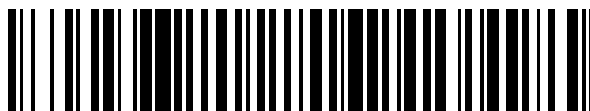


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 800 173**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04	(2006.01)	A61P 37/00	(2006.01)
C07D 413/04	(2006.01)		
C07D 417/04	(2006.01)		
C07D 471/04	(2006.01)		
A61K 31/435	(2006.01)		
A61K 31/437	(2006.01)		
A61K 31/538	(2006.01)		
A61K 31/5415	(2006.01)		
A61K 31/553	(2006.01)		
A61P 29/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.10.2015 PCT/US2015/057046**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.04.2016 WO16065222**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.10.2015 E 15791146 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2020 EP 3209652**

54 Título: **Compuestos de atropisómeros tricíclicos**

30 Prioridad:

24.10.2014 US 201462068244 P

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

28.12.2020

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)
Route 206 and Province Line Road
Princeton, NJ 08543, US**

72 Inventor/es:

**WATTERSON, SCOTT HUNTER;
TEBBEN, ANDREW J. y
AHMAD, SALEEM**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 800 173 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

Compuestos de atropisómeros tricíclicos

5 La presente invención generalmente se refiere a compuestos tricíclicos útiles como inhibidores de cinasas, incluida la modulación de la tirosina cinasa de Bruton (Btk) y otras cinasas de la familia Tec como Itk. En el presente documento se proporcionan compuestos tricíclicos, composiciones que comprenden dichos compuestos y estos compuestos para su uso en terapia. La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención que es útil para el tratamiento de afecciones relacionadas con la modulación de la cinasa.

15 Las proteínas quinasas, la familia más grande de enzimas humanas, abarcan más de 500 proteínas. Btk es un miembro de la familia Tec de tirosina cinasas y es un regulador del desarrollo temprano de linfocitos B, así como de la activación de linfocitos B maduros, la señalización y la supervivencia.

20 La señalización de linfocitos B a través del receptor de linfocitos B (BCR) conduce a una amplia gama de salidas biológicas, que a su vez dependen de la etapa de desarrollo del linfocito B. La magnitud y la duración de las señales BCR deben regularse con precisión. La señalización anómala mediada por BCR puede causar la activación desregulada de los linfocitos B y/o a la formación de autoanticuerpos patógenos que conducen a múltiples enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias. La mutación de Btk en humanos produce agammaglobulinemia ligada a X (XLA). Esta enfermedad está asociada con la maduración alterada de linfocitos B, producción disminuida de inmunoglobulina, respuestas inmunes independientes de linfocitos T comprometidos y la atenuación marcada de la señal sostenida de calcio tras la estimulación con BCR.

25 La evidencia del papel de Btk en trastornos alérgicos y/o enfermedades autoinmunes y/o enfermedades inflamatorias se han establecido en modelos de ratones con deficiencia de Btk. Por ejemplo, en modelos preclínicos murinos convencionales de lupus eritematoso sistémico (LES), se ha demostrado que la deficiencia de Btk produce una mejora notable de la progresión de la enfermedad. Además, los ratones deficientes en Btk también son resistentes al desarrollo de artritis inducida por colágeno y son menos susceptibles a la artritis inducida por estafilococos.

30 Una gran cantidad de evidencia respalda el papel de los linfocitos B y el sistema inmunológico humoral en la patogénesis de enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias. Los agentes terapéuticos a base de proteínas como RITUXAN®, desarrollado para agotar los linfocitos B, representan un enfoque importante para el tratamiento de una serie de enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias. Debido al papel de Btk en la activación de los linfocitos B, los inhibidores de Btk pueden ser útiles como inhibidores de la actividad patogénica mediada por linfocitos B (tal como la producción de autoanticuerpos).

35 Btk también se expresa en mastocitos y monocitos y se ha demostrado que es importante para la función de estas células. Por ejemplo, la deficiencia de Btk en ratones se asocia con una activación alterada de los mastocitos mediada por IgE (disminución marcada de TNF-alfa y otras liberaciones inflamatorias de citocinas), y la deficiencia de Btk en humanos se asocia con una producción de TNF-alfa muy reducida por los monocitos activados.

40 Por consiguiente, la inhibición de la actividad de Btk puede ser útil para el tratamiento de trastornos alérgicos y/o de enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias que incluyen, pero sin limitación: LES, artritis reumatoide, vasculitis múltiple, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), miastenia grave, rinitis alérgica, esclerosis múltiple (EM), rechazo de trasplante, diabetes de tipo I, nefritis membranosa, enfermedad inflamatoria del intestino, anemia hemolítica autoinmune, tiroiditis autoinmune, enfermedades por aglutininas frías y febriles, síndrome de Evans, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombótica (SUH/PTT), sarcoidosis, síndrome de Sjögren, neuropatías periféricas (por ejemplo, síndrome de Guillain-Barre), pénfigo vulgar y asma.

45 Además, se ha documentado que Btk desempeña un papel en el control de la supervivencia de los linfocitos B en ciertos tipos de cáncer de linfocitos B. Por ejemplo, se ha demostrado que Btk es importante para la supervivencia de las células de leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B positivos para BCR-Abl. Por lo tanto, la inhibición de la actividad Btk puede ser útil para el tratamiento del linfoma de linfocitos B y la leucemia.

50 Un compuesto que inhibe una enzima al reaccionar con la enzima para formar un enlace covalente puede ofrecer ventajas sobre un compuesto que no forma dicho enlace covalente. (Véase, por ejemplo, Liu, Q. *et al.*, Chem. Biol., 20:146 (2013); Barf, T. *et al.*, J. Med. Chem., 55:6243 (2012); Kalgutkar, A. *et al.*, Expert Opin. Drug Discov., 7:561 (2012); y Garuti, L. *et al.*, Curr. Med. Chem., 18:2981 (2011); y las referencias citadas en los anteriores). Un compuesto que no forma un enlace covalente puede disociarse de la enzima, liberando la enzima de la inhibición resultante de su unión. Dicha inhibición reversible puede requerir una concentración relativamente alta y continua del compuesto inhibidor para conducir el equilibrio de unión hacia una ocupación enzimática suficiente por parte del inhibidor para lograr una inhibición enzimática útil. Una concentración más alta del compuesto podría requerir la administración de una dosis más alta del compuesto a un mamífero que necesite dicha inhibición, y a una concentración más alta, el inhibidor podría tener efectos no deseados debido a la inhibición de otras enzimas no dirigidas. Tal inhibición fuera de la diana podría incluir toxicidad. Además, se puede requerir una dosificación más

frecuente ya que el compuesto inhibidor, después de la disociación de la enzima diana, puede ser eliminado del cuerpo por el metabolismo y/o eliminación, reduciendo la concentración disponible para lograr la inhibición de la enzima diana.

- 5 Por el contrario, un inhibidor que forma un enlace covalente con su enzima diana inhibe irreversiblemente la enzima. La inhibición irreversible resultaría de una disociación lenta o insignificante del inhibidor, ya que tal disociación requeriría romper un enlace covalente. Si la afinidad de dicho inhibidor covalente por su enzima diana es suficientemente grande en relación con las afinidades por otras enzimas fuera de la diana, una concentración significativamente menor del inhibidor puede dar como resultado una inhibición útil en relación con una
10 concentración requerida para la inhibición reversible. La concentración más baja podría reducir la probabilidad de inhibición no deseada fuera de la diana y la posible toxicidad. Asimismo, dado que el inhibidor covalente puede unirse esencialmente de manera irreversible a la enzima diana, la concentración libre (no unida) del inhibidor puede llegar a ser extremadamente baja ya que el inhibidor no unido se elimina del cuerpo por metabolismo y/o eliminación, incluso mientras se mantiene la inhibición enzimática útil. Esto puede reducir la probabilidad de efectos no deseados.
15 Además, ya que la enzima puede ser inhibida de manera irreversible, puede ser necesaria una dosificación menos frecuente para lograr una inhibición útil.

Ciertos grupos funcionales reactivos pueden unirse a un compuesto con buena afinidad por la enzima diana, lo que permitirá la formación de un enlace covalente con un grupo funcional en la enzima diana. Por ejemplo, un grupo
20 electrófilo como un grupo vinílico o acetilénico unido a un grupo que retira electrones como una cetona, amida, sulfona, sulfonamida, o un anillo heterocíclico que retira electrones, como un anillo de piridilo, puede reaccionar con un grupo nucleófilo presente en la enzima diana, tal como el grupo tiol o tiolato de un resto de cisteína, para formar un enlace covalente. Tal reacción puede ser esencialmente irreversible en condiciones fisiológicas normales. Para que se logre tal reacción, el compuesto inhibidor debe unirse a la enzima diana y presentar el grupo electrofílico unido en una orientación espacial correcta para permitir una interacción favorable con el nucleófilo atacante. Si la
25 orientación no es correcta, el enlace covalente puede no formarse fácilmente, y la inhibición irreversible deseada puede no lograrse. En este caso, el compuesto se comportaría como un inhibidor reversible y los beneficios de la inhibición irreversible pueden no realizarse. Asimismo, si la orientación del electrófilo sobre el inhibidor unido no es adecuada para la reacción con el grupo nucleófilo de la enzima diana, el inhibidor será capaz de disociarse de la
30 enzima diana, dando como resultado una mayor concentración del inhibidor y una mayor probabilidad de que el grupo electrofílico reactivo pueda reaccionar con otros nucleófilos no diana y causar efectos no deseados, como toxicidad.

Las patentes de los Estados Unidos Nos. 8.084.620 y 8.685.969 desvelan compuestos de carboxamida tricíclicos
35 útiles como inhibidores de cinasas, incluyendo la modulación de Btk y otras cinasas de la familia Tec.

El documento WO 2011/159857 y el documento WO 2010/080481 divulgan determinados compuestos de carboxamida como inhibidores de Btk.

40 En vista de las numerosas afecciones que se contemplan para beneficiarse del tratamiento que implica la modulación de las proteínas cinasas, es evidente de inmediato que los nuevos compuestos capaces de modular las proteínas cinasas como Btk y los métodos de uso de estos compuestos deberían proporcionar beneficios terapéuticos sustanciales a una amplia variedad de pacientes.

45 Todavía existe la necesidad de compuestos útiles como inhibidores de Btk. Además, todavía permanece la necesidad de compuestos útiles como inhibidores de Btk que puedan administrarse a dosis más bajas o que sean eficaces a concentraciones más bajas. Además, todavía permanece la necesidad de compuestos que tengan una combinación de potencia mejorada como inhibidores de Btk y potencia mejorada en el ensayo Ramos FLIPR.

50 Los solicitantes han descubierto compuestos potentes que tienen actividad como inhibidores de Btk. Estos compuestos se proporcionan para ser útiles como productos farmacéuticos con estabilidad, biodisponibilidad, índice terapéutico y valores de toxicidad deseables, que son importantes para su capacidad de tratamiento.

Sumario de la invención

55 La presente invención proporciona compuestos tricíclicos de fórmula (I) tal como se definen en la reivindicación 1, que son útiles como inhibidores de Btk y son útiles para el tratamiento de enfermedades proliferativas, enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunes y enfermedades inflamatorias.

60 La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método para inhibir la actividad de Btk que comprende administrar a un mamífero que lo necesita al menos un compuesto de fórmula (I).

65 La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método para tratar

trastornos alérgicos y/o enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias, que comprende administrar a un mamífero que lo necesita al menos un compuesto de fórmula (I).

5 La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método para tratar enfermedades proliferativas, tales como cáncer, que comprende administrar a un mamífero que lo necesita al menos un compuesto de fórmula (I).

10 La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en un método para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la actividad de Btk, comprendiendo el método administrar a un mamífero que no necesita, al menos un compuesto de fórmula (I).

También se divulgan en el presente documento procesos e intermedios para fabricar los compuestos de fórmula (I).

15 La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en terapia.

También se divulga en el presente documento el uso de los compuestos de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de afecciones relacionadas con Btk, tales como enfermedades proliferativas, enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunes y enfermedades inflamatorias.

20 También se divulga en el presente documento el uso de los compuestos de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

25 Los compuestos de Fórmula (I) y las composiciones que comprenden los compuestos de fórmula (I) se pueden usar para tratar, prevenir o curar diversas afecciones relacionadas con Btk. Las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos son útiles para tratar, prevenir o retardar el avance de enfermedades o trastornos en diversas áreas terapéuticas, tales como enfermedades proliferativas, enfermedades alérgicas, enfermedades autoinmunes y enfermedades inflamatorias.

30 Estas y otras características de la invención se explicarán de forma expandida conforme continúa la divulgación.

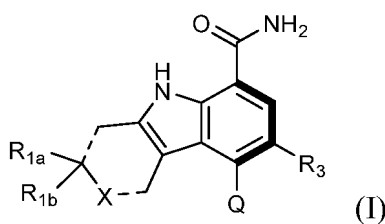
Breve descripción de los dibujos

La invención se ilustra por referencia a los dibujos adjuntos que se describen a continuación.

35 La FIG. 1 muestra a estereoquímica absoluta del ejemplo 5 (izquierda), el ejemplo 12 (centro) y el ejemplo 8 (derecha).

Descripción detallada

40 El primer aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I)

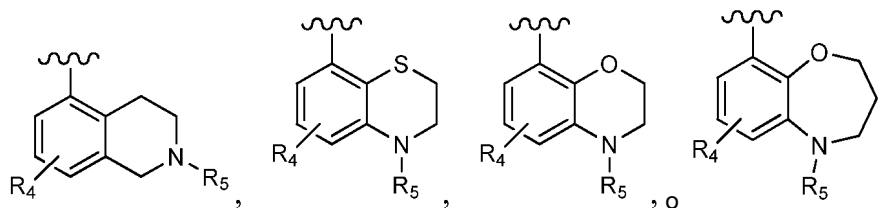


45 o una de sus sales, en donde:

las dos líneas de puntos representan los dos enlaces sencillos o los dos enlaces dobles; y R_{1b} está presente solo si dichas dos líneas de puntos son dos enlaces sencillos;
X es:

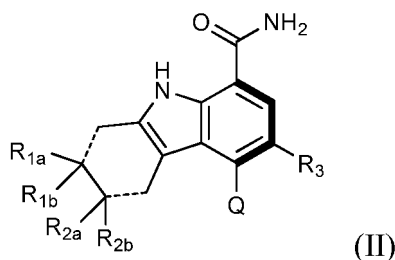
50 (i) CR_{2a}R_{2b} o NR_{2b} cuando las dos líneas de puntos representan dos enlaces sencillos o
(ii) CR_{2a} o N cuando las dos líneas de puntos representan dos dobles enlaces;

Q es:



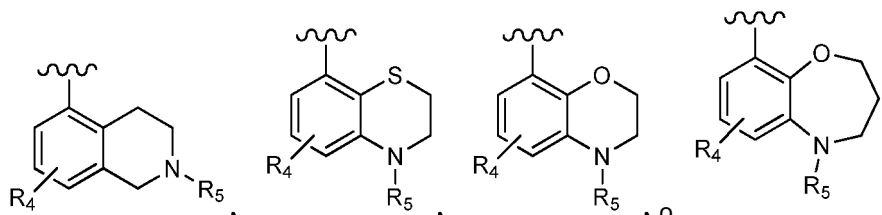
R_{1a} es H, -CN, -CF₃, -CH₃, -CR_{6a}R_{6b}OH, -CH₂CH₂OH, -CH(OH)CH₂OH, -CH₂CH₂F, -NHR₇ o -C(O)NR_{8a}R_{8b};
 R_{1b}, cuando está presente, es H o -CH₃, con la condición de que si R_{1a} es H entonces R_{1b} también es H;
 R_{2a} es H, F o Cl, con la condición de que si R_{1a} es distinto de H entonces R_{2a} es H;
 R_{2b}, cuando está presente, es el mismo que R_{2a};
 R₃ es F o Cl;
 R₄ es H, F, Cl, -OCH₃ u -OCF₃;
 R₅ es -CN o -C(O)CH=CH₂;
 R_{6a} y R_{6b} son independientemente H o -CH₃;
 R₇ es alquilo C₁₋₄ y
 R_{8a} y R_{8b} son independientemente H o -CH₃.

El segundo aspecto de la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (II)



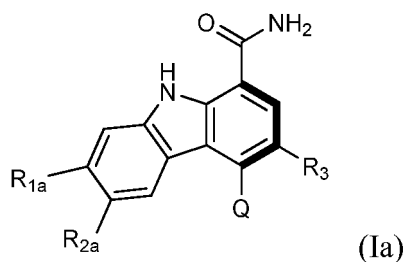
o una de sus sales, en donde:

las dos líneas de puntos representan los dos enlaces sencillos o los dos enlaces dobles; y R_{1b} y R_{2b} están presentes solamente si dichas dos líneas de puntos son dos enlaces sencillos;
 Q es:



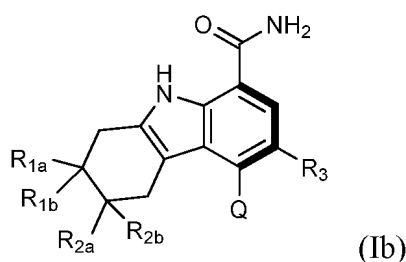
R_{1a} es H, -CN, -CF₃, -CH₃, -CR_{6a}R_{6b}OH, -CH(OH)CH₂OH, -NHR₇ o -C(O)NR_{8a}R_{8b};
 R_{1b}, cuando está presente, es H o -CH₃, con la condición de que si R_{1a} es H entonces R_{1b} también es H;
 R_{2a} es H o F, con la condición de que si R_{1a} es distinto de H entonces R_{2a} es H;
 R_{2b}, cuando está presente, es el mismo que R_{2a};
 R₃ es F o Cl;
 R₄ es H, F, Cl, -OCH₃ u -OCF₃;
 R₅ es -C(O)CH=CH₂;
 R_{6a} y R_{6b} son independientemente H o -CH₃;
 R₇ es alquilo C₁₋₄ y
 R_{8a} y R_{8b} son independientemente H o -CH₃.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde las dos líneas de puntos representan dos dobles enlaces y X es CR_{2a}. Los compuestos de esta realización tienen la estructura de la fórmula (Ia):



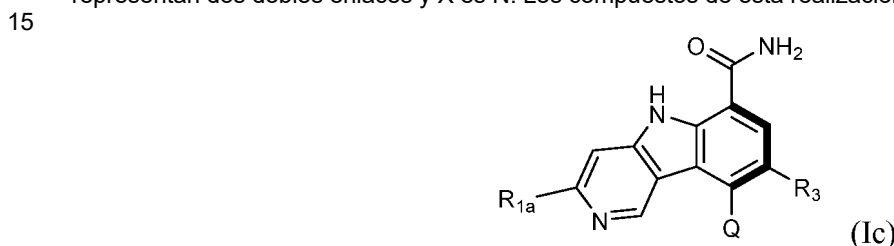
en donde Q, R_{1a}, R_{2a} y R₃ se definen en el primer aspecto o el segundo aspecto.

- 5 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde las dos líneas de puntos representan dos enlaces sencillos y X es CR_{2a}R_{2b}. Los compuestos de esta realización tienen la estructura de la fórmula (Ib):



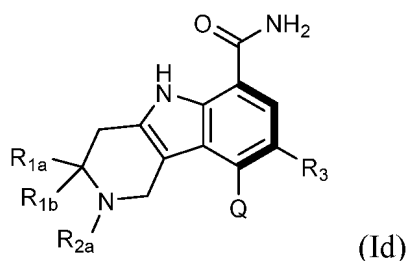
10 en donde Q, R_{1a}, R_{1b}, R_{2a}, R_{2b} y R₃ se definen en el primer aspecto o el segundo aspecto.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde las dos líneas de puntos representan dos dobles enlaces y X es N. Los compuestos de esta realización tienen la estructura de fórmula (Ic):



en donde Q, R_{1a} y R₃ se definen en el primer aspecto.

- 20 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo, en donde las dos líneas de puntos representan dos enlaces sencillos y X es NR_{2a}. Los compuestos de esta realización tienen la estructura de fórmula (Id):



25 en donde Q, R_{1a}, R_{1b}, R_{2a} y R₃ se definen en el primer aspecto.

- 30 Los compuestos de tetrahydrocarbazol representados por la fórmula (Ib) y los compuestos representados por la fórmula (Id), en donde R_{1a} es distinto de H, también tienen un centro quiral en el átomo de carbono al cual R_{1a} está unido y por lo tanto pueden existir como isómeros S- y R- en este centro quiral. Estos isómeros son separables y estables. Una realización proporciona dichos compuestos de fórmula (Ib) con el carbono del centro quiral al cual R_{1a} está unido como el isómero S-. Una realización proporciona dichos compuestos de fórmula (Ib) con el carbono del centro quiral al que R_{1a} está unido como el isómero R-. Otra realización proporciona dichos compuestos de fórmula

(Id) con el centro quiral de carbono al cual está unido R_{1a} como el isómero S. Una realización más proporciona dichos compuestos de fórmula (Id) con el centro quiral de carbono al cual está unido R_{1a} como el isómero R.

5 Los atropisómeros son estereoisómeros resultantes de rotación restringida alrededor de un solo eje de unión en donde la barrera rotacional es lo suficientemente alta como para permitir el aislamiento de los isómeros rotacionales individuales. (LaPlante *et al.*, J. Med. Chem., 54:7005 (2011)). Los compuestos de fórmula (I) tienen ejes estereogénicos en el enlace entre el tetrahydrocarbazol/carbazol tricíclico y el grupo Q. Debido a la naturaleza no simétrica de las sustituciones en los anillos conectados por este enlace y, debido a la rotación limitada alrededor de este enlace, causada por impedimento estérico, dichos compuestos de fórmula (I) pueden formar isómeros rotacionales. Si la barrera de energía rotacional es suficientemente alta, la rotación restringida alrededor de este enlace ocurre a una velocidad que es lo suficientemente lenta para permitir el aislamiento de los atropisómeros separados como compuestos diferentes. Por lo tanto, estos compuestos de fórmula (I) pueden formar dos isómeros rotacionales que, en determinadas circunstancias, tales como cromatografía sobre una fase quiral estacionaria, pueden separarse en atropisómeros individuales. Dichos compuestos de fórmula (I) se pueden proporcionar como una mezcla de dos atropisómeros o como atropisómeros individuales. Se encontró que dichos compuestos de fórmula (I) eran separables y estables en solución a temperaturas ambiente y fisiológica. Las configuraciones espaciales absolutas de los atropisómeros pueden determinarse por cristalografía de rayos x de cristal único. Estos compuestos de fórmula (I) se pueden proporcionar como atropisómeros individuales o como mezclas que comprenden los dos atropisómeros de fórmula (I) en cualquier proporción.

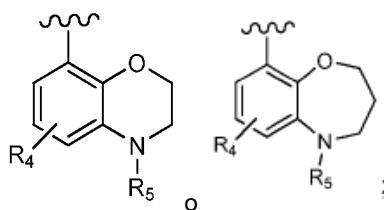
20 Una realización proporciona compuestos de fórmula (I) o una sal de los mismos, en donde solamente se proporciona un atropisómero o donde solamente se proporciona un atropisómero mezclado con una pequeña cantidad del otro atropisómero. Donde no se asigna la configuración absoluta, el atropisómero proporcionado se puede definir por el orden de elución en relación con el otro atropisómero durante la cromatografía en una fase quiral estacionaria en condiciones específicas.

30 Los compuestos de fórmula (I) son atropisómeros, en donde cada compuesto atropisómero de fórmula (I) se puede proporcionar sustancialmente libre de su atropisómero complementario. Tal como se usa en el presente documento, "sustancialmente libre" se refiere a un compuesto de fórmula (I) proporcionado con al menos un 95 % de pureza atropisomérica, preferentemente al menos un 99 % de pureza atropisomérica y, más preferentemente, al menos un 99,5 % de pureza atropisomérica.

35 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I), fórmula (Ia) o fórmula (Ib) o una sal del mismo, en donde R_{1a} es H, $-\text{CF}_3$ o $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$; R_{1b} es H; R_{2a} es H o F, con la condición de que si R_{1a} es distinto de H entonces R_{2a} es H; R_{2b} , cuando está presente, es el mismo que R_{2a} ; R_3 es F y R_4 es H; R_5 es $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ y Q se define en el primer aspecto.

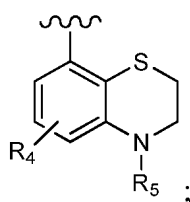
40 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I), fórmula (Ia), fórmula (Ib) o una de sus sales, en donde R_{1a} es H, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CR}_{6a}\text{R}_{6b}\text{OH}$ o $-\text{NHR}_7$; R_{2a} es H; R_3 es F o Cl; R_4 es H, F, Cl o $-\text{OCH}_3$; R_5 es $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$; R_{6a} es H o $-\text{CH}_3$; R_{6b} es H o $-\text{CH}_3$; R_7 es alquilo C_{2-3} y Q se define en el primer aspecto.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I), fórmula (Ia) o fórmula (Ib) o una sal del mismo, en donde Q es:



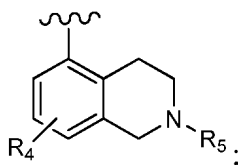
50 y R_{1a} , R_{1b} , R_{2a} , R_{2b} , R_3 , R_4 y R_5 se definen en el segundo aspecto. En esta realización están incluidos los compuestos en los que R_{1a} es H o $-\text{CF}_3$ y R_3 es F. También están incluidos en esta realización compuestos de fórmula (Ia) en los que R_{1a} es H o $-\text{CF}_3$; R_{2a} es H; R_3 es F y R_4 es H.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I), fórmula (Ia) o fórmula (I b) o una de sus sales, en donde Q es



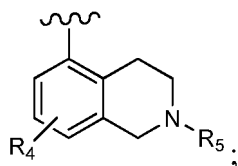
5 y R_{1a} , R_{1b} , R_{2a} , R_{2b} , R_3 , R_4 y R_5 se definen en el segundo aspecto. En esta realización están incluidos los compuestos en los que R_{1a} es H o $-\text{CF}_3$ y R_3 es F. También están incluidos en esta realización compuestos de fórmula (Ia) en los que R_{1a} es H o $-\text{CF}_3$; R_{2a} es H; R_3 es F y R_4 es H.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (Ib) o una de sus sales, en donde Q es



10 R_{1a} es H, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CR}_{6a}\text{R}_{6b}\text{OH}$ o $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_{8a}\text{R}_{8b}$; R_{1b} es H; R_{2a} es H o F, con la condición de que si R_{1a} es distinto de H entonces R_{2a} es H; R_{2b} es H o F, con la condición de que si R_{2b} está presente, R_{2a} y R_{2b} son iguales; R_3 es F o Cl; R_4 es H, F, Cl o $-\text{OCH}_3$; y cada uno de R_{8a} y R_{8b} es $-\text{CH}_3$.

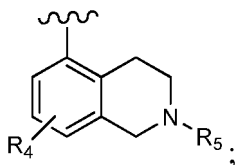
15 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I), fórmula (Ia) o fórmula (I b) o una de sus sales, en donde Q es



20 R_{1a} es H, $-\text{CF}_3$ o $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$; y R_{1b} , R_{2a} , R_{2b} , R_3 , R_4 y R_5 se definen en el segundo aspecto. También se incluyen en esta realización los compuestos en los que R_3 es F y R_4 es H.

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I), fórmula (Ic) o fórmula (Id) o una de sus sales, en donde Q es

25



30 R_{1a} es H, $-\text{CF}_3$ o $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$; y R_{1b} , R_{2b} , R_3 , R_4 y R_5 se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos los compuestos en los que R_3 es F o Cl y R_4 es H. También están incluidos los compuestos en los que R_{2b} es H.

35 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I), fórmula (Ia), fórmula (Ib), fórmula (Ic) o fórmula (Id) o una de sus sales, en donde R_3 es F; y R_{1a} , R_{1b} , R_{2a} , R_{2b} , R_4 , R_5 y Q se definen en el primer aspecto. Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I), fórmula (Ia), fórmula (Ib), fórmula (Ic) o fórmula (Id) o una de sus sales en donde R_3 es Cl y R_{1a} , R_{1b} , R_{2a} , R_{2b} , R_4 , R_5 y Q se definen en el primer aspecto.

40 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I), fórmula (Ia), fórmula (Ib), fórmula (Ic) o fórmula (Id) o una de sus sales, en donde R_5 es $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ y R_{1a} , R_{1b} , R_{2a} , R_{2b} , R_3 , R_4 y Q se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos los compuestos en los que X es $\text{CR}_{2a}\text{R}_{2b}$ o CR_{2a} .

Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I), fórmula (Ia), fórmula (Ib), fórmula (Ic) o fórmula (Id) o una de sus sales, en donde R_5 es $-\text{CN}$ y R_{1a} , R_{1b} , R_{2a} , R_{2b} , R_3 , R_4 , R_5 y Q se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos los compuestos en los que X es $\text{CR}_{2a}\text{R}_{2b}$ o CR_{2a} .

45 Una realización proporciona un compuesto de fórmula (I), fórmula (Ia), fórmula (Ib), fórmula (Ic) o fórmula (Id) o una de sus sales, en donde R_{1a} es $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CR}_{6a}\text{R}_{6b}\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{NHR}_7$ o -

C(O)NR_{8a}R_{8b} y R_{1b}, R_{2a}, R_{2b}, R₃, R₄, R₅, R_{6a}, R_{6b}, R₇, R_{8a}, R_{8b} y Q se definen en el primer aspecto. En esta realización están incluidos los compuestos en los que R_{1a} es -CN, -CF₃ o -CH₃. También están incluidos en esta realización los compuestos en los que R_{1a} es -C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH(OH)CH₂OH, -CH₂CH₂F o -C(O)N(CH₃)₂.

5

Una realización proporciona compuestos de fórmula (I) o una sal de los mismos, en donde dicho compuesto es:

- 5-(2-acrioloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-3,3,6-trifluoro-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamida;
 4-(2-acrioloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida; 4-(4-acrioloil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-acrioloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 5-(2-acrioloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-6-fluoro-2-(S)-(2-hidroxiopropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamida;
 5-(2-acrioloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-6-fluoro-2-(R)-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamida;
 5-(2-acrioloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-6-fluoro-2-(S)-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamida;
 4-(5-acrioloil-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b][1,4]oxazepin-9-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(4-acrioloil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-8-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-acrioloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-3-cloro-9H-carbazol-1-carboxamida; 4-(2-acrioloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-3-fluoro-7-(2-hidroxietyl)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-acrioloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-3-fluoro-7-(2-hidroxietyl)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-acrioloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-3-fluoro-7-(2-hidroxietyl)-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-acrioloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-6-cloro-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-acrioloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida; 9-(2-acrioloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-6-carboxamida;
 5-(2-acrioloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamida o
 9-(2-acrioloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-8-cloro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pirido[4,3-b]indol-6-carboxamida.

30

La presente invención se puede realizar en otras formas específicas y el alcance de la invención se define por las reivindicaciones. Esta invención abarca todas las combinaciones de los aspectos y/o realizaciones de la invención indicados en el presente documento. Se entiende que cualquiera y todas las realizaciones de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales. También se entenderá que cada elemento individual de las realizaciones pretende combinarse con cualquier y todos los demás elementos de cualquier realización para describir una realización adicional.

35

Definiciones

Los expertos habituales en la técnica pueden entender más fácilmente la características y ventajas de la invención leyendo la descripción detallada siguiente. Debe apreciarse que determinadas características de la invención que, por razones de claridad, se han descrito anteriormente y a continuación en el contexto de realizaciones separadas, pueden combinarse para formar una única realización. Por el contrario, diversas características de la invención que, por razones de brevedad, se describen en el contexto de una única realización, también se pueden combinar para formar subcombinaciones de las mismas. Las realizaciones identificadas en el presente documento como a modo de ejemplo o preferidas pretenden ser ilustrativas y no limitativas.

45

A menos que se indique específicamente otra cosa en el presente documento, las referencias hechas en el singular también pueden incluir el plural. Por ejemplo, "un" y "una" pueden referirse a uno o a uno o más.

50

Tal como se usa en el presente documento, la fase "compuestos" se refiere a al menos un compuesto. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) incluye un compuesto de fórmula (I) y dos o más compuestos de fórmula (I).

55

A menos que se indique otra cosa, se supone que cualquier heteroátomo con valencias no satisfechas tiene átomos de hidrógeno suficientes para satisfacer las valencias.

A continuación se enumeran definiciones de diversos términos usados para describir la presente invención. Estas definiciones se aplican a los términos tal como se usan a lo largo de la memoria descriptiva (a menos que estén limitados de otro modo en casos específicos) ya sea individualmente o como parte de un grupo más grande.

60

A lo largo de la memoria descriptiva, un experto en la técnica puede elegir los grupos y sustituyentes de los mismos para proporcionar restos y compuestos estables.

De acuerdo con una convención usada en la técnica, \sum en el presente documento se usa en las fórmulas

estructurales para representar el enlace que es el punto de unión del resto o sustituyente al núcleo o la estructura principal.

El término "alquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a grupos hidrocarburo alifáticos, saturados, de cadena ramificada o lineal, que contienen, por ejemplo, de 1 a 12 átomos de carbono, de 1 a 6 átomos de carbono y de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e i-propilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, i-butilo, sec-butilo y t-butilo) y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo), n-hexilo, 2-metilpentilo, 2-etilbutilo, 3-metilpentilo y 4-metilpentilo. Cuando aparecen números en subíndice después del símbolo "C", el subíndice define con más especificidad el número de átomos de carbono que puede contener un grupo particular. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₄" representa grupos alquilo de cadena lineal o ramificada con de uno a cuatro átomos de carbono.

El término "hidroxialquilo" incluye grupos alquilo saturados, tanto de cadena ramificada como lineal, sustituidos con uno o más grupos hidroxilo. Por ejemplo, "hidroxialquilo" incluye -CH₂OH, -CH₂CH₂OH e hidroxialquilo C₁₋₄.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación excesivos, acordes con una relación beneficio/riesgo razonable.

Los compuestos de fórmula (I) pueden proporcionarse en forma de sólidos amorfos o sólidos cristalinos. Puede emplearse la liofilización para proporcionar los compuestos de fórmula (I) en forma de sólidos amorfos.

Ciertos compuestos de fórmula (I) pueden existir en forma libre (sin ionización) o pueden formar sales que están también dentro del alcance de esta invención. A menos que se indique otra cosa, se entiende que la referencia a un compuesto de la invención incluye una referencia a la forma libre y a sus sales. El término "sal o sales" indica sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y/u orgánicos. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), tales como, por ejemplo, sales en las que el anión no contribuye de manera significativa a la toxicidad o actividad biológica de la sal. Sin embargo, pueden ser útiles otras sales, por ejemplo, en etapas de aislamiento o purificación que pueden emplearse durante la preparación y, por lo tanto, están incluidas dentro del alcance de la invención. Las sales de los compuestos de fórmula (I) se pueden formar, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I) con una cantidad de ácido tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

Las sales de adición de ácidos a modo de ejemplo incluyen acetatos (tales como los formados con ácido acético o ácido trihaloacético, por ejemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbato, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, alcanforatos, alcanforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos (formados con ácido clorhídrico), bromhidratos (formados con bromuro de hidrógeno), yodhidratos, 2-hidroxietanosulfonatos, lactatos, maleatos (formados con ácido maleico), metanosulfonatos (formados con ácido metanosulfónico), 2-naftalenosulfonatos, nicotinato, nitrato, oxalato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picroato, pivalato, propionato, salicilato, succinato, sulfato (tales como los formados con ácido sulfúrico), sulfonatos (tales como los mencionados en el presente documento), tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos tales como tosيلات, undecanoatos y similares.

Debería entenderse también que los solvatos (por ejemplo, hidratos) de los compuestos de fórmula (I) también están dentro del alcance de la presente invención. El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de fórmula (I) con una o más moléculas de disolvente, ya sea orgánico o inorgánico. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente a la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" abarca solvatos tanto en fase de solución como aislables. Los solvatos a modo de ejemplo incluyen hidratos, etanolatos, metanolatos, isopropanolatos, solvatos de acetonitrilo y solvatos de acetato de etilo. Los métodos de solvatación se conocen en la técnica.

En la técnica se conocen bien diversas formas de profármacos y se describen en:

- a) Wermuth, C. G. *et al.*, The Practice of Medicinal Chemistry, capítulo 31, Academic Press (1996);
- b) Bundgaard, H. ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985);
- c) Bundgaard, H., capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", A Textbook of Drug Design and Development, págs. 113-191, Krogsgaard-Larsen, P. *et al.*, eds., Harwood Academic Publishers (1991) y
- d) Testa, B. *et al.*, Hidrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Wiley-VCH (2003).

Además, los compuestos de fórmula (I), posteriormente a su preparación, pueden aislarse y purificarse para obtener una composición que contiene una cantidad en peso igual a o mayor del 99 % de un compuesto de fórmula (I) ("sustancialmente puro"), que después se usa o se formula como se describe en el presente documento. Dichos compuestos de fórmula (I) "sustancialmente puros" se contemplan también en el presente documento como parte de la presente invención.

"Compuesto estable" y "estructura estable" pretenden indicar un compuesto que es suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción y a su formulación en un agente terapéutico eficaz. La presente invención pretende incluir compuestos estables.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención solo o una cantidad de la combinación de compuestos reivindicada o una cantidad de un compuesto de la presente invención en combinación con otros principios activos, eficaz para actuar como un inhibidor de Btk o eficaz para tratar o prevenir patologías autoinmunes y/o inflamatorias y/o proliferativas, tales como esclerosis múltiple y artritis reumatoide.

Tal como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" cubre el tratamiento de un estado patológico en un mamífero, en particular en un ser humano, e incluye: (a) prevenir la aparición de la patología en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero tiene predisposición a la patología pero aún no se ha diagnosticado que la tenga; (b) inhibir la patología, es decir, detener su desarrollo; y/o (c) aliviar la patología, es decir, provocar la regresión de la patología.

Los compuestos de la presente invención pretenden incluir todos los isótopos de los átomos que se encuentran en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio (D) y tritio (T). Los isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C . Los compuestos de la invención marcados isotópicamente habitualmente se pueden preparar por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procedimientos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo. Por ejemplo, metilo ($-\text{CH}_3$) también incluye grupos metilo deuterados tales como $-\text{CD}_3$.

Los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) se pueden administrar por cualquier medio adecuado para la afección a tratar, el cual puede depender de la necesidad de tratamiento específico de sitio o la cantidad de compuesto de fórmula (I) a administrar.

Dentro de esta invención está incluida también una clase de composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y/o diluyentes y/o adyuvantes (denominados de manera colectiva en el presente documento como materiales "vehículo") y, si se desea, otros principios activos. Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar por cualquier vía adecuada, preferentemente en forma de una composición farmacéutica adaptada a dicha vía y en una dosis eficaz para el tratamiento pretendido. Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden, por ejemplo, administrarse por vía oral, por vía de las mucosas o por vía parenteral incluyendo por vía intravascular, por vía intravenosa, por vía intraperitoneal, por vía subcutánea, por vía intramuscular y por vía intraesternal en formulaciones de unidades de dosificación que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales. Por ejemplo, el vehículo farmacéutico puede contener una mezcla de manitol o lactosa y celulosa microcristalina. La mezcla puede contener componentes adicionales tales como un agente lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio y un agente disgregante tal como crospovidona. La mezcla portadora puede rellenarse en una cápsula de gelatina o comprimirse en forma de un comprimido. La composición farmacéutica se puede administrar como una forma de dosificación oral o una infusión, por ejemplo.

Para administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma de, por ejemplo, un comprimido, cápsula, cápsula líquida, suspensión o líquido. La composición farmacéutica se fabrica preferentemente en forma de una unidad de dosificación que contiene una cantidad particular del principio activo. Por ejemplo, la composición farmacéutica se puede proporcionar en forma de un comprimido o cápsula que comprende una cantidad de ingrediente activo en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 1000 mg, preferentemente de aproximadamente 0,25 a 250 mg y más preferentemente de aproximadamente 0,5 a 100 mg. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otro mamífero puede variar ampliamente en función del estado del paciente y otros factores, pero, pero puede determinarse usando métodos rutinarios.

Cualquier composición farmacéutica contemplada en el presente documento puede, por ejemplo, administrarse por vía oral a través de cualquier preparación oral aceptable y adecuada. Los ejemplos de preparaciones orales incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, comprimidos, trociscos, pastillas, suspensiones acuosas y oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras y blandas, cápsulas líquidas, jarabes y elixires. Las composiciones farmacéuticas destinadas a la administración oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas destinadas a la administración oral. Con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente sabrosas, una composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede contener al menos un agente seleccionado entre agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, demulcentes, antioxidantes y agentes conservantes.

Un comprimido puede, por ejemplo, prepararse mezclando al menos un compuesto de fórmula (I) con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, no tóxico, adecuado para la fabricación de comprimidos. Los excipientes a

modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como, por ejemplo, carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato cálcico y fosfato sódico; agentes de granulación y disgregación, tales como, por ejemplo, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, almidón de maíz y ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como, por ejemplo, almidón, gelatina, polivinilpirrolidona y acacia y agentes lubricantes, tales como, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Además, un comprimido puede estar sin recubrir o recubierto por técnicas conocidas para enmascarar el mal sabor de un fármaco de sabor desagradable o retardar la desintegración y absorción del principio activo en el tracto gastrointestinal, manteniendo así los efectos del principio activo durante un periodo más largo. Los materiales enmascarantes del sabor solubles en agua a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, hidroxipropil-metilcelulosa e hidroxipropil-celulosa. Los materiales de retardo de tiempo a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, etil celulosa y acetato butirato de celulosa.

Las cápsulas de gelatina dura pueden, por ejemplo, prepararse mezclando al menos un compuesto de fórmula (I) con al menos un diluyente sólido inerte, tal como, por ejemplo, carbonato de calcio; fosfato de calcio y caolín.

15 Las cápsulas de gelatina blanda pueden, por ejemplo, prepararse mezclando al menos un compuesto de fórmula (I) con al menos un vehículo soluble en agua, tal como, por ejemplo, polietilenglicol y al menos un medio oleoso, tal como, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida y aceite de oliva.

20 Se puede preparar una suspensión acuosa, por ejemplo, mezclando al menos un compuesto de fórmula (I) con al menos un excipiente adecuado para la fabricación de una suspensión acuosa. Los excipientes a modo de ejemplo adecuados para la fabricación de una suspensión acuosa incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, agentes de suspensión, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, ácido algínico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes, tales como, por ejemplo, un fosfátido de origen natural, por ejemplo, lecitina; productos de condensación de óxido de alquileno con ácidos grasos, tales como, por ejemplo, estearato de polioxietileno; productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, tales como, por ejemplo, heptadecaetilen-oxicetanol; productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, tales como, por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitol y productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhidridos de hexitol, tales como, por ejemplo, monooleato de polietilensorbitano. Una suspensión acuosa también puede contener al menos un conservante, tales como, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo y n-propilo; al menos un colorante; al menos un agente saporífero y/o al menos un agente edulcorante, incluyendo pero sin limitación, por ejemplo, sacarosa, sacarina y aspartamo.

35 Las suspensiones oleosas pueden, por ejemplo, prepararse suspendiendo al menos un compuesto de fórmula (I) o bien en un aceite vegetal, tales como, por ejemplo, aceite de cacahuete; aceite de oliva; aceite de sésamo y aceite de coco; o en un aceite mineral, tales como, por ejemplo, parafina líquida. Una suspensión oleosa también puede contener al menos un agente espesante, tales como, por ejemplo, cera de abejas; parafina dura y alcohol cetílico. Con el fin de proporcionar una suspensión aceitosa sabrosa, puede añadirse a la suspensión oleosa al menos uno de los agentes edulcorantes ya descritos anteriormente en el presente documento y/o al menos un agente saporífero. Una suspensión oleosa puede contener además al menos un conservante, incluyendo, pero sin limitación, por ejemplo, un antioxidante, tales como, por ejemplo, hidroxianisol butilado y alfa-tocoferol.

45 Los polvos y gránulos dispersables pueden, por ejemplo, prepararse mezclando al menos un compuesto de fórmula (I) con al menos un agente dispersante y/o humectante; al menos un agente de suspensión y/o al menos un conservante. Los agentes dispersantes, agentes humectantes y agentes de suspensión adecuados son como se han descrito anteriormente. Los conservantes a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, antioxidantes, por ejemplo, ácido ascórbico. Además, los polvos y gránulos dispersables también pueden contener al menos un excipiente, incluyendo, pero sin limitación, por ejemplo, agentes edulcorantes; agentes aromatizantes y agentes colorantes.

50 Una emulsión de al menos un compuesto de fórmula (I) del mismo puede, por ejemplo, prepararse en forma de una emulsión de aceite en agua. La fase oleosa de las emulsiones que comprenden compuestos de fórmula (I) puede estar constituida a partir de ingredientes conocidos de una manera conocida. La fase oleosa se puede proporcionar por, pero sin limitación, por ejemplo, un aceite vegetal, tales como, por ejemplo, aceite de oliva y aceite de cacahuete; un aceite mineral, tales como, por ejemplo, parafina líquida y mezclas de los mismos. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante, puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con tanto una grasa como un aceite. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, fosfátidos de origen natural, por ejemplo, lecitina de semilla de soja; ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhidridos de hexitol, tales como, por ejemplo, monooleato de sorbitán y productos de condensación de ésteres parciales con óxido de etileno, tales como, por ejemplo, monooleato de polioxietilensorbitano. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como estabilizante. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Conjuntamente, el emulsionante o emulsionantes, con o sin estabilizador o estabilizadores, constituyen la denominada cera emulsionante y la cera, junto con el aceite y la grasa, forman la denominada base de ungüento emulsionante que forma la fase oleosa dispersa de las formulaciones de crema. Una emulsión también puede contener un agente

edulcorante, un agente aromatizante, un conservante y/o un antioxidante. Los emulsionantes y los estabilizadores emulsión adecuados para su uso en la formulación de la presente invención incluyen Tween 60, Span 80, alcohol cetosteárico, alcohol mirístico, monoestearato de glicerilo, lauril sulfato de sodio, diestearato de glicerilo en solitario o con una cera u otros materiales bien conocidos en la técnica.

5 Los compuestos de fórmula (I) pueden, por ejemplo, administrarse también por vía intravenosa, por vía subcutánea y/o por vía intramuscular, mediante cualquier forma inyectable farmacéuticamente aceptable y adecuada. Las formas inyectables a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, soluciones acuosas estériles que comprenden vehículos y disolventes aceptables, tales como, por ejemplo, agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio; microemulsiones estériles de aceite en agua y suspensiones acuosas u oleaginosas.

15 Las formulaciones para administración parenteral pueden estar en forma de soluciones o suspensiones para inyección estériles, isotónicas, no acuosas. Estas soluciones y suspensiones pueden prepararse a partir de polvos o gránulos estériles usando uno o más de los vehículos o diluyentes mencionados para su uso en las formulaciones para administración oral o utilizando otros agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. Los compuestos se pueden disolver en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodio, goma de tragacanto y/o diversos tampones. Otros adyuvantes y modos de administración se conocen bien en la técnica farmacéutica. El principio activo puede administrarse también por inyección en forma de una composición con vehículos adecuados que incluyen solución salina, dextrosa o agua o con ciclodextrina (es decir, CAPTISOL®), solubilización de codisolvente (es decir propilenglicol) o solubilización micelar (es decir, Tween 80).

25 La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico, parenteralmente aceptable, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, se usan convencionalmente aceites fijos estériles en forma de un disolvente o un medio de suspensión. Para este fin puede emplearse cualquier aceite suave no volátil, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como ácido oleico, encuentran uso en la preparación de los inyectables.

30 Una microemulsión inyectable estéril de aceite en agua puede, por ejemplo, prepararse 1) disolviendo al menos un compuesto de fórmula (I) en una fase oleosa, tales como, por ejemplo, una mezcla de aceite de semilla de soja y lecitina; 2) combinando la fórmula (I) que contiene la fase oleosa con una mezcla de agua y glicerol y 3) procesando la combinación para formar una microemulsión.

35 Se puede preparar una suspensión acuosa u oleaginosa estéril de acuerdo con métodos ya conocidos en la técnica. Por ejemplo, se puede preparar una solución o suspensión acuosa estéril con un diluyente o disolvente no tóxico, parenteralmente aceptable, tales como, por ejemplo, 1,3-butanodiol y puede prepararse una suspensión oleaginosa estéril con un disolvente o medio o de suspensión aceptable no tóxico, estéril, tales como, por ejemplo, aceites fijos estériles, por ejemplo, monoglicéridos o diglicéridos sintéticos; y ácidos grasos tales como, por ejemplo, ácido oleico.

40 Los transportadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen, pero sin limitación, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS) tales como succinato de d-alfa-tocoferol polietilenglicol 1000, tensioactivos utilizados en formas de dosificación farmacéutica tales como Tweens, aceite de ricino polietoxilado tal como tensioactivo CREMOPHOR® (BASF) u otras matrices de administración poliméricas similares, proteínas séricas, tales como seroalbúmina humana, sustancias tamponantes tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloques de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina virgen. También se pueden utilizar ventajosamente ciclodextrinas tales como alfa, beta y gamma-ciclodextrina o derivados modificados químicamente tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluyendo 2 y 3-hidroxi-propil-ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados para mejorar la liberación de compuestos de las fórmulas descritas en el presente documento.

55 Los compuestos farmacéuticamente activos de esta invención pueden procesarse de acuerdo con métodos convencionales de farmacia para producir agentes medicinales para su administración a pacientes, incluyendo seres humanos y otros mamíferos. Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, tampones, etc. Los comprimidos y píldoras pueden prepararse también con recubrimientos entéricos. Dichas composiciones pueden comprender también adyuvantes, tales como agentes humectantes, edulcorantes, agentes aromatizantes y perfumantes.

65 Las cantidades de compuestos que se administran y el régimen de dosificación para tratar una enfermedad con los compuestos y composiciones de esta invención, dependen de diversos factores, incluyendo la edad, peso, sexo, la condición médica del sujeto, el tipo de enfermedad, la gravedad de la enfermedad, la ruta y la frecuencia de

administración y el compuesto particular empleado. Por lo tanto, el régimen de dosificación puede variar ampliamente, pero puede determinarse rutinariamente usando procedimientos estándar. Una dosis diaria de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal, preferentemente entre aproximadamente 0,0025 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal y mucho más preferentemente entre aproximadamente 0,005 a 10 mg/kg de peso corporal, puede ser apropiada. La dosis diaria se puede administrar de una a cuatro dosis por día. Otros programas de dosificación incluyen una dosis por semana y una dosis por ciclo de dos días.

Para fines terapéuticos, los compuestos activos de esta invención normalmente se combinan con uno o más adyuvantes apropiados a la vía de administración indicada. Si se administran por vía oral, los compuestos se pueden mezclar con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanóicos, ésteres alquílicos de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o alcohol polivinílico y, a continuación se comprimen o encapsulan para una administración conveniente. Dichas cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada que puede proporcionarse en una dispersión de compuesto activo en hidroxipropilmetil celulosa.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención comprenden al menos un compuesto de fórmula (I) y opcionalmente un agente adicional seleccionado entre cualquier transportador, adyuvante y vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones alternativas de esta invención comprenden un compuesto de fórmula (I) descrito en el presente documento y un transportador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

UTILIDAD

Los compuestos de la invención modulan la actividad quinasa, incluyendo la modulación de Btk. Otros tipos de actividad quinasa que se puede modular mediante los compuestos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, la familia de cinasas Tec, tal como BMX, Btk, ITK, TXK y Tec y mutaciones de las mismas.

Por consiguiente, los compuestos de fórmula (I) tienen utilidad en el tratamiento de afecciones asociadas con la modulación de la actividad de la cinasa y, en particular la inhibición selectiva de la inhibición de la actividad de Btk. Dichas afecciones incluyen enfermedades mediadas por linfocitos B en las que los niveles de citocina se modulan como consecuencia de señalización intracelular.

Tal como se usa en el presente documento, los términos "que trata" o "tratamiento" incluyen medidas tanto de respuesta o de profilaxis como ambas, por ejemplo, medidas diseñadas para inhibir o retrasar la aparición de la enfermedad o trastorno, conseguir una reducción total o parcial de los síntomas o la patología y/o aliviar, recuperar, disminuir o curar la enfermedad o trastorno y/o sus síntomas.

En vista de su actividad como inhibidores selectivos de Btk, los compuestos de fórmula (I) son útiles en el tratamiento de afecciones asociadas a citocina que incluyen, pero sin limitación, enfermedades inflamatorias tales como la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, asma, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedades autoinmunes tales como la enfermedad de Graves, artritis reumatoide, lupus sistémico eritematoso, psoriasis; trastornos óseos destructores tales como enfermedad de resorción ósea, artrosis, osteoporosis, trastorno óseo relacionado con el mieloma múltiple; trastornos proliferativos tales como leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica; trastornos angiogénicos tales como trastornos angiogénicos que incluyen tumores sólidos, neovascularización ocular y hemangiomas infantiles; enfermedades infecciosas tales como sepsis, choque séptico y Shigelosis; enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática, enfermedades oncológicas y víricas tales como melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple e infección por VIH y retinitis por CMV, SIDA, respectivamente.

Más particularmente, las dolencias o enfermedades específicas que se pueden tratar con los compuestos de la invención incluyen, sin limitación, pancreatitis (aguda o crónica), asma, alergias, síndrome de dificultad respiratoria en adultos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, glomerulonefritis, artritis reumatoide, lupus sistémico eritematoso, esclerodermia, síndrome de Sjögren, tiroiditis crónica, enfermedad de Graves, gastritis autoinmune, diabetes, anemia hemolítica autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia, dermatitis atópica, hepatitis activa crónica, miastenia grave, esclerosis múltiple, enfermedad inflamatoria del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, enfermedad de injerto contra huésped, reacción inflamatoria inducida por endotoxinas, tuberculosis, aterosclerosis, degeneración muscular, caquexia, artritis psoriásica, síndrome de Reiter, gota, artritis traumática, artritis por rubéola, sinovitis aguda, enfermedad de linfocitos β pancreáticos; enfermedades caracterizadas por infiltración masiva de neutrófilos; espondilitis reumatoide, artritis gotosa y otras afecciones artríticas, enfermedad de Kawasaki, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), dermatomiositis, uveítis, enfermedad del antifactor VIII, espondilitis anquilosante, miastenia grave, enfermedad de Goodpasture, síndrome antifosfolípido, vasculitis asociada a ANCA, dermatomiositis/polimiositis, malaria cerebral, enfermedad inflamatoria pulmonar crónica, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de resorción ósea, rechazo de aloinjerto, fiebre y mialgias debidas a infección, caquexia secundaria a infección, formación mielóide, formación de tejido

cicatricial, colitis ulcerosa, piresis, gripe, osteoporosis, artrosis, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, melanoma metastásico, sarcoma de Kaposi, mieloma múltiple, sepsis, choque séptico y Shigelosis; enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemias cerebrales o enfermedad neurodegenerativa causada por lesión traumática; trastornos angiogénicos que incluyen tumores sólidos, neovascularización ocular y hemangiomas infantiles; enfermedades víricas incluyendo la infección por hepatitis aguda (incluyendo hepatitis A, hepatitis B y hepatitis C), infección por VIH y retinitis por CMV, SIDA, ARC o malignidad y herpes; apoplejía, isquemia miocárdica, isquemia en los ataques cardíacos por ictus, hipoxia orgánica, hiperplasia vascular, lesión por reperfusión cardíaca y renal, trombosis, hipertrofia cardíaca, agregación plaquetaria inducida por trombina, endotoxemia y/o síndrome de choque tóxico, afecciones asociadas con la prostaglandina endoperoxidasa sintasa-2 y pénfigo vulgar.

Preferentemente, la afección se selecciona entre enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, rechazo de aloinjertos, artritis reumatoide, psoriasis, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, pénfigo vulgar y esclerosis múltiple o la afección se selecciona de lesión por reperfusión posterior a isquemia, incluyendo la lesión por isquemia cerebral y reperfusión debida a apoplejía y la lesión por isquemia cardíaca y reperfusión debida al infarto de miocardio. También es preferente cuando la afección es mieloma múltiple.

Además, los inhibidores de Btk de la presente invención inhiben la expresión de proteínas proinflamatorias inducibles tales como prostaglandina endoperoxidasa sintasa-2 (PGHS-2), también denominada ciclooxigenasa-2 (COX-2). Por consiguiente, otras afecciones asociadas a Btk incluyen edema, analgesia, fiebre y dolor, tal como dolor neuromuscular, dolor de cabeza, dolor causado por cáncer, dolor dental y dolor por artritis. Los compuestos de la invención también pueden usarse para tratar infecciones virales veterinarias, tales como infecciones por lentivirus, incluyendo, pero sin limitación, virus de la anemia infecciosa equina o infecciones por retrovirus, incluyendo el virus de inmunodeficiencia felina, el virus de inmunodeficiencia bovina y el virus de inmunodeficiencia canina.

Cuando las expresiones "afección asociada a Btk" o "enfermedad o trastorno asociado a Btk" se usan en el presente documento, cada una pretende abarcar todas las dolencias anteriormente identificadas como si se repitieran en toda su extensión, así como cualquier otra afección que se vea afectada por la actividad de la cinasa Btk.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" pretende incluir una cantidad de un compuesto de la presente invención que es eficaz cuando se administra por separado o en combinación para inhibir Btk.

Una realización proporciona compuestos de fórmula (I) para su uso en métodos para tratar dichas afecciones asociadas con la cinasa Btk, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita al menos un compuesto de fórmula (I). Puede administrarse una cantidad terapéuticamente eficaz para tratar dichas afecciones. Los métodos se pueden emplear para tratar afecciones asociadas con la cinasa Btk, tales como tratamiento de trastornos alérgicos y/o enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias que incluyen, pero sin limitación, LES, artritis reumatoide, vasculitis múltiple, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), miastenia grave, rinitis alérgica, esclerosis múltiple (EM), rechazo de trasplante, diabetes de tipo I, nefritis membranosa, enfermedad inflamatoria del intestino, anemia hemolítica autoinmune, tiroiditis autoinmune, enfermedades por aglutininas frías y febriles, síndrome de Evans, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombótica (SUH/PTT), sarcoidosis, síndrome de Sjögren, neuropatías periféricas (por ejemplo, síndrome de Guillain-Barre), pénfigo vulgar y asma.

Los métodos para tratar afecciones asociadas con la cinasa Btk pueden comprender administrar al menos un compuesto de fórmula (I) solo o en combinación entre sí y/u otros agentes terapéuticos adecuados útiles para tratar dichas afecciones. Se pueden administrar cantidades terapéuticamente eficaces de al menos un compuesto de fórmula (I) y otros agentes terapéuticos adecuados para tratar dichas afecciones. Por consiguiente, "cantidad terapéuticamente eficaz" también pretende incluir una cantidad de la combinación de compuestos reivindicada que es eficaz para tratar las afecciones asociadas con la cinasa Btk. Preferentemente la combinación de compuestos es una combinación sinérgica. Sinergia, como se describe, por ejemplo, en Chou *et al.*, Adv. Enzyme Regul., 22:27-55 (1984), aparece cuando el efecto (en este caso la inhibición de Btk) de los compuestos cuando se administran en combinación es mayor que el efecto sumado de los compuestos cuando se administran por separado como agente individual. En general, un efecto sinérgico se demuestra con más claridad a concentraciones subóptimas de los compuestos. La sinergia puede ser en términos de menos citotoxicidad, efecto anti-Btk aumentado o algún otro efecto beneficioso de la combinación en comparación con los componentes individuales.

Los ejemplos de dichos otros agentes terapéuticos incluyen corticosteroides, rolipram, calfofina, fármacos antiinflamatorios supresores de citocinas (CSAID), imidazo[1,2-a]quinoxalinas 4-sustituidas divulgadas en la patente de Estados Unidos n.º 4.200.750; interleucina-10, glucocorticoides, salicilatos, óxido nítrico y otros inmunosupresores; inhibidores de la translocación nuclear, tales como desoxipergualina (DSG); fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como ibuprofeno, celecoxib y rofecoxib; esteroides tales como prednisona o dexametasona; agentes antivíricos tales como abacavir; agentes antiproliferativos tales como metotrexato, leflunomida, FK506 (tacrolimus, PROGRAF®); fármacos citotóxicos tales como azatiprina y ciclofosfamida; inhibidores de TNF- α tales como tenidap, anticuerpos dirigidos contra TNF o el receptor de TNF soluble y rapamicina (sirolimus o RAPAMUNE®) o derivados de los mismos.

Los anteriores agentes terapéuticos diferentes, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, pueden usarse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en el *Physicians' Desk Reference* (PDR) o de otro modo determinado por un experto habitual en la técnica. Dichos otro u otros agentes terapéuticos se pueden administrar antes de, de forma simultánea con o después de la administración de los compuestos de la invención. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas capaces de tratar afecciones asociadas con la cinasa Btk, afecciones mediadas por IL-1, IL-6, IL-8, IFN γ y TNF- α , tal como se ha descrito anteriormente.

Las composiciones de la invención pueden contener otros agentes terapéuticos tal como se han descrito anteriormente y se pueden formular, por ejemplo, empleando vehículos o diluyentes sólidos o líquidos convencionales, así como aditivos farmacéuticos de un tipo adecuado al modo de administración deseado (por ejemplo, excipientes, aglutinantes, conservantes, estabilizantes, aromas, etc.) de acuerdo con técnicas tales como aquellas bien conocidas en el campo de la formulación farmacéutica.

Otra realización proporciona los compuestos de fórmula (I) para su uso en terapia. En la presente realización, el uso en terapia puede incluir la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

Otra realización proporciona los compuestos de fórmula (I) para su uso en terapia. En la presente realización, el uso en terapia puede incluir la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

En el presente documento se divulga también el uso de los compuestos de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de un trastorno alérgico y/o enfermedad autoinmune y/o inflamatoria. El uso para la fabricación de un medicamento puede incluir la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de profilaxis de un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria.

También se divulga en el presente documento el uso de los compuestos de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer. El uso para la fabricación de un medicamento incluye la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento o profilaxis de un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria.

La presente invención incluye además composiciones que comprenden uno o más compuestos de fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención incluye además composiciones que comprenden uno o más compuestos de fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Un "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica para la administración de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con una serie de factores incluidos dentro del alcance de los expertos habituales en la técnica. Estos incluyen sin limitación el tipo y la naturaleza del principio activo a formular; el sujeto al cual se vaya a administrar la composición que contiene el principio; la vía de administración prevista de la composición y, la indicación terapéutica considerada como objetivo. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como diversas formas de dosificación sólidas o semisólidas. Dichos excipientes pueden incluir diversos ingredientes y aditivos diferentes además del principio activo, incluyéndose dichos ingredientes adicionales en la formulación por diversos motivos, por ejemplo, estabilización del principio activo, aglutinantes, etc., bien conocidos por los expertos en la técnica. Las descripciones de vehículos farmacéuticamente aceptables y los factores implicados en su selección, se encuentran en diversas fuentes fácilmente disponibles tales como, por ejemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences", 17^a edición (1985), que se incorpora en la presente memoria por referencia en su totalidad.

Los compuestos de fórmula (I) se pueden administrar por cualquier medio adecuado para la afección a tratar, que puede depender de la necesidad de tratamiento específico de sitio o la cantidad de fármaco a administrar. En general se prefiere administración tópica para enfermedades relacionadas con la piel y el tratamiento sistémico se prefiere para afecciones cancerosas o precancerosas, aunque se contemplan otras vías de administración. Por ejemplo, los compuestos pueden administrarse por vía oral, tal como en forma de comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos o formulaciones líquidas que incluyen jarabes; por vía tópica, tal como en forma de soluciones, suspensiones, geles o pomadas; por vía sublingual; por vía bucal; por vía parenteral, tal como mediante inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intrasternal o técnicas de infusión (por ejemplo, en forma de soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas, inyectables, estériles); por vía nasal tal como mediante inhalación por aerosol; por vía tópica, tal como en forma de una crema o pomada; por vía rectal tal como en forma de supositorios o por vía liposómica. Pueden administrarse formulaciones de dosificación unitaria que contienen vehículos o diluyentes no tóxicos, farmacéuticamente aceptables. Los compuestos pueden administrarse en una forma adecuada para liberación inmediata o liberación prolongada. La liberación inmediata o la liberación prolongada se pueden conseguir con composiciones farmacéuticas adecuadas o, en particular en el caso de liberación prolongada, con dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas.

Las composiciones ilustrativas para administración tópica incluyen un transportador tópico tal como Plastibase (aceite mineral gelificado con polietileno).

5 Las composiciones ilustrativas para administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para transmitir volumen, ácido algínico o alginato de sodio como agente de suspensión, metilcelulosa como potenciador de la viscosidad y edulcorantes o aromatizantes tales como los conocidos en la técnica; y comprimidos de liberación inmediata que pueden incluir, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato de dicalcio, almidón, estearato de magnesio y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, extendedores, disgregantes, diluyentes y lubricantes tales como los conocidos en la técnica. Los compuestos de la invención también pueden administrarse mediante administración sublingual y/o bucal, por ejemplo, comprimidos moldeados, fabricadas por compresión o liofilizadas. Las composiciones ilustrativas pueden incluir diluyentes de disolución rápida tales como manitol, lactosa, sacarosa y/o ciclodextrinas. En dichas formulaciones también se pueden incluir excipientes de elevado peso molecular tales como celulosas (AVICEL®) o polietilenglicoles (PEG); un excipiente para ayudar a la adhesión a las mucosas tal como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa de sodio (SCMC) y/o copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, Gantrez) y agentes para controlar la liberación tales como copolímero poliacrílico (por ejemplo, Carbopol 934). Lubricantes, emolientes, aromas, agentes colorantes y estabilizadores también se pueden añadir para facilitar la fabricación y el uso.

10 20 Las composiciones a modo de ejemplo para administración nasal mediante aerosol o inhalación incluyen soluciones que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la absorción y/o la biodisponibilidad y/u otros agentes de solubilización o dispersión tales como los conocidos en la técnica.

25 Las composiciones ilustrativas para administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, diluyentes o disolventes no tóxicos, parenteralmente aceptables, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer, una solución isotónica de cloruro sódico u otros agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión, incluyendo monoglicéridos y diglicéridos sintéticos y ácidos grasos, incluido el ácido oleico.

30 35 Las composiciones ilustrativas para administración rectal incluyen supositorios que pueden contener, por ejemplo, excipientes no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, ésteres de glicérido sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a temperaturas ordinarias, pero que se licuan y/o se disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

40 45 Un experto en la técnica puede determinar la cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención e incluye cantidades de dosificación a modo de ejemplo para un mamífero de aproximadamente 0,05 a 1000 mg/kg; 1-1000 mg/kg; 1-50 mg/kg; 5-250 mg/kg; 250-1000 mg/kg de peso corporal de principio activo al día, que se pueden administrar en una sola dosis o en forma de dosis individuales divididas, tales como de 1 a 4 veces al día. Se entenderá que el nivel de dosis específico y la frecuencia de la dosis para cualquier sujeto concreto se puede variar y dependerán de diversos factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la especie, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la alimentación del sujeto, el modo y la frecuencia de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos y la gravedad de la dolencia concreta. Los sujetos preferidos para el tratamiento incluyen animales, lo más preferible especies de mamífero tales como seres humanos y animales domésticos tales como perros, gatos, caballos y similares. Por lo tanto, cuando el término "paciente" se usa en el presente documento, este término pretende incluir todos los sujetos, lo más preferible especies de mamífero, que están afectados por la mediación de los niveles de enzimas Btk.

50 Los ejemplos de compuestos de fórmula (I), tal como los especificados en la sección de ejemplos siguiente, se han probado en uno o más de los ensayos descritos a continuación.

55 En una realización, los compuestos de fórmula (I) inhiben las enzimas Btk con valores CI_{50} de 0,4 nM o menos, por ejemplo, de 0,001 a 0,4 nM, tal como se mide por el ensayo de enzima Btk recombinante humana. En esta realización están incluidos los compuestos de fórmula (I) que inhiben las enzimas Btk con valores CI_{50} de 0,3 nM y menos, por ejemplo, de 0,001 a 0,3 nM. Otros compuestos de esta realización inhiben las enzimas Btk con valores CI_{50} de 0,25 nM y menos, por ejemplo, de 0,001 a 0,25 nM.

60 En una realización, los compuestos de fórmula (I) tienen potencia útil en la inhibición del flujo de calcio intracelular en linfocitos Ramos RA1 estimulados con IgM antihumana, con valores CI_{50} de 25 nM o menos, por ejemplo, de 0,1 a 25 nM. En esta realización están incluidos los compuestos de fórmula (I) que tienen potencia en la inhibición del flujo de calcio intracelular en células B Ramos RA1 estimulados con IgM antihumana con valores CI_{50} de 20 nM o menos, por ejemplo, de 0,1 a 20 nM y con valores CI_{50} de 15 nM o menos, por ejemplo, de 0,1 a 15 nM.

65 En una realización, los compuestos de fórmula (I) inhiben las enzimas Btk con valores CI_{50} de 0,4 nM o menos, por ejemplo, de 0,001 a 0,4 nM, medidos por el ensayo de enzima Btk recombinante humana e inhiben el flujo de calcio

intracelular en células B Ramos RA1 B estimulados con IgM antihumana, con valores CI_{50} de 25 nM o menos, por ejemplo, de 0,1 a 25 nM.

En una realización, los compuestos de fórmula (I) inhiben las enzimas Btk con valores CI_{50} de 0,4 nM o menos, por ejemplo, de 0,001 a 0,4 nM, medidos por el ensayo de enzima Btk recombinante humana e inhiben el flujo de calcio intracelular en células B Ramos RA1 B estimulados con IgM antihumana, con valores CI_{50} de 20 nM o menos, por ejemplo, de 0,1 a 20 nM.

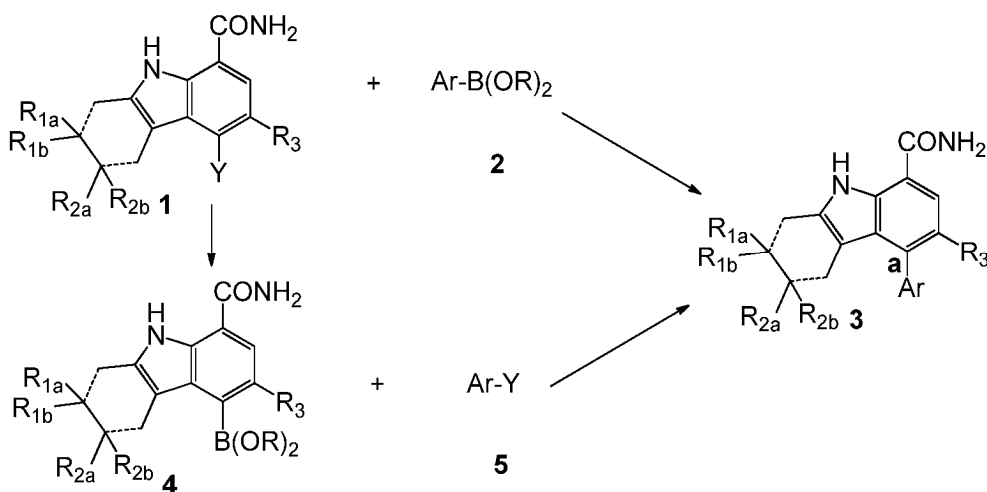
MÉTODOS DE PREPARACIÓN

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de diversas formas conocidas por un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos descritos más adelante, junto con métodos de síntesis conocidos en la técnica de química orgánica sintética o por variaciones de los mismos según apreciarán los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, los descritos a continuación. Las reacciones se realizan en un disolvente o una mezcla de disolventes adecuada para los reactivos y materiales empleados y adecuada para que las transformaciones se lleven a cabo. Los expertos en la técnica de síntesis orgánica entenderán que la funcionalidad presente en la molécula debe ser consistente con las transformaciones propuestas. Esto requerirá en ocasiones una valoración para modificar el orden de las etapas de síntesis o para seleccionar un esquema de proceso concreto frente a otro para obtener un compuesto deseado de la presente invención.

El experto en la técnica de la síntesis orgánica reconocerá que algunos grupos funcionales presentes en los compuestos intermedios o en los compuestos de fórmula (I), pueden ser inestables para, o de otro inadecuados para, alguna de las condiciones de reacción usadas para prepararlos o para convertirlos en otros intermedios o compuestos de fórmula (I). En estos casos, los grupos funcionales pueden protegerse mediante conversión a grupos funcionales alternativos que son estables para, o más adecuados para, las condiciones de reacción a emplear. Estos grupos funcionales protegidos pueden volver a convertirse después en el grupo funcional original en una etapa posterior de la síntesis. Son ejemplos la protección de un ácido carboxílico en forma de un éster de carboxilato, la protección de una amina primaria o secundaria en forma de un derivado de *tert*-butiloxicarbonilo (Boc) o un derivado de benciloxicarbonilo (Cbz) o la protección del nitrógeno de un carbazol o tetrahidrocarbazol en forma de un derivado de 2-trimetilsililetoximetilo (SEM). El uso de grupos protectores se conoce bien en la bibliografía; una explicación acreditada que describe las distintas alternativas al profesional experimentado es Wuts, P. *et al.*, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, cuarta edición, Wiley-Interscience (2006)).

Los compuestos 3, que representan ciertos compuestos de fórmula (I), pueden prepararse usando métodos mostrados en el esquema 1.

Esquema 1

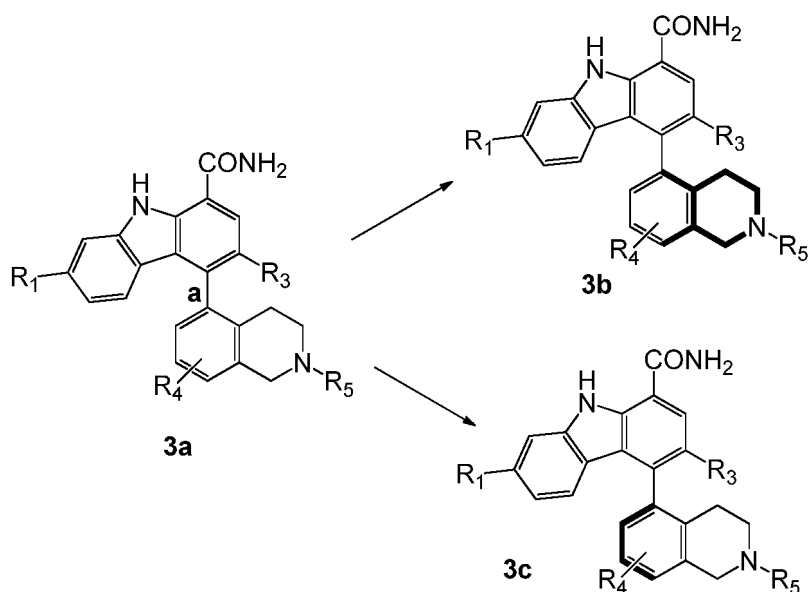


Una carbazolcarboxamida sustituida o tetrahidrocarbazolcarboxamida 1, en donde Y es un grupo apropiado tal como Br, Cl o trifluorometanosulfonilo, puede hacerse reaccionar con un ácido borónico o éster de ácido borónico 2 (en donde R es, por ejemplo, H, alquilo o tomados juntos forman un 1,3,2-dioxaboralano o 1,3,2-dioxaborinano opcionalmente sustituido), en donde Ar representa uno de los grupos Q de fórmula (I), para proporcionar un compuesto 3. Esta reacción puede realizarse usando una base adecuada tal como carbonato potásico, carbonato de cesio o fosfato de tripotasio y un catalizador adecuado tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio, cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) o cloruro de 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno paladio (II), en un disolvente adecuado tal como 1,4-dioxano, *N,N*-dimetilformamida o tetrahidrofurano, opcionalmente con uno o más

codisolventes adecuados tales como agua o etanol. Dichas reacciones de acoplamiento se conocen habitualmente como reacciones de acoplamiento Suzuki-Miyaura y se conocen en la bibliografía química (véase, por ejemplo, Heravi, M. *et al.*, *Tetrahedron*, 68:9145 (2012) y las referencias citadas en ese documento).

- 5 Como alternativa, una carbazolcarboxamida sustituida o tetrahidrocarbazolcarboxamida 1 se puede convertir en el correspondiente ácido borónico o éster de ácido borónico 4 (en donde R es, por ejemplo, H, alquilo o tomados juntos forman un 1,3,2-dioxaborolano o 1,3,2-dioxaborinano opcionalmente sustituido), usando métodos conocidos en la bibliografía química (véase, por ejemplo, Ishiyama, T. *et al.*, *Tetrahedron*, 57:9813 (2001) y las referencias citadas en ese documento). Son ejemplos de dichos métodos la reacción de 1 con un reactivo tal como 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) en presencia de una base tal como acetato de potasio y un catalizador adecuado tal como cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) en un disolvente adecuado. Como alternativa, la reacción de un compuesto 1 en donde Y es Br con un reactivo organometálico tal como cloruro de isopropilmagnesio o butyllitio, seguido de tratamiento con un éster de ácido bórico tal como borato de trimetilo o borato de triisopropilo, seguido después por hidrólisis del éster de ácido borónico resultante, puede proporcionar un ácido borónico 4 (R = H). La reacción de un compuesto 4 con un compuesto 5 adecuado, en donde Ar representa uno de los grupos Q de fórmula (I) e Y es un grupo apropiado tal como Br, Cl o trifluorometanosulfonilo, usando la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura tal como se ha descrito anteriormente, también puede proporcionar un compuesto 3.
- 10
- 15
- 20 Se puede preparar un compuesto 2 a partir de un compuesto 5 usando el mismo método descrito para la preparación de un compuesto 4 a partir de un compuesto 1.

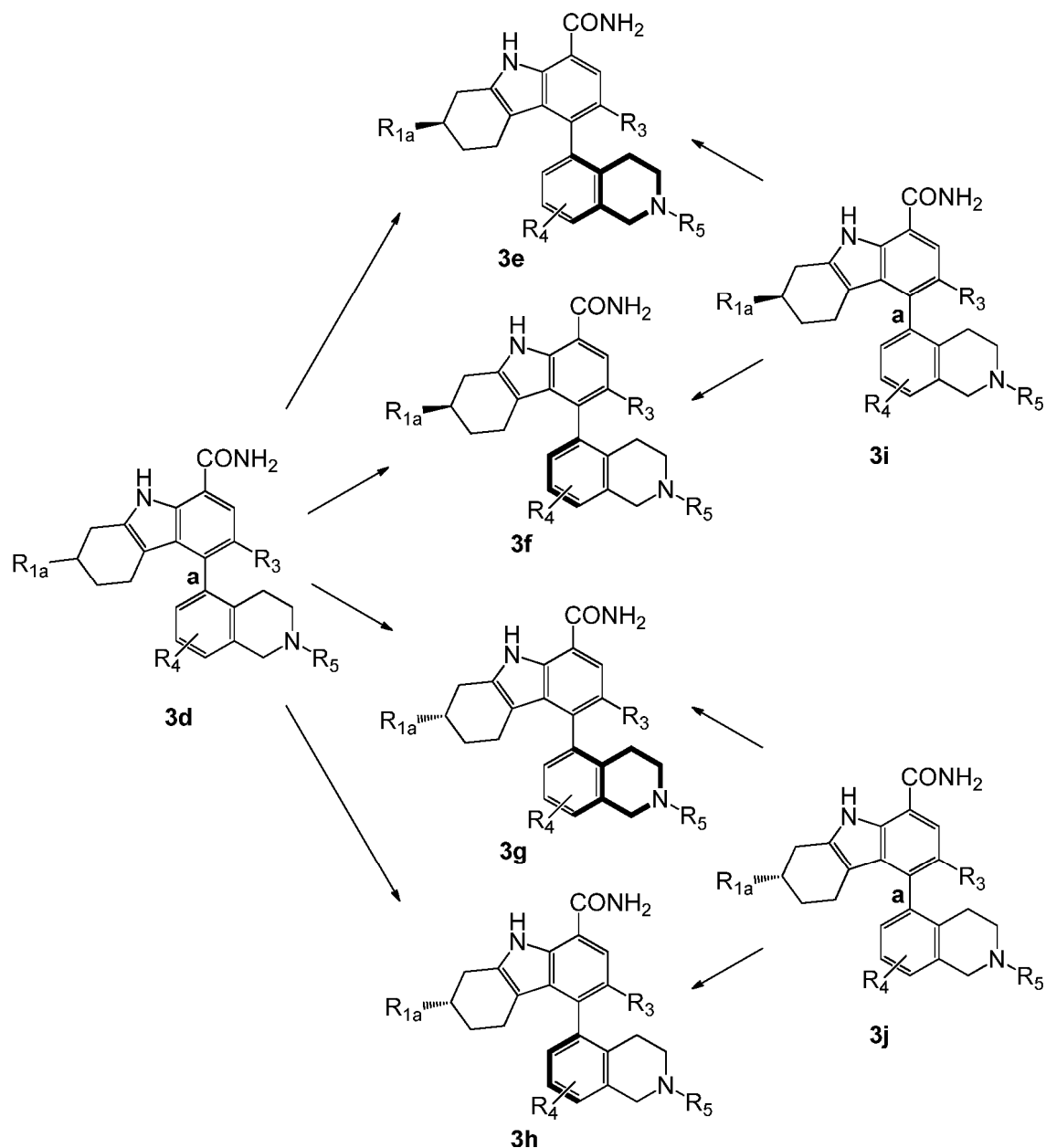
Esquema 2



- 25 Tal como se muestra en el esquema 2, el impedimento estérico puede causar rotación limitada alrededor del enlace etiquetado con a y el compuesto 3a muestra quiralidad, conocida como atropisomerismo y puede existir en forma de dos enantiómeros 3b y 3c. (En el esquema 2, Q se representa en forma de un grupo tetrahidroisoquinolin-5-ilo con fines ilustrativos.) En determinadas condiciones, tales como cromatografía sobre una fase quiral estacionaria, los atropisómeros enantioméricos pueden observarse como dos picos separados en el cromatograma. Dichos compuestos pueden aislarse como mezclas de enantiómeros o los enantiómeros pueden separarse usando métodos conocidos en la técnica, tales como cromatografía preparativa sobre una fase estacionaria. Los enantiómeros separados pueden ser aislables y estables en condiciones de almacenamiento y manipulación apropiadas.
- 30
- 35

- En determinados casos, un compuesto 3 es una tetrahidrocarbazolcarboxamida (en donde las líneas discontinuas representan enlaces sencillos) y R_{1a} y R_{1b} son diferentes entre sí. Un ejemplo es 3d, mostrados en el esquema 3, en donde R_{1a} es distinto de hidrógeno. (Este ejemplo es solamente ilustrativo y no pretende ser limitante.) En este caso, están presentes dos centros quirales: el punto de unión de R_{1a} y el enlace etiquetado como a, tal como se ha descrito anteriormente. Por lo tanto, son posibles cuatro diastereómeros (3e, 3f, 3g y 3h). Por lo tanto, el compuesto 3d puede existir como una mezcla de los cuatro diastereómeros o como mezclas de dos o más diastereómeros. Son posibles las mezclas racémicas de pares de diastereómeros (3e y 3h o 3f y 3g). Tal como se ha descrito anteriormente, los diastereómeros pueden separarse usando métodos conocidos en la bibliografía, tales como cromatografía sobre una fase quiral estacionaria.
- 40
- 45

Esquema 3

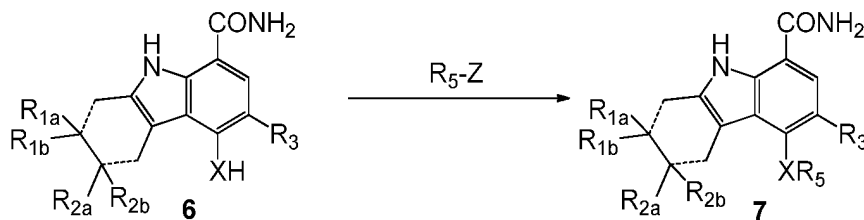


- 5 En determinados casos, se puede preparar un compuesto 3 a partir de un enantiómero individual de una tetrahydrocarbazolcarboxamida quiral 1 o 4. En estos casos, puede resultar una mezcla de dos diastereómeros a partir de la reacción de Suzuki-Miyaura que proporciona el compuesto 3. Son ejemplos 3i y 3j, mostrados en el esquema 3, en donde R₁, R₃ y R₄ son todos distintos de hidrógeno. (Estos ejemplos son solamente ilustrativos y no pretenden ser limitantes.) El compuesto 3i, formado a partir de un enantiómero del compuesto 1 o 4 apropiado, será una mezcla de los diastereómeros 3e y 3f, mientras que el compuesto 3j, formado a partir del otro enantiómero del compuesto 1 o 4 apropiado, será una mezcla de los diastereómeros 3g y 3h. Tal como se ha descrito anteriormente, estos diastereómeros se pueden separar usando métodos conocidos en la bibliografía, tales como cromatografía o cristalización selectiva.
- 10
- 15 En algunos casos en los que 1 o 4 es una tetrahydrocarbazolcarboxamida quiral, la inducción quiral puede suceder durante la reacción de acoplamiento Suzuki-Miyaura para proporcionar un compuesto 3. En estos casos, pueden obtenerse mezclas de diastereómeros que no son mezclas equimolares; es decir, el compuesto 3 puede ser una mezcla de diastereómeros en el que uno o más de los diastereómeros, que tiene un enlace con una configuración absoluta, está presente en mayor medida que uno o más diastereómeros que tienen un enlace a con la configuración absoluta opuesta.
- 20

Ciertos compuestos de fórmula (I), representados por 7, pueden prepararse usando métodos ilustrados en el

esquema 4.

Esquema 4



5

10

15

Estos métodos implican hacer reaccionar un compuesto 6 que lleva una amina secundaria (es decir, donde XH representa un grupo Q de fórmula (I) en donde R_5 se sustituye por H) con un reactivo R_5-Z apropiado, en donde Z representa un grupo saliente tal como Cl u OH, para proporcionar un compuesto 7, en donde XR_5 representa uno de los grupos Q de fórmula (I) resultantes de dicha reacción. Dichas reacciones de aminas se conocen en la bibliografía. Un ejemplo de dicha reacción es la acilación de la amina de un compuesto 6 con un cloruro de ácido carboxílico o un anhídrido de ácido carboxílico, habitualmente realizada en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetonitrilo o diclorometano, habitualmente en presencia de una base tal como trietilamina, diisopropilamina, piridina o una solución acuosa de una base inorgánica tal como hidróxido sódico o carbonato potásico. Como alternativa, puede usarse un disolvente tal como piridina, en el caso de que el disolvente pueda servir también como una base.

20

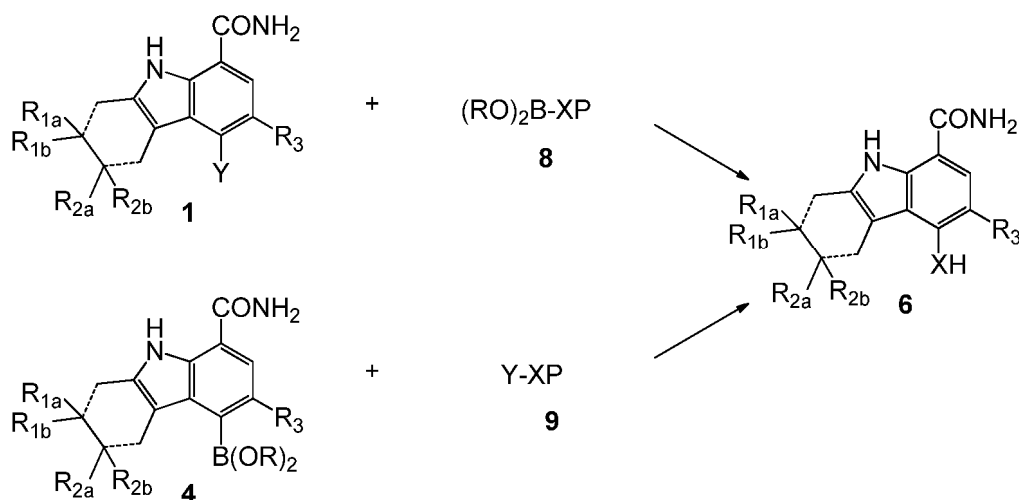
25

Otro ejemplo de una reacción mostrada en el esquema 4 es la acilación de la amina de un compuesto 6 con un ácido carboxílico usando cualquiera de un número de reactivos de acoplamiento de amida conocidos en la bibliografía, por ejemplo, hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (también conocido como reactivo BOP o de Castro), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (también conocido como HATU) o una combinación de *N,N'*-diclohexilcarbodiimida o clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (también conocida como EDC) y un reactivo tal como 1-hidroxibenzotriazol (también conocido como HOBT) o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (también conocido como HOAT). Dichas reacciones habitualmente se realizan en un disolvente adecuado tal como acetato de etilo, diclorometano, tetrahidrofurano, *N,N*-dimetilformamida o *N*-metilpirrolidin-2-ona, en presencia de una base adecuada tal como trietilamina o diisopropilamina.

30

Ciertos compuestos 6 del esquema 4, en donde XH representa un grupo Q de fórmula (I) en donde R_5 se sustituye por H, se puede preparar como se muestra en el esquema 5.

Esquema 5



35

40

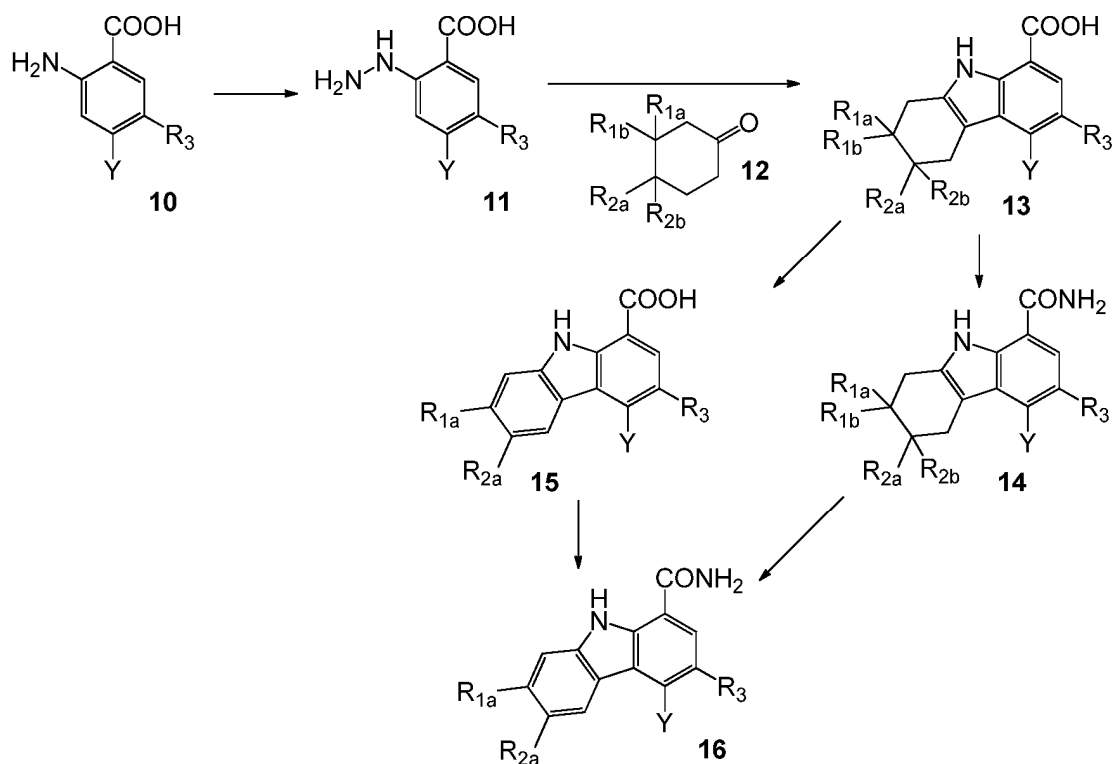
La reacción de un compuesto 1 con un ácido borónico o un éster del ácido borónico 8 (en donde XP es análogo a XH en el esquema 4; P puede ser o H o un grupo protector de amina adecuado tal como, por ejemplo, *tert*-butiloxicarbonilo (Boc) o benciloxicarbonilo (Cbz), que son conocidos en la bibliografía como grupos protectores para aminas), usando el acoplamiento de Suzuki-Miyaura tal como se ha descrito anteriormente (Esquema 1), puede proporcionar un compuesto 6 correspondiente después de eliminar el grupo protector P, si fuera necesario. Si P en el compuesto 8 representa H, puede obtenerse el compuesto 6 directamente.

Por analogía con los métodos ilustrados en el esquema 1, un método alternativo para preparar un compuesto 6 del esquema 4, en donde XH representa un grupo Q de fórmula (I) en donde R₅ se sustituye por H, se muestra también en el esquema 5. La reacción de un ácido borónico o un éster de ácido borónico 4 (en donde R es, por ejemplo, H, alquilo o tomados juntos forman un 1,3,2-dioxaboralano o 1,3,2-dioxaborinano opcionalmente sustituido) del esquema 1 con un compuesto 9, en donde Y es un grupo saliente adecuado tal como Br, Cl o trifluorosulfonilo, usando el acoplamiento de Suzuki-Miyaura tal como se ha descrito anteriormente, también puede proporcionar un compuesto 6. Tal como se ha descrito anteriormente, P puede ser H o P puede ser un grupo protector adecuado en cuyo caso la desprotección puede proporcionar el compuesto 6.

Además, puede prepararse un compuesto 8 a partir de un compuesto 9 usando el mismo método descrito para la preparación de un compuesto 4 a partir de un compuesto 1 (Esquema 1).

Los compuestos 1 (véase el esquema 1) usados en la preparación de compuestos de fórmula (I), se pueden preparar usando los procedimientos mostrados en el esquema 6.

Esquema 6



Un ácido 2-aminobenzoico 10 sustituido (conocido en la bibliografía o preparado usando los procedimientos conocidos en la bibliografía) se puede convertir en el ácido 2-hidrazinilbenzoico 11 correspondiente en forma de la sal de ácido clorhídrico, usando métodos conocidos en la bibliografía, por ejemplo, mediante conversión a la sal de diazonio correspondiente mediante tratamiento con nitrito de sodio en ácido clorhídrico acuoso, seguido de reducción con cloruro de estaño (II). La reacción de 11 con una ciclohexanona 12 adecuada, en un disolvente adecuado, con un catalizador apropiado, por ejemplo, etanol con ácido clorhídrico, tolueno con ácido p-toluenosulfónico o ácido trifluoroacético, o ácido acético (en cuyo caso el disolvente también puede servir como catalizador), puede proporcionar el tetrahidrocarbazol 13 sustituido correspondiente. Esta reacción se conoce habitualmente como la síntesis de indol de Fischer y es conocida en la bibliografía química (por ejemplo, véase Kamata, J. *et al.*, Chem. Pharm. Bull., 52:1071 (2004)). Como alternativa, la síntesis de indol de Fischer puede realizarse en dos etapas consecutivas: 11 puede reaccionar con 12 en condiciones adecuadas (tal como en un disolvente apropiado tal como etanol o tolueno, opcionalmente con un catalizador adecuado tal como ácido p-toluenosulfónico) para formar un intermedio hidrazona, que se puede aislar y después hacer reaccionar otra vez en condiciones adecuadas (por ejemplo, etanol con ácido clorhídrico, ácido acético con cloruro de cinc o tolueno con ácido trifluoroacético) para proporcionar un compuesto 13.

El ácido carboxílico de un compuesto 13 se puede convertir en la carboxamida correspondiente del compuesto 14 (que es un ejemplo de un compuesto 1 mostrado en el esquema 1) usando métodos conocidos en la bibliografía química, por ejemplo, mediante la conversión de un compuesto 13 al cloruro de ácido correspondiente, mediante

tratamiento con cloruro de oxalilo o cloruro de tionilo, seguido de tratamiento con amoniaco o mediante tratamiento de un compuesto 13 con amoniaco o cloruro de amonio en presencia de un reactivo de acoplamiento tal como carbodiimida o una mezcla de EDC y HOAT. En los casos de un compuesto 14 en donde R_{1b} y R_{2b} son ambos H, la conversión del compuesto 14 al carbazol 16 correspondiente (que es otro ejemplo de un compuesto 1 mostrado en el esquema 1) se puede realizar usando métodos conocidos en la bibliografía química, por ejemplo, mediante tratamiento del compuesto 14 con un agente de oxidación tal como DDQ en un disolvente adecuado.

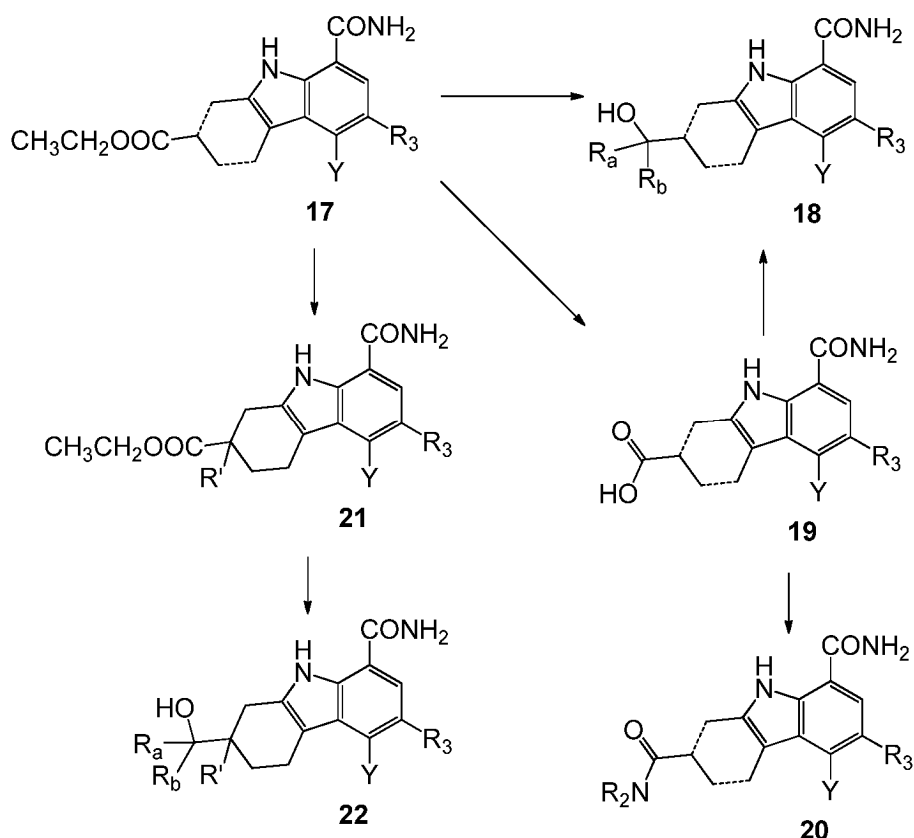
Como alternativa, el orden de las etapas de formación de amida y oxidación se pueden invertir para convertir un compuesto 13 (en donde ambos R_{1b} y R_{2b} son H) en un compuesto 16. Por lo tanto, un compuesto 13 (en donde ambos R_{1b} y R_{2b} son H) se puede oxidar usando el procedimiento descrito anteriormente o un procedimiento similar, para dar el compuesto 15 correspondiente. El ácido carboxílico del compuesto 15 se puede convertir después en la amida primaria, de nuevo usando un procedimiento descrito anteriormente o un procedimiento similar, para dar el compuesto 16 correspondiente.

Los compuestos 13 y 14, en donde R_{1a} y R_{1b} son diferentes entre sí, contienen un centro quiral y, por lo tanto, existen como dos enantiómeros. La preparación de los compuestos 13 y 14, tal como se muestra en el esquema 6, puede proporcionar productos racémicos, que se pueden usar para preparar los compuestos de fórmula (I) tal como se muestra en el esquema 1. Como alternativa, los compuestos 13 y 14 se pueden resolver en enantiómeros separados, usando métodos bien conocidos tales como cromatografía sobre una fase quiral estacionaria.

Un experto en la técnica de la síntesis orgánica reconocerá que algunos sustituyentes R_{1a} pueden ser incompatibles con las condiciones de reacción usadas para preparar los compuestos de fórmula (I) o los compuestos intermedios, tal como se muestra en los esquemas 1, 4, 5 y 6. En estos casos, un sustituyente diferente puede ocupar el lugar de R_{1a} durante determinadas etapas de síntesis y convertirse en R_{1a} en una etapa apropiada de la síntesis usando métodos conocidos en la bibliografía química. Como alternativa, en algunos casos puede usarse un grupo protector adecuado para proteger R_{1a} durante determinadas etapas de síntesis y eliminarse en una etapa apropiada de la síntesis. Dichos casos serán evidentes para un experto en la técnica. Algunos ejemplos de dichas transformaciones de síntesis se muestran en el esquema 7.

Se puede preparar un compuesto 1 mostrado en el esquema 1, que lleva ciertos sustituyentes R_{1a} y R_{1b} a partir de un compuesto precursor 17. Se puede preparar un compuesto 17 usando los métodos mostrados en el esquema 6, pero sustituyendo el 3-oxociclohexanocarboxilato de etilo por el compuesto 12 del esquema 6. (Algunos ejemplos de los compuestos 17 se describen en la bibliografía, por ejemplo, los intermedios 47-2 y 48-1 y el ejemplo 73-1 en la patente de Estados Unidos 8.084.620.) Algunas transformaciones del éster del ácido carboxílico de un compuesto 17 en R_{1a} y R_{1b} se muestran en el esquema 7; algunas de estas así como otras se ilustran también en los ejemplos de la patente de Estados Unidos n.º 8.084.620. Los compuestos 18, 20 y 22 en el esquema 7 son ejemplos del compuesto 1 mostrado en el esquema 1.

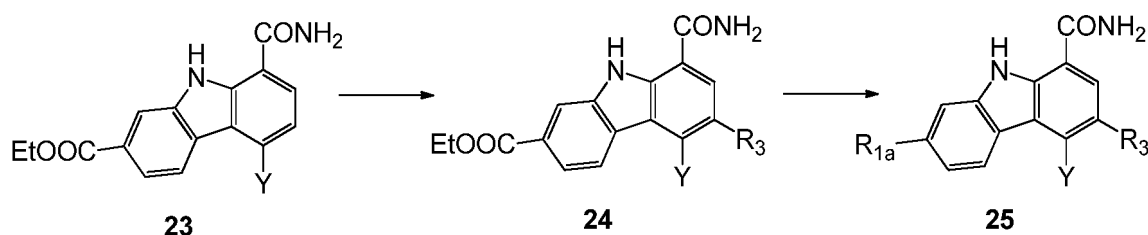
Esquema 7



- 5 El resto éster de un compuesto 17 se puede reducir al carbinol primario correspondiente de un compuesto 18 (R_a y R_b son ambos H) mediante tratamiento con un agente reductor adecuado tal como hidruro de aluminio y litio en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano. Como alternativa, el resto éster de un compuesto 17 se puede convertir en el carbinol terciario correspondiente de un compuesto 18 (R_a y R_b son ambos metilo) mediante tratamiento con un reactivo adecuado tal como cloruro de metilmagnesio o metillitio en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano.
- 10 El resto éster de un compuesto 17 se puede hidrolizar al ácido carboxílico correspondiente de un compuesto 19, por ejemplo, mediante tratamiento con hidróxido de litio acuoso o hidróxido sódico en un codisolvente adecuado tal como metanol, etanol o tetrahidrofurano. El resto ácido carboxílico de un compuesto 19 se puede convertir en el resto carbinol secundario de un compuesto 18 (uno de R_a y R_b es H y el otro es metilo), por ejemplo, por conversión del N,O-dimetilhidroxamato (comúnmente denominado una amida de Weinreb), seguido de tratamiento con un reactivo tal como cloruro de metil-magnesio o metillitio y reducción posterior de la cetona así formada con un agente reductor adecuado tal como borohidruro de sodio. Como alternativa, el resto ácido carboxílico de un compuesto 19 se puede convertir en la amida de un compuesto 20 usando cualquiera de diversos métodos, tales como conversión al cloruro de ácido seguido de tratamiento con amoníaco o una amina primaria o secundaria, o mediante tratamiento con amoníaco o cloruro de amonio o una amina primaria o secundaria en presencia de reactivos de acoplamiento adecuados tales como HATU, BOP o una combinación de EDC con HOBT o HOAT.
- 15
- 20

- 25 En los casos en los que las líneas de puntos de un compuesto 17 representan enlaces sencillos, el átomo de carbono que lleva el resto éster se puede alquilar mediante tratamiento del compuesto 17 con una base tal como bis(trimetilsilil)amida de litio o diisopropilamida de litio en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano y tratamiento del anión resultante con un agente de alquilación tal como yodometano, para dar un compuesto 21 en donde R' es metilo. El resto éster del compuesto 21 se puede convertir después en el resto carbinol de un compuesto 22 (en donde R_a y R_b son ambos H, ambos metilo o uno es H y el otro es metilo) por los mismos métodos usados para preparar un compuesto 18 tal como se ha descrito anteriormente.
- 30 Ciertos compuestos 1 del esquema 1, usados para preparar compuestos de fórmula (I), se pueden preparar también usando los procedimientos mostrados en el esquema 8.

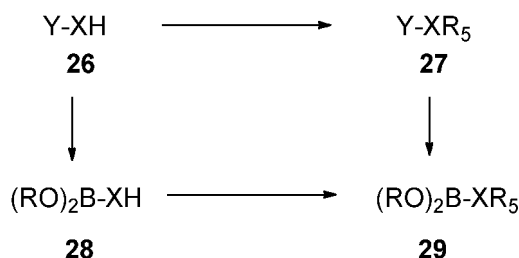
Esquema 8



Un compuesto 23, preparado a partir del ácido 2-hidrazinilbenzoico apropiado tal como se muestra en el esquema 6 (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 8.084.620, intermedio 48-1) se puede tratar con un reactivo de halogenación apropiado para dar un compuesto 24, en donde R₃ es un F o Cl. Por ejemplo, el tratamiento de un compuesto 23 con un reactivo de cloración tal como *N*-clorosuccinimida puede dar el compuesto 24, en donde R₃ es Cl y el tratamiento de un compuesto 23 con un reactivo de fluoración tal como 1-(clorometil)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octan-bis (tetrafluoroborato) [SELECTFLUOR®] puede dar el compuesto 24 en donde R₃ es F. La conversión de un compuesto 24 al compuesto 25 correspondiente (que es un ejemplo de un compuesto 1 del esquema 1) se puede conseguir usando métodos conocidos en la bibliografía, algunos de los cuales se describen en el análisis del esquema 7.

Tal como se muestra en el esquema 9, un compuesto 26 se puede convertir en el compuesto 27, que es un ejemplo de un compuesto 5 del esquema 1. De manera análoga, un compuesto 28 se puede convertir en un compuesto 29, que es un ejemplo de un compuesto 2 del esquema 1.

Esquema 9



En el esquema 11, Y representa un grupo adecuado tal como Br, Cl o trifluorometanosulfonyloxi; (RO)₂B representa un ácido borónico o un éster de ácido borónico; y XH representa un grupo Q de fórmula (I) en donde R₅ se sustituye por H. La conversión de un compuesto 26 en un compuesto 27 y la conversión de un compuesto 28 en un compuesto 29, puede realizarse usando los mismos métodos descritos para las transformaciones análogas de un compuesto 6 a un compuesto 7 en el esquema 4. Además, la conversión de un compuesto 26 en un compuesto 28 y la conversión de un compuesto 27 en un compuesto 29, puede realizarse usando los métodos descritos para la transformación de un compuesto 1 a un compuesto 4 en el esquema 1.

En algunos casos, cuando la conversión de un compuesto intermedio en otro compuesto intermedio o un compuesto de fórmula (I) requiere más de una reacción de síntesis, el orden de las etapas individuales se puede cambiar. El experto en la técnica de la síntesis orgánica reconocerá dichos casos. Un ejemplo se muestra en el esquema 9. La conversión de un compuesto 26 en un compuesto 29 se puede hacer por (1) conversión de la amina de un compuesto 26 en la amina sustituida de un compuesto 27, seguido de (2) conversión del grupo Y del compuesto 27 en el ácido borónico o el éster de ácido borónico del compuesto 29. Como alternativa, la misma conversión de un compuesto 26 en un compuesto 29 se puede hacer por (1) conversión del grupo Y de un compuesto 26 en el ácido borónico o el éster de ácido borónico de un compuesto 28, seguido de (2) conversión de la amina del compuesto 28 en la amina sustituida del compuesto 29. En el esquema 6 se muestra otro ejemplo. La conversión de un compuesto 13 en un compuesto 16 se puede hacer por (1) conversión del ácido carboxílico de un compuesto 13 en la carboxamida de un compuesto 14, seguido de (2) oxidación del compuesto 14 al carbazol 16. Como alternativa, la misma conversión de un compuesto 13 en un compuesto 16 se puede hacer por (1) oxidación de un compuesto 13 al carbazol 15, seguido de (2) conversión del ácido carboxílico del compuesto 15 en la carboxamida del compuesto 16.

Ejemplos

Los compuestos de la presente invención y los intermedios usados en la preparación de los compuestos de la presente invención, pueden prepararse usando procedimientos mostrados en los ejemplos siguientes y procedimientos relacionados. Los métodos y condiciones usados en estos ejemplos y los compuestos reales preparados en estos ejemplos, no pretenden ser limitantes, pero están destinados a demostrar cómo pueden prepararse los compuestos de la presente invención. Los materiales de partida y reactivos usados en estos

ejemplos, cuando no se preparan mediante un procedimiento descrito en el presente documento, en general, están disponibles en el mercado o se informan en la bibliografía química o se pueden preparar usando procedimientos descritos en la bibliografía química. La invención se define adicionalmente en los siguientes ejemplos. Debe entenderse que los ejemplos se dan a modo de ilustración solamente. A partir del análisis anterior y los ejemplos, un experto en la técnica puede determinar las características esenciales de la invención y puede realizar diversos cambios y modificaciones para adaptar la invención a diversos usos y condiciones. Como resultado, la invención no está limitada por los ejemplos ilustrativos expuestos a continuación en el presente documento, sino que más bien está definida por las reivindicaciones adjuntas al mismo.

- 5 experto en la técnica puede determinar las características esenciales de la invención y puede realizar diversos cambios y modificaciones para adaptar la invención a diversos usos y condiciones. Como resultado, la invención no está limitada por los ejemplos ilustrativos expuestos a continuación en el presente documento, sino que más bien está definida por las reivindicaciones adjuntas al mismo.
- 10 En los ejemplos dados, la frase "se secó y se concentró" habitualmente se refiere a eliminar la mayoría del agua residual de una solución en un disolvente orgánico usando o sulfato de sodio anhidro o sulfato de magnesio, seguido de filtración y eliminación del disolvente del filtrado (en general, a presión reducida y a una temperatura adecuada para la estabilidad del material que se está preparando). Normalmente se realizó cromatografía en columna usando la técnica de cromatografía ultrarrápida (Still, W. *et al.*, J. Erg. Chem., 43:2923 (1978)) o con cartuchos
- 15 preempaquetados de gel de sílice usando un aparato de cromatografía a presión media Isco (Teledyne Corporation), eluyendo con el disolvente o la mezcla de disolventes indicados. Se realizó cromatografía líquida preparativa a presión elevada (HPLC) usando una columna de fase inversa (Waters SunFire C₁₈, Waters XBridge C₁₈, PHENOMENEX® Axia C₁₈, YMC S5 ODS o similar) de un tamaño apropiado para la cantidad de material que se está separando, en general, eluyendo con un gradiente de concentración creciente de metanol o acetonitrilo en
- 20 agua, que contenía también ácido trifluoroacético al 0,05 % o al 0,1 % o acetato amónico 10 mM, a una velocidad de elución adecuada para el tamaño de la columna y la separación que debe lograrse. Para separar los compuestos quirales se usó cromatografía de fluidos supercríticos (SFC), una forma de HPLC de fase normal, usando una fase móvil que contenía CO₂ fluido súper o subcrítico y modificadores orgánicos polares tales como alcoholes. (White, C. *et al.*, J. Chromatography A, 1074:175 (2005)). Se realizó separación por SFC quiral de los enantiómeros o diastereómeros usando condiciones descritas para los casos individuales. Se obtuvieron los datos espectrales de
- 25 masas por cromatografía líquida-espectrometría de masas usando ionización por electronebulización.

- Los datos de la difracción por rayos x de cristal único se recogieron en un sistema Bruker-AXS APEX2 CCD usando radiación Cu K α ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$). La indexación y el procesamiento de los datos de intensidad medidos se llevó a
- 30 cabo con el paquete de software/paquete de programas APEX2 (véase el manual de usuario de APEX2, v 1.27; Bruker AXS, Inc., WI 53711 Estados Unidos). Cuando se indicó, los cristales se enfriaron en la corriente fría de un enfriador cryostream de Oxford Cryosystems (Cosier, J. *et al.*, J. Appl. Cryst., 19:105 (1986)) durante la recogida de datos. Las estructuras se resolvieron por métodos directos y se refinaron sobre la base de los reflejos observados usando el paquete cristalográfico SHELXTL (véase el manual de usuario de APEX2, v 1.27; Bruker AXS, Inc., WI
- 35 53711 Estados Unidos). Los parámetros atómicos derivados (coordenadas y factores de temperatura) se refinaron a través de mínimos cuadrados de matriz completa. La función minimizada en los refinamientos fue $\sum_w(|F_o|-|F_c|)^2$. R se define como $\sum(|F_o|-|F_c|)/\sum|F_o|$ mientras $R_w = [\sum_w(|F_o|-|F_c|)^2/\sum_w|F_o|^2]^{1/2}$ en donde w es una función de ponderación apropiada basada en errores en las intensidades observadas. Los mapas de diferencias se examinaron en todas las etapas de mejora. Se introdujeron hidrógenos en posiciones idealizadas con factores de temperatura isotrópicos,
- 40 pero no se modificaron los parámetros de hidrógeno. Los parámetros de la celda unitaria se obtuvieron de acuerdo con el procedimiento descrito en Stout *et al.*, X-Ray Structure Determination: A Practical Guide, MacMillan (1968).

Los nombres químicos se determinaron usando ChemBioDraw Ultra, versión 12.0 (CambridgeSoft).

45 Abreviaturas

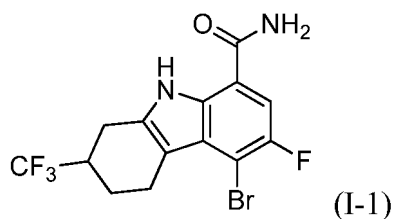
Ac	acetilo
ACN	acetonitrilo
AcOH	ácido acético
ac.	acuoso
anhid.	anhidro
Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio
Cbz	benciloxicarbonilo
Conc.	concentrado
DCM	diclorometano
DDQ	2,3-dicloro-5,6-dician-1,4-benzoquinona
DIEA	diisopropiletilamina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
EDC	clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etil-carbodiimida
eq. o Eq. o equiv.	equivalente o equivalentes
EtOAc	acetato de etilo

h	hora(s)
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio
HOAT	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
HOBT	1-hidroxibenzotriazol
LC	cromatografía líquida
LCMS o LC/MS	cromatografía líquida con espectrometría de masas
Me	metilo
MeOH	metanol
MHz	megahertz
min.	minuto o minutos
M ⁺	(M+H) ⁺
M ⁺¹	(M+H) ⁺
MS	espectrometría de masas
m/z	relación masa-carga
N	Normal
NMP	N-metilpirrolidinona
RMN	resonancia magnética nuclear
ppm	partes por millón
Tiempo de ret. o Tr	tiempo de retención
sat.	saturado
s	segundo o segundos
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

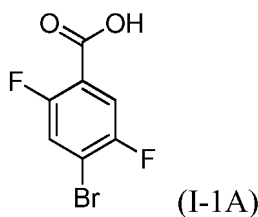
Intermedio 1

(RS)-5-bromo-6-fluoro-2-(trifluorometil)-2,3A9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamida

5



Intermedio 1A: ácido 4-bromo-2,5-difluorobenzoico

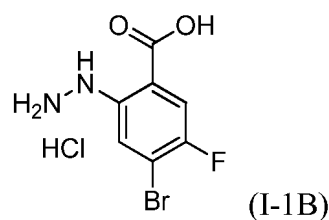


10

Una solución de 1,4-dibromo-2,5-difluorobenceno (640 mg, 2,35 mmol) en éter dietílico seco (10 ml) enfriado en un baño de hielo seco-acetona se trató gota a gota con n-butillitio 2,5 M en hexanos (1,04 ml, 2,59 mmol). A continuación, la suspensión se agitó a -78 °C durante 30 min, después se trató con una pieza de hielo seco. El baño de refrigeración se retiró después de 5 min y la mezcla se agitó durante otros 30 min mientras se calentaba a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua. La fase orgánica se separó y se lavó dos veces con NaHCO₃ acuoso saturado. Las fases acuosas combinadas se acidificaron con HCl acuoso 1 M, se extrajeron dos veces con DCM y las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para dar ácido 4-bromo-2,5-difluorobenzoico en forma de un sólido de color blanco (297 mg, 53 % de rendimiento).

20

Intermedio 1B: Clorhidrato del ácido 4-bromo-5-fluoro-2-hidrazinilbenzoico

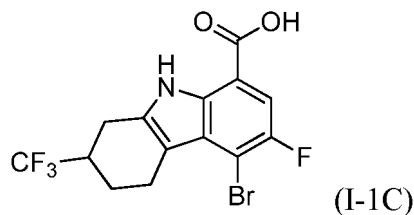


Una mezcla de ácido 4-bromo-2,5-difluorobenzoico (2,50 g, 10,6 mmol) e hidrazina (3,81 ml, 121 mmol) en *N*-metil-2-pirrolidinona (2 ml) se calentó a 95 °C durante 4 h. La mezcla enfriada se vertió en HCl acuoso 6 M con agitación vigorosa (400 ml) que se enfrió en un baño de NaCl-hielo. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con HCl acuoso 6 M (200 ml) y se secó al vacío para dar clorhidrato de ácido 4-bromo-5-fluoro-2-hidrazinilbenzoico en forma de un sólido de color amarillo (1,88 g, 71% de pureza, 44 % de rendimiento), usado sin más purificación.

Síntesis alternativa del intermedio 1B:

Una suspensión de ácido 2-amino-4-bromo-5-fluorobenzoico (10,0 g, 42,7 mmol) en una mezcla de HCl acuoso al 37 % (42,7 ml) y agua (14,3 ml), se agitó en un baño de NaCl-hielo, se trató gota a gota con una solución de nitrito sódico (3,24 g, 47,0 mmol) en agua (15,7 ml). Cuando se completó la adición, la mezcla se agitó durante 30 min más. Una solución de cloruro de estaño (II) dihidrato (28,9 g, 128 mmol) en HCl acuoso al 37 % (27,5 ml) se añadió gota a gota. El baño de refrigeración se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La suspensión espesa se filtró y el precipitado recogido se lavó a fondo con agua y se secó durante una noche a presión reducida. El sólido se trituró con MeOH con sonicación y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con MeOH y se secó. El filtrado se concentró y el residuo se trituró con DCM. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó y los dos sólidos se combinaron para dar clorhidrato de ácido 4-bromo-5-fluoro-2-hidrazinilbenzoico (5,37 g, 44 % de rendimiento) en forma de un sólido de color blanco. Espectro de masas m/z 249, 251 ($M+H$)⁺.

Intermedio 1C: Ácido 5-bromo-6-fluoro-2-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxílico



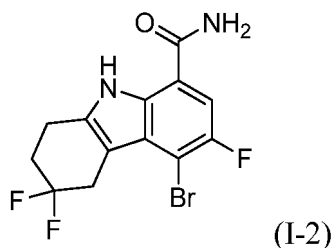
Una mezcla de clorhidrato de ácido 4-bromo-5-fluoro-2-hidrazinilbenzoico (5,00 g, 17,5 mmol) y (*RS*)-3-trifluorometilciclohexanona (4,07 g, 24,5 mmol) en ácido acético (8,0 ml) se agitó a 78 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se suspendió en EtOAc y el precipitado se recogió por filtración y se secó. El filtrado se concentró y el residuo se suspendió en DCM. El precipitado se recogió por filtración y se secó y los dos precipitados se combinaron para proporcionar ácido 5-bromo-6-fluoro-2-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxílico en forma de un sólido de color naranja claro (4,10 g, 55 % de rendimiento). Espectro de masas m/z 380, 382 ($M+H$)⁺.

Intermedio 1:

Una solución de ácido 5-bromo-6-fluoro-2-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxílico (2,00 g, 5,26 mmol), NH₄Cl (2,81 g, 52,6 mmol) y HATU (2,20 g, 5,79 mmol) en DMF (25 ml) se trató con trietilamina (3,67 ml, 26,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. Se añadió agua enfriada con hielo (30 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua (60 ml). El sólido recogido se suspendió dos veces en tolueno (30 ml) y se concentró al vacío, después se secó. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con MeOH al 10 %/EtOAc-hexanos (gradiente del 0-100 %), para proporcionar 5-bromo-6-fluoro-2-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo claro (1,55 g, 74 % de rendimiento). Espectro de masas m/z 379, 381 ($M+H$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7,46 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 3,46 (dd, *J* = 16,1, 4,4 Hz, 1H), 3,11 (dd, *J* = 16,4, 5,3 Hz, 1H), 3,06-2,93 (m, 1H), 2,92-2,80 (m, 1H), 2,79-2,59 (m, 1H), 2,37-2,23 (m, 1H), 1,86-1,65 (m, 1H).

Intermedio 2

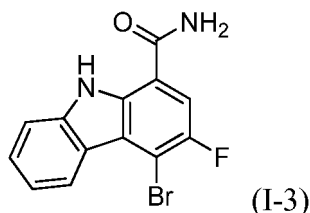
5-bromo-3,3,6-trifluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida



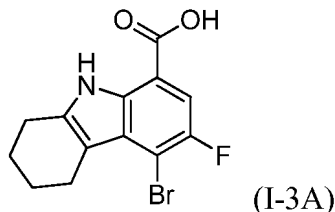
5 Siguiendo los procedimientos usados para convertir el intermedio 1B en el intermedio 1, la 4,4-difluorociclohexanona se convirtió en 5-bromo-3,3,6-trifluoro-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamida. Espectro de masas m/z 347, 349 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,34 (s, 1H), 8,12 (s a, 1H), 7,64 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 7,57 (s a, 1H), 3,54 (t, J = 14,4 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,31 (tt, J = 13,9, 6,7 Hz, 2H).

Intermedio 3

10 4-bromo-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida

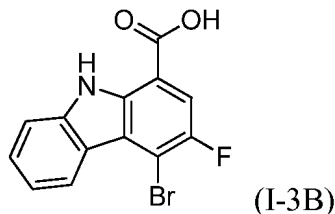


15 Intermedio 3A: Ácido 5-bromo-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxílico



20 Una mezcla de clorhidrato del ácido 4-bromo-5-fluoro-2-hidrazinilbenzoico [Intermedio 1B] (12,0 g, 42,0 mmol) y ciclohexanona (12,4 g, 126 mmol) en ácido acético (90 ml) se agitó a 90 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar ácido 5-bromo-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxílico (5,02 g, 16,1 mmol, 38 % de rendimiento) en forma de un sólido de color amarillo claro. Espectro de masas m/z 312, 314 (M+H)⁺.

25 Intermedio 3B: Ácido 4-bromo-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxílico



30 Una mezcla de ácido 5-bromo-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxílico (5,00 g, 16,0 mmol) y DDQ (8,00 g, 35,2 mmol) en THF (60 ml) se agitó a 60 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó secuencialmente con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y HCl acuoso 1 M, se secó y se concentró para proporcionar ácido 4-bromo-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxílico en bruto (5,30 g, 86 % de rendimiento, 80 % de pureza), que se usó sin más purificación.

35 Intermedio 3:

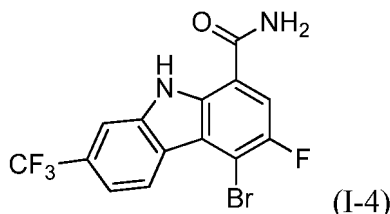
Una mezcla de ácido 4-bromo-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxílico (4,70 g, 15,3 mmol), HOBt (2,34 g, 15,3 mmol) y EDC (2,92 g, 15,3 mmol) en THF (70 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió hidróxido de amonio acuoso (0,891 ml, 22,9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó dos veces con agua, después con NaHCO₃ acuoso saturado, se

secó y se concentró. El residuo se trituró con DCM para proporcionar 4-bromo-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido de color pardo claro (3,40 g, 73 % de rendimiento). Espectro de masas m/z 307, 309 (M+H)⁺, 290, 292 (M+H-NH₃)⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,73 (dd, J = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 7,69-7,63 (m, 1H), 7,54 (ddd, J = 8,2, 7,1, 1,2 Hz, 1H), 7,29 (ddd, J = 8,1, 7,1, 1,0 Hz, 1H).

5

Intermedio 4

4-bromo-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida



10

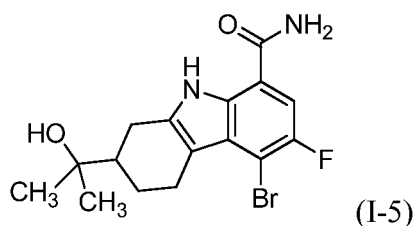
Siguiendo los procedimientos usados para convertir el intermedio 3A en el intermedio 3, se convirtió el ácido 5-bromo-6-fluoro-2-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxílico [Intermedio 1C] en 4-bromo-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida. Espectro de masas m/z 416, 418 (M+H+CH₃CN)⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,83 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,4, 1,1 Hz, 1H).

15

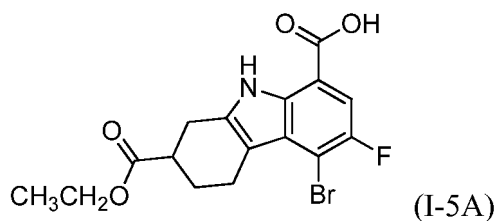
Intermedio 5

(RS)-5-bromo-6-fluoro-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida

20



Intermedio 5A: Ácido (RS)-5-bromo-2-(etoxicarbonil)-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxílico



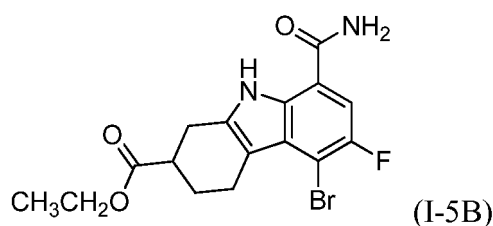
25

Una mezcla de clorhidrato del ácido 4-bromo-5-fluoro-2-hidrazinilbenzoico [Intermedio 1B] (5,37 g, 18,8 mmol), RS-3-oxociclohexanocarboxilato de etilo (3,52 g, 20,7 mmol) y ácido acético (3,23 ml, 56,4 mmol) en tolueno (90 ml) se calentó a 110 °C durante 20 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó con tolueno (43 ml) y TFA (11 ml). La mezcla se agitó a 90-94 °C durante una noche. La mezcla enfriada se diluyó con EtOAc, se sonicó y el precipitado se recogió por filtración. El filtrado se concentró y el residuo se suspendió en EtOAc con sonicación, dando como resultado otro precipitado que también se recogió por filtración y se lavó con EtOAc. Los sólidos combinados se trituraron dos veces con MeOH para dar un sólido. Los filtrados combinados se concentraron y el residuo se trituró con MeOH para dar más sólido. Los sólidos se combinaron para dar ácido (RS)-5-bromo-2-etoxicarbonil-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo pálido (3,38 g). Espectro de masas m/z 384, 386 (M+H)⁺.

30

35

Intermedio 5B: (RS)-5-bromo-8-carbamoil-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-carboxilato de etilo



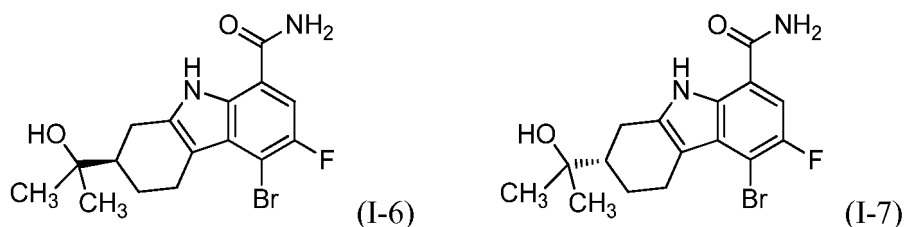
Una mezcla de ácido (*RS*)-5-bromo-2-(etoxicarbonil)-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxílico (0,513 g, 1,34 mmol), EDC (0,384 g, 2,00 mmol) y HOBT (0,307 g, 2,00 mmol) en THF (10 ml) y DCM (1,7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió NH_4OH acuoso (28 %, 0,078 ml, 2,00 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó dos veces con NaHCO_3 acuoso saturado, después con salmuera. Las capas acuosas se extrajeron con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se trituró en MeOH con sonicación para proporcionar (*RS*)-5-bromo-8-carbamoi-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-carboxilato de etilo en forma de un sólido de color amarillo (0,432 g, 84 % de rendimiento). Espectro de masas m/z 383, 385 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Intermedio 5:

Una solución de (*RS*)-5-bromo-8-carbamoi-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-2-carboxilato de etilo (10,0 g, 26,1 mmol) en THF (200 ml) a -78°C se trató gota a gota durante 30 min con metililitio 1,6 M en éter (49 ml, 78 mmol). La mezcla se agitó a -78°C durante 45 min, después se trató con más solución de metililitio (33 ml) durante 25 min. La mezcla se agitó a -78°C durante 90 min más, después se trató con NH_4Cl acuoso saturado y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó secuencialmente con agua y salmuera. Las capas acuosas se extrajeron con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se disolvió en EtOAc (aproximadamente 100 ml) y se filtró a través de una capa de CELITE® cubierta con una capa de gel de sílice. El CELITE® y el gel de sílice se volvieron a lavar con EtOAc (aproximadamente 1000 ml). La concentración de los filtrados combinados dio (*RS*)-5-bromo-6-fluoro-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo pálido (9,24 g, 96 % de rendimiento). Espectro de masas m/z 369, 371 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Intermedios 6 y 7

(*R*)-5-bromo-6-fluoro-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (1-6) y (*S*)-5-bromo-6-fluoro-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (1-7)



Una muestra de (*RS*)-5-bromo-6-fluoro-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida [Intermedio 5] se separó por cromatografía de fluidos supercríticos quiral (Columna: CHIRALPAK® OD-H (3 x 25 cm, 5 μm); Fase móvil: CO_2 -MeOH (70:30) a 150 ml/min, 40°C). El primer pico de elución de la columna proporcionó (*R*)-5-bromo-6-fluoro-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida [Intermedio 6]. El segundo pico de elución de la columna proporcionó (*S*)-5-bromo-6-fluoro-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida [Intermedio 7]. Los espectros de masas y los espectros de la RMN ^1H de los dos enantiómeros fueron los mismos. Espectro de masas m/z 369, 371 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,96 (s, 1H), 8,07 (s a, 1H), 7,55 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 7,50 (s a, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,26 (dd, $J = 15,8, 4,4$ Hz, 1H), 2,93 (dd, $J = 17,1, 4,6$ Hz, 1H), 2,72 (t, $J = 11,7$ Hz, 1H), 2,48-2,40 (m, 1H), 2,12 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 1,70-1,62 (m, 1H) y 1,32 (cd, $J = 12,4, 5,3$ Hz, 1H).

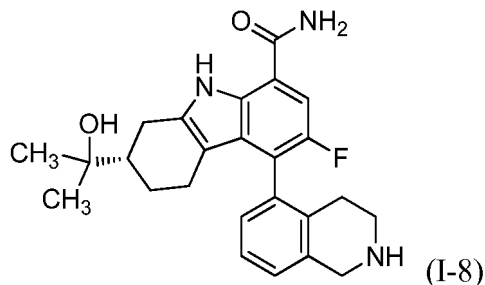
Separación por cromatografía de fluidos supercríticos alternativa:

Una muestra de (*RS*)-5-bromo-6-fluoro-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida [Intermedio 5] se separó por cromatografía de fluidos supercríticos quiral (Columna: CHIRALPAK® AD-H (3 x 25 cm, 5 μm); Fase móvil: CO_2 -MeOH (55:45) a 150 ml/min, 40°C). El primer pico de elución de la columna proporcionó (*S*)-5-bromo-6-fluoro-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida [Intermedio 7]. El segundo pico de elución de la columna proporcionó (*R*)-5-bromo-6-fluoro-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida [Intermedio 6].

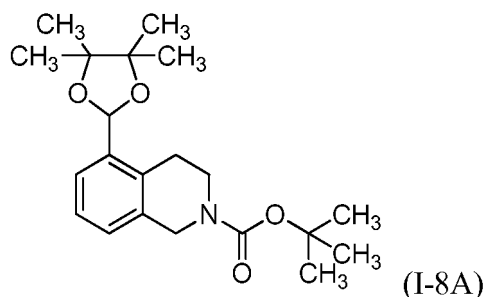
Intermedio 8

6-fluoro-2-(S)-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(RS)-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (mezcla de diastereómeros)

5



Intermedio 8A: 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo



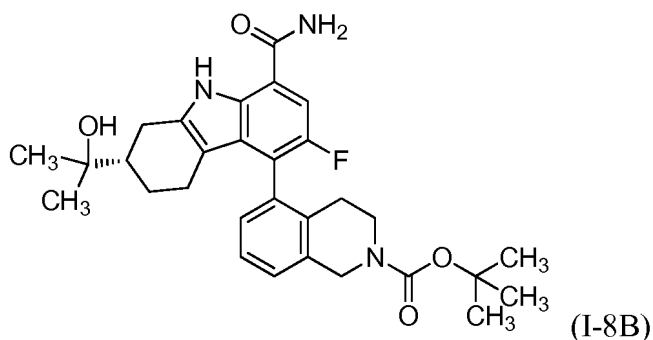
10

Una mezcla de 5-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (0,500 g, 1,60 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,488 g, 1,92 mmol) en DMF (8 ml) se sometió a 3 ciclos de evacuación-llenado con nitrógeno. Se añadieron acetato de potasio (0,472 g, 4,80 mmol) y complejo PdCl₂(dppf) DCM (0,117 g, 0,160 mmol), la mezcla se sometió a 2 ciclos más de evacuación-llenado con nitrógeno y se calentó a 90 °C durante una noche en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó de manera secuencial con agua, LiCl acuoso al 10 % y salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexanos, para proporcionar 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido de color blanco (0,514 g, 89 % de rendimiento). Espectro de masas *m/z* 360 (M+H)⁺.

15

20

Intermedio 8B: 5-(RS)-(8-carbamoil-6-fluoro-2-(S)-(2-hidroxiopropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (mezcla de diastereómeros)



25

Una mezcla de (S)-5-bromo-6-fluoro-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida [Intermedio 7] (0,155 g, 0,420 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (0,181 g, 0,504 mmol), K₃PO₄ acuoso 2 M (0,630 ml, 1,26 mmol) y THF (3 ml) se sometió a 3 ciclos de evacuación-llenado con nitrógeno. La mezcla se trató con dicloruro de 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno paladio (0,014 g, 0,021 mmol) y la mezcla se sometió a 2 ciclos más de evacuación-llenado con nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se diluyó con EtOAc, se lavó de manera secuencial con agua y salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 50-70 %), para proporcionar 5-(RS)-(8-carbamoil-6-fluoro-2-(S)-(2-hidroxiopropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo, una mezcla de diastereómeros, en forma de un sólido de color blanquecino (0,178 g, 81 %

30

35

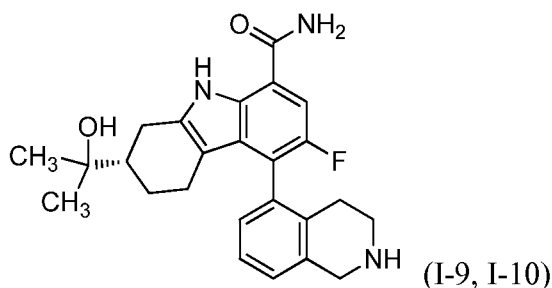
de rendimiento). Espectro de masas m/z 522 (M+H)⁺.

Intermedio 8:

- 5 Una mezcla de 5-(*RS*)-(8-carbamoil-6-fluoro-2-(*S*)-(2-hidroxiopropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-5-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (mezcla de diastereómeros) (0,178 g, 0,341 mmol) y TFA (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc, se lavó de manera secuencial con K₂HPO₄ acuoso 1,5 M y salmuera saturada y se secó y concentró para proporcionar 6-fluoro-2-(*S*)-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(*RS*)-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida, una mezcla de diastereómeros, que se usó sin más purificación. Espectro de masas m/z 422 (M+H)⁺.

Intermedios 9 y 10

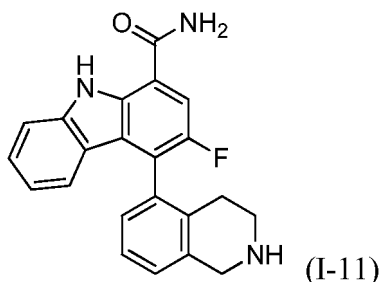
- 15 6-fluoro-2-(*S*)-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (diastereómeros individuales)



- 20 Se sometió 6-fluoro-2-(*S*)-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(*RS*)-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (mezcla de diastereómeros) [Intermedio 8] a HPLC preparativa de fase inversa. El primer pico de elución de la columna, después de neutralización con NaHCO₃ acuoso saturado, proporcionó un diastereómero de 6-fluoro-2-(*S*)-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida [Intermedio 9] (0,036 g, 25 % de rendimiento), contaminado con un 1-2 % del diastereómero del segundo pico. El segundo pico de elución de la columna, después de neutralización con NaHCO₃ acuoso saturado, proporcionó el otro diastereómero de 6-fluoro-2-(*S*)-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida [Intermedio 10] (0,031 g, 20 % de rendimiento), contaminado con el 8 % del diastereómero del primer pico. Los espectros de masas de ambos diastereómeros fueron los mismos que los del intermedio 8. Tiempos de retención de la HPLC (Columna: CHROMOLITH® SpeedROD 4,6 x 50 mm; disolvente: MeOH-agua que contenía TFA al 0,1 % a 4,0 ml/min; gradiente: 10-90 % durante 4 min): Intermedio 9 - 1,88 min; Intermedio 10 - 2,02 min. Las configuraciones absolutas del enlace atropisomérico no se asignaron.

Intermedio 11

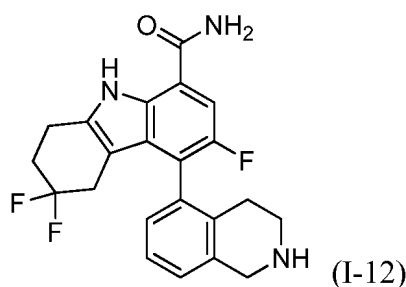
- 35 (*RS*)-3-fluoro-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-9*H*-carbazol-1-carboxamida



- 40 Siguiendo los procedimientos usados para preparar el intermedio 8, se convirtió 4-bromo-3-fluoro-9*H*-carbazol-1-carboxamida [Intermedio 3] en (*RS*)-3-fluoro-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-9*H*-carbazol-1-carboxamida. Espectro de masas m/z 360 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 7,85 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,53-7,46 (m, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,40-7,36 (m, 1H), 7,36-7,30 (m, 1H), 6,93-6,86 (m, 1H), 6,85-6,78 (m, 1H), 4,50-4,27 (m, 2H), 3,30-3,07 (m, 2H), 2,85-2,68 (m, 1H), 2,62-2,43 (m, 1H).

Intermedio 12

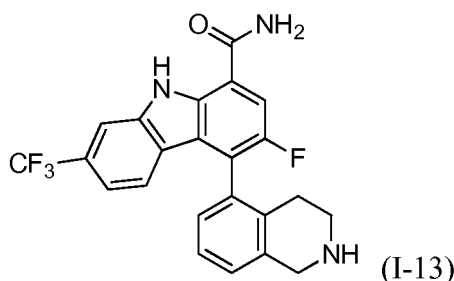
- 45 (*RS*)-3,3,6-trifluoro-5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida



5 Siguiendo los procedimientos usados para preparar el intermedio 8, se convirtió 5-bromo-3,3,6-trifluoro-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamida [Intermedio 2] en (RS)-3,3,6-trifluoro-5-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamida. Espectro de masas m/z 400 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,10 (s a., 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,20 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 7,4, 1,3 Hz, 1H), 4,81-4,55 (m, 2H), 3,75-3,59 (m, 1H), 3,47 (ddd, J = 12,8, 7,9, 4,6 Hz, 1H), 3,01 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,68-2,17 (m, 6H).

10 Intermedio 13

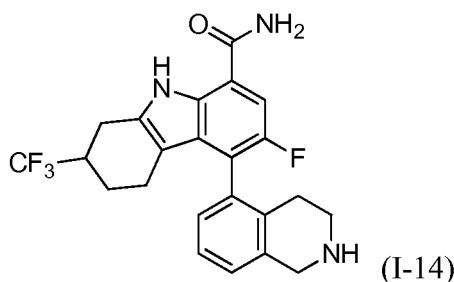
(RS)-3-fluoro-4-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal de TFA



15 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el intermedio 8, se convirtió 4-bromo-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida [Intermedio 4] en (RS)-3-fluoro-4-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal de TFA. Espectro de masas m/z 428 (M+H)⁺, 469 (M+H+CH₃CN)⁺.

20 Intermedio 14

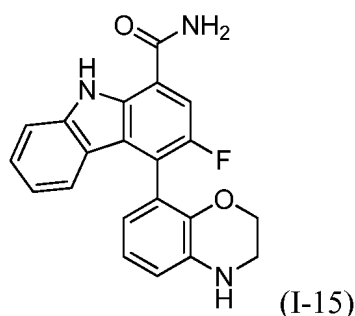
6-fluoro-5-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-2-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamida, sal de TFA (mezcla de diastereómeros)



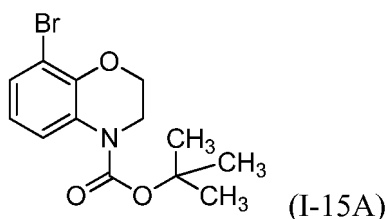
25 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el intermedio 8, se convirtió (RS)-5-bromo-6-fluoro-2-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamida [Intermedio 1] en (RS)-3-fluoro-4-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal de TFA, en forma de una mezcla de diastereómeros. Espectro de masas m/z 432 (M+H)⁺, 473 (M+H+CH₃CN)⁺.

30 Intermedio 15

(RS)-4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida



Intermedio 15A: 8-bromo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-carboxilato de *tert*-butilo



5

Una solución de 8-bromo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina [preparada de acuerdo con los procedimientos descritos en el ejemplo 10 de la publicación PCT n.º WO 2012/149236] (1,20 g, 5,61 mmol), dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,43 ml, 6,17 mmol) y trietilamina (2,34 ml, 16,8 mmol) en THF (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. No se observó reacción por lo que la mezcla se concentró. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano (25 ml), se trató con K₂CO₃ (0,775 g, 5,61 mmol) y más dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,43 ml, 6,17 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 3 días. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente del 0-50 %), para proporcionar 8-bromo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un aceite de color pardo claro (1,37 g, 78 % de rendimiento). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,75 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 6,78 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 5,1, 4,2 Hz, 2H), 3,92-3,87 (m, 2H), 1,56 (s, 9H).

10

15

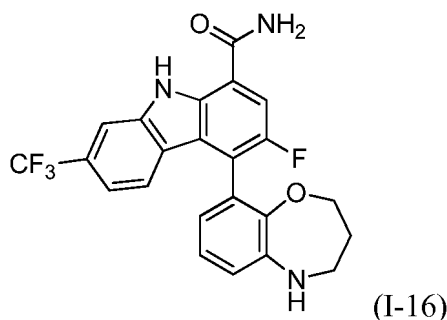
Intermedio 15:

20 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el intermedio 8, pero sustituyendo 4-bromo-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida [Intermedio 3] por (S)-5-bromo-6-fluoro-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida [Intermedio 7] en la etapa B, el 8-bromo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-carboxilato de *tert*-butilo se convirtió en (RS)-4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida. Espectro de masas *m/z* 362 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7,76 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,35 (ddd, J = 8,2, 7,1, 1,2 Hz, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 6,98-6,89 (m, 2H), 6,87-6,81 (m, 1H), 6,67 (dd, J = 7,3, 1,6 Hz, 1H), 4,16-3,96 (m, 2H), 3,43-3,34 (m, 2H).

25

Intermedio 16

30 (RS)-3-fluoro-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-9-il)-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal de TFA

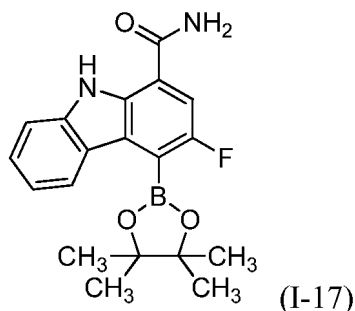


35 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el intermedio 8, pero sustituyendo 9-bromo-3,4-dihidrobenzo[b][1,4]oxazepin-5(2H)-carboxilato de *tert*-butilo [preparado de acuerdo con el procedimiento descrito para el intermedio D53 de la publicación PCT n.º WO 2012/170752] por 5-bromo-3,4-dihidroisquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo, se convirtió 4-bromo-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida [Intermedio 4] en (RS)-3-fluoro-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-9-il)-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida en

forma de la sal de TFA. Espectro de masas m/z 444 (M+H)⁺.

Intermedio 17

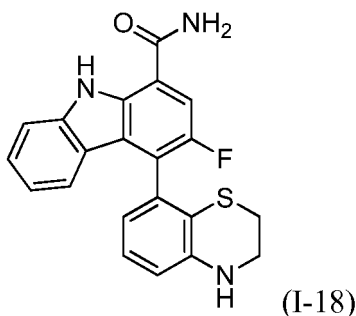
- 5 3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida



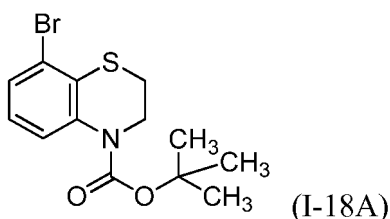
- 10 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el intermedio 15, se convirtió 4-bromo-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida [Intermedio 3] en 3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un sólido vidrioso de color amarillo con un 12 % de rendimiento. Espectro de masas m/z 355 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,56 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,58-7,48 (m, 2H), 7,37-7,20 (m, 2H), 1,56 (s, 12H).

Intermedio 18

- 15 (RS)-4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-8-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida, sal de TFA



- 20 Intermedio 18A: 8-bromo-2H-benzo[b][1,4]tiazin-4(3H)-carboxilato de *tert*-butilo



- 25 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el intermedio 15A, se convirtió 8-bromo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazina [preparada de acuerdo con los procedimientos descritos en el ejemplo 331 de la publicación PCT n.º WO 2012/149236] en 8-bromo-2H-benzo[b][1,4]tiazin-4(3H)-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un aceite de color pardo con un 65 % de rendimiento. Espectro de masas m/z 274, 276 (M+H-C₄H₈)⁺

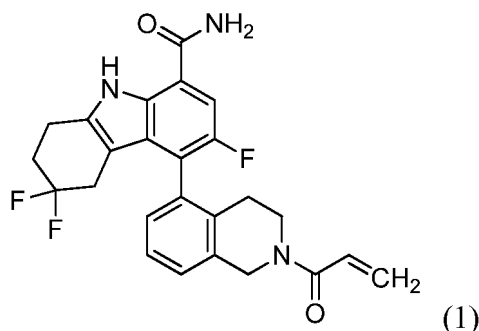
Intermedio 18:

- 30 Una mezcla de 3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida [Intermedio 17] (38 mg, 0,107 mmol), 8-bromo-2H-benzo[b][1,4]tiazin-4(3H)-carboxilato de *tert*-butilo (37,2 mg, 0,113 mmol), K₃PO₄ (45,5 mg, 0,215 mmol) y dicloruro de 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno paladio (3,5 mg, 5,36 μmol) en THF (1,5 ml) y agua (0,2 ml) se purgó con nitrógeno y se agitó a 60 °C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de CELITE® y se concentró. El residuo se disolvió en DCM (2 ml), se trató con TFA y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró y el residuo se sometió a HPLC preparativa de fase inversa (columna YMC C₁₈, 5 μm, 30 x 250 mm, eluyendo con acetonitrilo-agua, que contenía TFA al 0,1 %, gradiente de 10-100 %) para proporcionar (RS)-4-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-8-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida, sal de TFA (23,6 mg, 58 % de rendimiento) en forma de un sólido de color
- 35

pardo. Espectro de masas m/z 378 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7,78 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,36 (ddd, *J* = 8,3, 7,0, 1,3 Hz, 1H), 7,18 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,01-6,94 (m, 2H), 6,94-6,88 (m, 1H), 6,84 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 3,70-3,57 (m, 2H), 3,07-2,88 (m, 2H).

5 Ejemplo 1

(*RS*)-5-(2-acrioliloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-3,3,6-trifluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida



10

Una mezcla de 3,3,6-trifluoro-5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida [Intermedio 12] (47 mg, 0,118 mmol) y DIEA (62 μl, 0,353 mmol) en 3:1 DCM-THF (0,5 ml), se trató a 0 °C con cloruro de acrililoil (11 μl, 0,129 mmol). Después de agitar durante 10 min, la mezcla se diluyó con DCM, se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se trituró con EtOAc para proporcionar (*RS*)-5-(2-acrioliloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-3,3,6-trifluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (47 mg, 84 % de rendimiento). Espectro de masas m/z 454 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,20 (s, 1H), 8,14 (s a., 1H), 7,62 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 7,55 (s a., 1H), 7,42-7,26 (m, 2H), 7,19-7,11 (m, 1H), 7,00-6,70 (m, 1H), 6,14 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 5,88-5,62 (m, 1H), 4,95-4,66 (m, 2H), 3,80-3,48 (m, 2H), 2,94 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,48-2,08 (m, 6H).

15

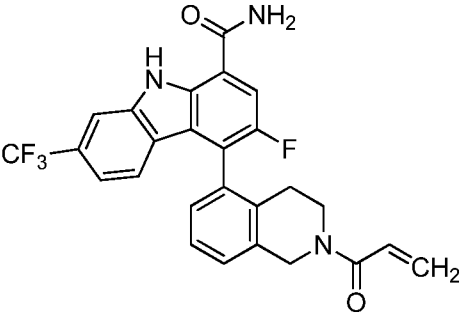
Los ejemplos de la tabla 1 se prepararon por el procedimiento general descrito para el ejemplo 1 o procedimientos similares, usando el material de partida indicado.

Tabla 1

Ejemplo, Descripción	Estructura	Material de partida	Espectro de masas
2 (racemato)		Intermedio 11	m/z 414 (M+H) ⁺
3 (racemato)		Intermedio 15	m/z 416 (M+H) ⁺

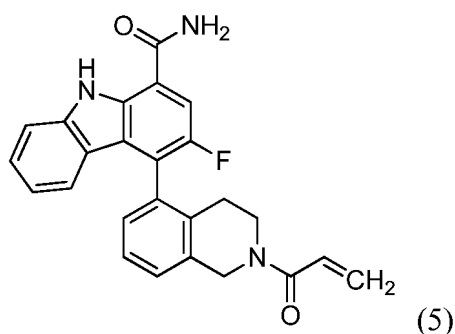
25

(continuación)

Ejemplo, Descripción	Estructura	Material de partida	Espectro de masas
4 (racemato)		Intermedio 13	m/z 482 (M+H) ⁺

Ejemplo 5

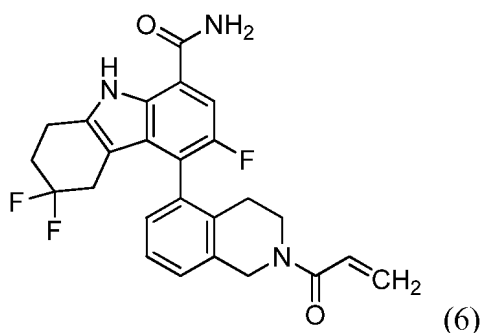
5 4-(2-acriololil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (atropisómero enantiomérico individual)



10 Se separó una muestra de (*RS*)-4-(2-acriololil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida [Ejemplo 2] (13 mg) por cromatografía de fluidos supercríticos quiral (Columna: CHIRALCEL® AS-H (3 x 25 cm, 5 μm); Fase móvil: CO₂-MeOH (70:30) a 150 ml/min, 10 MPa (100 bares), 35 °C; preparación de muestras: 3 mg/ml en MeOH; inyección: 1,5 ml). El primer pico de elución de la columna proporcionó un atropisómero enantiomérico de 4-(2-acriololil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida [Ejemplo 5] (5,2 mg). Espectro de masas m/z 414 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,55 (s, 1H), 8,25 (s a, 1H), 7,99 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,66 (s a, 1H), 7,53-7,39 (m, 2H), 7,38-7,17 (m, 2H), 7,08-6,54 (m, 3H), 6,28-6,01 (m, 1H), 5,83-5,54 (m, 1H), 5,12-4,69 (m, 2H), 3,89-3,41 (m, 2H), 2,71-2,28 (m, 2H, enterrado bajo el pico de DMSO residual). La configuración absoluta del ejemplo 5 no se ha asignado.

Ejemplo 6

20 5-(2-acriololil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-3,3,6-trifluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (atropisómero enantiomérico individual)

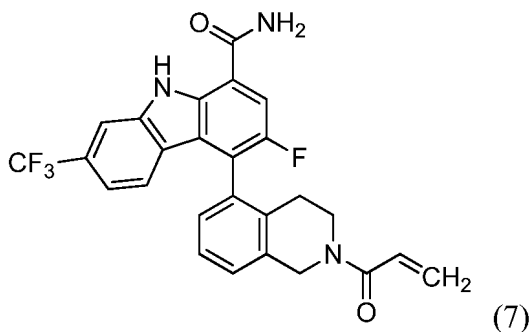


25 Se separó una muestra de (*RS*)-5-(2-acriololil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-3,3,6-trifluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida [Ejemplo 1] (42 mg) por cromatografía de fluidos supercríticos quiral (Columna: CHIRALCEL® AS-H (3 x 25 cm, 5 μm); Fase móvil: CO₂-MeOH (65:35) a 150 ml/min, 10 MPa (100 bares), 35 °C; preparación de muestras: 7 mg/ml en MeOH-DMF (9:1); inyección: 1,75 ml). El primer pico de elución de la columna

proporcionó un atropisómero enantiomérico de 5-(2-acrioloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-3,3,6-trifluoro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-8-carboxamida [Ejemplo 6] (5 mg). Espectro de masas m/z 454 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7,50 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 7,41-7,31 (m, 2H), 7,19 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,97-6,70 (m, 1H), 6,25 (dd, J = 16,7, 1,8 Hz, 1H), 5,84-5,70 (m, 1H), 4,98-4,86 (m, 2H), 3,93-3,78 (m, 1H), 3,78-3,53 (m, 1H), 3,09-2,93 (m, 2H), 2,73-2,34 (m, 3H), 2,30-2,07 (m, 3H). La configuración absoluta del ejemplo 6 no se ha asignado.

Ejemplo 7

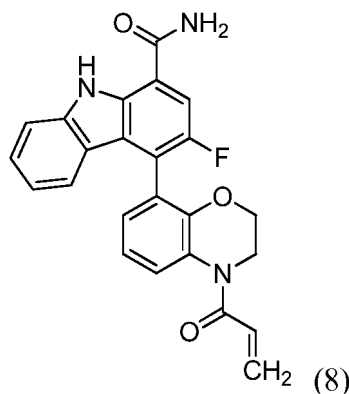
4-(2-acrioloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9*H*-carbazol-1-carboxamida (atropisómero enantiomérico individual)



Se separó una muestra de (*RS*)-4-(2-acrioloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9*H*-carbazol-1-carboxamida [Ejemplo 4] (20 mg) por cromatografía de fluidos supercríticos quiral (Columna: IC (3 x 25 cm, 5 μm); Fase móvil: CO₂-MeOH (60:40) a 140 ml/min, 10 MPa (100 bar), 30 °C; preparación de muestras: 2,5 mg/ml en MeOH; inyección: 1,7 ml). El segundo pico de elución de la columna proporcionó un atropisómero enantiomérico de 4-(2-acrioloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9*H*-carbazol-1-carboxamida [Ejemplo 7] (5,8 mg). Espectro de masas m/z 482 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8,02-7,90 (m, 2H), 7,56-7,45 (m, 2H), 7,37-7,28 (m, 1H), 7,19-7,08 (m, 1H), 6,96-6,85 (m, 1H), 6,71 (dd, J = 16,7, 10,7 Hz, 1H), 6,24 (t, J = 15,7 Hz, 1H), 5,88-5,63 (m, 1H), 5,06-4,92 (m, 2H), 3,80 (td, J = 12,4, 5,6 Hz, 1H), 3,72-3,55 (m, 1H), 2,74-2,57 (m, 1H), 2,56-2,35 (m, 1H). La configuración absoluta del ejemplo 7 no se ha asignado.

Ejemplo 8

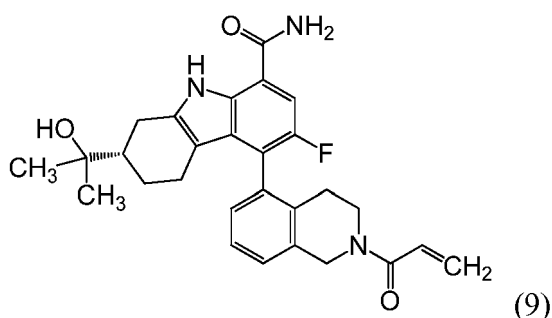
4-(4-acrioloil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-8-il)-3-fluoro-9*H*-carbazol-1-carboxamida (atropisómero enantiomérico individual)



Se separó una muestra de (*RS*)-4-(4-acrioloil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[6][1,4]oxazin-8-il)-3-fluoro-9*H*-carbazol-1-carboxamida [Ejemplo 3] (76 mg) por cromatografía de fluidos supercríticos quiral (Columna: CHIRALPAK® IC 3 x 25 cm; 5 μm; Fase móvil: CO₂-MeOH (55:45) a 140 ml/min, 30 °C; preparación de muestras: disueltas en 1:1 MeOH-DCM; inyección: 2,0 ml). El primer pico de elución de la columna proporcionó un atropisómero enantiomérico de 4-(4-acrioloil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazin-8-il)-3-fluoro-9*H*-carbazol-1-carboxamida [Ejemplo 8] (31,1 mg). Espectro de masas m/z 416 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7,80 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,37 (ddd, J = 8,2, 7,1, 1,2 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 7,6, 1,6 Hz, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 7,11 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,02-6,91 (m, 2H), 6,47 (dd, J = 16,8, 1,8 Hz, 1H), 5,97-5,89 (m, 1H), 4,28-4,07 (m, 4H). La configuración absoluta del ejemplo 8 no se ha asignado.

Ejemplo 9

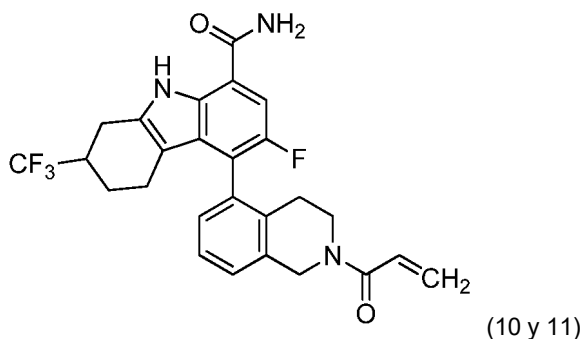
5-(2-acrioloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-6-fluoro-2-(S)-(2-hidroxiopropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (diastereómero individual)



5 Una mezcla de un diastereómero individual de 6-fluoro-2-(S)-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida [Intermedio 9] (0,036 g, 0,085 mmol) y DIEA (0,060 ml, 0,342 mmol) en THF (2 ml) a temperatura ambiente se trató con cloruro de acrilóilo (6,9 μ l, 0,085 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min, se diluyó con EtOAc, se lavó de manera secuencial con agua y salmuera saturada, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc-hexanos (gradiente de 50-75 %). El material resultante se volvió a purificar por cromatografía de fluidos supercríticos quiral (Columna: CHIRALPAK® AS-H (3 x 25 cm, 5 μ m); Fase móvil: CO₂-MeOH (65:35) a 150 ml/min, 35 °C). El segundo pico de elución de la columna proporcionó un diastereómero individual de 5-(2-acrioloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-6-fluoro-2-(S)-(2-hidroxiopropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (0,030 g, 73 % de rendimiento). Espectro de masas m/z 476 (M+H)⁺. La configuración absoluta del enlace atropisomérico no se determinó.

Ejemplos 10 y 11

20 5-(2-acrioloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-6-fluoro-2-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida, diastereómeros homoquirales individuales



25 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el ejemplo 1, se convirtió 6-fluoro-5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-2-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida, sal de TFA (mezcla de diastereómeros) [Intermedio 14] en 5-(2-acrioloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-6-fluoro-2-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida, en forma de cuatro diastereómeros, con un 49 % de rendimiento. Espectro de masas m/z 486 (M+H)⁺.

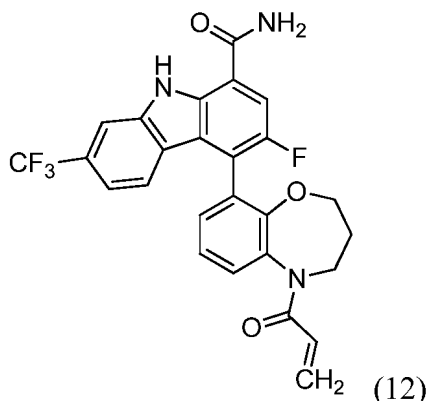
30 Una muestra de este material (107 mg) se separó por cromatografía de fluidos supercríticos quiral (Columna: Chiral IC (3 x 25 cm, 5 μ m); Fase móvil: CO₂-MeOH (70:30) a 85 ml/min; preparación de muestras: 10,7 mg/ml en MeOH; inyección: 1,0 ml). El tercer pico de elución de la columna proporcionó un diastereómero homoquiral de 5-(2-acrioloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-6-fluoro-2-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida [Ejemplo 10] (14,5 mg). RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7,49 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 7,38-7,28 (m, 2H), 7,24-7,13 (m, 1H), 6,99-6,68 (m, 1H), 6,26 (dd, J = 16,8, 1,8 Hz, 1H), 5,87-5,71 (m, 1H), 4,93-4,87 (m, 2H), 3,77 (quin, J = 6,2 Hz, 2H), 3,08 (dd, J = 16,4, 4,6 Hz, 1H), 2,83 (dd, J = 16,3, 11,4 Hz, 1H), 2,67-2,40 (m, 3H), 2,08-1,86 (m, 3H), 1,66-1,43 (m, 1H).

40 El cuarto pico de elución de la columna proporcionó un segundo diastereómero homoquiral de 5-(2-acrioloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-6-fluoro-2-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida [Ejemplo 11] (21,2 mg), contaminado con aproximadamente un 2 % del diastereómero homoquiral que eluyó en el tercer pico [Ejemplo 10]. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7,48 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,36-7,27 (m, 2H), 7,19-7,11 (m, 1H), 6,98-6,70 (m, 1H), 6,26 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,86-5,68 (m, 1H), 4,99-4,75 (m, 2H), 3,96-3,56 (m, 2H), 3,09 (dd, J = 16,5, 5,3 Hz, 1H), 2,90-2,75 (m, 1H), 2,74-2,33 (m, 3H), 2,24-2,07 (m, 1H), 1,95 (dd, J = 15,2, 2,9 Hz, 1H), 1,82 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 1,49 (qd, J = 12,2, 5,2 Hz, 1H).

Los espectros de masas de ambos diastereómeros homoquirales fueron los mismos que los de la mezcla: m/z 486 (M+H)⁺. Las configuraciones absolutas de los ejemplos 10 y 11 no se asignaron.

5 Ejemplo 12

4-(5-acrioloil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-9-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9*H*-carbazol-1-carboxamida (atropisómero enantiomérico individual)



10

15 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el ejemplo 1, se convirtió (*RS*)-3-fluoro-4-(2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-9-il)-7-(trifluorometil)-9*H*-carbazol-1-carboxamida, sal de TFA [Intermedio 16] en (*RS*)-4-(5-acrioloil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-9-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9*H*-carbazol-1-carboxamida con un 77 % de rendimiento. Espectro de masas m/z 498 (M+H)⁺.

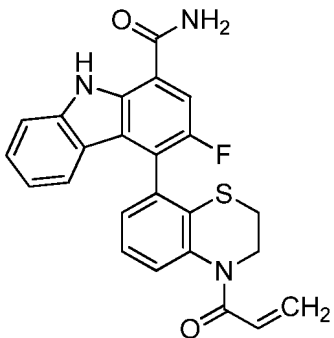
20 Una muestra de este material (63 mg) se purificó por cromatografía de fluidos supercríticos quiral (Columna: CHIRALPAK® OJ-H (3 x 25 cm, 5 μm); Fase móvil: CO₂-MeOH (80:20) a 85 ml/min; preparación de muestras: 15,75 mg/ml en MeOH; inyección: 2,0 ml). El segundo pico de elución de la columna proporciona un atropisómero enantiomérico individual de 4-(5-acrioloil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-9-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9*H*-carbazol-1-carboxamida (21,3 mg). Espectro de masas m/z 498 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOH-*d*₄) δ 8,05-7,83 (m, 2H), 7,55-7,32 (m, 3H), 7,28-6,97 (m, 2H), 6,36 (m, 2H), 5,77 (s a., 1H), 4,90 (s a., 1H), 4,28-3,74 (m, 2H), 3,05 (s a., 1H), 2,28-2,04 (m, 1H), 1,85 (s a., 1H). La configuración absoluta del enlace atropisomérico no se determinó.

25 Otros ejemplos que se prepararon mediante procedimientos descritos anteriormente, usando el o los materiales de partida y los procedimientos indicados, se muestran en la tabla 2.

Tabla 2

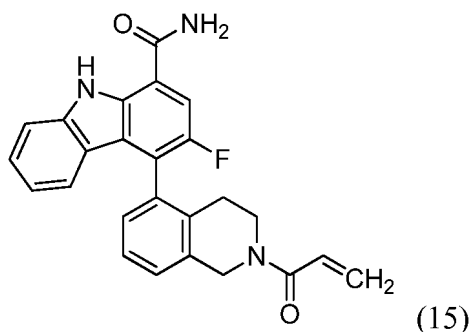
Ejemplo	Estructura	Materiales de partida	Procedimientos	Espectro de masas
13 (racémico)		Intermedio 18	(a)	m/z 432 (M+H) ⁺

(continuación)

Ejemplo	Estructura	Materiales de partida	Procedimientos	Espectro de masas
14 enantiómero individual (pico 1)		Ejemplo 13	(b)	m/z 432 (M+H) ⁺
(a) Preparado siguiendo el procedimiento usado para preparar el ejemplo 1 o procedimientos similares. (b) preparado mediante cromatografía de fluidos supercríticos del compuesto racémico. No se asigna configuración absoluta.				

Ejemplo comparativo 15

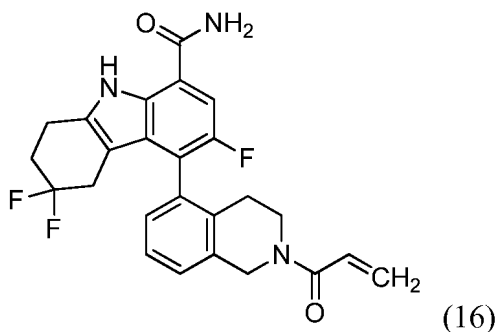
5 4-(2-acrioloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (atropisómero enantiomérico individual)



10 Se aisló un segundo atropisómero enantiomérico de 4-(2-acrioloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida del segundo pico de elución de la columna durante la separación del ejemplo 2 por cromatografía de fluidos supercríticos quiral para aislar el ejemplo 5 y proporcionó el ejemplo comparativo 15 (6,1 mg). Este material tenía el mismo espectro de masas y espectro de RMN que el ejemplo 5. La configuración absoluta del ejemplo comparativo 15 no se determinó.

15 Ejemplo comparativo 16

5-(2-acrioloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-3,3,6-trifluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (atropisómero enantiomérico individual)

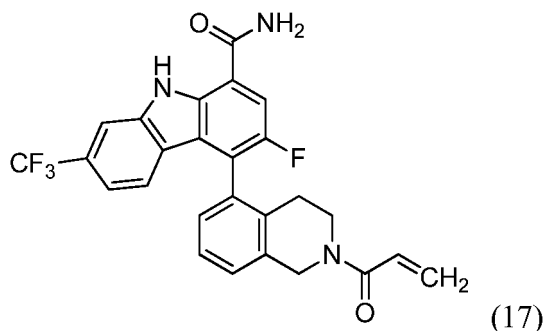


20 Se aisló un segundo atropisómero enantiomérico de 5-(2-acrioloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-3,3,6-trifluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida del segundo pico de elución de la columna durante la separación del ejemplo 1 por cromatografía de fluidos supercríticos quiral para aislar el ejemplo 6 y proporcionó el ejemplo

comparativo 16 (5 mg). Este material tenía el mismo espectro de masas y espectro de RMN que el ejemplo 6. La configuración absoluta del ejemplo comparativo 16 no se determinó.

Ejemplo comparativo 17

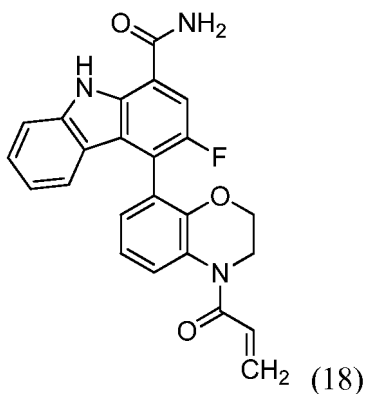
5 4-(2-acrioloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida (atropisómero enantiomérico individual)



10 Se aisló un segundo atropisómero enantiomérico de 4-(2-acrioloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida del primer pico de elución de la columna durante la separación del ejemplo 4 por cromatografía de fluidos supercríticos quiral para aislar el ejemplo 7 y proporcionó el ejemplo comparativo 17 (5,9 mg). Este material tenía el mismo espectro de masas y espectro de RMN que el ejemplo 7. La configuración absoluta del ejemplo comparativo 17 no se determinó.

Ejemplo comparativo 18

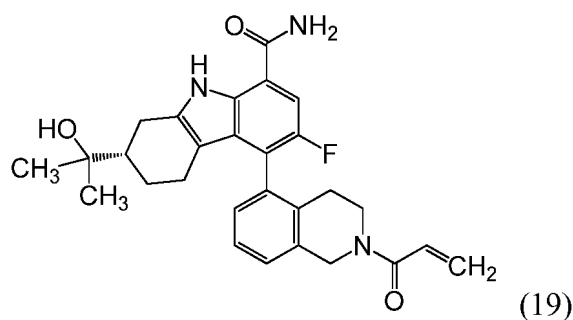
20 4-(4-acrioloil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (atropisómero enantiomérico individual)



25 Se aisló un segundo atropisómero enantiomérico de 4-(4-acrioloil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida del segundo pico de elución de la columna durante la separación del ejemplo 3 por cromatografía de fluidos supercríticos quiral para aislar el ejemplo 8 y se proporcionó el ejemplo comparativo 18 (32,1 mg). Este material tenía el mismo espectro de masas y espectro de RMN que el ejemplo 8. La configuración absoluta del ejemplo comparativo 18 no se determinó.

Ejemplo comparativo 19

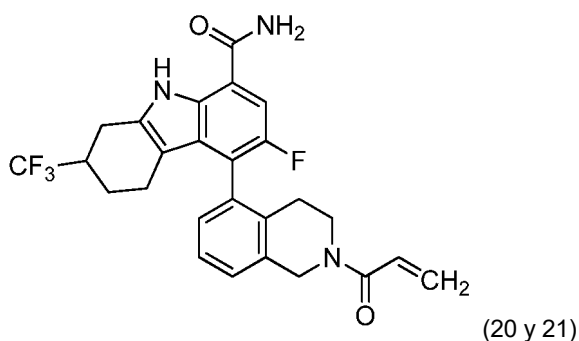
30 5-(2-acrioloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-6-fluoro-2-(S)-(2-hidroxiopropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (diastereómero individual)



5 Siguiendo el procedimiento usado para preparar el ejemplo 9 del intermedio 9, se convirtió el otro diastereómero de 6-fluoro-2-(S)-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida [Intermedio 10] en un diastereómero individual de 5-(2-acrioloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-6-fluoro-2-(S)-(2-hidroxiopropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida en forma de un sólido de color blanco con un 76 % de rendimiento. Espectro de masas m/z 476 (M+H)⁺. La configuración absoluta del enlace atropisomérico no se determinó.

10 Ejemplos comparativos 20 y 21

5-(2-acrioloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-6-fluoro-2-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida, diastereómeros homocirales individuales



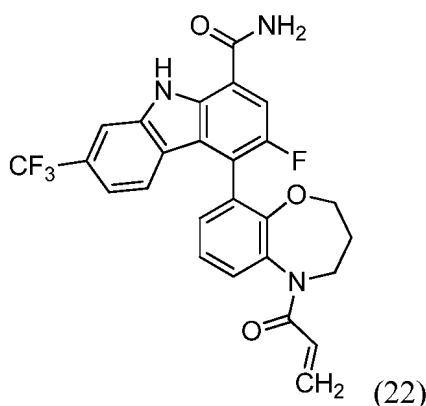
15 Se aislaron dos diastereómeros homocirales más de 5-(2-acrioloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-6-fluoro-2-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida durante la separación de los ejemplos 10 y 11, por cromatografía de fluidos supercríticos quiral. El primer pico de elución de la columna proporcionó un diastereómero homociral de 5-(2-acrioloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-6-fluoro-2-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida [Ejemplo comparativo 20] (15,0 mg). Este material tenía en mismo espectro de RMN que el ejemplo 10 y, por lo tanto, el ejemplo 10 y el ejemplo comparativo 20 son enantiómeros.

25 El segundo pico de elución de la columna proporcionó otro diastereómero homociral de 5-(2-acrioloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-6-fluoro-2-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida [Ejemplo comparativo 21] (21,2 mg), contaminado con aproximadamente un 2 % del diastereómero homociral que eluyó como el primer pico [Ejemplo comparativo 20]. Este material tenía en mismo espectro de RMN que el ejemplo 11 y, por lo tanto, el ejemplo 11 y el ejemplo comparativo 21 son enantiómeros.

30 Los espectros de masas de ambos diastereómeros homocirales eran iguales que los de la mezcla: m/z 486 (M+H)⁺. Las configuraciones absolutas de los ejemplos comparativos 20 y 21 no se han determinado.

Ejemplo comparativo 22

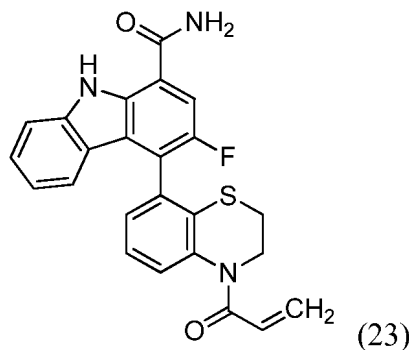
35 4-(5-acrioloil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-9-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida (atropisómero enantiomérico individual)



Se aisló un segundo atropisómero enantiomérico de 4-(5-(3-(4-(2-(5-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo [b][1,4]oxazepin-9-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida del primer pico de elución de la columna durante el aislamiento del ejemplo 12 por cromatografía de fluidos supercríticos quiral y proporcionó el ejemplo comparativo 22 (20,5 mg). Este material tenía el mismo espectro de masas y espectro de RMN que el ejemplo 12. La configuración absoluta del ejemplo comparativo 22 no se determinó.

Ejemplo comparativo 23

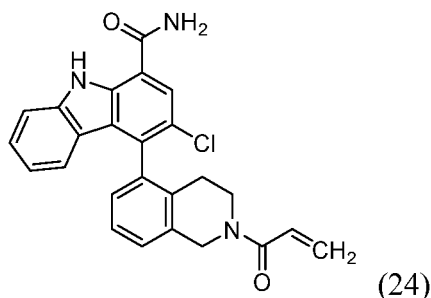
4-(4-(3-(4-(2-(5-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo [b][1,4]tiazin-8-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (atropisómero enantiomérico individual)



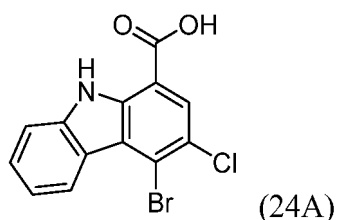
Se aisló un segundo atropisómero enantiomérico de 4-(4-(3-(4-(2-(5-(2,3,4,5-tetrahydrobenzo [b][1,4]tiazin-8-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida del segundo pico de elución de la columna durante el aislamiento del ejemplo 14 por cromatografía de fluidos supercríticos quiral y se proporcionó el ejemplo comparativo 23. Este material tenía el mismo espectro de masas y espectro de RMN que el ejemplo 14. La configuración absoluta del ejemplo comparativo 23 no se determinó.

Ejemplo 24

4-(2-(3-(4-(2-(5-(2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-3-cloro-9H-carbazol-1-carboxamida, atropisómero 1

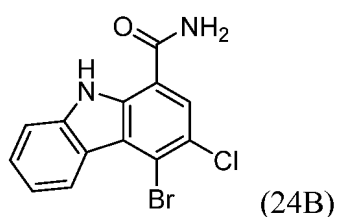


Intermedio 24A: Ácido 4-bromo-3-cloro-9H-carbazol-1-carboxílico



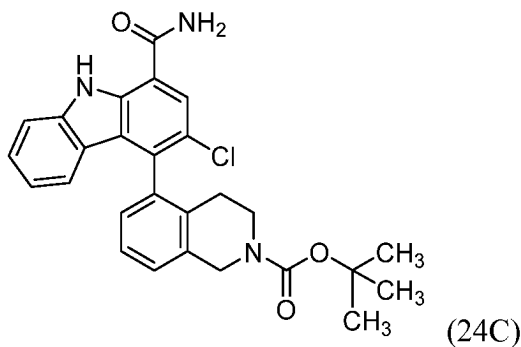
A una solución de ácido 5-bromo-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxílico, (793 mg, 2,413 mmol) en THF (30 ml) se le añadió DDQ (1096 mg, 4,83 mmol), la mezcla se agitó a 60 °C durante 18 horas. La mezcla se concentró. El producto en bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida ISCO (gel de sílice/DCM:MeOH:HOAc 93,5:5:1,5). Proporcionó ácido 4-bromo-3-cloro-9H-carbazol-1-carboxílico (350 mg, 1,024 mmol, 42,5 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. LCMS: 1,19 min, M+H 324.

Intermedio 24B: 4-bromo-3-cloro-9H-carbazol-1-carboxamida



Una mezcla de ácido 4-bromo-3-cloro-9H-carbazol-1-carboxílico (350 mg, 1,078 mmol), cloruro de amonio (288 mg, 5,39 mmol), BOP (525 mg, 1,186 mmol) y TEA (1,503 ml, 10,78 mmol) en DMF (5,0 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. La mezcla se diluyó con EtOAc (15 ml) y se lavó con una solución de HCl acuoso 1,0 M (2 x 15 ml). La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato sódico y se concentró. Rendimiento en bruto: 4-bromo-3-cloro-9H-carbazol-1-carboxamida (203 mg, 0,596 mmol, 55,3 % de rendimiento) en forma de un sólido de color pardo. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,77 (d, J = 82 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,71-7,62 (m, 1H), 7,60-7,49 (m, 1H), 7,30 (ddd, J = 8,2, 7,2, 1,0 Hz, 1H).

Intermedio 24C: 5-(1-carbamoil-3-cloro-9H-carbazol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo



Una mezcla de 4-bromo-3-cloro-9H-carbazol-1-carboxamida (80 mg, 0,247 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (89 mg, 0,247 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno paladio (8,06 mg, 0,012 mmol) y fosfato de potasio tribásico acuoso 2,0 M (0,618 ml, 1,236 mmol) en dioxano (4,0 ml) se agitó a 60 °C en un recipiente cerrado al vacío en atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (15 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 15 ml) y HCl acuoso 1,0 M (15 ml). La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida ISCO (gel de sílice/DCM-EtOAc 100:0 a 0:100 de gradiente). Proporcionó 5-(1-carbamoil-3-cloro-9H-carbazol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (90 mg, 0,180 mmol, 72,7 % de rendimiento) en forma de una espuma de color blanco. LCMS: 1,21 min, 2M+H 324.

Ejemplo 24:

A una solución de 5-(1-carbamoil-3-cloro-9H-carbazol-4-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (70 mg, 0,147 mmol) en DCM (1,0 ml) se le añadió TFA (1,0 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró para dar 3-cloro-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-9H-carbazol-1-carboxamida en bruto, sal de TFA.

A una solución de la 3-cloro-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-9H-carbazol-1-carboxamida, sal de TFA y TEA (0,102 ml, 0,735 mmol) en DCM (1,0 ml) se le añadió una solución de cloruro de acríloilo (0,013 ml, 0,162 mmol) en DCM (0,5 ml) a 0 °C, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El producto en bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida (gel de sílice/hexano-EtOAc 100:0 a 0:100 de gradiente) para proporcionar 4-(2-acríloiloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-3-cloro-9H-carbazol-1-carboxamida (43,52 mg, 0,096 mmol, 65,4 % de rendimiento). LCMS: 0,88 min, M+H 430.

Se separó la 4-(2-acríloiloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-3-cloro-9H-carbazol-1-carboxamida (33 mg) por cromatografía de fluidos supercríticos quirales (Chiral IC (3x25 cm, 5 µm); Fase móvil: CO₂-MeOH 60-40 a 850 ml/min; preparación de muestras: 85 mg en 5 ml de MeOH. El primer pico de elución de la columna proporcionó un enantiómero de 4-(2-acríloiloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-3-cloro-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un polvo de color blanco (11,99 mg). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,11 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,52-7,41 (m, 2H), 7,39-7,28 (m, 1H), 7,26-7,13 (m, 1H), 6,89-6,79 (m, 1H), 6,74-6,50 (m, 2H), 6,32-6,10 (m, 1H), 5,88-5,62 (m, 1H), 4,95 (d, J = 13,7 Hz, 2H), 3,83-3,54 (m, 2H), 2,66-2,49 (m, 1H), 2,37 (m, 1H). LCMS: 0,88 min, M+H 430. El segundo pico de elución de la columna proporcionó el otro enantiómero de 4-(2-acríloiloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-3-cloro-9H-carbazol-1-carboxamida en forma de un polvo de color blanco (10,78 mg). RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,11 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,52-7,41 (m, 2H), 7,38-7,29 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 6,90-6,79 (m, 1H), 6,73-6,52 (m, 2H), 6,32-6,13 (m, 1H), 5,86-5,64 (m, 1H), 4,97 (m, 2H), 3,82-3,55 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,44-2,27 (m, 1H). LCMS: 0,88 min, M+H 430.

Los ejemplos de la tabla 1 se prepararon por los procedimientos generales descritos para los ejemplos anteriores o procedimientos similares conocidos por los expertos en la técnica, utilizando los materiales de partida adecuados.

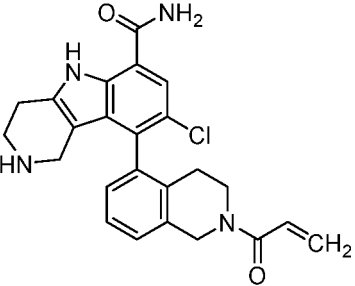
Tabla 1

Ejemplo, Descripción	Estructura	Nombre	Espectro de masas
25 (racemato)		4-(2-acríloiloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-3-fluoro-7-(2-hidroxietyl)-9H-carbazol-1-carboxamida	m/z 458 (M+H) ⁺
26 (racemato)		4-(2-acríloiloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-3-fluoro-7-(2-fluoroetyl)-9H-carbazol-1-carboxamida	m/z 460 (M+H) ⁺
27 (racemato)		4-(2-ciano-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-3-fluoro-7-(2-hidroxietyl)-9H-carbazol-1-carboxamida	m/z 429 (M+H) ⁺

(continuación)

Ejemplo, Descripción	Estructura	Nombre	Espectro de masas
28 (racemato)		4-(2-acriolil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-3-fluoro-N7,N7-dimetil-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida	m/z 485 (M+H) ⁺
29 (racemato)		4-(2-acriolil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-6-cloro-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida	m/z 448, 450 (M+H) ⁺
30 (racemato)		4-(2-acriolil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida	m/z 430, 432 (M+H) ⁺
31 (racemato)		9-(2-acriolil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-8-fluoro-5H-pirido[4,3-b]indol-6-carboxamida	m/z 415 (M+H) ⁺
32 (racemato)		5-(2-acriolil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamida	m/z 434, 436 (M+H) ⁺

(continuación)

Ejemplo, Descripción	Estructura	Nombre	Espectro de masas
33 (racemato)		9-(2-acrioloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-8-cloro-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pirido[4,3-b]indol-6-carboxamida	m/z 435, 437 (M+H) ⁺

ENSAYOS BIOLÓGICOS

- 5 Las propiedades farmacológicas de los compuestos de la presente invención pueden confirmarse mediante varios ensayos biológicos. Los ensayos biológicos ilustrados, que siguen, se han llevado a cabo con compuestos de la invención.

Ensayo de enzima Btk recombinante humana

- 10 A las placas de 384 pocillos con fondo en V se añadieron compuestos de ensayo, Btk recombinante humana (1 nM, Invitrogen Corporation), péptido fluoresceinado (1,5 μM), ATP (20 mM), y tampón de ensayo (HEPES 20 mM a pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, tensioactivo Brij 35 al 0,015 % y DTT 4 mM en DMSO al 1,6 %), con un volumen final de 30 μl. Después de incubar a temperatura ambiente durante 60 minutos, la reacción se detuvo añadiendo 45 μl de EDTA 35 mM a cada muestra. Cada mezcla de reacción se analizó en el calibrador LABCHIP® 3000 (Caliper, Hopkinton, MA)
- 15 mediante separación electroforética del sustrato fluorescente y del producto fosforilado. Los datos de inhibición se calcularon en comparación con las reacciones sin control enzimático para el 100% de inhibición y sin controles inhibidores para el 0% de inhibición. Se generaron curvas de respuesta a la dosis para determinar la concentración requerida que inhibe el 50 % de actividad cinasa (CI₅₀). Los compuestos se disolvieron a 10 mM en DMSO y se evaluaron a once concentraciones.

20 Ensayo Ramos FLIPR

- 25 Las células B Ramos RA1 (ATCC CRL-1596) a una densidad de 2 x 10⁶ células/ml en RPMI menos rojo fenol (Invitrogen 11835-030) y HEPES 50 mM (Invitrogen 15630-130) que contiene BSA al 0,1 % (Sigma A8577) se agregaron a medio volumen de tampón de carga de calcio (kit a granel BD para ensayos sensibles a probenecid, n.º 640177) y se incubaron a temperatura ambiente en la oscuridad durante 1 hora. Las células cargadas con colorante se sedimentaron (Beckmann GS-CKR, 1200 rpm, temperatura ambiente, 5 min) y resuspendido a temperatura ambiente en RPMI menos rojo fenol con HEPES 50 mM y FBS al 10 % a una densidad de 1x10⁶ células/ml. Las
- 30 alícuotas de 150 μl (150.000 células/pocillo) se sembraron en placas de ensayo recubiertas con poli-D-lisina de 96 pocillos (BD 35 4640) y se centrifugaron brevemente (Beckmann GS-CKR 800 rpm, 5 min, sin freno). A continuación, se añadieron a los pocillos diluciones de compuesto de 50 μl en DMSO/RPMI al 0,4 % menos rojo fenol + HEPES 50 mM + FBS al 10 % y la placa se incubó a temperatura ambiente en la oscuridad durante 1 hora. La placa de ensayo se centrifugó brevemente como anteriormente antes de medir los niveles de calcio. Usando el FLIPR1 (dispositivos moleculares), se estimularon las células añadiendo anti-IgM de humano en cabra (Invitrogen AHI0601) a 2,5 μg/ml.
- 35 Los cambios en las concentraciones de calcio intracelular se midieron durante 180 segundos y se determinó el porcentaje de inhibición en relación con los niveles máximos de calcio observados solo en presencia de estimulación. El ensayo de Ramos mide la capacidad de un compuesto para moverse a través de la membrana celular hacia el interior de la célula. Un valor de CI₅₀ más bajo indica una mayor capacidad para moverse hacia el interior de la célula.

- 40 La tabla 3 muestra los valores CI₅₀ de Btk y los valores CI₅₀ de Ramos obtenidos a partir de la evaluación de los ejemplos 1,3 y 5-14 en el ensayo de enzima Btk recombinante y el ensayo FLIPR de Ramos.

Tabla 3

Ejemplo	Valor de CI ₅₀ de Btk (nM)	Valor de CI ₅₀ de Ramos (nM)
1	0,18	25
3	0,075	4,6

45

(continuación)

Ejemplo	Valor de CI_{50} de Btk (nM)	Valor de CI_{50} de Ramos (nM)
5	0,067	2,4
6	0,12	23
7	0,18	10,7
8	0,077	6,9
9	0,045	2,3
10	0,30	22,2
11	0,13	16,3
12	0,37	6,2
13	0,13	9,2
14	0,073	7,8
24	0,18	3
25	1,5	28
26	0,029	ND
27	4,8	142
28	0,17	17
29	0,00026	107
30	0,0003	20
31	0,0003	13
32	0,0006	46
33	2,3	ND

La tabla 4 muestra los valores CI_{50} de Btk y los valores CI_{50} de Ramos de la evaluación de los ejemplos 5-12 y 14 y los ejemplos comparativos 15 a 23 en el ensayo de enzima Btk recombinante humana y el ensayo FLIPR de Ramos.

5

Tabla 4

Ejemplo			Ejemplo comparativo			Diferencia de potencia	
Número de ejemplo	Btk ^a	Ramos ^b	Número de ejemplo	Btk ^a	Ramos ^b	Btk ^c	Ramos ^d
5	0,067	2,4	15	4,0	72	60	30
6	0,12	23	16	4,5	>300	38	>13
7	0,18	11	17	14	>300	78	>27
8	0,077	6,9	18	1,5	65	19	9,4
9	0,045	2,3	19	28	>300	620	>130
10	0,30	22	20	27	>300	90	>14
11	0,13	16	21	3,0	>300	23	>19
12	0,37	6,2	22	9,5	300	26	48
14	0,073	7,8	23	4,4	150	60	19

^a CI_{50} (nM) en el ensayo de enzima Btk recombinante humana

^b CI_{50} (nM) en el ensayo FLIPR de Ramos

^cRelación del valor CI_{50} en el ensayo de enzima Btk recombinante humana para el ejemplo comparativo con respecto al del ejemplo correspondiente.

^dRelación del valor CI_{50} en el ensayo FLIPR de Ramos para el ejemplo comparativo con respecto al del ejemplo correspondiente.

10 Los compuestos de fórmula (I), tal como se ejemplifican por los ejemplos 5 a 12 y 14, se han comparado con sus estereoisómeros, los ejemplos comparativos 15 a 23 y se ha encontrado que tienen potencias de Btk mejoradas. La potencia aumentada está indicada por un menor valor CI_{50} de Btk. Tal como se muestra en la tabla 4, en el ensayo de Btk indicado, los ejemplos 5 a 12 y 14 tienen valores CI_{50} de Btk de menos de 0,4 nM. Por el contrario, los ejemplos comparativos 15 a 23 tuvieron valores CI_{50} de Btk en el intervalo de 1,5 a 28 nM. Las comparaciones de los valores CI_{50} de Btk de los ejemplos 5 a 12 y 14 con los valores CI_{50} de Btk de sus estereoisómeros correspondientes también se indican en la tabla 4. La relación Btk se indica como el valor de actividad CI_{50} de Btk del estereoisómero correspondiente (Ejemplos comparativos 15 a 23) para el valor CI_{50} de Btk para el ejemplo de fórmula (I). Una

15 relación CI_{50} de Btk más alta indica potencia mejorada para el compuesto ejemplo en comparación con su estereoisómero comparativo. Los compuestos de fórmula (I), tal como se ejemplifican por los ejemplos 5 a 12 y 14, muestran potencias mejoradas de al menos 19 veces o mayores, en comparación con sus isómeros.

20 Los compuestos de fórmula (I), tal como se ejemplifican por los ejemplos 5 a 12 y 14, se han comparado con sus estereoisómeros, los ejemplos comparativos 15-23 y se ha encontrado que tienen potencias mejoradas en el ensayo FLIPR de Ramos. La potencia aumentada se indica por un valor CI_{50} de Ramos más pequeño. Tal como se muestra en la tabla 4, en el ensayo de Ramos indicado, los ejemplos 5 a 12 y 14 tienen valores CI_{50} de Ramos de 23 nM o

- menores. Por el contrario, los ejemplos comparativos 15-23 tienen valores CI_{50} de Ramos de 65 nM o mayores. Las comparaciones de los valores CI_{50} de Ramos de los ejemplos 5 a 12 y 14 con los valores de CI_{50} de Ramos de sus estereoisómeros correspondientes también se indican en la tabla 4. La relación Ramos se indica como el valor de actividad CI_{50} de ramos del estereoisómero correspondiente (Ejemplos comparativos 15-23) con el valor CI_{50} de Ramos del ejemplo de fórmula (I). Una relación CI_{50} de Ramos más alta indica potencia mejorada para el compuesto ejemplo en comparación con su estereoisómero. Los compuestos de fórmula (I), tal como se ejemplifican por los ejemplos 5 a 12 y 14, muestran potencias de Ramos mejoradas de al menos 9,4 veces o mayores, en comparación con sus isómeros.
- 10 Los compuestos de fórmula (I), tal como se ejemplifican por los ejemplos 5 a 12 y 14, se han comparado con sus estereoisómeros, los ejemplos comparativos 15-23 y se ha encontrado que son ventajosos. Los compuestos de fórmula (I) tienen la ventaja sorprendente de la combinación de potencias Btk aumentadas y actividades de Ramos aumentadas, en comparación con sus isómeros. Los ejemplos 5 a 12 y 14 mostraron una combinación de potencias de Btk mejoradas de al menos 19 veces o mayores y potencias de Ramos mejoradas de al menos 9,4 veces o mayores, en comparación con sus isómeros.

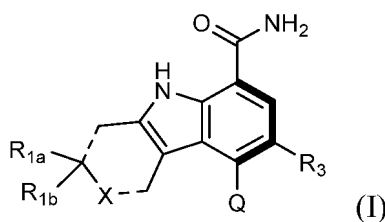
Estos resultados indican que la disposición tridimensional absoluta de la molécula es importante para la potencia del compuesto de fórmula (I).

20 Ensayo de diálisis de disociación de Btk recombinante humana

- Un compuesto de ensayo se incubó con Btk recombinante humana (100 nM) durante 1,5 h a una concentración de 25 veces la CI_{50} de la inhibición de Btk o 200 nM (lo que sea mayor). La incubación se realizó en tampón de ensayo (HEPES 20 mM a pH 7,5, $MgCl_2$ 10 mM, ditioneitol 2 mM, 50 $\mu g/ml$ de albúmina de suero bovino y Brij 35 al 0,015 %). La mezcla de reacción se dializó luego dos veces durante 6 h cada vez contra 1 l de tampón de ensayo. La mezcla de reacción dializada (0,5 μl) se diluyó luego en una solución (100 μl) de ATP (2 mM) y péptido sustrato (Src-tide 5 μM , AnaSpec) de modo que la concentración final de Btk fue 1 nM (junto con cualquier inhibidor todavía unido). El ensayo se realizó en placas de polipropileno de matriz de 384 pocillos. La curva de progreso de la reacción se controló en el Caliper LABCHIP® por separación electroforética del sustrato y el producto fosforilado (presión -1,2 psi [-8,3 kPa], voltaje aguas abajo -500 V, voltaje aguas arriba -2300 V). La velocidad de reacción se midió sobre la fase lineal y el porcentaje de recuperación de la actividad de Btk se evaluó a las 2 h comparando la fracción de producto peptídico fosforilado con respecto a una reacción de control de Btk tratada con DMSO que no contiene ningún inhibidor de ejemplo. También se usó una reacción de control sin Btk para medir la señal de fondo. Un inhibidor reversible mostraría una recuperación casi completa de la actividad de Btk, mientras que un inhibidor irreversible, mostraría poca o ninguna recuperación de la actividad de Btk.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



5

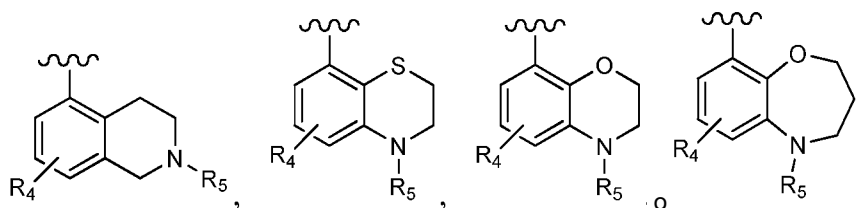
o una de sus sales, en la que:

10 las dos líneas de puntos representan dos enlaces sencillos o dos enlaces dobles; y R_{1b} está presente solo si dichas dos líneas de puntos son dos enlaces sencillos;
X es:

- 15 (i) CR_{2a}R_{2b} o NR_{2b} cuando las dos líneas de puntos representan dos enlaces sencillos o
(ii) CR_{2a} o N cuando las dos líneas de puntos representan dos dobles enlaces;

15

Q es:



- 20 R_{1a} es H, -CN, -CF₃, -CH₃, -CR_{6a}R_{6b}OH, -CH₂CH₂OH, -CH(OH)CH₂OH, -CH₂CH₂F, -NHR₇ o -C(O)NR_{8a}R_{8b};
R_{1b}, cuando está presente, es H o -CH₃, con la condición de que si R_{1a} es H entonces R_{1b} también es H;
R_{2a} es H, F o Cl, con la condición de que si R_{1a} es distinto de H entonces R_{2a} es H;
R_{2b}, cuando está presente, es el mismo que R_{2a};
R₃ es F o Cl;
25 R₄ es H, F, Cl, -OCH₃ u -OCF₃;
R₅ es -CN o -C(O)CH=CH₂;
R_{6a} y R_{6b} son independientemente H o -CH₃;
R₇ es alquilo C₁₋₄ y
R_{8a} y R_{8b} son independientemente H o -CH₃.

30

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde:
X es:

- 35 (i) CR_{2a}R_{2b} cuando las dos líneas de puntos representan dos enlaces sencillos o
(ii) CR_{2a} cuando las dos líneas de puntos representan dos dobles enlaces.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde:
X es:

- 40 (i) NR_{2b} cuando las dos líneas de puntos representan dos enlaces sencillos o
(ii) N cuando las dos líneas de puntos representan dos dobles enlaces.

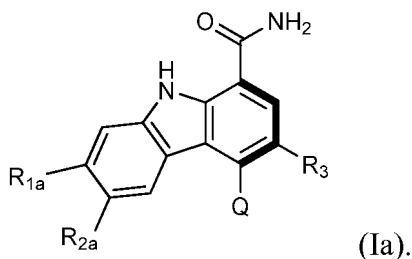
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde:

- 45 R_{1a} es H, -CF₃ o -C(CH₃)₂OH;
R_{1b} es H;
R_{2a} es H o F, con la condición de que si R_{1a} es distinto de H entonces R_{2a} es H;
R_{2b}, cuando está presente, es el mismo que R_{2a}; R₃ es F y
R₄ es H.

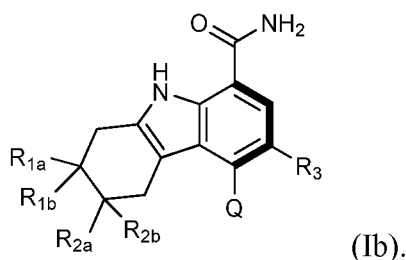
50

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 o una sal del mismo, en donde R₅ es -C(O)CH=CH₂.

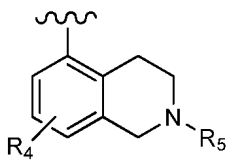
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde dicho compuesto tiene la estructura de la fórmula (Ia):



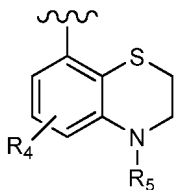
5 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde dicho compuesto tiene la estructura de la fórmula (Ib):



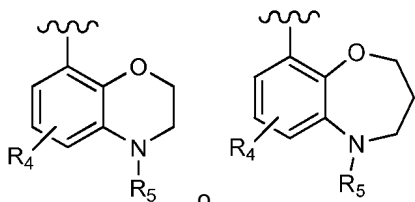
10 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde:
Q es:



15 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde:
Q es:



20 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde: Q es:



25 11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo, en donde dicho compuesto se selecciona entre:

- 30 5-(2-acrioloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-3,3,6-trifluoro-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-8-carboxamida;
4-(2-acrioloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida;
4-(4-acrioloil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida;
4-(2-acrioloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida;
5-(2-acrioloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-6-fluoro-2-(S)-(2-hidroxiopropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-

- 8-carboxamida;
 5-(2-acrioloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-6-fluoro-2-(R)-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida;
 5-(2-acrioloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-6-fluoro-2-(S)-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida;
 4-(5-acrioloil-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[*b*][1,4]oxazepin-9-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9*H*-carbazol-1-carboxamida;
 4-(4-acrioloil-3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]tiazin-8-il)-3-fluoro-9*H*-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-acrioloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-3-cloro-9*H*-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-acrioloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-3-fluoro-7-(2-hidroxietyl)-9*H*-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-acrioloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-3-fluoro-7-(2-fluoroetyl)-9*H*-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-ciano-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-3-fluoro-7-(2-hidroxietyl)-9*H*-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-acrioloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-3-fluoro-N7,N7-dimetil-9*H*-carbazol-1,7-dicarboxamida;
 4-(2-acrioloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-6-cloro-3-fluoro-9*H*-carbazol-1-carboxamida;
 4-(2-acrioloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-3-fluoro-9*H*-carbazol-1-carboxamida;
 9-(2-acrioloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-8-fluoro-5*H*-pirido[4,3-*b*]indol-6-carboxamida;
 5-(2-acrioloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida y
 9-(2-acrioloil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-il)-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-pirido[4,3-*b*]indol-6-carboxamida.
12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, para su uso en terapia.
14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso en terapia para tratar enfermedades autoinmunitarias o enfermedades inflamatorias crónicas.

