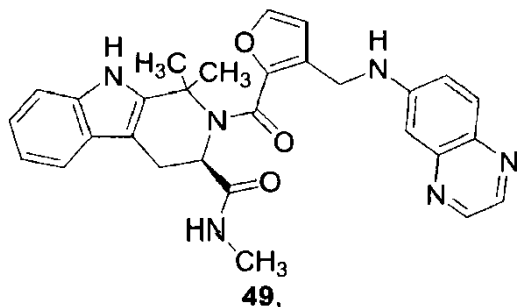
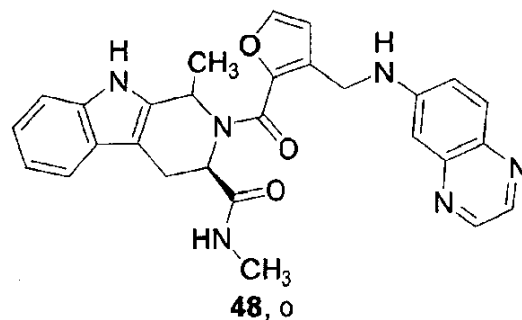
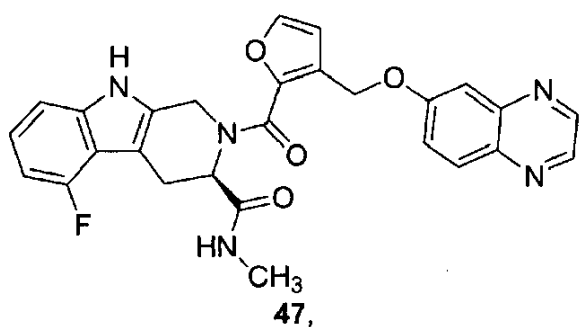


16,









o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable.

5 11.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 12.- Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para su uso en un método para tratar o para tratar de modo profiláctico un cáncer, un trastorno inflamatorio o un trastorno autoinmunitario en un sujeto que lo necesite, en el que dicho método comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que lo contenga, a dicho sujeto.

15 13.- Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para su uso en un método para tratar o para tratar de modo profiláctico un cáncer en un sujeto que lo necesite, en el que dicho método comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que lo contenga, a dicho sujeto,

preferiblemente en el que dicho cáncer es una leucemia, un linfoma, un mieloma, o un neoplasma pancreático,

más preferiblemente en el que dicho cáncer es el linfoma no hodgkiniano, el linfoma de células B, la leucemia linfocítica crónica, el linfoma linfocítico de células pequeñas, el insulinoma pancreático, el glucagonoma pancreático, o el gastrinoma pancreático.

20 14.- Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para su uso en un método para tratar o para tratar de modo profiláctico un trastorno inflamatorio o autoinmunitario en un sujeto que lo necesite, en el que dicho método comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o un estereoisómero o una sal farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica que lo contenga, a dicho sujeto, preferiblemente en el que dicho trastorno inflamatorio o autoinmunitario es la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, la esclerosis múltiple, la púrpura trombocitopénica idiopática, la glomerulonefritis, la
25 anemia hemolítica mediada autoinmunitariamente, la vasculitis mediada por el complejo inmunitario o la psoriasis.

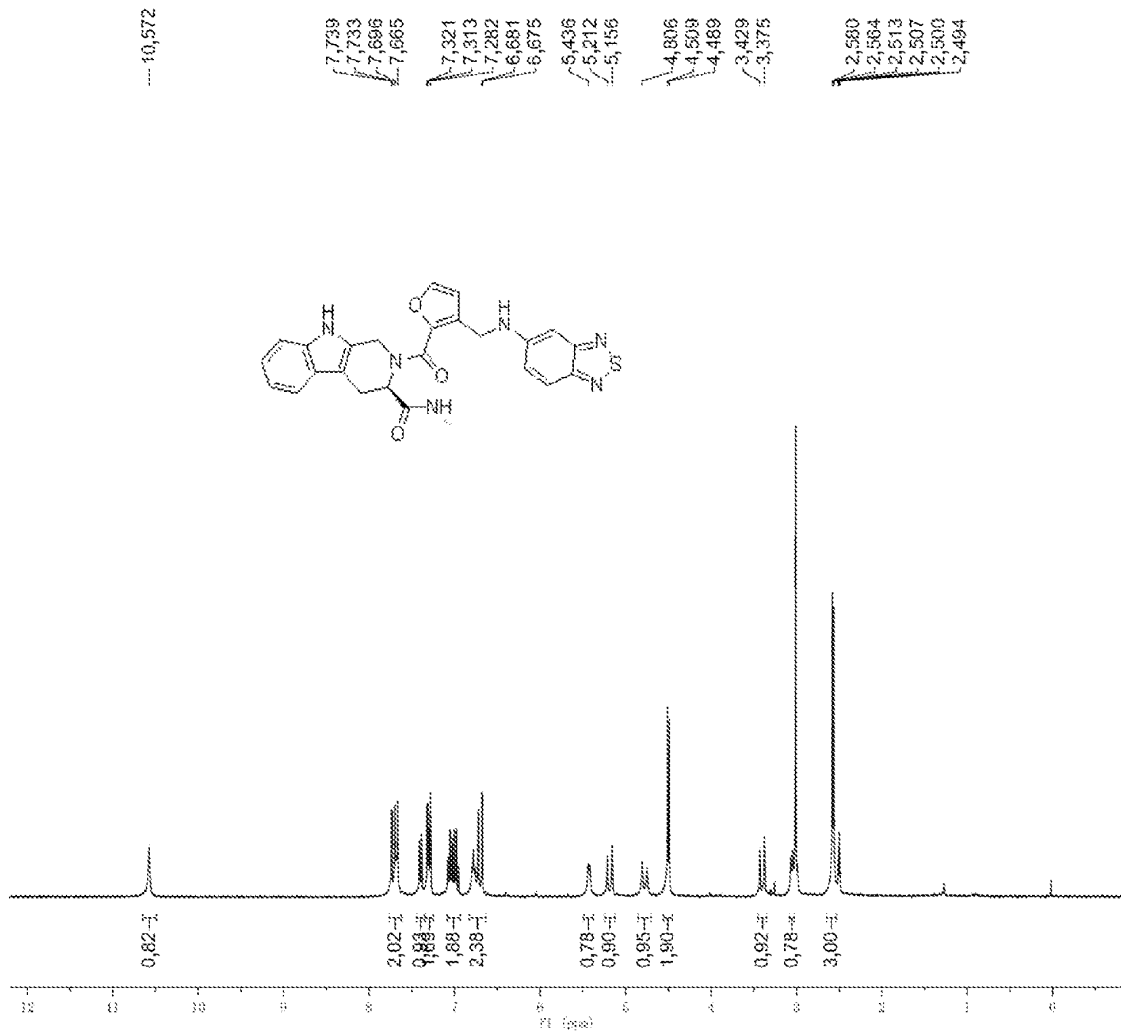


Figura 1A

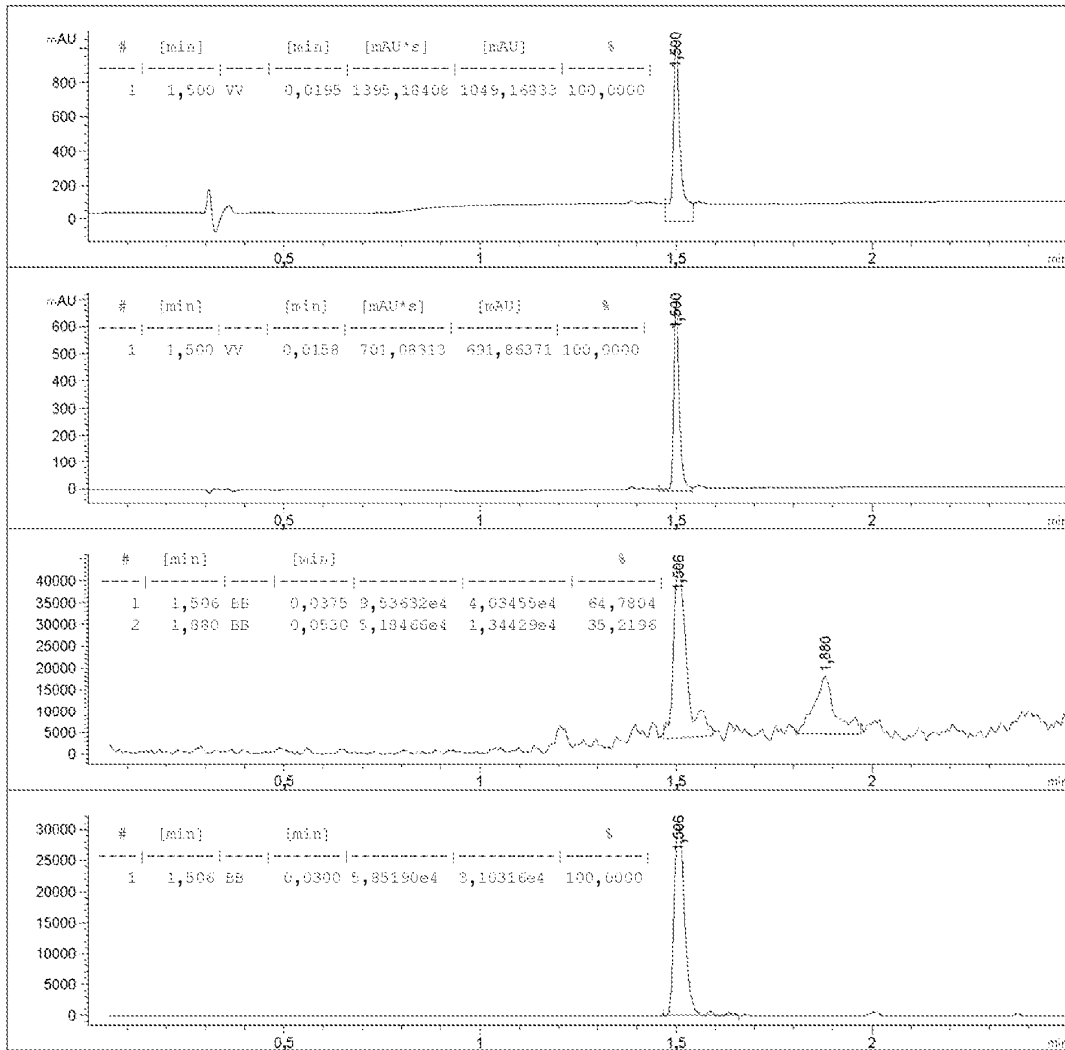


Figura 1B

Espectro de MS

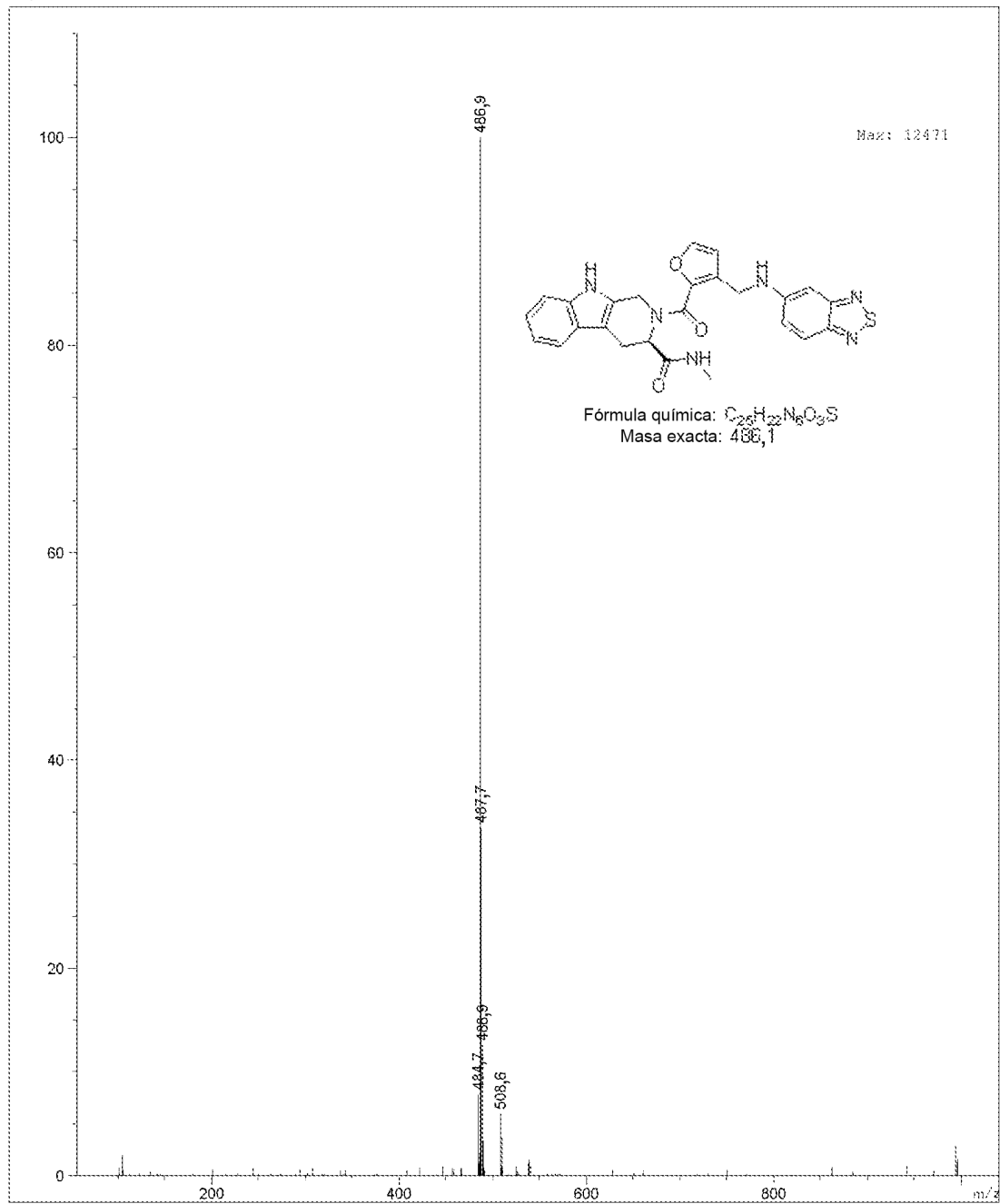
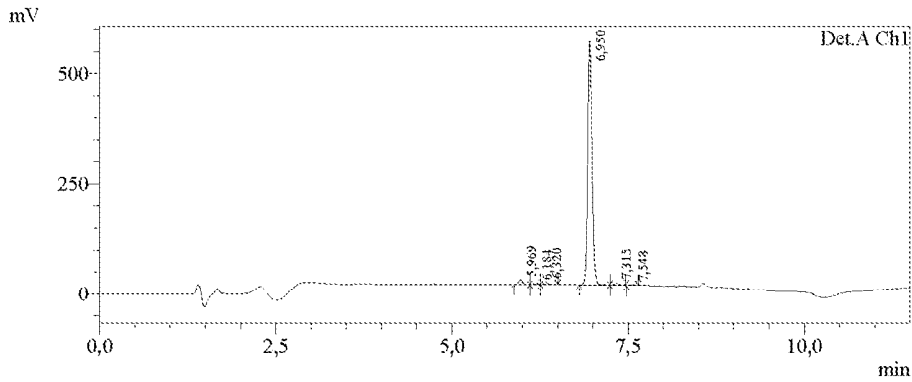


Figura 1C

ES 2 672 367 T3



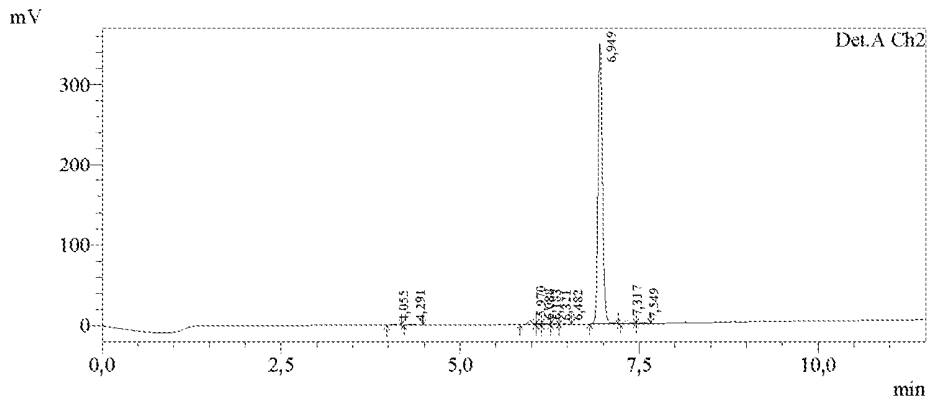
1 Det.A Ch1 / 214nm

Resultados Tabla de picos

Detector A Ch1 214nm

Pico n.º	Tiempo de reten.	Área	Altura	% de área	% de altura
1	5,969	49760	10847	2,001	1,878
2	6,184	10800	2601	0,434	0,450
3	6,320	24980	5815	1,005	1,007
4	6,950	2371505	551860	95,366	95,541
5	7,315	21268	4582	0,855	0,793
6	7,548	8428	1910	0,339	0,331
Total		2486740	577615	100,000	100,000

Figura 2A



1 Det.A Ch2 / 254nm

Resultados Tabla de picos

Detector A Ch2 254nm

Pico n.º	Tiempo de reten.	Área	Altura	% de área	% de altura
1	4,055	4065	836	0,259	0,229
2	4,291	4612	725	0,294	0,199
3	5,970	22883	4896	1,461	1,343
4	6,088	3995	1000	0,255	0,274
5	6,183	6044	1306	0,386	0,358
6	6,321	3270	834	0,209	0,229
7	6,482	2453	368	0,157	0,101
8	6,949	1492909	348735	95,294	95,693
9	7,317	20334	4414	1,298	1,211
10	7,549	6065	1318	0,387	0,362
Total		1566630	364432	100,000	100,000

Figura 2B

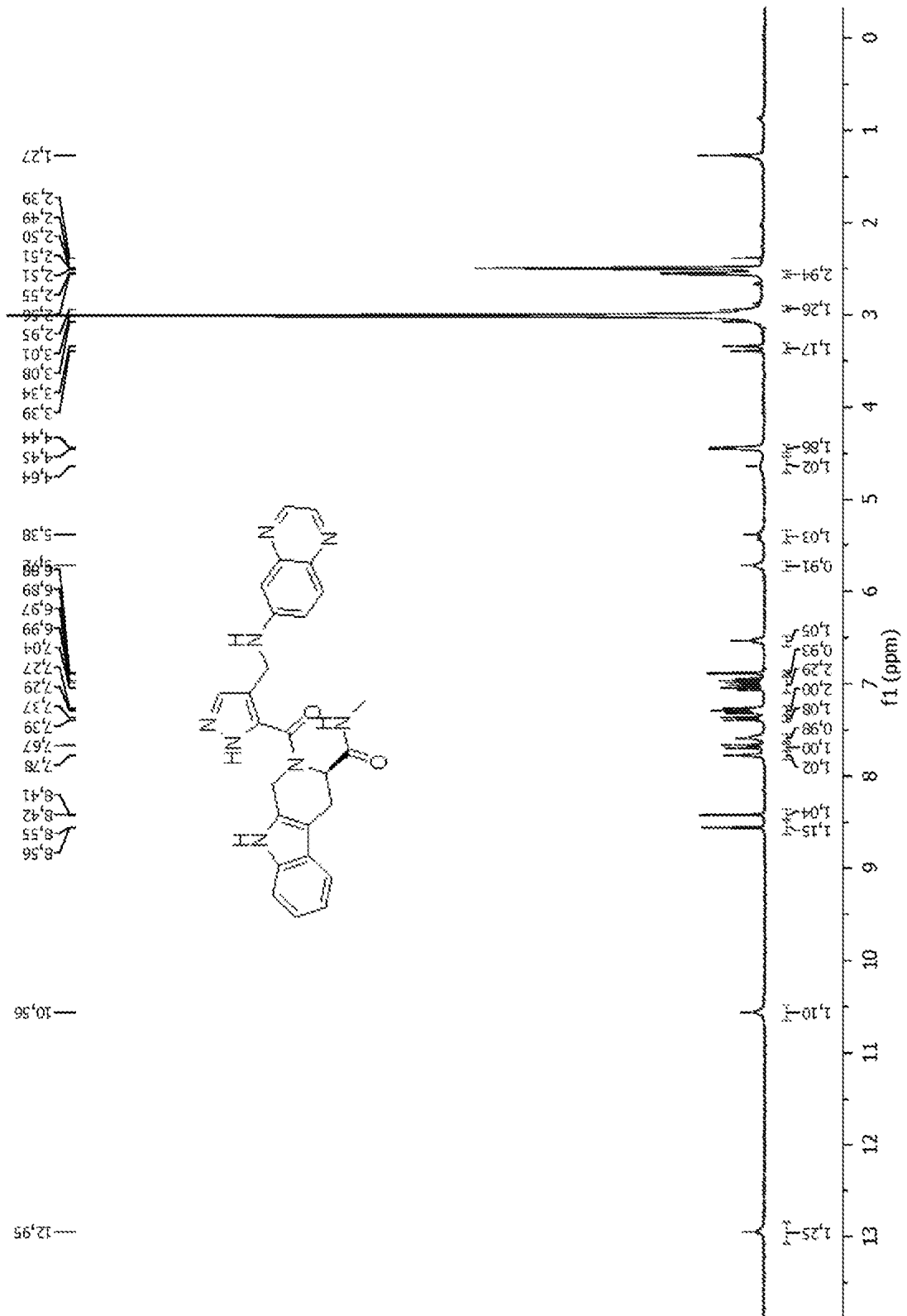


Figura 3A

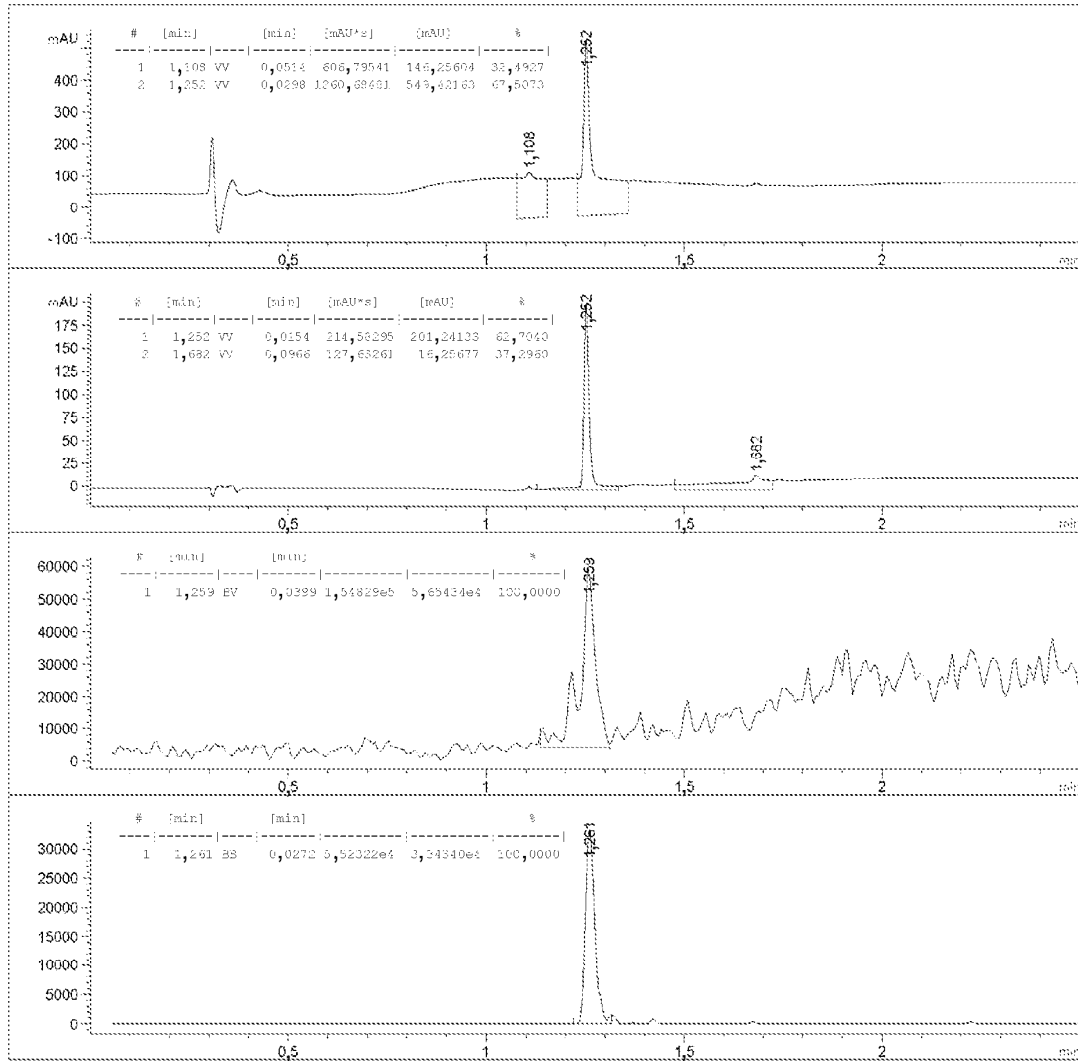


Figura 3B

Espectro de MS

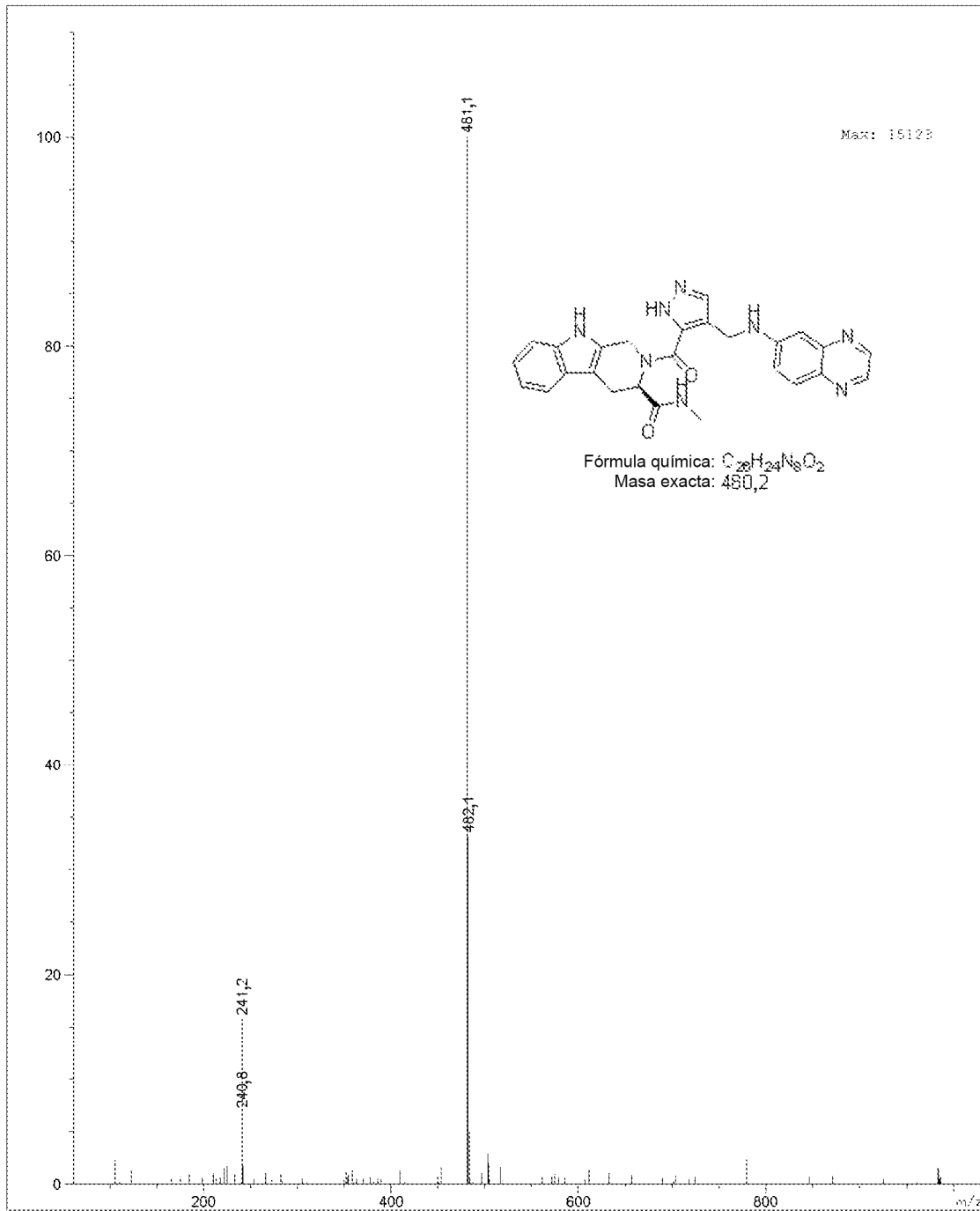
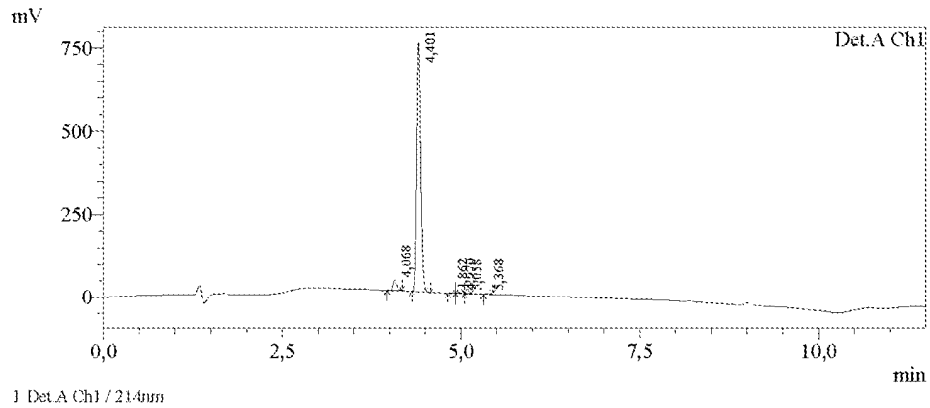


Figura 3C

ES 2 672 367 T3



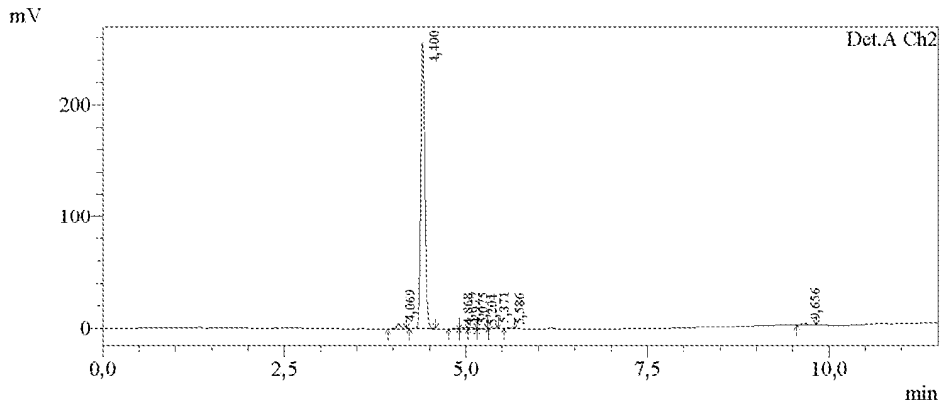
1 Det.A Ch1 / 214nm

Resultados Tabla de picos

Detector A Ch1 214nm

Pico n.º	Tiempo de reten.	Área	Altura	% de área	% de altura
1	4,068	106807	30589	3,468	3,887
2	4,401	2942596	749307	95,550	95,223
3	4,862	4187	931	0,136	0,118
4	4,970	13254	2447	0,430	0,311
5	5,058	3999	1210	0,130	0,154
6	5,368	8793	2409	0,286	0,306
Total		3079636	786893	100,000	100,000

Figura 4A



1 Det.A Ch2 / 254nm

Resultados Tabla de picos

Detector A Ch2 254nm

Pico n.º	Tiempo de reten.	Área	Altura	% de área	% de altura
1	4,069	16617	4219	1,556	1,582
2	4,400	1016569	255050	95,200	95,618
3	4,868	3375	711	0,316	0,266
4	4,977	7485	1290	0,701	0,484
5	5,075	5588	1231	0,523	0,462
6	5,204	1357	280	0,127	0,105
7	5,371	6726	1787	0,630	0,670
8	5,586	3207	755	0,300	0,283
9	9,656	6896	1417	0,646	0,531
Total		1067819	266739	100,000	100,000

Figura 4B