

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 964 946**

(51) Int. Cl.:

C07D 403/12 (2006.01) **C07D 401/04** (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) **C07D 403/14** (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) **C07D 413/12** (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) **C07D 495/04** (2006.01)
A61K 31/4418 (2006.01) **A61P 25/28** (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.11.2016 PCT/US2016/062154**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **26.05.2017 WO17087445**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.11.2016 E 16805251 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2023 EP 3377484**

(54) Título: **Métodos para tratar esclerosis múltiple usando compuestos de pirimidina con actividad inhibidora de tirosina cinasa de bruton**

(30) Prioridad:

17.11.2015 US 201562256199 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.04.2024

(73) Titular/es:

MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE

(72) Inventor/es:

DELOVADE, TAMMY

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 964 946 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

- Métodos para tratar esclerosis múltiple usando compuestos de pirimidina con actividad inhibidora de tirosina cinasa de Bruton
- 5 Campo de la invención
- La invención se refiere a compuestos de pirimidina que son útiles como terapéuticos en el tratamiento de esclerosis múltiple (MS, por sus siglas en inglés) en mamíferos. Más particularmente, las realizaciones de la presente invención describen inhibidores de cinasa irreversibles que incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de tirosina cinasa de Bruton (en lo sucesivo referidos como "BTK", por sus siglas en inglés). Los métodos para la preparación de los compuestos antes mencionados se describen además de la incorporación de estos compuestos en composiciones farmacéuticas que los incluyen.
- 10 15 Antecedentes de la invención
- Las proteínas cinasas constituyen una gran familia de enzimas estructuralmente relacionadas que son responsables del control de una amplia variedad de procesos de transducción dentro de la célula (Hardie, G. y Hanks, S. (1995) *The Protein Kinase Facts Book. I y II*, Academic Press, San Diego, CA). Las cinasas pueden categorizarse en familias por los sustratos 20 que fosforilan (por ejemplo, proteína-tirosina, proteína-serina/treonina, lípidos, etc.).
- Se han identificado motivos de secuencia que generalmente corresponden a cada una de estas familias de cinasa (por ejemplo, Hanks, S.K., Hunter, T., FASEB J., 9:576-596 (1995); Knighton, *et al.*, Science, 253:407-414 (1991); Hiles, *et al.*, Cell, 70:419-429 (1992); Kunz, *et al.*, Cell, 73:585-596 (1993); Garcia-Bustos, *et al.*, EMBO J., 13:2352-2361 (1994)).
- 25 30 Las proteínas cinasas pueden caracterizarse por sus mecanismos de regulación. Estos mecanismos incluyen, por ejemplo, autofosforilación, transfosforilación por medio de otras cinasas, interacciones de proteína-proteína, interacciones de proteína-lípido, e interacciones de proteína-polinucleótido. Una proteína cinasa individual puede ser regulada por más de un mecanismo.
- 35 40 Las cinasas regulan muchos diferentes procesos celulares que incluyen, pero no se limitan a, proliferación, diferenciación, apoptosis, motilidad, transcripción, traducción y otros procesos de señalización, mediante la adición de grupos fosfato en proteínas objetivo. Estos eventos de fosforilación actúan como interruptores moleculares de encendido/apagado que pueden modular o regular la función biológica de la proteína objetivo. La fosforilación de las proteínas objetivo se da en respuesta a una variedad de señales extracelulares (hormonas, neurotransmisores, factores de crecimiento y diferenciación, etc.), eventos de ciclos celulares, tensiones ambientales o nutricionales, etc. La proteína cinasa apropiada funciona en las trayectorias de señalización para activar o desactivar (ya sea directa o indirectamente), por ejemplo, una enzima metabólica, proteína reguladora, receptor, proteína citoesquelética, canal o bomba de iones, o factor de transcripción. La señalización descontrolada debido a un control defectuoso de la fosforilación de la proteína ha estado implicada en un número de enfermedades, incluyendo, por ejemplo, inflamación, cáncer, alergia/asma, enfermedades y afecciones del sistema inmunitario, enfermedades y afecciones del sistema nervioso central, y angiogénesis.
- 45 50 BTK, un miembro de la familia Tec de tirosina cinasas no de receptor, es una enzima de señalización expresada en todos los tipos de células hematopoyética excepto linfocitos T células aniquilantes naturales. BTK juega un papel bien documentado en la estimulación del receptor de célula B de superficie celular enlazada a la trayectoria de señalización de la célula B para las respuestas intracelulares corriente abajo. BTK también es un regulador del desarrollo, activación, señalización y supervivencia de la célula B (Kurosaki, Curr Op Imm, 2000, 276-281; Schaeffer y Schwartzberg, Curr Op Imm 2000, 282-288). Además, BTK ejerce un efecto fisiológico a través de otras trayectorias de señalización de célula hematopoyética, por ejemplo, receptor de tipo Toll (TLR, por sus siglas en inglés) y la producción de TNF- α mediada por el receptor de citocina en macrófagos, la señalización del receptor IgE (FcépsilonRI) en mastocitos, la inhibición de la señalización apoptótica de Fas/APO-1 en células linfoides del linaje B, y agregación de plaquetas estimulada con colágeno. BTK tiene un bolsillo de unión a ATP con alta similitud a las cinasas de la familia Src, tales como la proteína de tirosina cinasa específica de linfocito (Lck, por sus siglas en inglés) y Lyn. Al comparar BTK con otras cinasas se encontró un residuo de cisteína conservado, Cys-481, en 11 de las 491 cinasas, específicamente miembros de las familias de cinasa Tec y EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico).
- 55 60 BTK juega papeles importantes en el desarrollo, diferenciación, activación y proliferación de células B, así como su generación de anticuerpo y citocina. Además, Btk juega un papel central en otros procesos inmunológicos tales como la producción de citocina por medio de neutrófilos, mastocitos y monocitos, desgranulación de neutrófilos y mastocitos, así como la diferenciación/activación de osteoclastos. La activación de la célula B, la interrupción de la tolerancia y producción del autoanticuerpo, por un lado y el medio proinflamatorio originado de la activación exacerbada de monocitos, neutrófilo y mastocitos, por el otro lado, son cruciales en la etiología de las enfermedades autoinmunitarias, incluyendo (pero no limitándose a) artritis reumatoide y lupus sistémico eritematoso.
- 65 La solicitud de patente internacional publicada WO 2015/042077 A1 divulga ciertos derivados de aminopirimidina como inhibidores de la actividad de la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) y como candidatos para la modulación de enfermedades mediadas por la actividad de las enzimas PI3K. Entre varias enfermedades, el documento también menciona el tratamiento

de la esclerosis múltiple.

La solicitud de patente internacional publicada WO 2014/163161 A1 divulga ciertos compuestos heterocíclicos con acción inhibidora de la colesterol 24-hidroxilasa como agentes para la profilaxis o el tratamiento de la epilepsia, las enfermedades neurodegenerativas, la esquizofrenia y enfermedades similares. El documento también menciona el tratamiento de la esclerosis múltiple.

La solicitud de patente internacional publicada WO 2014/011568 A1 divulga ciertos derivados de 4-azaindole sustituidos y compuestos relacionados como inhibidores de PI3Kdelta. El documento menciona además el uso de estos compuestos para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones asociados con PI3K6delta. Entre varias enfermedades, el documento también menciona la esclerosis múltiple.

La solicitud de patente internacional publicada WO 2009/055418 A1 divulga ciertos derivados de piridosulfonamida para la modulación, en particular la inhibición, de la actividad de PI3 cinasa. Entre varias enfermedades, el documento menciona también el tratamiento de la esclerosis múltiple.

La solicitud de patente internacional publicada WO 2006/136442 A1 divulga ciertos derivados de pirimidina que modulan la actividad del receptor GABA_B y propone el uso de tales compuestos en el tratamiento de trastornos que implican agonismo GABA_B. En una lista de trastornos mediados total o parcialmente por GABA_B, el documento menciona también, entre varias otras enfermedades, la esclerosis múltiple.

La solicitud internacional de patente WO 2005/095400 A1 divulga ciertos azaindoles como inhibidores de las proteínas cinasas JAK, ROCK y Aurora. Entre varias enfermedades, el documento también menciona el tratamiento de la esclerosis múltiple.

La solicitud internacional de patente WO 98/24782 A2 divulga ciertos compuestos de pirimidina sustituida para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades mediadas por TNF-alfa, IL-1 beta, IL-6 y/o IL-8, en particular enfermedades inflamatorias. Entre varias enfermedades, el documento también menciona el tratamiento de la esclerosis múltiple.

La solicitud de patente internacional publicada WO 2012/170976 A2 divulga ciertos compuestos de pirimidina y piridina con actividad inhibidora de BTK, incluyendo N-[(1-acriloilpiperidin-4-il)metil]-5-(4-fenoxifenil)pirimidina-4, 6-diamina, y 1-(4-(((6- amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)-4-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona, y su uso en el tratamiento de diversos cánceres.

La solicitud de patente internacional publicada WO 2014/093230 A2 divulga ciertos compuestos de pirimidina con actividad inhibidora de BTK, unidos a una ojiva electrófila que comprende un aceptor Michael, y el uso de dichos compuestos para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, como cáncer, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias y enfermedades neurodegenerativas.

La solicitud de patente internacional publicada WO 2008/039218 A2 divulga el uso de determinados inhibidores de BTK divulgados en la misma para tratar enfermedades autoinmunes, con especial atención al tratamiento de la artritis reumatoide y el asma. El documento menciona la esclerosis múltiple como parte de una lista amplia de enfermedades autoinmunes, sin individualizar esta enfermedad autoinmune en particular ni respaldarla con datos experimentales.

Sic et al., J. Allergy Clin. Immunol., 2014, 134(2), p. 420-428, es un estudio científico que examina la implicación de los receptores de esfingosina-1-fosfato (S1P) acoplados a proteínas G. El estudio sugiere que la señalización del receptor S1P regula la circulación de células B humanas y podría ser un factor que contribuya a la patología de la esclerosis múltiple, la leucemia linfocítica crónica y las inmunodeficiencias primarias. Estudiando líneas de células B, linfocitos B normales y células B de pacientes con inmunodeficiencias primarias, se identificó, entre otros componentes, la tirosina cinasa Bruton como un componente crítico de señalización corriente abajo del receptor 1 de S1P.

Fong et al., Rec. Pat. CNS Drug Disc, 2008, 3(3), p. 153-165 es un artículo de revisión en el que se analiza la comprensión de los mecanismos de neurodegeneración en la esclerosis múltiple en ese momento, así como los agentes con propiedades neuroprotectores y su posible aplicación en el tratamiento de la esclerosis múltiple. El documento menciona que la posible aplicación de inhibidores de la BTK en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, incluida la esclerosis múltiple, estaba en ese momento en fase de investigación.

Los inhibidores de cinasa reversibles se han desarrollado en compuestos terapéuticos. Estos inhibidores reversibles, sin embargo, tienen desventajas marcadas. Muchos inhibidores reversibles de cinasas interactúan con el sitio de unión ATP. Dada la estructura de los sitios de unión ATP altamente conservada entre las cinasas, ha sido difícil desarrollar un inhibidor reversible que inhiba selectivamente una cinasa deseada (es decir, objetivo). Además, dado que muchos inhibidores de cinasa reversibles se disocian fácilmente de su(s) polipéptido(s)objetivo, el mantenimiento de la inhibición durante períodos de tiempo prolongados puede ser difícil. Cuando se usan inhibidores de cinasa reversibles como terapéuticos, por lo tanto, a menudo se requieren dosis casi tóxicas y/o dosis frecuentes para obtener el efecto biológico previsto.

Cuando es necesario, por lo tanto, son inhibidores de cinasa irreversibles que se unen covalentemente a su(s)

polipéptido(s) objetivo(s) sin (sustancialmente) la unión a polipéptidos no objetivo y, por lo tanto, ejerciendo efectos no objetivo indeseables.

Breve descripción de la invención

5 La presente invención está dirigida hacia compuestos de las fórmulas definidas en las reivindicaciones adjuntas para el tratamiento y/o profilaxis de esclerosis múltiple (MS, por sus siglas en inglés), incluyendo MS recidiva (RMS, por sus siglas en inglés), MS recidiva-remitente (RRMS, por sus siglas en inglés), MS progresiva (PMS, por sus siglas en inglés), MS progresiva secundaria (SPMS, por sus siglas en inglés), MS progresiva-primaria (PPMS, por sus siglas en inglés), MS progresiva-recidiva (PRMS, por sus siglas en inglés).

10 Breve descripción de las figuras

15 FIGURA 1: (a) Tratamiento profiláctico con (1) aparición retrasada y severidad de enfermedad reducida en SJL-EAE; (b) puntuación clínica máxima en el pico; (c) aparición de la enfermedad; (d) puntuación clínica acumulada.

FIGURA 2: Tratamiento profiláctico con (1) actividad recidiva reducida SJL-EAE; (a) momento para la primera recaída; (b) número total de recaídas; (c) resumen.

FIGURA 3: (a) Tratamiento terapéutico con (1) severidad de enfermedad reducida SJL-EAE; (b) puntuación EAE acumulada.

20 FIGURA 4: Tratamiento terapéutico con (1) actividad recidiva reducida SJL-EAE; (a) momento para la primera recaída; (b) número total de recaídas; (c) resumen.

FIGURA 5: Tabla de resumen de los datos de puntuación clínica: compuesto (1).

FIGURA 6: Ocupación BTK después de tratamiento profiláctico con (1) (24 horas después del tratamiento); (a) primera dosis; (b) última dosis.

25 FIGURA 7: (a) Ocupación BTK después de la primera (1) Dosis (estudio terapéutico); (b) Concentraciones en Sangre BTK Después de primera (1) Dosis (estudio terapéutico).

FIGURA 8: Ocupación BTK después del tratamiento terapéutico con (1) (24 horas después del tratamiento).

FIGURA 9: (a) El Compuesto (2) significativamente redujo la severidad de la enfermedad cuando se administró profilácticamente; (b) puntuación EAE acumulada.

30 FIGURA 10: (a) El Compuesto (2) redujo la incidencia de la enfermedad y las recaídas en el modelo EAE; (b) resumen.

FIGURA 11: Diseño Experimental PK/PD del Compuesto (2).

FIGURA 12: (a) Ocupación BTK del Compuesto (2) 2 hr post-dosis; (b) Ocupación BTK del Compuesto (2) BTK 24 hr post-dosis (ambos medidos por ensayo MSD de captura de estreptavidina).

35 FIGURA 13: Concentraciones en Plasma Libres del Compuesto (2) 2 hr y 24 hr post-dosis (medidas por análisis de punto de sangre seca).

FIGURA 14: (a) La dosificación terapéutica con el Compuesto (2) redujo la severidad de enfermedad en SJL-EAE; (b) puntuación EAE acumulada.

FIGURA 15: (a) La dosificación terapéutica con el Compuesto (2) prolongó el tiempo para la primera recaída y redujo las recaídas; (b) número de recaídas; (c) resumen.

40 FIGURA 16: Diseño Experimental del Compuesto (2) Experimental.

FIGURA 17: (a) Ocupación BTK con Compuesto (2) 2 hr Post-dosis; (b) Ocupación BTK con Compuesto (2) 24 hr Post-dosis (medido por ensayo MSD de captura de estreptavidina).

FIGURA 18: (a) La dosificación terapéutica con el Compuesto (2) redujo la severidad de enfermedad en SJL-EAE; (b) puntuación acumulada.

45 FIGURA 19: (a) La dosificación terapéutica con el Compuesto (2) redujo el número de recaídas; (b) resumen.

FIGURA 20: (a) La Dosificación semi-terapéutica con el Compuesto (2) redujo la severidad de enfermedad en SJL-EAE; (b) puntuación acumulada.

FIGURA 21: (a) La Dosificación terapéutica con Compuesto (2) redujo el número de recaídas; (b) número de recaídas; (c) resumen.

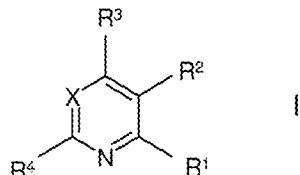
50 50 En toda la descripción y las figuras, los términos, compuesto (1) y compuesto (A250) se usan de forma intercambiable. En toda la especificación y las figuras, los términos, compuesto (2) y compuesto (A225) se usan de forma intercambiable.

55 Descripción detallada de la invención

55 La presente invención proporciona nuevos inhibidores de pirimidina cinasa. En algunas realizaciones, tales inhibidores de cinasa son inhibidores irreversibles de tirosina cinasas. Tales inhibidores de cinasa irreversibles inhiben BTK. A pesar de que no se prevé que los compuestos descritos por la presente invención se limiten a cualquier mecanismo de acción específico, en algunas realizaciones tales inhibidores de cinasa irreversibles ejercen un efecto fisiológico por medio de la formación de un enlace covalente con Cys 481 en BTK. Significativamente, este Cys 481 en BTK encuentra homólogos en otras cinasas. Las realizaciones de la presente invención también describen métodos para la síntesis de tales inhibidores irreversibles, métodos para usar tales inhibidores irreversibles en el tratamiento de enfermedades (incluyendo enfermedades neurodegenerativas). Además, se describen formulaciones farmacéuticas que incluyen un inhibidor de cinasa irreversible que incluye sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o sus profármacos, que son inhibidores de cinasa y útiles en el tratamiento de las enfermedades antes mencionadas.

La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

Se divulga además en el presente documento, pero no se reivindica, un método para el tratamiento y/o profilaxis de esclerosis múltiple (MS), que incluye MS recidiva (RMS, por sus siglas en inglés), MS recidiva-remitente (RRMS, por sus siglas en inglés), MS progresiva (PMS), MS progresiva secundaria (SPMS), MS progresiva primaria (PPMS), y MS progresiva-recidiva (PRMS), que comprende administrar a un sujeto un compuesto de la Fórmula (I):



15 donde:

X denota CH o N,

R¹ denota NH₂, CONH₂ o H,

R² denota Hal, Ar¹ o Het¹,

R³ denota NR⁵[C(R⁵)₂]_nHet², NR⁵[C(R⁵)₂]_nCyc, Het², O[C(R⁵)₂]_nAr², NR⁵[C(R⁵)₂]_nAr², O[C(R⁵)₂]_nHet²,

20 NR⁵(CH₂)_pNR⁵R⁶, O(CH₂)_pNR⁵R⁶ o NR⁵(CH₂)_pCR⁷R⁸NR⁵R⁶,

R⁴ denota H, CH₃ o NH₂,

R⁵ denota H o alquilo con 1, 2, 3 o 4 átomos C,

R⁶ N(R⁵)₂CH₂CH=CHCONH, Het³CH₂CH=CHCONH, CH₂=CHCONH(CH₂)_n, Het⁴(CH₂)_nCOHet³-diil-CH₂CH=CHCONH, HC≡CCO, CH₃C≡CCO, CH₂=CH-CO, CH₂=C(CH₃)CONH, CH₃CH=CHCONH(CH₂)_n,

25 N≡CCR⁷R⁸CONH(CH₂)_n, Het⁴NH(CH₂)_pCOHet³-diil-CH₂CH=CHCONH, Het⁴(CH₂)_pCONH(CH₂CH₂O)p(CH₂)_pCOHet³-diil-CH₂CH=CHCONH, CH₂=CHSO₂, ACH=CHCO, CH₃CH=CHCO, Het⁴(CH₂)_pCONH(CH₂)_pHet³-diil-CH₂CH=CHCONH, Ar³CH=CHSO₂, CH₂=CHSO₂NH o N(R⁵)CH₂CH=CHCO,

R⁷, R⁸ denotan juntos alquíleno con 2, 3, 4, o 5 átomos C,

Ar¹ denota fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está sin sustituir, o mono-, di- o trisustituido por R⁶, Hal, (CH₂)_nNH₂,

30 CONHAr³, (CH₂)_nNHCOA, O(CH₂)_nAr³, OCyc, A, COHet³, OA y/o OHet³ (CH₂),

Ar² denota fenilo, naftilo o piridilo cada uno de los cuales está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido por R⁶, Hal, OAr³, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHCOA y/o Het³,

Ar³ denota fenilo, que está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido por OH, OA, Hal, CN y/o A,

35 Het¹ denota un heterociclo mono- o bicíclico saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos N, O y/o S, que pueden estar sin sustituir o mono-, di- o trisustituidos por R⁶, O(CH₂)_nAr³ y/o (CH₂)_nAr³,

Het² denota un heterociclo mono- o bicíclico saturado con 1 a 4 átomos N, O y/o S, que puede estar sin sustituir o mono-, di- o trisustituido por R⁶, Het³, CycSO₂, OH, Hal, COOH, OA, COHet³, CycCO, SO₂ y/o =O,

Het³ denota un heterociclo monocíclico insaturado, saturado o aromático con 1 a 4 átomos N, O y/o S, que puede estar sin sustituir o mono-, di- o trisustituido por Hal, A y/o =O,

40 Het⁴ denota un heterociclo bi- o tricíclico insaturado, saturado o aromático con 1 a 4 átomos N, O y/o S, que puede estar sin sustituir o mono-, di-, tri- o tetrasustituido por A, NO₂, Hal y/o =O,

Cyc denota alquilo cíclico con 3, 4, 5 o 6 átomos C, que está sin sustituir, monosustituido o disustituido por R⁶ y/u OH y que puede comprender un enlace doble,

A denota alquilo sin ramificar o ramificado con 1-10 átomos C, donde los 1-7 átomos H pueden reemplazarse con F y/o Cl y/o donde uno o dos grupos CH₂ y/o CH no adyacentes pueden reemplazarse con O, NH y/o por N,

Hal denota F, Cl, Br o I,

n denota 0, 1, 2, 3 o 4,

p denota 1, 2, 3, 4, 5 o 6,

50 y sales farmacéuticamente aceptables, sus tautómeros y estereoisómeros, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

En general, todos los residuos que aparecen más de una vez pueden ser idénticos o diferentes, es decir, son independientes entre sí. En otras realizaciones, los residuos y parámetros tienen los significados indicados para la Fórmula (I), a menos que se indique expresamente otra cosa.

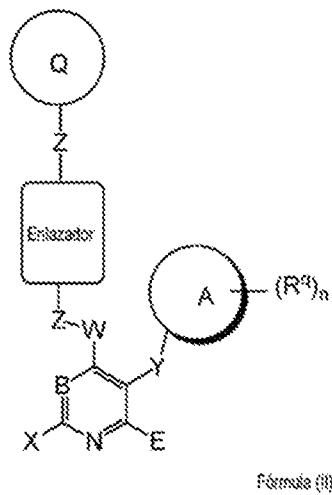
55 En ciertas realizaciones, Het¹ denota piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, benzo-1,3-dioxolilo, indazolilo, azabiciclo[3.2.1]octilo, azabiciclo[2.2.2]octilo, imidazolidinilo, azetidinilo, azepanilo, benzo-2,1,3-tiadiazolilo, tetrahidropirulilo, dihidropirulilo, tetrahidrotienilo, dihidropirrolilo, tetrahidropirimidazolilo, dihidropirazolilo, tetrahidropirazolilo, tetrahidropiridilo, dihidropiridilo o dihidrobenzodioxinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido por R⁶, O(CH₂)_nAr³ y/o (CH₂)_nAr³.

60 En ciertas realizaciones, Het¹ denota pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, dihidropiridilo o dihidrobenzodioxinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido por R⁶, O(CH₂)_nAr³ y/o (CH₂)_nAr³.

- En ciertas realizaciones, Het² denota piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, azabiciclo[3.2.1]octilo, azabiciclo[2.2.2]octilo, 2,7-diazaespiro[3.5]nonilo, 2,8-diazaespiro[4.5]decilo, 2,7-diazaespiro[4.4]nonilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexilo, 2-azaspiro[3.3]heptilo, 6-azaspiro[3.4]octilo, 7-azaspiro[3.5]nonilo, 5-azaspiro[3.5]nonilo, imidazolidinilo, azetidinilo, azepanilo, tetrahidrofurilo, dioxolanilo, tetrahidrotienilo, tetrahidroimidazolilo, tetrahidropirazolilo, tetrahidropiridilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido por R⁶, Het³, CycSO₂, OH, OA, COA, COHet³, CycCO, SO₂ y/o =O.
- En ciertas realizaciones, Het³ denota piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, furilo, tienilo pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazolidinilo, azetidinilo, azepanilo, tetrahidrofurilo, dioxolanilo, tetrahidrotienilo, dihidro-pirrolilo, tetrahidroimidazolilo, dihidropirazolilo, tetrahidropiridilo, tetrahidropirazolilo, tetrahidropiridilo o dihidropiridilo, cada uno de los cuales puede estar sin sustituir o mono-, di- o trisustituido por Hal, A y/o =O.
- En ciertas realizaciones, Het³ denota piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, furilo, tienilo pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, dihidropirrolilo, dihidropirazolilo o dihidropiridilo, cada uno de los cuales puede estar sin sustituir o mono-, di- o trisustituido por Hal, A y/o =O.
- En ciertas realizaciones, Het⁴ denota hexahidrotieno[3,4-d]imidazolilo, benzo[c][1,2,5]oxadiazolilo o 5H-dipirrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-iun-uidilo, cada uno de los cuales puede estar sin sustituir o mono-, di-, tri- o tetrasustituido por A, NO₂, Hal y/o =O.
- En ciertas realizaciones,
- X denota CH o N,
- R¹ denota NH₂, CONH₂ o H,
- R² denota Hal, Ar¹ o Het¹,
- R³ denota NR⁵[C(R⁵)₂]_nHet², NR⁵[C(R⁵)₂]_nCyc, Het², O[C(R⁵)₂]_nAr², NR⁵[C(R⁵)₂]_nAr², O[C(R⁵)₂]_nHet², NR⁵(CH₂)_pNR⁵R⁶, O(CH₂)_pNR⁵R⁶ o NR⁵(CH₂)_pCR⁷R⁸NR⁵R⁶,
- R⁴ denota H
- R⁵ denota H o alquilo con 1, 2, 3 o 4 átomos C,
- R⁶ N(R⁵)₂CH₂CH=CHCONH, Het³CH₂CH=CHCONH, CH₂=CHCONH(CH₂)_n, Het⁴(CH₂)_nCOHet³-diil-CH₂CH=CHCONH, HC≡CCO, CH₃C≡CCO, CH₂=CH-CO, CH₂=C(CH₃)CONH, CH₃CH=CHCONH(CH₂)_n, N≡CCR⁷R⁸CONH(CH₂)_n, Het⁴NH(CH₂)_pCOHet³-diil-CH₂CH=CHCONH, Het⁴(CH₂)_pCONH(CH₂CH₂OH)p(CH₂)_pCOHet³-diil-CH₂CH=CHCONH, CH₂=CHSO₂, ACH=CHCO, CH₃CH=CHCO, Het⁴(CH₂)_pCONH(CH₂)_pHet³-diil-CH₂CH=CHCONH, Ar³CH=CHSO₂, CH₂=CHSO₂NH o N(R⁵)CH₂CH=CHCO,
- R⁷, R⁸ denotan juntos alquilo con 2, 3, 4, o 5 átomos C,
- Ar¹ denota fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido por R⁶, Hal, (CH₂)_nNH₂, CONHAr³, (CH₂)_nNHOA, O(CH₂)_nAr³, OCyc, A, COHet³, OA y/o OHet³ (CH₂),
- Ar² denota fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido por R⁶, Hal, OAr³, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHOA y/o Het³,
- Ar³ denota fenilo, que está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido por OH, OA, Hal, CN y/o A,
- Het¹ denota piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, furilo, tienilo pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, indolilo, benzo-1,3-dioxolilo, indazolilo, azabicyclo[3.2.1]octilo, aza-biciclo[2.2.2]octilo, imidazolidinilo, azetidinilo, azepanilo, benzo-2,1,3-tiadiazolilo, tetrahidrofurilo, dioxolanilo, tetrahidrotienilo, dihidro-pirrolilo, tetrahidroimidazolilo, dihidropirazolilo, tetrahidropirazolilo, tetrahidropiridilo, dihidropiridilo o dihidrobenzodioxinilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido por R⁶, O(CH₂)_nAr³ y/o (CH₂)_nAr³,
- Het² denota piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, azabiciclo[3.2.1]octilo, azabiciclo[2.2.2]octilo, 2,7-diazaespiro[3.5]nonilo, 2,8-diazaespiro[4.5]decilo, 2,7-diazaespiro[4.4]nonilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexilo, 2-azaspiro[3.3]heptilo, 6-azaspiro[3.4]octilo, 7-azaspiro[3.5]nonilo, 5-azaspiro[3.5]nonilo, imidazolidinilo, azetidinilo, azepanilo, tetrahidrofurilo, dioxolanilo, tetrahidrotienilo, tetrahidroimidazolilo, tetrahidropirazolilo, tetra-hidropiridilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido por R⁶, Het³, CycSO₂, OH, OA, COA, COHet³, CycCO, SO₂ y/o =O,
- Het³ denota piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, furilo, tienilo pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, piridilo, pirimidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazolidinilo, azetidinilo, azepanilo, tetrahidrofurilo, dioxolanilo, tetrahidrotienilo, dihidropirrolilo, tetrahidroimidazolilo, dihidropirazolilo, tetrahidropirazolilo, tetra-hidropiridilo o dihidropiridilo, cada uno de los cuales puede estar sin sustituir o mono-, di- o trisustituido por Hal, A y/o =O,
- Het⁴ denota hexahidrotieno[3,4-d]imidazolilo, benzo[c][1,2,5]oxadiazolilo o 5H-dipirrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-iun-uidilo, cada uno de los cuales puede estar sin sustituir o mono-, di-, tri- o tetrasustituido por A, NO₂, Hal y/o =O,
- Cyc denota alquilo cíclico con 3, 4, 5 o 6 átomos C, que está sin sustituir o monosustituido por R⁶ y que puede comprender un enlace doble,
- A denota alquilo sin ramificar o ramificado con 1-10 átomos C, donde los 1-7 átomos H pueden reemplazarse con F y/o Cl y/o donde uno o dos grupos CH₂ y/o CH no adyacentes pueden reemplazarse con O, NH y/o por N,
- Hal denota F, Cl, Br o I,
- n denota 0, 1, 2, 3 o 4,

p denota 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

5 Se divulga además en el presente documento, pero no se reivindica, un método para el tratamiento y/o profilaxis de esclerosis múltiple (MS), que incluye MS recidiva (RMS), MS recidiva-remitente (RRMS), MS progresiva (PMS), MS progresiva secundaria (SPMS), MS progresiva primaria (PPMS), y MS progresiva-recidiva (PRMS), que comprende administrar a un sujeto un compuesto de la Fórmula (II)



y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de sales, o sus profármacos, donde:

- 10 X es H o CH₃ o NH₂,
 Y es H, Hal o está ausente,
 B es N o CH,
 E es NH₂ o H,
 W es NR, O o una amina cíclica,
 15 Z es, independientemente, CH₂, CH₃, CH₂-CH₂, CH-CH₂, H, NH o está ausente,
 "enlazador" es (CH₂)_n, donde: _n es 1, 2 o 3 o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un anillo fenilo, un anillo arilo, anillo heteroarilo, grupo alquilo ramificado o no ramificado, un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, u oxígeno, un heterociclo saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros con 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, u oxígeno, o un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7-10 miembros con 1-5 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, u oxígeno, o un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 7-10 miembros con 1-5 heteroátomos acoplados a un anillo hetero saturado. Los enlazadores también pueden ser cicloalcanos opcionalmente sustituidos por heteroátomos (independientemente seleccionados de nitrógeno, u oxígeno), cicloalcanos opcionalmente sustituidos con -NH u OH, anillos fusionados o puenteados o anillos espirocíclicos opcionalmente sustituidos que opcionalmente contienen heteroátomos,
 20 A es un homo- o heterociclo mono- o bicíclico aromático con 0, 1, 2, 3 o 4 átomos N y/u O y 5, 6, 7, 8, 9, ó 10 átomos C de esqueleto, que pueden estar sin sustituir o, independientemente entre sí, mono-, di- o trisustituido por Hal, OH o OR,
 25 Hal es F, Cl, Br o I,
 30 R es independientemente hidrógeno, oxígeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de bencilo, fenilo lineal o cíclico de C₁₋₆ o grupo fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 átomos O, un anillo heterocíclico de 4-7 miembros con 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno, o un anillo heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros con 1-4 heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, u oxígeno o un homo- o heterociclo mono- o bicíclico aromático con 0, 1, 2, 3 o 4 átomos N, O y 5, 6, 7, ó 8 átomos de esqueleto C, que
 35 pueden estar sin sustituir o, independientemente entre sí, mono-, di- o trisustituido por Hal, A, OH, NH₂, nitrilo, y/o CH(Hal)₃ o es un alquilo lineal sin ramificar o ramificado con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 átomos C, donde uno o dos grupos CH₂ pueden reemplazarse con un átomo de O y/o por un grupo -NH-, -CO-, -NHC(O)R-, -NHCONH-, -CONH-, -NHCO- o -CH=CH-, y donde 1-3 átomos H pueden reemplazarse con Hal,
 40 R^q es seleccionado de --R, --A, halógeno, --OR, --O(CH₂)_rOR, --R(NH), --NO₂, --C(O)R, --CO₂R, --C(O)N(R)₂, --NRC(O)R, --NRC(O)NR₂, --NRSO₂R, o --N(R)₂,
 r es 1-4,
 n es 0-4, y
 Q es un grupo electrofílico tal como los enumerados en la Tabla 1, donde tales grupos electrofílicos además pueden comprender una ojiva.
 45

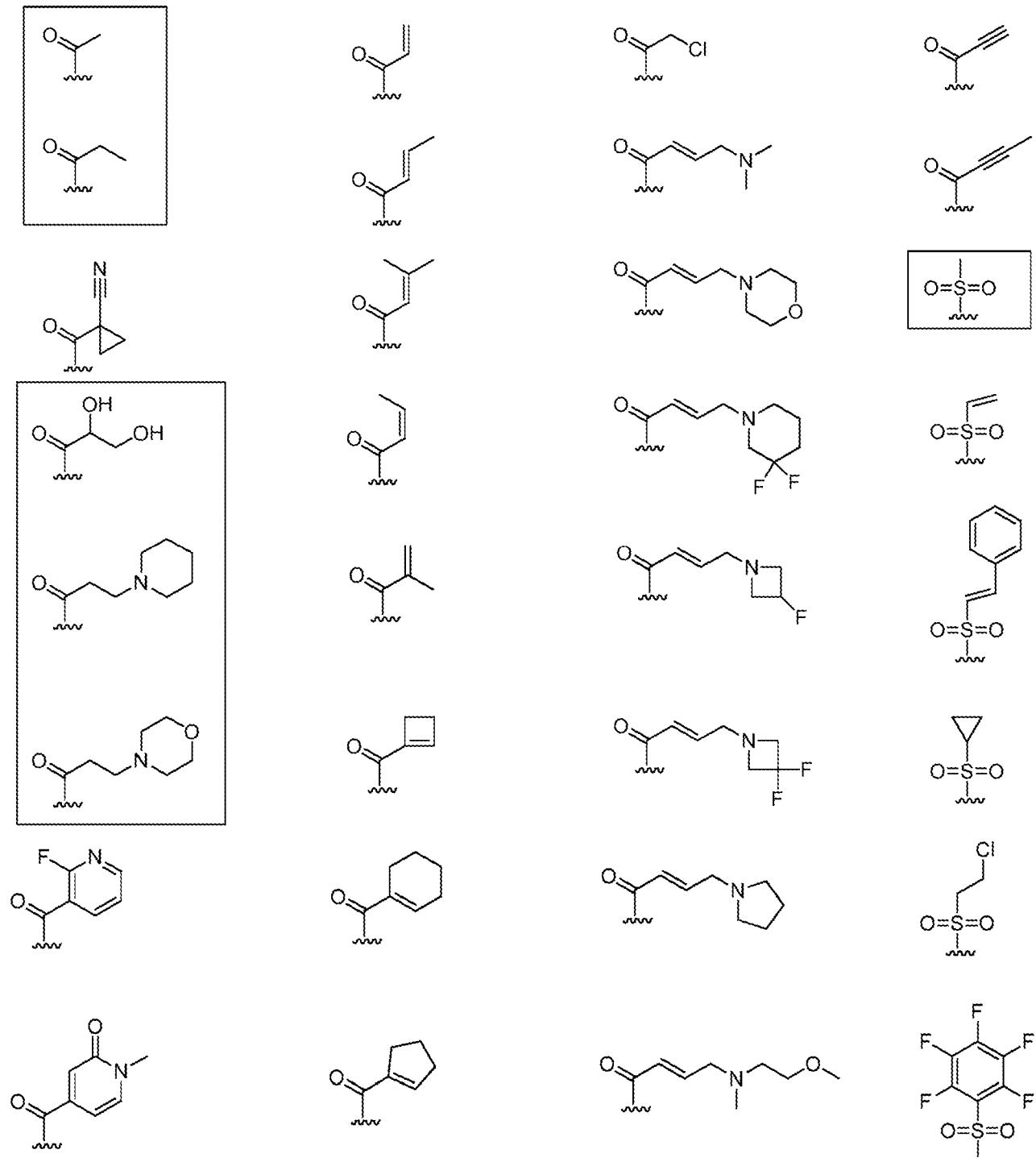
Como se usa en el presente documento el término "ojiva" se refiere a una parte, grupo funcional o sustituyente de los compuestos descritos en la presente invención, donde tal parte, grupo funcional o sustituyente se une covalentemente a

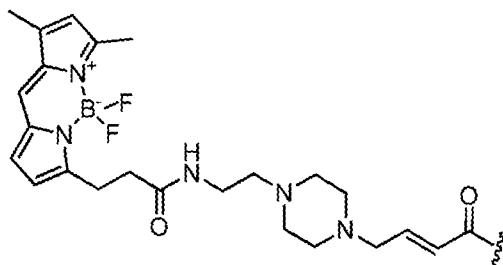
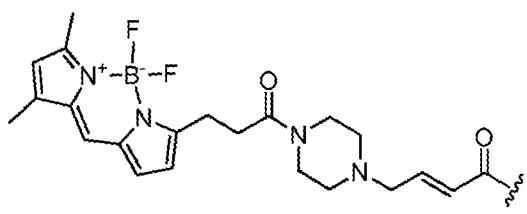
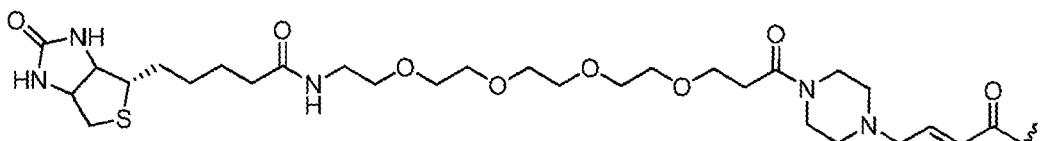
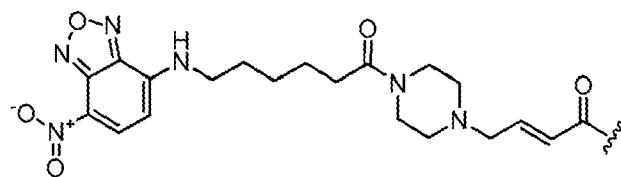
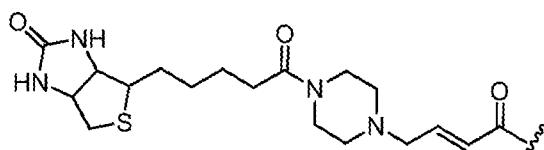
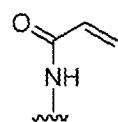
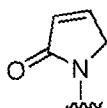
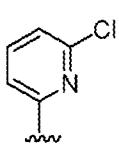
un aminoácido (tal como cisteína, lisina, o cualquier otro aminoácido, ya sea nativo o modificado, que pueda formar tal enlace covalente) que está presente, por ejemplo, en la región de unión dentro de un ligando dado, donde la ojiva se une al ligando, donde la unión covalente entre tal ojiva y la región de unión de tal proteína objetivo se da bajo condiciones donde una función fisiológica de tal proteína se inhibe irreversiblemente.

5

A pesar de que no se prevé limitar la presente divulgación a un grupo específico de sustituyente Q, como se indica en la Fórmula (II) anterior, en ciertas realizaciones el sustituyente Q se selecciona de los grupos indicados en la Tabla 1. Todos los compuestos, en la Tabla 1, que aparecen con una casilla no son "ojivas" como se define anteriormente.

10 Tabla 1



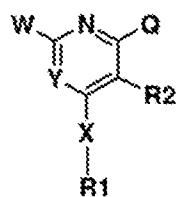


donde, "~~~~~" denota el punto de unión de Q a Z en la Fórmula (II).

5

Se divulga además en el presente documento, pero no se reivindica, un método para el tratamiento y/o profilaxis de esclerosis múltiple (MS), que incluye MS recidiva (RMS), MS recidiva-remitente (RRMS), MS progresiva (PMS), MS progresiva secundaria (SPMS), MS progresiva primaria (PPMS), y MS progresiva-recidiva (PRMS), que comprende administrar a un sujeto un compuesto de la Fórmula (III):

10



Fórmula (III),

y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de sales, o sus profármacos, donde:

15

X es O o NH,

Y es N o CH,

W es H, NH₂, o CONH₂,

Q es H o NH₂,

R¹ es L¹-R⁴-L²-R⁵,

20

R² es M¹-S⁴-M²-S⁵

L¹ es un enlace individual, metileno, o A cíclico que puede estar mono- o disustituido con N o NH₂,

R⁴ es Ar, A o A cíclico que puede estar mono- o disustituido con N, -O- o Hal,

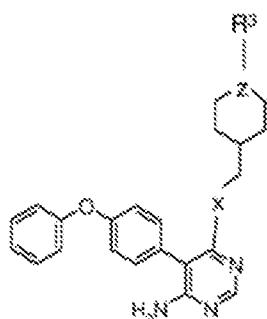
25

R⁵ es Ar, A o A cíclico que puede estar mono- o disustituido con N, -O- o Hal o está ausente. En realizaciones preferidas, R⁵ es seleccionado del grupo que consiste en 2-fluoropiridina, 1-metilpiridin-2(1H)-ona y 2-cloropiridina,

L² es H, -O-, alquilo de C₁-C₄ sustituido o sin sustituir, heteroalquilo de C₁-C₄ sustituido o sin sustituir, alcoxialquilo

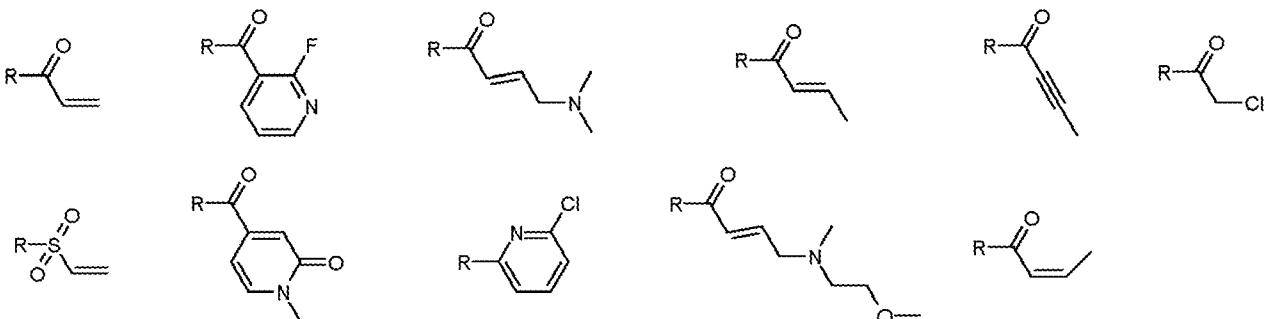
de C₁-C₆, alquilaminoalquilo de C₁-C₈, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, alquil(arilo) de C₁-C₄, alquil(heteroarilo de C₁-C₄, alquilo de C₁-C₄ (cicloalquilo de C₃-C₈) o alquilo de C₁-C₄ (heterocicloalquilo de C₂-C₈). En algunas realizaciones, L² es ---CH₂-O---(alquilo de C₁-C₃), -CH₂-N(alquilo de C₁-C₃)₂, alquilo de C₁-C₄(fenilo), o alquilo de C₁-C₄(heteroarilo de 5- o 6- miembros). En algunas realizaciones L² es -A-. En algunas realizaciones L² está ausente. En 5 realizaciones preferidas de la presente invención L² es seleccionado del grupo que consiste en but-3-en-2-ona, propan-2-ona, (E)-5-(dimetilamino)pent-3-en-2-ona, (E)-pent-3-en-2-ona, pent-3-in-2-ona, 1-cloropropan-2-ona, (metilsulfonil)etano, (E)-5-((2- metoxietil)(metil)amino)pent-3-en-2-ona o (Z)-pent-3-en-2-ona, M¹ es un enlace individual, S⁴ es Ar, A o A cíclico que puede estar mono- o disustituido con N, -O- o Hal. En realizaciones preferidas de la 10 presente invención S⁴ es un anillo de 5 a 6 miembros heteroaromático, M² O, NH, CH₂ o está ausente, S⁵ es H, Ar, A o A cíclico que puede estar mono- o disustituido con N, -O-, Hal. En ciertas realizaciones de la presente invención S⁵ es seleccionado del grupo que consiste en but-3-en-2-ona, benceno, (E)-5-(dimetilamino)pent-3-en-2-ona, 15 etilbenceno, 1-etil-2-metoxibenceno, anilina y (E)-5-morfolinopent-3-en-2-ona. En algunas realizaciones de la presente invención S₅ está ausente, Ar es un a homo- o heterociclo mono- o bicíclico aromático con 0, 1, 2, 3 o 4 átomos N y/u O y 5, 6, 7, 8, 9, ó 10 átomos de esqueleto, que pueden estar sin sustituir o, independientemente entre sí, mono-, di- o trisustituidos por Hal, A, OH, OA, NH₂, NHA, NA₂, NO₂, CN, OCN, COOH, COOA, CONH₂, CONHA, CONA₂, NHCOA, NHCONHA, NHCONH, 20 CHO y/o COA, y donde un átomo N anular puede estar sustituido por un átomo de O para formar un grupo N-óxido y donde en el caso de un ciclo aromático bicíclico en uno de los dos anillos puede estar parcialmente saturado, A es un alquilo lineal o cíclico sin ramificar o ramificado con 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8 átomos C, donde uno o dos grupos CH₂ pueden reemplazarse con un átomo O y/o con un grupo -NH-, -CO-, -NHCOO-, -NHCONH-, -N(LA)-, -CONH-, -NHCO- o -CH=CH-, 25 LA es un alquilo lineal sin ramificar o ramificado con 1, 2, 3 o 4 átomos C, donde 1, 2 o 3 átomos H pueden reemplazarse con Hal, Hal es F, Cl, Br o I.

30 Se divulga además en el presente documento, pero no se reivindica, un método para el tratamiento y/o profilaxis de esclerosis múltiple (MS), que incluye MS recidiva (RMS), MS recidiva-remitente (RRMS), MS progresiva (PMS), MS progresiva secundaria (SPMS), MS progresiva primaria (PPMS), y MS progresiva-recidiva (PRMS), que comprende administrar a un sujeto un compuesto de la Fórmula (IV):



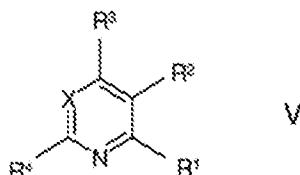
Fórmula (IV)

35 y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de sales, o sus profármacos, donde:
Z es N o CH,
X es O o NH, y
R³ es seleccionado del grupo que consiste en las siguientes estructuras:



donde, "R" denota el punto de unión a Z en la Fórmula IV.

Se divulga además en el presente documento, pero no se reivindica, un método para el tratamiento y/o profilaxis de esclerosis múltiple (MS), que incluye MS recidiva (RMS), MS recidiva-remitente (RRMS), MS progresiva (PMS), MS progresiva secundaria (SPMS), MS progresiva primaria (PPMS, por sus siglas en inglés), y MS progresiva-recidiva (PRMS), que comprende administrar a un sujeto un compuesto de la Fórmula (V):



y sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de sales, o sus profármacos, donde:

- 10 X denota CH o N,
 R¹ denota NR⁵[C(R⁵)₂]_nHet²,
 R² denota Hal, Ar¹ o Het¹,
 R³ denota NH₂,
 R⁴ denota H, CH₃ o NH₂,
- 15 R⁵ denota H o alquilo con 1, 2, 3 o 4 átomos C,
 R⁶ N(R⁵)₂CH₂CH=CHCONH, Het³CH₂CH=CHCONH, CH₂=CHCONH(CH₂)_n, Het⁴(CH₂)_nCOHet³-diil-CH₂CH=CHCONH, HC≡CCO, CH₃C≡CCO, CH₂=CH-CO, CH₂=C(CH₃)CONH, CH₃CH=CHCONH(CH₂)_n, N≡CCR⁷R⁸CONH(CH₂)_n, Het⁴NH(CH₂)_pCOHet³-diil-CH₂CH=CHCONH, Het⁴(CH₂)_pCONH(CH₂CH₂O)p(CH₂)_pCOHet³-diil-CH₂CH=CHCONH, CH₂=CHSO₂, ACH=CHCO, CH₃CH=CHCO, Het⁴(CH₂)_pCONH(CH₂)_pHet³-diil-CH₂CH=CHCONH,
- 20 Ar³CH=CHSO₂, CH₂=CHSO₂NH o N(R⁵)CH₂CH=CHCO,
 R⁷, R⁸ denotan juntos alqueno con 2, 3, 4, o 5 átomos C,
 Ar¹ denota fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido por R⁶, Hal, (CH₂)_nNH₂, CONHAr³, (CH₂)_nNHCOA, O(CH₂)_nAr³, OCyc, A, COHet³, OA y/o OHet³ (CH₂),
 Ar² denota fenilo, naftilo o piridilo cada uno de los cuales está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido por R⁶, Hal,
- 25 OAr³, (CH₂)_nNH₂, (CH₂)_nNHCOA y/o Het³,
 Ar³ denota fenilo, que está sin sustituir o mono-, di- o trisustituido por OH, OA, Hal, CN y/o A,
 Het¹ denota un heterociclo mono- o bicíclico saturado, insaturado o aromático con 1 a 4 átomos N, O y/o S, que pueden estar sin sustituir o mono-, di- o trisustituido por R⁶, O(CH₂)_nAr³ y/o (CH₂)_nAr³,
 Het² denota un heterociclo mono- o bicíclico saturado con 1 a 4 átomos N, O y/o S, que pueden estar sin sustituir o
- 30 mono-, di- o trisustituido por R⁶, Het³, CycSO₂, OH, Hal, COOH, OA, COA, COHet³, CycCO, SO₂ y/o =O,
 Het³ denota un heterociclo monocíclico insaturado, saturados o aromático con 1 a 4 átomos N, O y/o S, que pueden estar sin sustituir o mono-, di- o trisustituido por Hal, A y/o =O,
 Het⁴ denota un heterociclo bi- o tricíclico insaturado, saturado o aromático con 1 a 4 átomos N, O y/o S, que pueden estar sin sustituir o mono-, di-, tri- o tetrasustituidos por A, NO₂, Hal y/o =O,
- 35 Cyc denota alquilo cíclico con 3, 4, 5 o 6 átomos C, que está sin sustituir, monosustituido o disustituido por R⁶ y/u OH y que puede comprender un enlace doble,
 A denota alquilo sin ramificar o ramificado con 1-10 átomos C, en el cual 1-7 átomos H pueden reemplazarse con F y/o Cl y/o donde uno o dos grupos CH₂ y/o CH adyacentes pueden reemplazarse con O, NH y/o por N,
 Hal denota F, Cl, Br o I,
- 40 n denota 0, 1, 2, 3 o 4,
 p denota 1, 2, 3, 4, 5 o 6,
 y sales farmacéuticamente aceptables, sus tautómeros y estereoisómeros, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.
- 45 La invención proporciona un método para el tratamiento y/o profilaxis de esclerosis múltiple (MS), que incluye MS recidiva (RMS), MS recidiva-remitente (RRMS), MS progresiva (PMS), MS progresiva secundaria (SPMS), MS progresiva primaria (PPMS), y MS progresiva-recidiva (PRMS), que comprende administrar a un sujeto el compuesto "A225" o el compuesto "A250" de la Tabla 2.
- 50 Se divulga además en el presente documento, pero no se reivindica, un método para el tratamiento y/o profilaxis de esclerosis múltiple (MS), que incluye MS recidiva (RMS), MS recidiva-remitente (RRMS), MS progresiva (PMS), MS progresiva secundaria (SPMS), MS progresiva primaria (PPMS), y MS progresiva-recidiva (PRMS), que comprende administrar a un sujeto un compuesto seleccionado entre los compuestos "A1" a "A224", "A226" a "A249" o "A251" a "A352" de la Tabla 2.

Tabla 2:

No.	Nombre Químico
"A1"	(R)-1-(3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona
No.	Nombre Químico
"A2"	(R)-1-(3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)oxi)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A3"	N-(3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida
"A4"	(R)-1-(3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A5"	N-((1-(6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)pirrolidin-3-il)metil)acrilamida
"A6"	1-(4-(((5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)oxi)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A7"	N-((1-(6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)pirimidin-4-il)metil)acrilamida
"A8"	4-(4-(((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidina-1-carbonil)-1-metilpiridin-2(1H)-ona
"A9"	1-(4-(((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)oxi)metil)piperidin-1-il)but-2-in-1-ona
"A10"	5-(4-fenoxifenil)-N4-((1-(vinilsulfonil)piperidin-4-il)metil)pirimidina-4,6-diamina
"A11"	(E)-1-(4-(((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)-4-((2-metoxietil)(metil)amino)but-2-en-1-ona
"A12"	(4-(((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)(2-fluoropiridin-3-il)metanona
"A13"	(E)-1-(4-(((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)but-2-en-1-ona
"A14"	N4-((1-(ciclopropilsulfonil)piperidin-4-il)metil)-5-(4-fenoxifenil)pirimidina-4,6-diamina
"A15"	(Z)-1-(4-(((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)but-2-en-1-ona
"A16"	1-(4-(2-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)etil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A17"	1-(3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)oxi)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A18"	N-(2-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)etil)acrilamida
"A19"	(R)-1-(3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)oxi)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A20"	N-(1-(((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)ciclopentil)acrilamida
"A21"	1-(3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)oxi)metil)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A22"	1-(4-(((5-fluoro-3-(4-fenoxifenil)piridin-2-il)amino)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A23"	1-(4-(((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)etanona
"A24"	(E)-7-(3-(4-(4-((3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)oxi)fenil)amino)-4-oxobut-2-en-1-il)piperazin-1-il)-3-oxopropil)-5,5-difluoro-1,3-dimetil-5H-dipirrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-iium-5-uide
"A25"	1-(4-(((2-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A26"	(S)-1-(3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)oxi)metil)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A27"	N-(2-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)oxi)etil)acrilamida
"A28"	(S)-1-(3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A29"	1-(4-(((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)-2-metilprop-2-en-1-ona
"A30"	(4-(((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)(ciclohex-1-en-1-il)metanona
"A31"	1-(4-(((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)-3-metilbut-2-en-1-ona
"A32"	(4-(((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)(ciclopent-1-en-1-il)metanona
"A33"	1-(4-(((6-amino-5-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A34"	1-(4-(((6-amino-5-(4-(3-fluorofenoxy)fenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A35"	(E)-7-(3-((2-(4-(4-((3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)oxi)fenil)amino)-4-oxobut-2-en-1-il)piperazin-1-il)etil)amino)-3-oxopropil)-5,5-difluoro-1,3-dimetil-5H-dipirrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-4-iium-5-uide
"A36"	1-(4-(((6-amino-2-metil-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A37"	1-(4-(((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A38"	(R)-1-(3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)oxi)metil)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A39"	1-(4-(((6-amino-5-(4-(fenilamino)fenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A40"	1-(3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)oxi)fenil)-1H-pirrol-2(5H)-ona
"A41"	1-(4-(((6-amino-5-(4-bencilfenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A42"	(4-(((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)(ciclobut-1-en-1-il)metanona
"A43"	(Z)-1-(4-(((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)oxi)metil)piperidin-1-il)but-2-en-1-ona
"A44"	1-(4-(((6-amino-2-metil-5-(4-enoxifenil)pirimidin-4-il)(metil)amino)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A45"	1-(4-(((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)-2-cloroetanona
"A46"	1-(4-(((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)prop-2-in-1-ona

No.	Nombre Químico
"A47"	1-(4-(((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)(metil)amino)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A48"	1-(3-(((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)prop-2-en-1-ona
"A49"	N-((1S,3S)-3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)ciclopentil)acrilamida
"A50"	N-(4-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)butil)acrilamida
"A51"	N-(cis-3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)acrilamida
"A52"	1-(3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)azepan-1-il)prop-2-en-1-ona
"A53"	N-(trans-3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)acrilamida
"A54"	(E)-5-(4-fenoxifenil)-N4-((1-(estirilsulfonil)piperidin-4-il)metil)pirimidina-4,6-diamina
"A55"	N4-((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)metil)-5-(4-fenoxifenil)pirimidina-4,6-diamina
"A56"	1-(4-(((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)-2,3-dihidroxipropan-1-ona
"A57"	4-(((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-2-ona
"A58"	N-(3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)oxi)fenil)etensulfonamida
"A59"	N-(3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)propil)acrilamida
"A60"	N-(5-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)oxi)piperidin-3-il)acrilamida
"A61"	(R)-1-(3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A62"	(R,E)-1-(3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona
"A63"	(E)-N-(cis-3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
"A64"	N-(cis-3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)propiolamida
"A65"	(S)-1-(2-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)oxi)metil)morfolino)prop-2-en-1-ona
"A66"	(R)-1-(2-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)oxi)metil)morfolino)prop-2-en-1-ona
"A67"	N-(3-((6-amino-5-(1-(3-fluorobenzil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
"A68"	1-(3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)prop-2-en-1-ona
"A69"	N-(3-((6-amino-5-(1-(4-cianobencil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
"A70"	N-(3-((6-amino-5-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)fenil)acrilamida
"A71"	(E)-1-(3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona
"A72"	N-(3-((6-amino-5-(1-(4-methoxibenzil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
"A73"	(R,E)-1-(3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)pirrolidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona
"A74"	(R,E)-1-(3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona
"A75"	1-(trans-3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)-4-hidroxipirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A76"	1-(4-(((2-amino-3-(4-fenoxifenil)piperidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A77"	1-(4-(((6-amino-5-(4-fluorofenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A78"	1-(4-(((6-amino-5-(4-(trifluoromethoxi)fenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A79"	1-(4-(((6-amino-5-(4-(4-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A80"	1-(4-(((6-amino-5-(4-(4-(fluorofenoxi)fenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A81"	1-(4-(((6-amino-5-(4-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A82"	1-(4-(((6-amino-5-(3,4-dimethoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A83"	1-(4-(((6-amino-5-(3,4,5-trimethoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A84"	1-(4-(((6-amino-5-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A85"	1-(4-(((6-amino-5-(4-methoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A86"	4-(4-(4-(((1-acrilylpiperidin-4-il)metil)amino)-6-aminopirimidin-5-il)fenoxi)benzonitrilo
"A87"	1-(4-(((6-amino-5-(2,5-difluoro-4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A88"	1-(4-(((6-amino-5-(2,3-difluoro-4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A89"	1-(4-(((6-amino-5-(4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)fenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A90"	1-(4-(((6-amino-5-(4-fenoxi-2-(trifluorometil)fenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-

No.	Nombre Químico
	il)prop-2-en-1-ona
"A91"	1-(2-(6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)-2,7-diazaespiro[3.5]nonan-7-il)prop-2-en-1-ona
"A92"	1-(8-(6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)-2,8-diazaespiro[4.5]decan-2-il)prop-2-en-1-ona
"A93"	1-(7-(6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)-2,7-diazaespiro[4.4]nonan-2-il)prop-2-en-1-ona
"A94"	1-(4-(((6-amino-5-(4-(4-hidroxifenoxi)fenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A95"	1-(4-(((6-amino-5-(4-(3-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A96"	1-(4-(((6-amino-5-(4-(piridin-3-iloxi)fenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A97"	1-(4-(((6-amino-5-(4-(piridin-4-iloxi)fenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A98"	1-(4-(((6-amino-5-(4-(p-toliloxi)fenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A99"	1-(4-(((6-amino-5-(4-ciclohexiloxi)fenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A100"	Clorhidrato de N4-((1R,5S,6r)-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-6-ilmetil)-5-(4-fenoxifenil)pirimidina-4,6-diamina
"A101"	Clorhidrato de (3S,4S)-4-(((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-3-ol
"A102"	(E)-1-(6-((6-amino-5-cloropirimidin-4-il)oxi)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona
"A103"	1-(3-(2-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)etil)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A104"	1-(3-(2-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)etil)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A105"	(E)-1-(6-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)oxi)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona
"A106"	1-(6-((6-amino-5-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)oxi)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
"A107"	1-(6-((6-amino-5-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
"A108"	1-(6-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)but-2-en-1-ona
"A109"	1-((3S,4S)-4-(((6-amino-5-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A110"	1-((3S,4S)-4-(((6-amino-5-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A111"	1-(6-((6-amino-5-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
"A112"	1-(6-((6-amino-5-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)oxi)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
"A113"	1-(2-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)-6-azaspiro[3.4]octan-6-il)prop-2-en-1-ona
"A114"	1-(6-((6-amino-5-(4-(piridin-4-iloxi)fenil)pirimidin-4-il)oxi)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
"A115"	1-(2-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)-6-azaspiro[3.4]octan-6-il)prop-2-en-1-ona
"A116"	1-(6-((6-amino-5-(1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
"A117"	N-(1,3-trans-3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)ciclobutil)acrilamida
"A118"	N-((1,3-cis-3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)ciclobutil)acrilamida
"A119"	N4-(2-((2-cloroetil)sulfonil)-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)-5-(4-fenoxifenil)pirimidina-4,6-diamina
"A120"	1-(6-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)oxi)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
"A121"	1-(4-(((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)-4-methoxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A122"	N-(6-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)spiro[3.3]heptan-2-il)acrilamida
"A123"	1-(1-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il)prop-2-en-1-ona
"A124"	1-(6-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
"A125"	1-(8-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)-5-azaspiro[3.5]nonan-5-il)prop-2-en-1-ona
"A126"	(E)-1-((3S,4S)-4-(((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona
"A127"	(E)-1-(6-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona
"A128"	Éster metílico de ácido 3-((6-amino-5-cloro-pirimidin-4-ilamino)-metil)-benzoico
"A129"	Éster metílico de ácido trans-3-(6-Amino-5-cloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexancarboxílico

No.	Nombre Químico
"A130"	Éster metílico de ácido (1R,3S)-3-(6-amino-5-cloro-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexancarboxílico
"A131"	Éster metílico de ácido 3-((6-amino-5-(4-fenoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino)-metil)-benzoico
"A132"	Éster metílico de ácido trans-3-(6-amino-5-(4-fenoxifenil)-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexancarboxílico
"A133"	Éster metílico de ácido (1R,3S)-3-(6-amino-5-(4-fenoxifenil)-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexancarboxílico
"A134"	Ácido-((6-Amino-5-(4-fenoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino)-metil)-benzoico
"A135"	Ácido (1S,3S)-3-(6-amino-5-(4-fenoxifenil)-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexancarboxílico
"A136"	Ácido (1R,3S)-3-(6-amino-5-(4-fenoxifenil)-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexancarboxílico
"A137"	(4-(6-Amino-5-(4-fenoxifenil)-pirimidin-4-ilamino)-fenil)-N-metoxi-N-metil-acetamida
"A138"	3-((6-Amino-5-(4-fenoxi-fenil)-pirimidin-4-ilamino)-metil)-N-metoxi-N-metil-benzamida
"A139"	Metoxi metil amida de ácido (1S,3S)-3-(6-amino-5-(4-fenoxifenil)-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexancarboxílico
"A140"	Metoxi metil amida de ácido (1R,3S)-3-(6-amino-5-(4-fenoxifenil)-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexancarboxílico
"A141"	1-(3-((6-Amino-5-(4-fenoxifenil)-pirimidin-4-ilamino)-metil)-fenil)-but-2-in-1-ona
"A142"	1-(3-((6-Amino-5-(4-fenoxifenil)-pirimidin-4-ilamino)-metil)-fenil)-but-2-en-1-ona
"A143"	1-((1S,3S)-3-(6-Amino-5-(4-fenoxifenil)-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil)-propenona
"A144"	1-((1S,3S)-3-(6-Amino-5-(4-fenoxifenil)-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil)-but-2-en-1-ona
"A145"	1-((1S,3S)-3-(6-Amino-5-(4-fenoxifenil)-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil)-but-2-in-1-ona
"A146"	1-((1S,3R)-3-(6-Amino-5-(4-fenoxifenil)-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil)-but-2-en-1-ona
"A147"	1-((1S,3R)-3-(6-amino-5-(4-fenoxifenil)-pirimidin-4-ilamino)-ciclohexil)-but-2-in-1-ona
"A148"	(S)-1-(3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)-pirimidin-4-il)amino)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A149"	N-(3-((2-amino-3-(4-(benciloxi)fenil)piridin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
"A150"	1-(3-((2-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A151"	(E)-N-(3-((2-amino-3-(4-fenoxifenil)piridin-4-il)oxi)fenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
"A152"	(E)-N-(3-((2-amino-3-(4-(benciloxi)fenil)piridin-4-il)oxi)fenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
"A153"	(E)-1-(4-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona
"A154"	N-cis-4-((6-amino-5-(4-(benciloxi)fenil)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)acrilamida
"A155"	4-(4-(((1-acriloilpirrolidin-3-il)metil)amino)-6-aminopirimidin-5-il)-N-fenilbenzamida
"A156"	1-(3-((6-amino-5-(4-(benciloxi)fenil)pirimidin-4-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A157"	4-(4-(((1-acriloilpiperidin-4-il)metil)amino)-6-aminopirimidin-5-il)-N-fenilbenzamida
"A158"	N-(3-((2-amino-3-(4-fenoxifenil)piridin-4-il)oxi)-4-fluorofenil)acrilamida
"A159"	4-(4-((cis-4-acrilamidociclohexil)amino)-6-aminopirimidin-5-il)-N-fenilbenzamida
"A160"	(E)-1-(3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona
"A161"	N-(3-((6-amino-5-(6-fenoxipiridin-3-il)pirimidin-4-il)oxi)-4-fluorofenil)acrilamida
"A162"	N-(3-((6-amino-5-(4-(piridin-2-iloxy)fenil)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
"A163"	N-(3-((6-amino-5-(3-sulfamofenil)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
"A164"	N-(3-((6-amino-5-(3-trifluorometoxi)fenil)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
"A165"	N-(3-((6-amino-5-(6-(2-fluorofenoxy)piridin-3-il)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
"A166"	N-(3-((6-amino-5-(6-(4-fluorofenoxy)piridin-3-il)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
"A167"	N-(6-((5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)piridin-2-il)acrilamida
"A168"	1-(4-((6-amino-5-(6-fenoxipiridin-3-il)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A169"	1-(4-((6-amino-5-(4-(3-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-il)amino)metil)-4-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A170"	1-((3S,4S)-4-(((6-amino-5-(4-(3-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A171"	1-(4-(((6-amino-2'-fenoxi-[5,5'-bipirimidin]-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A172"	N-(3-((6-amino-5-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
"A173"	N-((1S,3R)-3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)acrilamida
"A174"	N-((1R,3S)-3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)acrilamida
"A175"	N-((1R,3R)-3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)acrilamida
"A176"	N-((1S,3S)-3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)acrilamida
"A177"	N-(4-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)biciclo[2.1.1]hexan-1-il)acrilamida
"A178"	(R)-N4-(1-((perfluorofenil)sulfonil)pirrolidin-3-il)-5-(4-fenoxifenil)pirimidina-4,6-diamina
"A179"	(R)-N4-(1-((perfluorofenil)sulfonil)piperidin-3-il)-5-(4-fenoxifenil)pirimidina-4,6-diamina
"A180"	(R)-1-(3-((6-amino-5-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A181"	N-(cis-3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)ciclopentil)acrilamida
"A182"	N-(3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)ciclobutil)acrilamida

No.	Nombre Químico
"A183"	N-(3-((6-amino-5-(1-(3,5-difluorobenzil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
"A184"	N-(3-((6-amino-5-(1-(2-fluorobenzil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
"A185"	1-(3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A186"	N-(5-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)piridin-3-il)acrilamida
"A187"	N-(3-((6-amino-5-(1-(4-fluorobenzil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
"A188"	N-((1R,3S,5R)-3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)-5-hidroxiciclohexil)acrilamida (racémico)
"A189"	N-(5-((6-amino-5-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)oxi)piridin-3-il)acrilamida
"A190"	N-(3-((6-amino-5-(1-(3-metilbenzil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
"A191 "	N-(3-((6-amino-5-(1-(3-clorobenzil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
"A192"	(R)-1-(2-((6-amino-5-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)oxi)metil)morfolino)prop-2-en-1-ona
"A193"	(S)-1-(2-((6-amino-5-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)oxi)metil)morfolino)prop-2-en-1-ona
"A194"	N-(3-((6-amino-5-(1-(2-cianobencil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
"A195"	N-(3-((6-amino-5-(1-(3-trifluorometil)bencil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
"A196"	(R)-1-(3-((6-amino-5-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)oxi)metil)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A197"	N-(5-((6-amino-5-(4-(4-cyanofenoxy)fenil)pirimidin-4-il)oxi)piridin-3-il)acrilamida
"A198"	N-(3-((6-amino-5-(1-(3-metoxibencil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
"A199"	4-(4-(4-(((3S,4S)-1-acrioloil-3-hidroxipiperidin-4-il)metil)amino)-6-aminopirimidin-5-il)fenoxi)benzonitrilo
"A200"	(R)-4-(4-(4-((4-acrioloilmorfolin-2-il)metoxi)-6-aminopirimidin-5-il)fenoxi)benzonitrilo
"A201"	(R)-4-(4-(4-((1-acrioloipirrolidin-3-il)metoxi)-6-aminopirimidin-5-il)fenoxi)benzonitrilo
"A202"	4-(4-(4-((2-acrioloil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)oxi)-6-aminopirimidin-5-il)fenoxi)benzonitrilo
"A203"	N-(3-((6-amino-5-(1-(3-cianobencil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
"A204"	1-((3S,5S)-3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)-5-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A205"	1-((3R,5R)-3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)-5-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A206"	3-((4-(4-(3-acrilamidofenoxy)-6-aminopirimidin-5-il)-1H-pirazol-1-il)metil)benzoato de metilo
"A207"	4-(4-(4-((2-acrioloil-2-azaspiro[3.3]heptan-6-il)amino)-6-aminopirimidin-5-il)fenoxi)benzonitrilo
"A208"	4-(4-(4-((8-acrioloil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)metil)amino)-6-aminopirimidin-5-il)fenoxi)benzonitrilo
"A209"	1-(3-((6-amino-5-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)metil)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-8-il)prop-2-en-1-ona
"A210"	1-((3R,4R)-3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)-4-hidroxipiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (racémico)
"A211"	N-(3-((6-amino-5-(1-(3-(metilsulfonil)bencil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
"A212"	N-(3-((6-amino-5-(1-(3-(dimetilamino)bencil)-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
"A213"	N-(3-((6-amino-5-(4-(3-cianofenoxy)fenil)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
"A214"	3-(4-(4-((1-acrioloipiperidin-4-il)metil)amino)-6-aminopirimidin-5-il)fenoxi)benzonitrilo
"A215"	1-((3S,4S)-4-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)but-2-in-1-ona
"A216"	Ácido 1-acrioloil-4-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidina-4-carboxílico
"A217"	Ácido (E)-4-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)-1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)piperidina-4-carboxílico
"A218"	(E)-1-(4-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)-4-(3-fluoroazetidin-1-il)but-2-en-1-ona
"A219"	(E)-1-(4-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)-4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)but-2-en-1-ona
"A220"	(E)-1-(4-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)-4-(pirrolidin-1-il)but-2-en-1-ona
"A221"	1-(6-((6-amino-5-(4-(piridin-3-iloxy)fenil)pirimidin-4-il)oxi)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)prop-2-en-1-ona
"A222"	(E)-1-(6-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)oxi)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)-4-(3-fluoroazetidin-1-il)but-2-en-1-ona
"A223"	(E)-1-(6-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)oxi)-2-azaspiro[3.3]heptan-2-il)-4-(3-fluoroazetidin-1-il)but-2-en-1-ona
"A224"	(E)-N-(1,3-cis-3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)ciclobutil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
"A225"	1-(4-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)-4-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-

No.	Nombre Químico
	ona; compuesto (2)
"A226"	(E)-1-(2-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)-6-azaspiro[3.4]octan-6-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona
"A227"	(E)-1-(4-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)-4-fluoropiperidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona
"A228"	(E)-N-(1,3-trans-3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)ciclobutil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
"A229"	N-(1,3-cis-3-((6-amino-5-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)ciclobutil)acrilamida
"A230"	(E)-N-(1,3-cis-3-((6-amino-5-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-4-il)amino)ciclobutil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
"A231"	(E)-1-(4-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona
"A232"	1-((3S,4S)-4-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-3-(dimetilamino)propan-1-ona
"A233"	1-((3S,4S)-4-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-3-(piperidin-1-il)propan-1-ona
"A234"	1-((3S,4S)-4-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)-3-hidroxipiperidin-1-il)-3-morfolinopropan-1-ona
"A235"	1-(4-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)-4-fluoropiperidin-1-il)-3-(piperidin-1-il)propan-1-ona
"A236"	(E)-N-(1,3-cis-3-((6-amino-5-(4-(3-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-il)amino)ciclobutil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
"A237"	N-(1,3-trans-3-((6-amino-5-(4-(3-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-il)amino)ciclobutil)acrilamida
"A238"	N-(1,3-cis-3-((6-amino-5-(4-(3-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-il)amino)ciclobutil)acrilamida
"A239"	Ácido 1-acriloil-4-((6-amino-5-(4-(3-(trifluorometil)fenoxi)fenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidina-4-carboxílico
"A240"	N-(3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)oxi)-2-fluorofenil)acrilamida
"A241"	N-(3-(4-amino-6-((4-fenoxifenil)amino)pirimidin-5-il)fenil)acrilamida
"A242"	N-(3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
"A243"	N-(3-(2-amino-4-(4-fenoxifenoxy)piridin-3-il)fenil)acrilamida
"A244"	N-(3-((2-amino-3-(4-fenoxifenil)piridin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
"A245"	N-(3-(4-amino-6-(4-fenoxifenoxy)pirimidin-5-il)fenil)acrilamida
"A246"	N-(3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)oxi)-4-fluorofenil)acrilamida
"A247"	(R)-1-(3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A248"	(E)-N-(3-(4-amino-6-(4-fenoxifenoxy)pirimidin-5-il)fenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
"A249"	N-(3-((6-amino-5-(4-(benciloxi)fenil)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
"A250"	1-(4-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona; compuesto (1)
"A251"	N-(5-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)oxi)-2,4-difluorofenil)acrilamida
"A252"	(E)-N-(3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)oxi)fenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
"A253"	1-(3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A254"	N-(3-((6-amino-5-(4-(2-metoxibencil)oxi)fenil)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
"A255"	N-(3-((5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
"A256"	N-(3-((6-amino-5-(4-(benciloxi)-3-metoxifenil)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
"A257"	N-(3-((6-amino-5-(4-(benciloxi)-2,3-difluorofenil)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
"A258"	4-(4-(3-acrilamidofenoxy)-6-aminopirimidin-5-il)-N-fenilbenzamida
"A259"	N-(3-((6-amino-5-(6-(benciloxi)piridin-3-il)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
"A260"	N-(3-((6-amino-5-(4-((3-fluorobencil)oxi)fenil)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
"A261"	N-(3-((6-amino-2'-(benciloxi)-[5,5'-bipirimidin]-4-il)oxi)fenil)acrilamida
"A262"	1-(3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A263"	1-(4-(4-amino-6-(4-fenoxifenoxy)pirimidin-5-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)prop-2-en-1-ona
"A264"	N-(3-((6-amino-5-(4-((4-metoxibencil)oxi)fenil)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
"A265"	(E)-N-(3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)oxi)fenil)-4-morfolinobut-2-enamida
"A266"	N-((1s,4s)-4-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)acrilamida
"A267"	N-(3-(4-(4-fenoxifenil)amino)piridin-3-il)fenil)acrilamida
"A268"	N-(3-((6-amino-5-(6-fenoxipiridin-3-il)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
"A269"	1-(3-((6-amino-5-(4-(benciloxi)fenil)pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A270"	N-(3-((3-(4-fenoxifenil)piridin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
"A271"	N-(3-((2-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
"A272"	3-(3-acrilamidofenil)-4-(4-fenoxifenoxy)picolinamida

No.	Nombre Químico
"A273"	1-(3-(4-amino-6-((4-fenoxifenil)amino)pirimidin-5-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)prop-2-en-1-ona
"A274"	(E)-N-(3-(4-amino-6-(4-fenoxifenoxi)pirimidin-5-il)fenil)-4-morfolinobut-2-enamida
"A275"	(S)-1-(3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A276"	N-((1r,4r)-4-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)ciclohexil)acrilamida
"A277"	N-(3-((6-amino-5-(4-fluoro-3-metoxifenil)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
"A278"	N-(3-((6-amino-5-(4-(2-hidroxipropan-2-il)fenil)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
"A279"	1-(3-(4-amino-6-(4-fenoxifenoxi)pirimidin-5-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)prop-2-en-1-ona
"A280"	N-(4-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
"A281"	N-(4-(4-(4-fenoxifenoxi)piridin-3-il)fenil)acrilamida
"A282"	(E)-4-(dimetilamino)-N-(3-(4-(4-fenoxifenoxi)piridin-3-il)fenil)but-2-enamida
"A283"	N-(3-(4-((4-fenoxifenil)amino)pirimidin-5-il)fenil)acrilamida
"A284"	1-(3-((5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A285"	N-(3-((6-amino-5-(4-(pirrolidine-1-carbonil)fenil)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
"A286"	1-(3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A287"	N-(4-(4-(4-fenoxifenoxi)piridin-3-il)bencil)acrilamida
"A288"	1-(4'-(4-fenoxifenoxi)-5,6-dihidro-[3,3'-bipiridin]-1(2H)-il)prop-2-en-1-ona
"A289"	N-(3-((6-amino-5-(4-isopropoxifenil)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
"A290"	(E)-N-(4-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)oxi)fenil)-4-(dimetilamino)but-2-enamida
"A291"	N-(3-((6-amino-5-(5-metoxipiridin-3-il)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
"A292"	1-(4-((6-amino-5-(4-(benciloxi)fenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A293"	(E)-4-morfolino-N-(3-(4-(4-fenoxifenoxi)piridin-3-il)fenil)but-2-enamida
"A294"	N-(3-((6-amino-5-(4-(benciloxi)-2,6-difluorofenil)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
"A295"	(E)-N-(3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)oxi)fenil)-4-(4-(5-((4S)-2-oxohexahidro-1H-thieno[3,4-d]imidazol-4-il)pentanoil)piperazin-1-il)but-2-enamida
"A296"	N-(3-(4-(4-fenoxifenoxi)piridin-3-il)fenil)but-2-inamida
"A297"	N-(4-((3-(4-fenoxifenil)piridin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
"A298"	N-(1-(6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)piperidin-3-il)acrilamida
"A299"	1-(4-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A300"	3-(3-aminofenil)-4-(4-fenoxifenoxi)piridin-2-amina
"A301"	(E)-N-(3-(4-amino-6-(4-fenoxifenoxi)pirimidin-5-il)fenil)-4-(3,3-difluoropiperidin-1-il)but-2-enamida
"A302"	N-(3-(4-(4-fenoxifenoxi)piridin-3-il)bencil)acrilamida
"A303"	6-(4-aminofenoxi)-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-amina
"A304"	N-(3-(4-(4-fenoxifenoxi)piridin-3-il)bencil)but-2-inamida
"A305"	6-(3-aminofenoxi)-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-amina
"A306"	N-(3-(2-amino-4-(4-fenoxifenoxi)pirimidin-5-il)fenil)acrilamida
"A307"	(E)-N-(3-(4-(4-fenoxifenoxi)piridin-3-il)fenil)but-2-enamida
"A308"	N-(4-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)oxi)fenil)propionamida
"A309"	N-((1-(6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)piperidin-3-il)metil)acrilamida
"A310"	N-(3-(2-amino-4-(4-fenoxifenoxi)piridin-3-il)fenil)propionamida
"A311"	(R)-N-(3-(4-amino-6-((1-feniletil)amino)pirimidin-5-il)fenil)acrilamida
"A312"	3-(4-(4-fenoxifenoxi)piridin-3-il)anilina
"A313"	4-(3-aminofenoxi)-3-(4-fenoxifenil)piridin-2-amina
"A314"	4-(4-(4-fenoxifenoxi)piridin-3-il)anilina
"A315"	(4-(4-(4-fenoxifenoxi)piridin-3-il)fenil)metanamina
"A316"	(3-(4-(4-fenoxifenoxi)piridin-3-il)fenil)metanamina
"A317"	5-(3-aminofenil)-6-(4-fenoxifenoxi)pirimidin-4-amina
"A318"	N-(3-((3-(4-fenoxifenil)piridin-4-il)oxi)fenil)propionamida
"A319"	N-(3-(4-(4-fenoxifenoxi)piridin-3-il)fenil)propionamida
"A320"	N-(4-(4-(4-fenoxifenoxi)piridin-3-il)fenil)propionamida
"A321"	N-(4-((3-(4-fenoxifenil)piridin-4-il)oxi)fenil)propionamida
"A322"	N-(3-(4-(4-fenoxifenoxi)piridin-3-il)fenil)metacrilamida
"A323"	N-(3-(4-(4-fenoxifenoxi)piridin-3-il)bencil)propionamida
"A324"	N-(4-(4-(4-fenoxifenoxi)piridin-3-il)bencil)propionamida
"A325"	N-(3-(4-amino-6-(4-fenoxifenoxi)pirimidin-5-il)fenil)propionamida
"A326"	N-(3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)oxi)fenil)propionamida
"A327"	(E)-N-(3-(4-(4-fenoxifenoxi)piridin-3-il)bencil)but-2-enamida
"A328"	3-(4-fenoxifenil)-4-(3-propionamidofenoxi)picolinamida
"A329"	N-(3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)oxi)fenil)-1-cianociclopropancarboxamida
"A330"	N-(3-(4-amino-6-(4-fenoxifenoxi)pirimidin-5-il)fenil)-1-cianociclopropancarboxamida
"A331 "	(E)-3-(7-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)oxi)naftalen-2-il)-N,N-dimetilacrilamida

No.	Nombre Químico
"A332"	1-(4-(1-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)etil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A333"	1-(4-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)propan-1-ona
"A334"	1-(4-(((5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A335"	1-(4-((6-amino-5-(4-(piridin-2-iloxi)fenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A336"	1-(4-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)piperidin-1-il)but-2-in-1-ona
"A337"	N4-((1-(6-cloropiridin-2-il)piperidin-4-il)metil)-5-(4-fenoxifenil)pirimidina-4,6-diamina
"A338"	1-(4-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)oxi)metil)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona
"A339"	N-(3-((6-amino-5-(4-(benciloxi)-2,5-difluorofenil)pirimidin-4-il)oxi)fenil)acrilamida
"A340"	N-(3-((2-amino-3-(4-fenoxifenil)piperidin-4-il)oxi)fenil)but-2-inamida
"A341"	(R)-1-(3-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)piperidin-1-il)but-2-in-1-ona
"A342"	N-[3-[6-Amino-5-(4-fenoxi-fenil)-pirimidin-4-iloxi]-fenil]-2-cloroacetamida
"A343"	N-(3-[6-Amino-5-[4-(2-fluoro-benciloxi)-fenil]-pirimidin-4-iloxi]-fenil)-acrilamida
"A344"	N-(3-[6-Amino-5-[4-(4-fluoro-benciloxi)-fenil]-pirimidin-4-iloxi]-fenil)-acrilamida
"A345"	N-(3-[6-Amino-5-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-pirimidin-4-iloxi]-fenil)-2-cloro-acetamida
"A346"	N-[3-[6-Amino-5-(4-benciloxi-fenil)-pirimidin-4-iloxi]-fenil]-propionamida
"A347"	N-[3-[6-Amino-5-(4-benciloxi-fenil)-pirimidin-4-iloxi]-fenil]-2-cloro-acetamida
"A348"	N-[3-[6-Amino-5-(4-benciloxi-3-fluoro-fenil)-pirimidin-4-iloxi]-fenil]-acrilamida
"A349"	N-[3-[6-Amino-5-(4-benciloxi-2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-iloxi]-fenil]-acrilamida
"A350"	N-[3-(6-Amino-5-(4-benciloxi-2-fluoro-fenil)-pirimidin-4-iloxi)-fenil]-2-cloro-acetamida
"A351"	N-[3-[6-Amino-5-(4-benciloxi-3-fluoro-fenil)-pirimidin-4-iloxi]-fenil]-2-cloro-acetamida
"A352"	N-[4-[4-(3-Aciloilamino-fenoxy)-6-amino-pirimidin-5-il]-fenil]-benzamida

La invención proporciona un método para el tratamiento y/o profilaxis de esclerosis múltiple (MS), que incluye MS recidiva (RMS), MS recidiva-remitente (RRMS), MS progresiva (PMS), MS progresiva secundaria (SPMS), MS progresiva primaria (PPMS), y MS progresiva-recidiva (PRMS), que comprende administrar a un sujeto un compuesto seleccionado de: N-[(1-acriloilpiperidin-4-il)metil]-5-(4-fenoxifenil)pirimidina-4,6-diamina (1); y 1-(4-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)-4-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (2).

En ciertas realizaciones, la invención proporciona un método como se describe en lo que antecede, donde el compuesto es N-[(1-acriloilpiperidin-4-il)metil]-5-(4-fenoxifenil)pirimidina-4,6-diamina (1).

En ciertas realizaciones, la invención proporciona un método como se describe en lo que antecede, donde el compuesto es 1-(4-((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)-4-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (2).

En ciertas realizaciones, la invención proporciona un método para el tratamiento y/o profilaxis de esclerosis múltiple (MS), que comprende administrar a un sujeto, el compuesto (1).

En ciertas realizaciones, la invención proporciona un método para el tratamiento y/o profilaxis de esclerosis múltiple (MS), que comprende administrar a un sujeto, el compuesto (2).

En ciertas realizaciones, la invención proporciona un método para el tratamiento y/o profilaxis de MS recidiva (RMS), que comprende administrar a un sujeto, el compuesto (1).

En ciertas realizaciones, la invención proporciona un método para el tratamiento y/o profilaxis de MS recidiva (RMS), que comprende administrar a un sujeto, el compuesto (2).

En ciertas realizaciones, la invención proporciona un método para el tratamiento y/o profilaxis de MS recidiva-remitente (RRMS), que comprende administrar a un sujeto, el compuesto (1).

En ciertas realizaciones, la invención proporciona un método para el tratamiento y/o profilaxis de MS recidiva-remitente (RRMS), que comprende administrar a un sujeto, el compuesto (2).

En ciertas realizaciones, la invención proporciona un método para el tratamiento y/o profilaxis de MS progresiva (PMS), que comprende administrar a un sujeto, el compuesto (1).

En ciertas realizaciones, la invención proporciona un método para el tratamiento y/o profilaxis de MS progresiva (PMS), que comprende administrar a un sujeto, el compuesto (2).

En ciertas realizaciones, la invención proporciona un método para el tratamiento y/o profilaxis de MS progresiva secundaria (SPMS), que comprende administrar a un sujeto, el compuesto (1).

En ciertas realizaciones, la invención proporciona un método para el tratamiento y/o profilaxis de MS progresiva secundaria (SPMS), que comprende administrar a un sujeto, el compuesto (2).

- En ciertas realizaciones, la invención proporciona un método para el tratamiento y/o profilaxis de MS progresiva primaria (PPMS), que comprende administrar a un sujeto, el compuesto (1).
- 5 En ciertas realizaciones, la invención proporciona un método para el tratamiento y/o profilaxis de MS progresiva primaria (PPMS), que comprende administrar a un sujeto, el compuesto (2).
- En ciertas realizaciones, la invención proporciona un método para el tratamiento y/o profilaxis de MS progresiva-recidiva (PRMS), que comprende administrar a un sujeto, el compuesto (1).
- 10 10 En ciertas realizaciones, la invención proporciona un método para el tratamiento y/o profilaxis de MS progresiva-recidiva (PRMS), que comprende administrar a un sujeto, el compuesto (2).
- En general, todos los residuos que aparecen más de una vez pueden ser idénticos o diferentes, es decir, son independientes entre sí. Anteriormente y más adelante, los residuos y parámetros tienen los significados indicados por la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV) y Fórmula (V) a menos que se indique expresamente lo contrario. Por consiguiente, la invención se refiere, en particular, a los compuestos de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV) y Fórmula (V) donde al menos uno de tales residuos tiene uno de los significados indicados más adelante.
- 20 15 El término "sustituido" preferiblemente se refiere a la sustitución por medio de los sustituyentes antes mencionados, donde es posible una pluralidad de diferentes grados de sustitución, a menos que se indique otra cosa.
- Todas las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, solvatos de sales, y estereoisómeros de estos compuestos, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, también están de acuerdo con la invención.
- 25 20 Los compuestos de la Fórmula (I), (II), (III), (IV) y (V) pueden tener uno o más centros quirales. Estos pueden por consiguiente aparecer en varias formas enantioméricas y estar en forma racémica u ópticamente activa. Por lo tanto la presente invención también se refiere a las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diaestereómeros, y los hidratos y solvatos de estos compuestos.
- 30 25 Dado que la actividad farmacéutica de los racematos o estereoisómeros de los compuestos de acuerdo con la invención pueden diferir, puede ser deseable usar los enantiómeros. En estos casos, el producto final o incluso los intermediarios pueden separarse en compuestos enantioméricos por medidas químicas o físicas conocidas por el experto en la técnica o incluso emplearse como tales en la síntesis.
- 35 30 En el caso de aminas racémicas, los diaestereómeros se forman de la mezcla por la reacción con un agente de resolución ópticamente activo. Los ejemplos de agentes de resolución son los ácidos ópticamente activos, tales como las formas R y S del ácido tartárico, ácido diacetiltartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico, aminoácidos idóneamente N-protégidos (por ejemplo, N-benzoilprolina o N-bencensulfoniloprolina), o los varios ácidos alcanforsulfónicos ópticamente activos. También es ventajosa la resolución enantiomérica cromatográfica con la ayuda de un agente de resolución ópticamente activo (por ejemplo dinitrobenzoilfenilglicina, triacetato de celulosa u otros derivados de carbohidratos o polímeros de metacrilato derivatizados quiralmente inmovilizados sobre gel de sílice). Los eluyentes adecuados para este propósito son mezclas de solventes acuosos y alcohólicos, tales como, por ejemplo, hexano/isopropanol/acetonitrilo, por ejemplo, en la proporción 82:15:3. Un método elegante para la resolución de los racematos que contiene grupos éster (por ejemplo, ésteres de acetilo) es el uso de enzimas, en particular esterasas.
- 40 35 También se contempla dentro de la presente invención que los compuestos de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV) y Fórmula (V) incluyan sus formas marcadas con isótopos. Una forma marcada con isótopo de un compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV) y Fórmula (V) es idéntico a este compuesto aparte del hecho de uno o más átomos del compuesto se han reemplazado con un átomo o átomos con una masa atómica o número másico que difiere de la masa atómica o número másico del átomo que naturalmente de existencia natural. Los ejemplos de isótopos que están fácilmente comercialmente disponibles y que pueden incorporarse en un compuesto de la Fórmula I por métodos bien conocidos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, o nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. También se contempla que un compuesto de la Fórmula I, uno de sus profármacos, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera que contenga uno o más isótopos antes mencionados y/u otros isótopos de otros átomos son realizaciones de la presente invención. Un compuesto marcado con isótopo de la Fórmula I puede usarse en un número de formas benéficas. Por ejemplo, un compuesto marcado con isótopo de la Fórmula I dentro del cual, por ejemplo, un radioisótopo, tal como ^3H o ^{14}C , ha sido incorporado, es adecuado para ensayos de distribución de tejido de medicamento y/o sustrato. Estos radioisótopos, es decir, tritio (^3H) y carbono-14 (^{14}C), son particularmente preferidos debido a su facilidad de preparación y excelente detectabilidad. La incorporación de isótopos más pesados, por ejemplo, deuterio (^2H), dentro de un compuesto de la Fórmula I puede tener ventajas terapéuticas debido a la estabilidad metabólica superior de este compuesto marcado con isótopo. La estabilidad metabólica superior se traduce directamente en una vida media *in vivo* aumentada o dosis inferiores, que bajo ciertas circunstancias representarían una realización preferida de la presente invención. Un compuesto marcado con isótopo de la Fórmula I puede adaptarse a los procedimientos descritos en los esquemas de reacción sintética y la descripción relacionada, en la parte de ejemplo y en la parte de preparación en el texto presente, reemplazando un reactivo no
- 45 40
- 50 45
- 55 50
- 60 55
- 65 60

marcado con isótopo con un reactivo marcado con isótopo fácilmente disponible.

En otras realizaciones de la presente invención se contempla que el deuterio (^2H) puede incorporarse dentro de un compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV) y Fórmula (V). Tales compuestos deuterados pueden 5 modificar el metabolismo oxidativo de tal compuesto deuterado por medio del efecto del isótopo cinético primario. El efecto del isótopo cinético primario es un cambio de la velocidad de la reacción química que resulta del intercambio del núcleo isotópico, que a su vez es causado por el cambio en las energías del estado base necesarias para la formación del enlace covalente después del intercambio isotópico. El intercambio de un isótopo más pesado usualmente resulta en una 10 reducción de la energía del estado base para un enlace químico y de esta forma causa una reducción en la velocidad en la ruptura del enlace con velocidad limitada. Si la ruptura del enlace ocurre en o en la vecindad de la región del punto de 15 collado a lo largo de la coordenada de la reacción multi Producto, las proporciones de distribución del producto pueden alterarse sustancialmente. Como explicación: si el deuterio se une a un átomo de carbono en una posición no intercambiable, las diferencias en velocidad de $k_M/k_D = 2-7$ son típicas. Si esta diferencia en velocidad se observa en cualquier compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV) y Fórmula (V) susceptible a oxidación, el perfil de este compuesto, *in vivo*, puede modificarse drásticamente y resultar en propiedades farmacocinéticas mejoradas.

Cuando se descubren y desarrollan agentes terapéuticos, el experto en la técnica intenta optimizar los parámetros farmacocinéticos mientras retienen las propiedades *in vitro* deseables. Es razonable asumir que muchos compuestos con pobres perfiles farmacocinéticos son susceptibles al metabolismo oxidativo. Los ensayos de microsomas de hígado *in vitro* conocidos en la técnica pueden proporcionar información valiosa sobre el curso del metabolismo oxidativo de este tipo, que a su vez permite el diseño racional de compuestos deuterados de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV) y Fórmula (V) con estabilidad mejoradas a través de la resistencia a tal metabolismo oxidativo. Por lo tanto 20 pueden obtenerse mejoras significativas en los perfiles farmacocinéticos de los compuestos de la Fórmula I, y pueden expresarse cuantitativamente en términos de aumentos en la vida media *in vivo* ($t_{1/2}$), la concentración a un efecto 25 terapéutico máximo (C_{\max}), el área bajo la curva de respuesta a dosis (AUC, por sus siglas en inglés), y F; y en términos de distancia reducida, dosis y costos de materiales.

A pesar de que no se prevé que la presente divulgación se limite a cualquier motivo deuterado, lo siguiente es un ejemplo, 30 un compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV) y Fórmula (V) que tiene múltiples sitios potenciales de ataque por metabolismo oxidativo, por ejemplo, átomos de hidrógeno bencílico y átomos de hidrógeno unidos a un átomo de nitrógeno, se prepararon como una serie de análogos donde se reemplazan varias combinaciones de átomos 35 de hidrógeno con átomos de deuterio, de tal forma que algunos, la mayor parte o todos estos átomos de hidrógeno han sido reemplazados con átomos de deuterio. Las determinaciones de la vida media permiten la determinación favorable y precisa del grado de alcance al cual se mejora la resistencia al metabolismo oxidativo. En esta forma, se puede determinar que la vida media del compuesto progenitor puede extenderse hasta 100 % como resultado del intercambio de deuterio-hidrógeno de este tipo.

El intercambio de deuterio-hidrógeno en un compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV) y Fórmula (V) también se puede usar para obtener una modificación favorable del espectro del metabolito del compuesto de partida 40 con el fin de reducir o eliminar los metabolitos tóxicos indeseables. Por ejemplo, si surge un metabolito tóxico a través de la escisión del enlace de carbono-hidrógeno oxidativo (C-H), puede asumirse razonablemente que el análogo deuterado en gran parte reducirá o eliminará la producción del metabolito indeseado, incluso si la oxidación particular no es un paso determinante de la velocidad. La información adicional sobre el estado de la técnica con respecto al intercambio de deuterio-hidrógeno puede encontrarse, por ejemplo, en Hanzlik *et al.*, J. Org. Chem. **55**, 3992-3997, 1990, Reider *et al.*, J. Org. Chem. **52**, 3326-3334, 1987, Foster, Adv. Drug Res. **14**, 1-40, 1985, Gillette *et al.*, Biochemistry **33**(10) 2927-2937, 45 1994, y Jarman *et al.* Carcinogenesis **16**(4), 683-688, 1993.

Los compuestos de la presente divulgación pueden estar en la forma de un compuesto profármaco. "Compuesto profármaco" significa un derivado que se convierte en un compuesto biológicamente activo de acuerdo con la presente 50 divulgación bajo condiciones fisiológicas en el cuerpo vivo, por ejemplo, por oxidación, reducción, hidrólisis o similar, cada una de las cuales se lleva a cabo enzimáticamente, o sin la participación de enzima. Los ejemplos de profármacos son compuestos, donde el grupo amino en un compuesto de la presente divulgación está acilado, alquilado o fosforilado, por ejemplo, eicosanoilamino, alanilamino, pivaloiloimétalamino o donde el grupo hidroxilo está acilado, alquilado, fosforilado o convertido en el borato, por ejemplo, acetiloxi, palmitoiloxy, pivaloiloxy, succiniloxi, fumariloxi, alaniloxi o donde el grupo 55 carboxilo está esterificado o amidado, o donde un grupo sulfhidrilo forma un puente de disulfuro con una molécula portadora, por ejemplo, un péptido, que suministra el fármaco selectivamente a un objetivo y/o al citosol de una célula. Estos compuestos pueden producirse de compuestos de la presente divulgación de acuerdo con métodos bien conocidos. Otros ejemplos de profármacos son compuestos, donde el carboxilato en un compuesto de la presente divulgación, por ejemplo, se convierte en un alquil-, aril-, amino, aciloximetiléster, linolenoil-éster.

60 Los metabolitos de los compuestos de la presente invención también están dentro del alcance de la presente invención.

Cuando pueda presentarse el tautomerismo, por ejemplo, el tautomerismo ceto-enol, de los compuestos de la presente invención o sus profármacos, las formas individuales, por ejemplo, la forma ceto o la forma enol, son reivindicadas de forma separada y juntas como mezclas en cualquier proporción. Se aplica lo mismo a estereoisómeros, por ejemplo, 65 enantiómeros, isómeros cis/trans, conformadores y similares.

Si se desea, los isómeros pueden separarse por métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, por cromatografía líquida. Se aplica lo mismo para los enantiómeros, por ejemplo, mediante el uso de fases estacionarias quirales. Adicionalmente, los enantiómeros pueden aislarse convirtiéndolos en diaestereómeros, es decir, acoplándolos con un compuesto auxiliar enantioméricamente puro, la posterior separación de los de los diaestereómeros resultantes y la escisión del residuo auxiliar. Alternativamente, cualquier enantiómero de un compuesto de la presente invención puede obtenerse de la síntesis estereoselectiva usando materiales de partida ópticamente puros.

Los compuestos de la presente invención pueden estar en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales preparadas de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases o ácidos inorgánicos, y bases o ácidos orgánicos. En casos donde los compuestos de la presente invención contienen uno o más grupos ácidos o básicos, la invención también comprende sus sales farmacéutica o toxicológicamente aceptables correspondientes, en particular sus sales farmacéuticamente utilizables. De esta forma, los compuestos de la presente invención en la forma de sal, y puede usarse de acuerdo con la invención, por ejemplo, sales de metal alcalino, sales de metal alcalino téreo o sales de amonio. Los ejemplos más precisos de tales sales incluyen sales de sodio, sales de potasio, sales de calcio, sales de magnesio o sales amoníaco o aminas orgánicas tales como, por ejemplo, etilamina, etanolamina, trietanolamina o aminoácidos. Los compuestos de la presente invención que contienen uno o más grupos básicos, es decir, grupos que pueden estar protonados, pueden estar presentes en la forma de sal y pueden usarse de acuerdo con la invención en la forma de sus sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de ácidos adecuados incluyen cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metansulfónico, ácido p-toluenulfónico, ácido naftalendisulfónico, ácido oxálico, ácido acético, ácido tartárico, ácido láctico, ácido salicílico, ácido benzoico, ácido fórmico, ácido propiónico, ácido piválico, ácido dietilacético, ácido malónico, ácido succínico, ácido pimélico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico, ácido sulfamínico, ácido fenilpropiónico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido isonicotínico, ácido cítrico, ácido adípico, y otros ácidos conocidos por el experto en la técnica. Si los compuestos de la presente invención contienen simultáneamente grupos ácidos y básicos en la molécula, la invención también incluye, además de las formas de sal mencionadas, sales o betaínas internas (zwiteriones). Las sales respectivas pueden obtenerse por métodos normales conocidos por el experto en la técnica, por ejemplo por medio del contacto de éstos con un ácido o base orgánica en un solvente o dispersante, o por intercambio de anión o intercambio de catión con otras sales.

La presente invención también incluye todas las sales de los compuestos de la presente invención los cuales, debido a su compatibilidad fisiológica, no son directamente adecuados para usarse en farmacéuticos pero que pueden usarse, por ejemplo, como intermediarios para reacciones químicas o para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables.

Además, la presente divulgación se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o uno de sus compuestos profármacos, o una sal farmacéuticamente aceptable o uno de sus solvatos como un ingrediente activo junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

"Composición farmacéutica" significa uno o más ingredientes activos, y uno o más ingredientes inertes que forman el portador, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, complejo, o agregación de cualquiera de dos o más de los ingredientes, formación de complejo o agregación de cualquiera de dos o más de los ingredientes, o de la disociación de cualquiera de dos o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición elaborada mezclando un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable.

Una composición farmacéutica de la presente divulgación adicionalmente puede comprender uno o más de otros compuestos como ingredientes activos, tales como uno o más compuestos adicionales de la presente divulgación, o un compuesto profármaco u otros inhibidores BTK.

Las composiciones farmacéuticas incluyen composiciones adecuadas para administración oral, rectal, tópica, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, e intravenosa), ocular (oftálmica), pulmonar (inhalación nasal o bucal), o nasal, a pesar de que la ruta más adecuada en cualquier caso dado dependerá de la naturaleza y severidad de las afecciones por tratar y en la naturaleza del ingrediente activo. Estos pueden presentarse convenientemente en forma de dosis unitaria y prepararse por medio de cualquier método conocido en la técnica de la farmacia.

En una realización, tales compuestos y composición farmacéutica, o sal farmacéuticamente aceptable, uno de sus profármacos o hidratos, y un portador farmacéuticamente aceptable, son para el tratamiento de esclerosis múltiple (MS), que incluye MS recidiva (RMS), MS recidiva-remitente (RRMS), MS progresiva (PMS), MS progresiva secundaria (SPMS), MS progresiva primaria (PPMS), y MS progresiva-recidiva (PRMS).

La presente divulgación también se refiere al uso de compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de esclerosis múltiple (MS), que incluye MS recidiva (RMS), MS recidiva-remitente (RRMS), MS progresiva (PMS), MS progresiva secundaria (SPMS), MS progresiva primaria (PPMS), y MS progresiva-recidiva (PRMS).

De manera práctico, los compuestos de la presente invención pueden combinarse como el ingrediente activo en una

mezcla íntima con un portador farmacéutico de acuerdo con técnicas para formación de compuestos farmacéuticos convencionales. El portador puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo intravenosa). En la preparación de las composiciones par forma de dosis oral, cualquiera medio farmacéutico usual puede emplearse, tal como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes, y similares. En el caso de preparaciones líquidas orales, cualquier medio farmacéutico puede emplearse, tal como, por ejemplo, suspensiones, elíxires y soluciones; o portadores tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. En el caso de preparaciones sólidas orales, la composición puede tomar formas tales como, por ejemplo, de polvos, cápsulas y tabletas duras y blandas, con las preparaciones orales sólidas referidas sobre preparaciones líquidas.

Debido a su facilidad de administración, las tabletas y cápsulas representan la forma de dosis unitaria oral más ventajosa en cuyo caso los portadores farmacéuticos sólidos se emplean obviamente. Si se desea, las tabletas pueden recubrirse por medio de técnicas acuosas o no acuosas estándar. Tales composiciones y preparaciones deberán contener al menos 0,1 % del compuesto activo. El porcentaje del compuesto activo en estas composiciones, por supuesto puede variar y puede convenientemente estar entre 2 % a aproximadamente 60 % del peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones terapéuticamente efectivas es tal que se obtendrá una dosis efectiva. Los compuestos activos también pueden administrarse intranasalmente como, por ejemplo, gotas líquidas o aspersión.

Las tabletas, píldoras, cápsulas, y similares también pueden contener un aglutinante, tal como goma de tragacanto, acacia, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente disgregante como almidón de maíz, almidón de papa, ácido algínico; un lubricante tal como estearato de magnesio; y un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina.

Cuando una forma de dosis unitaria es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un portador líquido tal como aceite graso.

Varios otros materiales pueden estar presentes como recubrimientos para modificar la forma física de la dosis unitaria. Por ejemplo, las tabletas pueden recubrirse con goma laca, azúcar o ambas. Un jarabe o elixir puede contener, además del ingrediente activo, sacarosa como agente edulcorante, metilo y propilparabenos como conservantes, y colorante y un saborizante tal como sabor a cereza o naranja.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse parenteralmente. La soluciones o suspensiones de estos compuestos activos pueden prepararse en agua adecuadamente mezclados con un agente tensioactivo tal como hidroxi-propilcelulosa. Las dispersiones también pueden prepararse en glicerol, polietilenglicoles líquidos y sus mezclas en aceites. Bajo condiciones de almacenamiento y uso ordinarias, estas preparaciones contienen un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida al grado que sea fácil de aplicar con una jeringa. Debe ser estable bajo condiciones de fabricación y almacenamiento y debe preservarse contra la acción contaminante de los microorganismos tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un solvente o medio dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), sus mezclas adecuadas, y aceites vegetales.

Cualquier ruta de administración adecuada puede emplearse para proporcionar a un mamífero, especialmente un humano, una dosis efectiva de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, puede emplearse oral, rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal, y similar. Las formas de dosis incluyen tabletas, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, ungüentos, aerosoles, y similares. Preferiblemente los compuestos de la presente invención se administran oralmente.

Las dosis efectivas del ingrediente activo empleadas pueden variar dependiendo del compuesto particular empleado, el modo de administración, la afección por tratar y la severidad de la afección por tratar. Tal dosis puede determinarse fácilmente por un experto en la técnica.

La presente divulgación también se refiere a un grupo (kit) que consiste en paquetes separados de a) una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención o una sal fisiológicamente aceptable, uno de sus solvatos o profármaco, y b) una cantidad efectiva de un ingrediente activo de medicamento adicional.

El grupo comprende recipientes adecuados, tales como cajas, botellas individuales, bolsas o ampollas. El grupo puede, por ejemplo, comprender ampollas separadas, cada una conteniendo una cantidad efectiva de a compuesto de acuerdo con la invención y/o derivados farmacéuticamente utilizables, sus solvatos y estereoisómeros, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y una cantidad efectiva de un ingrediente activo medicamento adicional en forma disuelta o liofilizada.

65

Sección Experimental

Eficacia de (1) EAE inducido en PLP139-151 en ratones SJL (Modelo de Ratón Remitente Recidivo de MS)

El compuesto (1) se administró profilácticamente en ratones SJL hembra con EAE inducido en PLP139-151. El tratamiento se inició en el Día 0 post-inducción: Vehículo, 0,3 mg/kg, 1,0 mg/kg, y 3 mg/kg, y FTY-720 a 3 mg/kg. También se determinó la PK/PD (ocupación del receptor) en la primera dosis y al final del estudio. Los resultados son provistos en las Figuras 1 and 2.

Animales: 75 ratones SJL hembra de Jax (10 semanas cuando llegaron), al menos 18 g en la llegada.

10 Grupos de Tratamiento:

Grupo	Tratamiento	Dosis	Régimen	Ruta	N
A	SHAM	n/a	n/a	n/a	5
B	Vehículo	n/a	Profiláctico, CD	PO	15
C	1	0,3 mpk	Profiláctico, CD	PO	15
D	1	1 mpk	Profiláctico, CD	PO	15
E	1	3 mpk	Profiláctico, CD	PO	15
F	FTY-720	3 mpk	Profiláctico, CD	PO	10

Preparación de Soluciones:

Preparación de CFA: Volumen total necesario: 10 mL; 2 mg/mL de M.T. se agregaron a IFA para obtener una concentración total de 2 mg/mL M.T. en CFA (Aregar 100 mg M.T. a 50 mL de IFA).

Preparación de PLP139-151: 100 µg de PLP139-151: Concentración: 1 mg/ml; 25 mg de PLP en 25 mL de PBS. PLP/CFA emulsionado en una proporción de 1:1 usando el método homogeneizador.

Preparación de PTX: Solución Madre: 1 mL de PBS se agregó al frasco con 50 µg (almacenado en el refrigerador); 60 ng/ratón (0,2 mL/ratón) = 0,3 µg/mL (diluir solución madre 1:167, 210 µl en 35 mL de PBS).

20

Eficacia de (1) EAE inducido en PLP139-151 en ratones SJL (BTKi en un Modelo de Ratón Remitente Recidivo de MS - Dosificación Terapéutica]

25

El compuesto (1) se administró en ratones SJL hembra con EAE inducido en PLP139-151 en ambos regímenes de dosificación profiláctico (inicio del tratamiento en la inducción) y terapéutico (inicio del tratamiento en la remisión). El estudio fue de dosis-respuesta: 0,3, 1 y 3 mg/kg para el régimen de dosificación profiláctica y 1, 3 y 10 mg/kg para la dosificación terapéutica. Además, se determinó PK/PD después de la primera y última dosis para permitir la modelación de la eficacia frente a la ocupación del receptor. Véase Figuras 3-5.

Animales: 145 ratones SJL hembra de Jax (10 semanas cuando llegaron), al menos 18g en la llegada.

30

Grupos de Tratamiento:

Grupo	Tratamiento	Dosis	Régimen	Ruta	N
A	SHAM	n/a	n/a	n/a	5
B	Vehículo	n/a	Profiláctico, CD	PO	15
C	(1)	0,3 mpk	Profiláctico, CD	PO	15
D	(1)	1 mpk	Profiláctico, CD	PO	15
E	(1)	3 mpk	Profiláctico, CD	PO	15
F	FTY-720	1 mpk	Profiláctico, CD	PO	10
G	Vehículo	n/a	Profiláctico, CD	PO	15
H	(1)	1 mpk	Profiláctico, CD	PO	15
I	(1)	3 mpk	Profiláctico, CD	PO	15
J	(1)	10 mpk	Profiláctico, CD	PO	15
K	FTY-720	1 mpk	Profiláctico, CD	PO	10

Inducción de EAE en ratones SJL:

35

Se disolvió PLP₁₃₉₋₁₅ en PBS y se emulsionó con un volumen igual de CFA suplementado con 2 mg/mL de *Mycobacterium tuberculosis* (M.T.) (CFA ya tiene 1 mg/mL de MT por lo que se agregó otro 1 mg/mL a una concentración final de 2 mg/mL). Los ratones se inyectaron s.c. con 0,2 mL de emulsión de péptido en el costado abdominal (0,1 ml en cada lado). En el mismo día y 48 horas después, los ratones se inyectaron i.p. con 200 µl (60 ng) de toxina de *Bordetella pertussis* en solución salina.

40

Preparación de Soluciones:

Preparación de CFA: Volumen total necesario: 10 mL; Agregar 2 mg/mL de M.T. a IFA para obtener una concentración total de 2 mg/mL de M.T. en CFA (agregar 100 mg de M.T. a 50 mL de IFA).

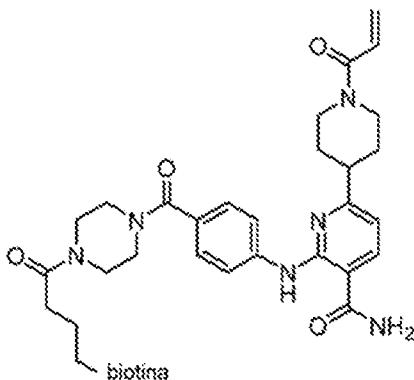
45

Preparación de PLP139-151: 100 µg PLP₁₃₉₋₁₅₁: Concentración: 1 mg/mL; 25 mg de PLP en 25 mL de PBS; PLP/CFA se emulsionó en una proporción de 1:1 usando el método homogeneizador.

Preparación de PTX: Solución Madre: Agregar 1 mL de PBS al frasco con 50 μ g (almacenado en el refrigerador); 60 ng/ratón (0,2 mL/ratón) = 0,3 μ g/mL (diluir solución madre 1:167, 210 μ L en 35 mL PBS).

Ocupación de BTK en Sangre de Ratón (Compuestos 1 y 2)

5 Para calcular la cantidad de ocupación Btk obtenida después de la dosificación con un inhibidor Btk, se recolectaron muestras de ratones tratados con vehículo. Las muestras del grupo con vehículo se asumen que tienen 0 % de ocupación y un % de ocupación para los ratones tratados con inhibidor Btk se calculó con relación a este valor de 0 %. La sangre se recolectó y dispensó en tubos recubiertos con anticoagulante. Ya sea EDTA o heparina fueron anticoagulantes aceptables. La sangre recolectada se mantuvo a temperatura ambiente (20-24 °C) hasta el procesamiento. La sangre (80 μ L) se 10 transfirió a un tubo con tapa hermética eppendorf de 1,5 mL usando una pipeta. Se agregaron 800 μ L de regulador de pH de lisis de glóbulos rojos a temperatura ambiente, el tubo se tapó, e invirtió 3 veces para el mezclado. La mezcla se incubó por 5 minutos a temperatura ambiente. Las células se granularon por centrifugación por 5 minutos a 600 x g a temperatura ambiente y después se aspiraron sin alterar el granulado de la célula. Las células se lavaron volviéndolas a suspender en 15 400 μ L de regulador de pH de lisis RBC usando una pipeta seguido por centrifugación por 5 minutos a 600 x g (temperatura ambiente) y la cuidadosa aspiración del líquido. Se hizo una solución madre del medio de incubación mediante la combinación de RPMI1640 y el compuesto de sondeo de la ocupación Btk. El medio fue sin ninguna adición de FBS o Pen/Strep. El compuesto de sondeo se disolvió previamente en DMSO a 10 mM y se almacenó en alícuotas a -80 °C. Se agregó 1 μ L de 10 mM del compuesto de sondeo por 10 mL de RPMI 1640 para hacer la solución madre del medio de incubación contenido una sonda final de 1 μ M. Las células granuladas se volvieron a suspender con 1 mL de medio de incubación contenido la sonda. Las células se incubaron con la sonda por 1 hr a 37 °C en una incubadora de cultivo tisular regulada con CO₂ con las tapas del tubo abiertas. El regulador de pH de lisis se preparó durante 1 hora de incubación (Aregar 10 μ L de coctel de inhibidor HALT proteasa y fosfatasa por mL de regulador de pH de lisis MPER. Enfriar el regulador de pH mixto sobre hielo al menos 10 minutos antes de usar). Después de 1 hr en incubación, las células se granularon por centrifugación a temperatura ambiente por 5 minutos a 600 x g. El medio se aspiró y las células 20 se volvieron a suspender en 120 μ L de regulador de pH de lisis MPER helado. Incubar en hielo después de la adición del regulador de pH de lisis y posteriormente almacenar las muestras a -80 °C antes de uso en ensayo de ocupación MSD. 25



La sonda:

30 Los lisados de célula tratados con la sonda se descongelaron y el Btk biotinilado se cuantificaron usando el ensayo de captura con estreptavidina realizado sobre la plataforma MSD. Las placas de microtitulación MSD con estreptavidina se bloquearon por incubación con 200 μ L/pocillo de regulador de pH de bloqueo contenido caseína de Pierce por 1 hr. Esta incubación y todas las otras incubaciones en el ensayo se realizaron a temperatura ambiente con ligera agitación a 200 rpm en un agitador de placa de microtitulación y la placa se cubrió usando una película selladora adhesiva de plástico. Después del bloqueo, las placas se lavaron 1 x 200 μ L/pocillo (PBS/0,05 % de tween 20). Agregar 100 μ L/pocillo de los 35 estándares. Los lisados celulares se diluyeron (10 μ L + 200 μ L) del regulador de pH de bloqueo en una placa de dilución separada antes de la adición. Se agregaron 50 μ L de lisado de célula diluido a 50 μ L de regulador de pH de bloqueo por pocillo a un volumen final de 100 μ L/pocillo. Se permitió la incubación por 1,5-2 hr a temperatura ambiente. Los estándares se ensayaron por duplicado, así como muestras desconocidas. La placa se lavó (3 x 200 μ L/pocillo (PBS/0,05 % de tween 20)) y se agregó anticuerpo anti-Btk de conejo (100 μ L/pocillo) diluido a 1 μ g/mL (1:1,000) en regulador de pH de bloqueo. 40 La solución se incubó por 1,5-2 hr a temperatura ambiente con agitación. La placa se lavó (3 x 200 μ L/pocillo (PBS/0,05 % de tween 20)) y se agregó anticuerpo marcado con SULFO anti-conejo de cabra (100 μ L/pocillo) diluido a 1 μ g/mL (1:500) en regulador de pH de bloqueo. La solución se incubó por 1,5-2 hr a temperatura ambiente con agitación. La placa se lavó (3 x 200 μ L/pocillo) (PBS/0,05% de tween 20), después se diluyó (4X con Regulador de pH MSD) a una concentración de 2X con agua y después se agregaron 150 μ L/pocillo. La placa se leyó inmediatamente usando un MSD Sector Imager 600. Los datos se procesaron usando el programa de software MSD Discovery Workbench. 45

Se usó una curva estándar empleando Btk recombinante tratado con sonda biotinilada *in vitro* para la cuantificación. Para generar la curva estándar, Btk recombinante se trató *in vitro* a 2 ng/ μ L en PBS contenido 1 mg/mL BSA con 1 μ M de la sonda por 1 h a 37 °C y después se congeló en alícuotas a -80 °C.

Para generar la curva estándar, se diluyó una alícuota de la reserva del estándar Btk recombinante a 5 μ L + 245 μ L de regulador de pH de bloqueo. El estándar diluido después además se diluyó en regulador de pH de bloqueo con diluciones seriales 1:2 (70 μ L + 140 μ L de regulador de pH de bloqueo). Los estándares se prepararon en 96 placas de dilución igual que las muestras. Los valores de la curva estándar para Btk-biotina estuvieron en el intervalo de 40 a 0,02 ng/mL. La adaptación de la curva se realizó con una adaptación de cuatro parámetros en el programa de software MSD Discovery Workbench.

El ensayo antes descrito mide la unión de la sonda a Btk, donde los inhibidores no se han acoplado covalentemente al sitio activo y por lo tanto detecta Btk no ocupado. De esta forma, las muestras recolectadas de ratones tratados con vehículo contienen células con Btk totalmente ocupado y la cantidad de biotina Btk detectada en esas muestras se determinó como 0 % de ocupación. Las células de una muestra de glóbulos blancos incubadas ex vivo con 1 μ M (1) por 10 min antes del tratamiento con sonda se determinaron como 100 % de ocupación.

El porcentaje de ocupación de todas las muestras se calculó con relación al valor del grupo vehículo, que se determinó como 0 % de ocupación. Véanse las Figuras 6-8, 12, 13 y 17.

15 Eficacia de (2) EAE inducido en PLP139-151 en ratones SJL (BTKi en un Modelo de Ratón Remitente Recidivo de MS) El compuesto 2 se administró profilácticamente en (iniciando en el día de la inducción) en ratones SJL hembra con EAE inducido en PLP139-151, a 3 mg/kg PO que ha demostrado en papel ser eficaz en modelos RA. El tratamiento se inició en el Día 0 post-inducción: Vehículo, 0,3 mg/kg, 1,0 mg/kg, y 3 mg/kg PO QD. Los puntos finales incluyeron una puntuación clínica y peso corporal, ocupación del receptor y expresión de CD69 al final del estudio (2h y 24h post-administración). 20 Figuras 9-11.

Animales: 90 ratones SJL hembra de Jax (10 semanas cuando llegaron), al menos 18 g en la llegada.

25 Grupos de Tratamiento:
Se indujeron 90 ratones con PLP/CFA PTX. El tratamiento profiláctico se inicia el mismo día que la inducción EAE (antes de la inducción)

Grupo	Tratamiento	Dosis	Régimen	Ruta	N
A	SHAM	n/a	n/a	n/a	3
B	Vehículo	n/a	Profiláctico, CD	PO	15
C	RNA486	30 mpk	Profiláctico, CD	PO	15
D	2	0,3 mpk	Profiláctico, CD	PO	15
E	2	1 mpk	Profiláctico, CD	PO	15
F	2	3 mpk	Profiláctico, CD	PO	15
G	FTY-720	1 mpk	Profiláctico, CD	PO	7
H	Anti-CD20	250 μ g/ratón	Profiláctico (una vez en el Día 0)	IV	5

30 Inducción de EAE en ratones SJL
Se disolvió PLP₁₃₉₋₁₅ en PBS y se emulsionó con un volumen igual de CFA suplementado con 2 mg/mL de *Mycobacterium tuberculosis* (M.T.) (CFA ya tiene 1 mg/mL de MT por lo que se agregó otro 1 mg/mL a una concentración final de 2 mg/mL). Los ratones se inyectaron s.c. con 0,2 mL de emulsión de péptido en el costado abdominal (0,1 mL en cada lado). En el mismo día y 48 horas después, los ratones se inyectaron i.p. con 200 μ L (60 ng) de toxina de *Bordetella Pertussis* en solución salina.

35 Preparación de Soluciones:
Preparación de CFA: Volumen total necesario: 10 mL; 2 mg/mL de M.T. se agregaron a IFA para obtener una concentración total de 2 mg/mL M.T. en CFA (agregar 100 mg de M.T. a 50 mL de IFA).
Preparación de PLP139-151: 100 μ g PLP₁₃₉₋₁₅₁: Concentración: 1 mg/mL; 15 mg de PLP en 15 mL PBS. PLP/CFA en una proporción de 1:1 se emulsionó usando el método homogeneizador.
Preparación de PTX: Solución Madre: Agregar 1 mL de PBS al frasco con 50 μ g (almacenado en el refrigerador) 60 ng/ratón (0,2 mL/ ratón) = 0,3 μ g/mL (diluir solución madre 1:100, 150 μ L en 25 mL de PBS).

45 Eficacia del tratamiento terapéutico con BTKi en EAE inducido en PLP139-151 en ratones SJL
El compuesto 2 se administró terapéuticamente en ratones SJL hembra con EAE inducido en PLP139-151. La dosificación se inició en el Día 9 post-inducción: Vehículo, 1,0 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg PO QD. Los puntos finales incluyeron una puntuación clínica, ocupación del receptor y expresión de CD69 al final del estudio (2h y 24hr post administración). Figuras 14-16. Se usó un anticuerpo que agota la célula B coMo referencia (anti-CD20).

50 Animales: 100 ratones SJL hembra de Jax (10 semanas cuando llegaron), al menos 18 g en la llegada.

Grupos de Tratamiento:
Se indujeron 100 ratones con PLP/CFA PTX. Ante los primeros signos de la enfermedad los ratones se distribuyeron aleatoriamente en diferentes grupos de tratamiento de acuerdo con su puntuación clínica.

Grupo	Tratamiento	Dosis	Régimen	Ruta	N
A	SHAM	n/a	n/a	n/a	5
B	Vehículo	n/a	Terapéutico, CD	PO	15
C	RN486	30 mpk	Terapéutico, CD	PO	15
D	2	1 mpk	Terapéutico, CD	PO	15
E	2	3 mpk	Terapéutico, CD	PO	15
F	2	10 mpk	Terapéutico, CD	PO	15
G	Isotipo	250 μ g/ratón	Terapéutico	IV	10
H	Anti-CD20	250 μ g/ratón	Terapéutico	IV	10

Inducción de EAE en ratones SJL

Se disolvió PLP₁₃₉₋₁₅ en PBS y SE emulsionó con un volumen igual de CFA suplementado con 2 mg/mL de *Mycobacterium tuberculosis* (M.T.) (CFA ya tiene 1 mg/mL de MT por lo que se agregó otro 1 mg/mL a una concentración final de 2 mg/mL).

- 5 Los ratones se inyectaron s.c. con 0,2 mL de emulsión de péptido en el costado abdominal (0,1 mL en cada lado). En el mismo día y 48 horas después, los ratones se inyectaron i.p. con 200 μ L (60 ng) de toxina de *Bordetella Pertussis* en solución salina.

Preparación de Soluciones:

- 10 Preparación de CFA: Volumen total necesario: 10 mL; Agregar 2 mg/mL de M.T. a IFA para obtener una concentración total de 2 mg/mL de M.T. en CFA (agregar 100 mg M.T. a 50 mL de IFA).
Preparación de PLP₁₃₉₋₁₅₁: 100 μ g de PLP₁₃₉₋₁₅₁: Concentración: 1 mg/mL; 20 mg de PLP en 20 mL de PBS; PLP/CFA se emulsionó en una proporción de 1:1 usando el método homogeneizador.
Preparación de PTX: Solución Madre: Agregar 1 mL de PBS al frasco con 50 μ g (almacenado en el refrigerador) 60

15 ng/ratón (0,2 mL/ ratón) = 0,3 μ g/mL (diluir solución madre 1:100, 150 μ L en 25 ml PBS).

EAE inducido por PLP en ratones SJL

- 20 EAE (encefalomiélitis autoinmunitaria experimental) es un modelo animal de esclerosis múltiple (MS). Este modelo refleja ciertos aspectos de la patología vista en MS incluyendo inflamación y desmielinización. El compuesto 2 se administró terapéuticamente en ratones SJL hembra con EAE inducido en PLP₁₃₉₋₁₅₁. La dosificación se inició en el Día 17 post-inducción: Vehículo, 1,0 mg/kg y 10 mg/kg PO QD. El punto final incluyó una puntuación clínica. Figuras 18-19.
El compuesto 2 se administró terapéuticamente en ratones SJL hembra con EAE inducido en PLP₁₃₉₋₁₅₁. La dosificación se inició en el Día 7 post-inducción (antes de la aparición de EAE): Vehículo, 1,0 mg/kg y 10 mg/kg PO CD. El punto final incluyó una puntuación clínica. Figura 20-21.

25 25 Animales: Los ratones fueron ratones SJL hembra de Jackson Laboratories. Los ratones SJL se ordenaron a las 8-10 semanas y se usaron entre 9-11 semanas. Los animales se mantuvieron en un cuarto de convención de crías durante todo el experimento.

- 30 30 Procedimiento:
1) Preparación de PLP₁₃₉₋₁₅₁: La solución del péptido PLP₁₃₉₋₁₅₁ se preparó a una concentración de 1-2 mg/mL en PBS.
2) Preparación de IFA + MT: Se preparó OFA suplementado con *M. tuberculosis* H37RA, como sigue: IFA (10 mL/ámpula) se vertió en un tubo Falcon de 50 mL (50 mL para cada ámpula de 100 mg de TM H37RA desecado). Se agregaron 100 mg de TM H37RA en 50 mL de CFA y se homogeneizaron brevemente (~1 minuto).
35 35 3) Preparación de la emulsión: Se usaron cantidades iguales de IFA/TM y PLP₁₃₉₋₁₅₁ para la emulsión. Se agregó IFA/TM en un vaso estéril. El contenido se emulsionó mediante la adición de solución PLP₁₃₉₋₁₅₁ por goteo con una pipeta de transferencia mientras se homogeneizaba a baja velocidad. Después de enfriar en hielo unos cuantos minutos para evitar el calentamiento de la emulsión (los péptidos calientes podrían causar desnaturalización), la solución de PLP₁₃₉₋₁₅₁ se agregó y el procedimiento se repitió hasta que la emulsión tuvo una consistencia uniforme. La emulsión se homogeneizó a alta velocidad unos cuantos segundos (15-30 segundos) para asegurar una emulsión homogénea. La estabilidad de la emulsión se ensayó extruyendo una gota sobre la superficie de 50 mL de PBS en un depósito o en un vaso de 100 mL. La gota de la emulsión se mantuvo unida sin dispersarse. La emulsión se mantuvo en hielo hasta su uso.
40 40 4) Inyección de PLP₁₃₉₋₁₅₁: Se llenó una jeringa luerlok de 1 mL con la emulsión. Se agregó una aguja de alimentación de aminal de calibre 15 y la aguja de alimentación se sumergió en la emulsión y la aguja se llenó. Cuando la aguja se llenó, se expulsó el aire de la jeringa. Inyectar 0,2 mL de la emulsión de PLP₁₃₉₋₁₅₁ en el costado abdominal de cada ratón (0,1 mL en 2 sitios, cerca de los nodos linfoides) usando una aguja de calibre 27.
45 45 5) Preparación de PTX: Se agregó 1 mL de PBS estéril a 50 μ g de PTX (1 vial), y se mezcló cuidadosamente. La solución madre se mantuvo a 4 °C y la solución fresca de la solución madre se preparó para la inyección a las 48 h. Antes de usar, el PTX se diluyó con PBS a la concentración deseada (0,25-1 μ g/mL o 50-100 ng/ratón).
50 50 6) Inyección de PTX: Se inyectaron ratones SJL con 200 μ L i.p. usando una aguja de calibre 25. Se hizo una inyección en el mismo día que la inyección de MOG₃₅₋₅₅ y se repitió de nuevo 48 horas después.
7) Peso Corporal y Puntuación Clínica: Los ratones SJL se pesaron y la puntuación clínica se evaluó de acuerdo con el sistema de puntuación al menos 3 veces/semana. En el pico de la enfermedad (alrededor del día 10-15) se clasificaron cada día. La duración del estudio fue de hasta 10 semanas.

REIVINDICACIONES

1. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, donde el compuesto se selecciona de: N-[(1-acriloilpiperidin-4-il)metil]-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4,6-diamina, y 1-(4-(((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)-4-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona, y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos, incluidas mezclas de cada uno de ellos en todas las proporciones, para usarse en el tratamiento o prevención de la esclerosis múltiple.
5
2. El compuesto para usarse de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es N-[(1-acriloilpiperidin-4-il)metil]-5-(4-fenoxifenil)pirimidina-4,6-diamina, y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables del mismo, incluidas mezclas de cada uno de ellos en todas las proporciones.
10
3. El compuesto para usarse de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto es 1-(4-(((6-amino-5-(4-fenoxifenil)pirimidin-4-il)amino)metil)-4-fluoropiperidin-1-il)prop-2-en-1-ona, y sales, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente utilizables de los mismos, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.
15
4. El compuesto para usarse de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde la esclerosis múltiple (MS) se selecciona entre esclerosis múltiple recidiva (RMS), esclerosis múltiple recidiva-remitente (RRMS), esclerosis múltiple progresiva (PMS), esclerosis múltiple secundaria-progresiva (SPMS), esclerosis múltiple primaria-progresiva (PPMS) y esclerosis múltiple progresiva-recidiva (PRMS).
20

FIGURA 1 (a)

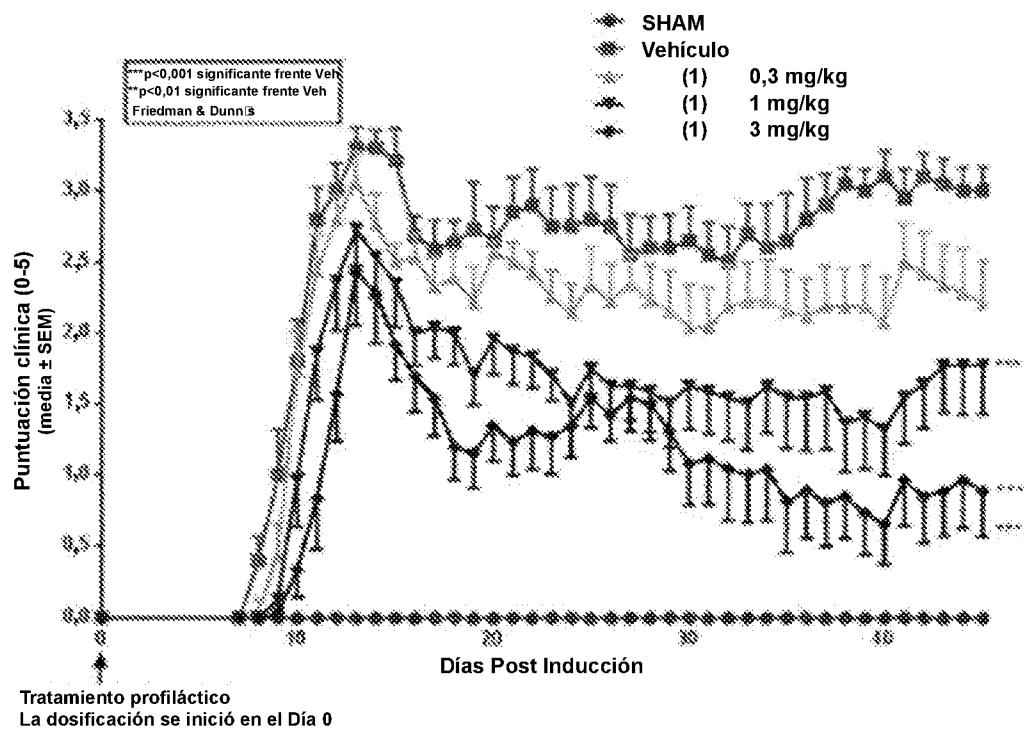


FIGURA 1 (b)

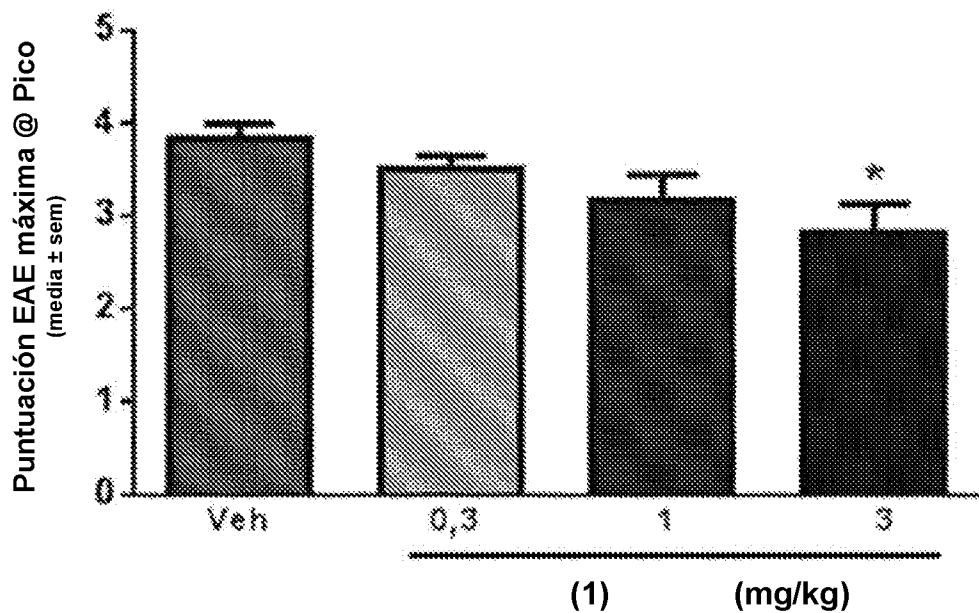


FIGURA 1 (c)

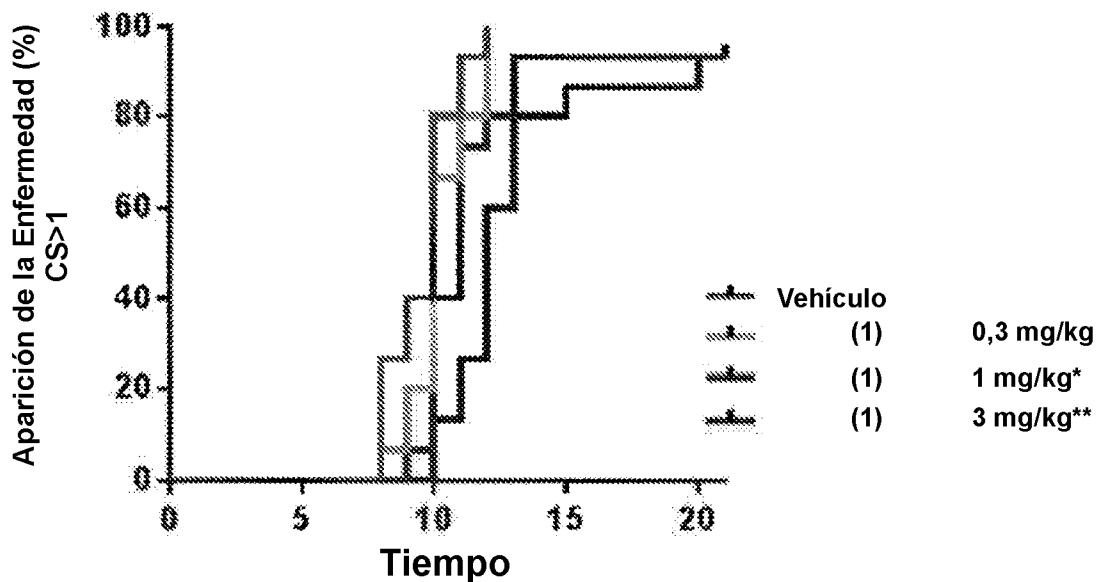


FIGURA 1 (d)

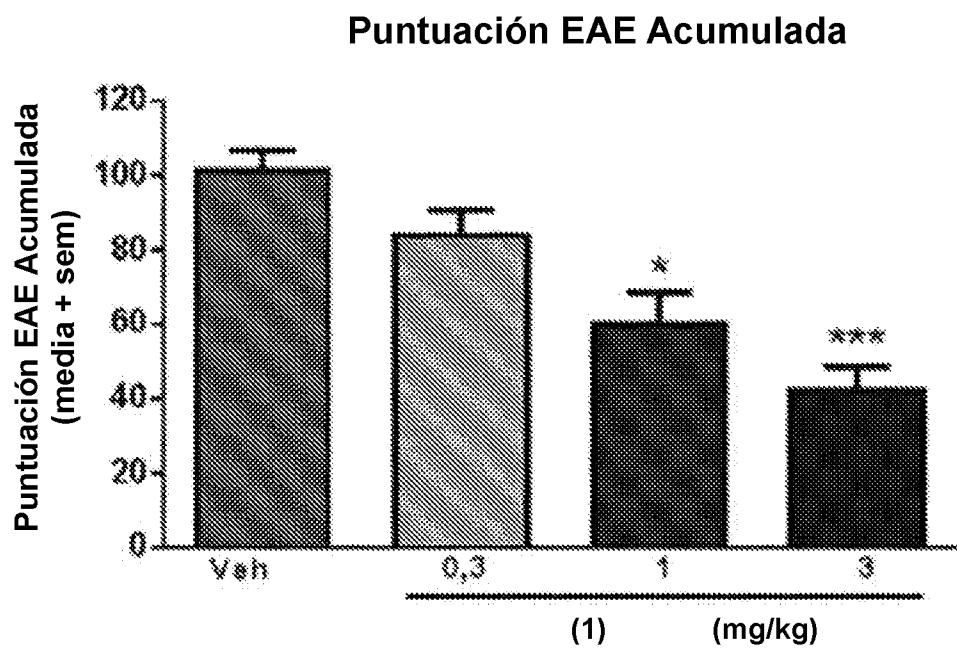


FIGURA 2 (a)

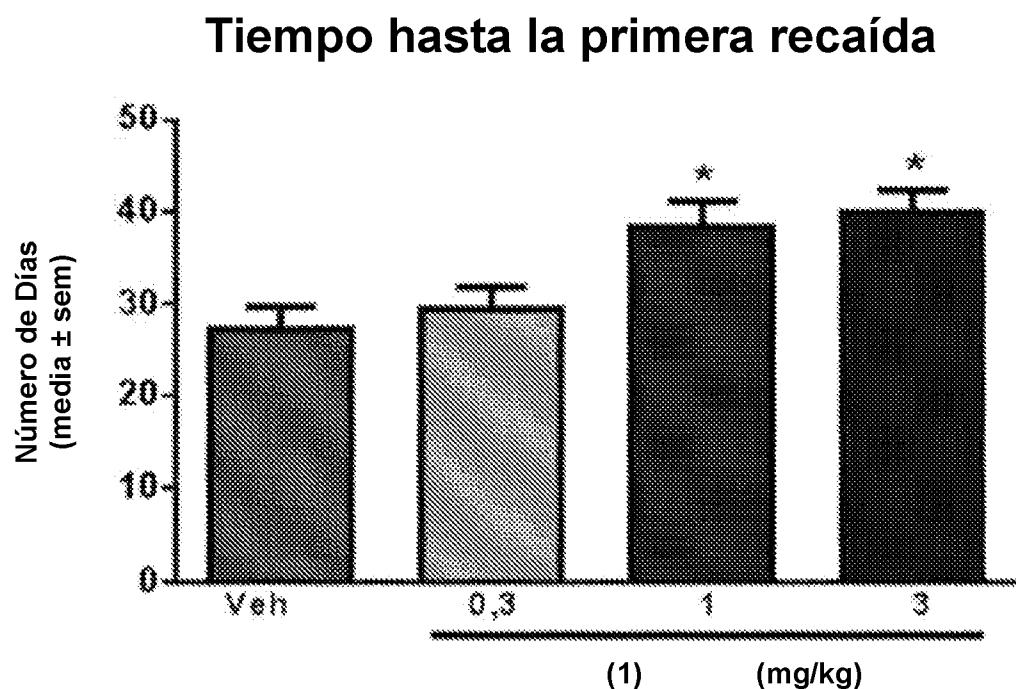


FIGURA 2 (b)

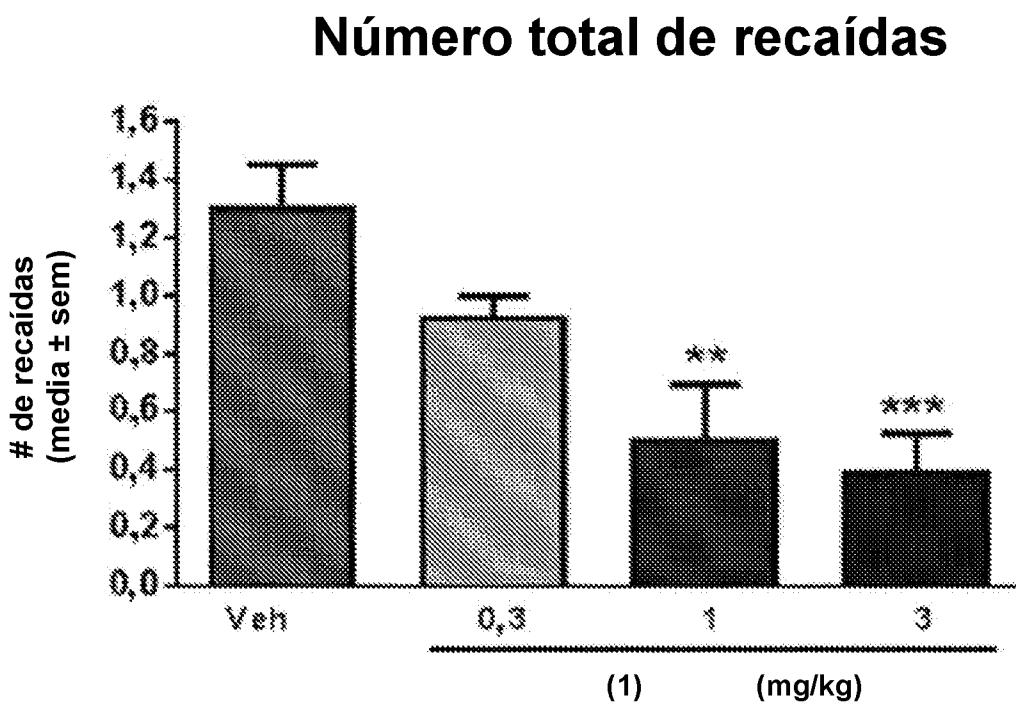


FIGURA 2 (c)

	Incidencia (%)	Recaída (%)
Vehículo	100	100
(1) 0,3 mg/kg	100	92
(1) 1 mg/kg	93	42
(1) 3 mg/kg	93	38

FIGURA 3 (a)

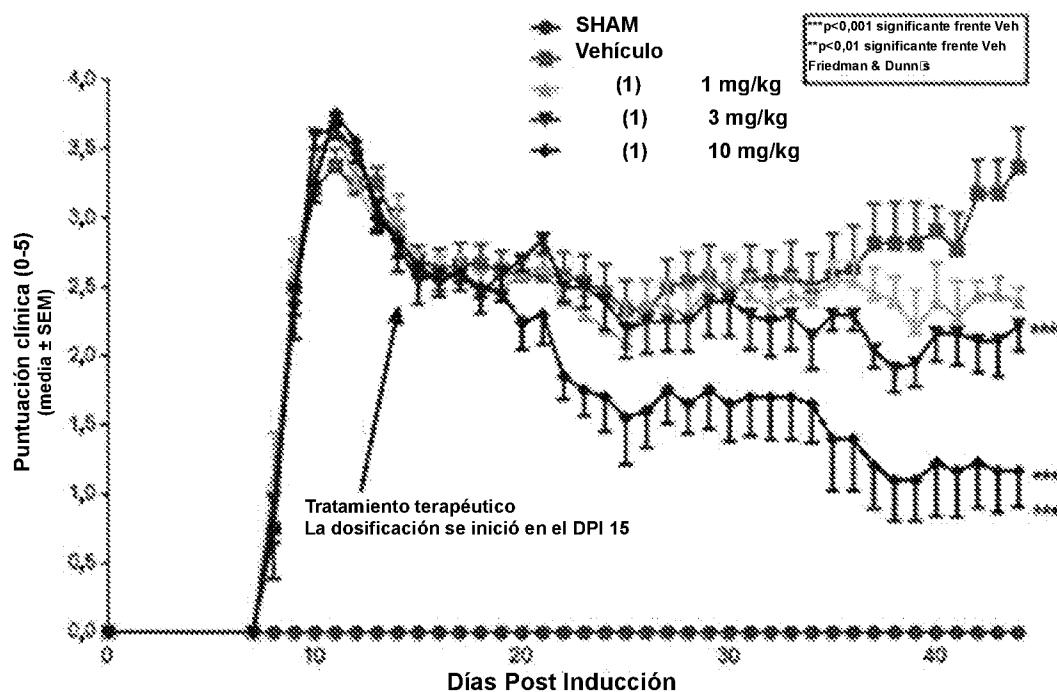


FIGURA 3 (b)

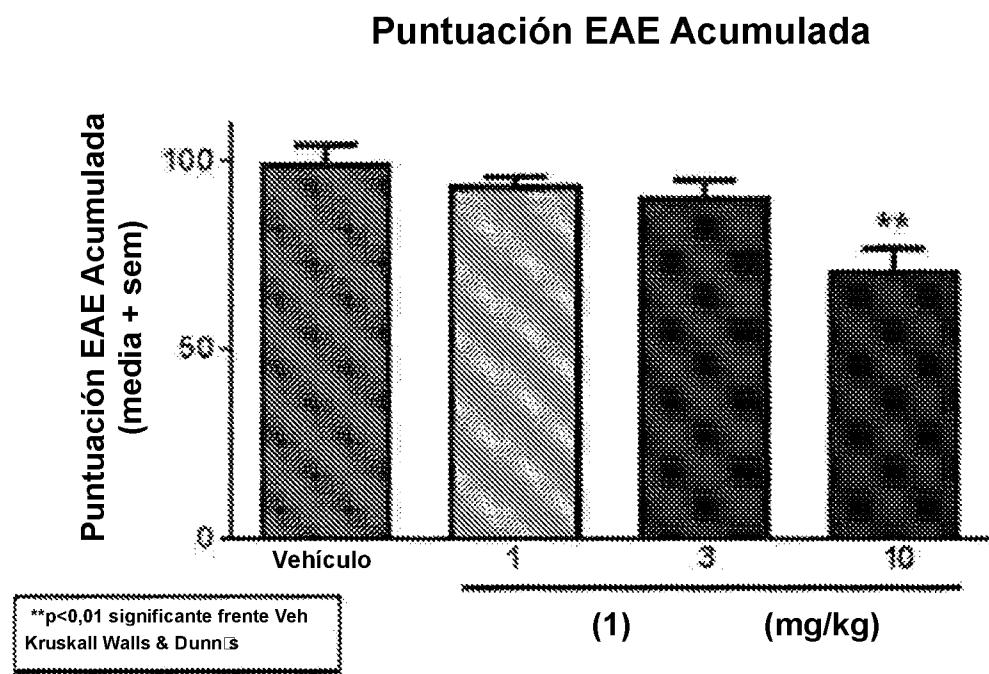


FIGURA 4 (a)

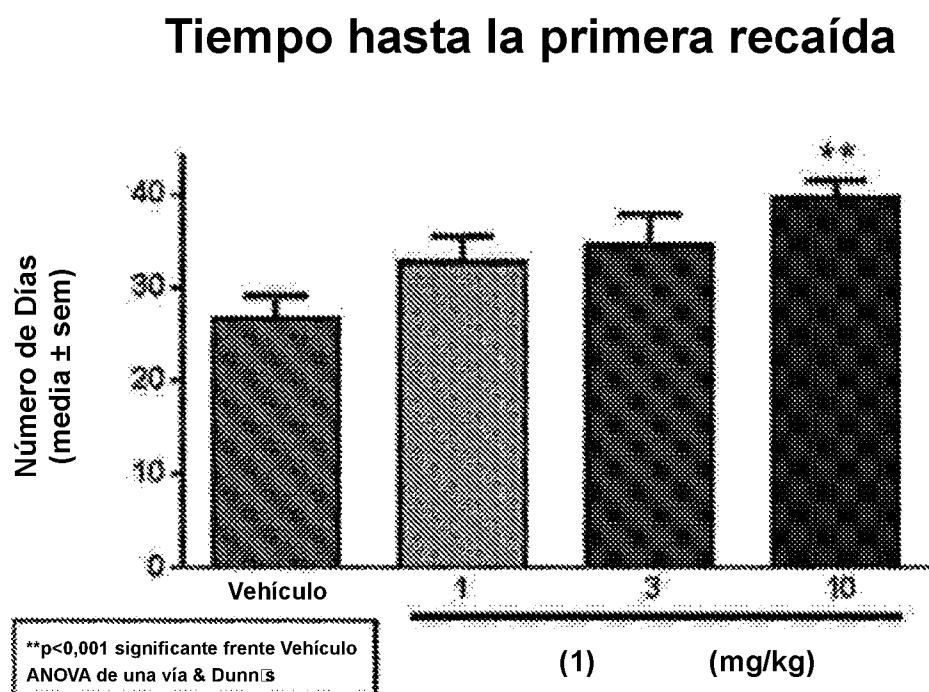


FIGURA 4 (b)

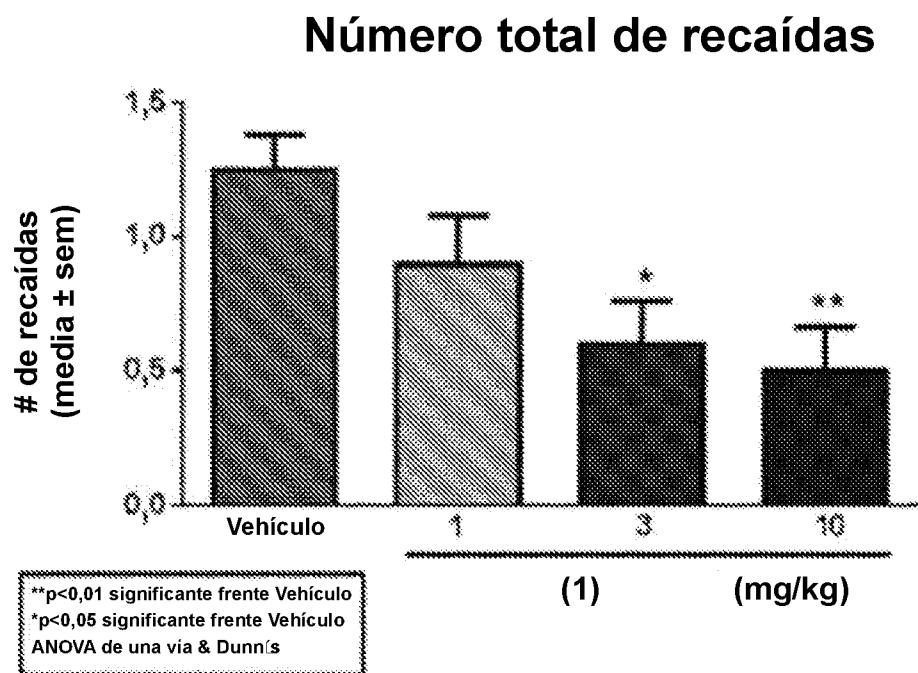


FIGURA 4 (c)

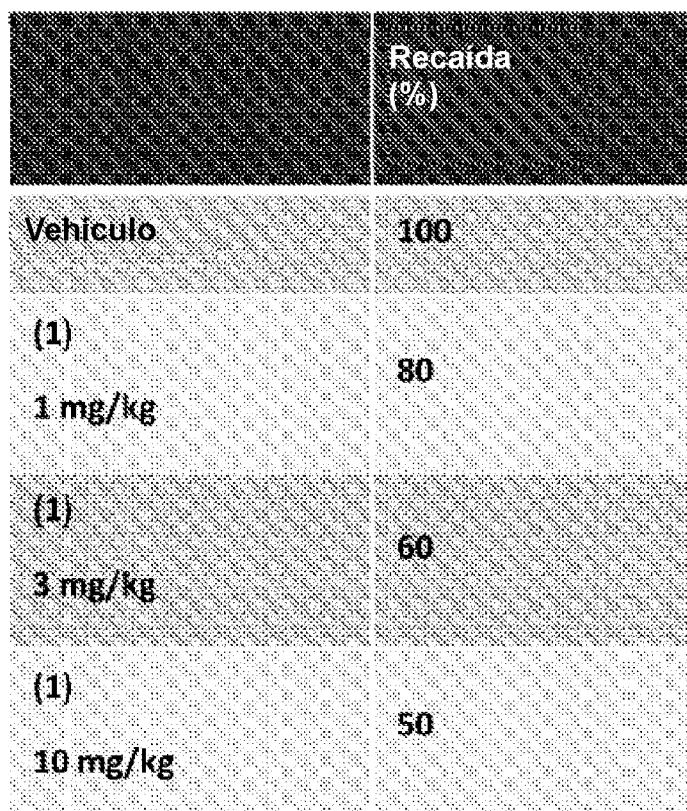


FIGURA 5

régimen de tratamiento	Dosis (mg/kg)	Incidencia (%)	Recaída (%)	Hora para recaída (media, días)	# de recaídas (media)	Puntuación EAE acumulada (media)
Profiláctico	Veh	100	100	27	1,3	101
	0,3	100	92	30	0,9	84
	1	93	42	38 *	0,5 **	60 *
	3	93	38	39 *	0,4 ***	42 ***
Terapéutico	Veh	n/a	100	27	1,25	97
	1	n/a	89	33	0,9	93
	3	n/a	69	34	0,6 *	90
	10	n/a	59	40 **	0,5 **	79 **

FIGURA 6 (a)

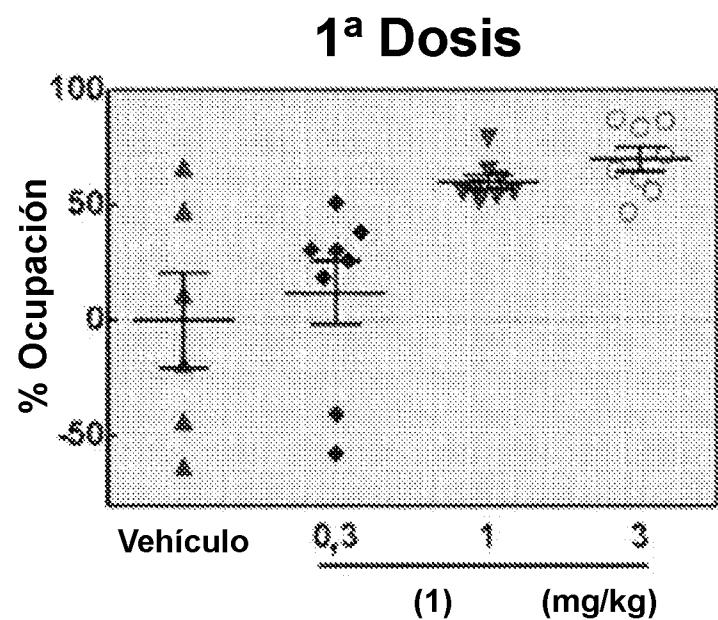


FIGURA 6 (b)

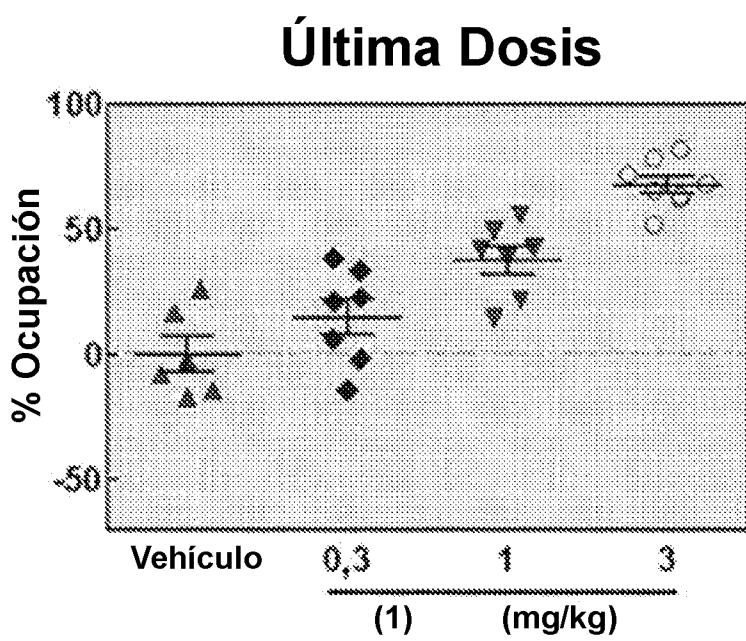


FIGURA 7 (a)

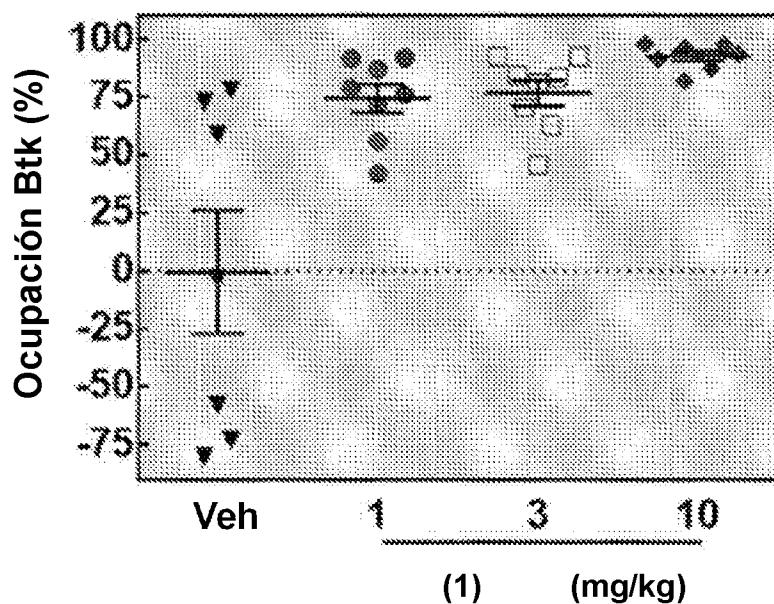


FIGURA 7 (b)

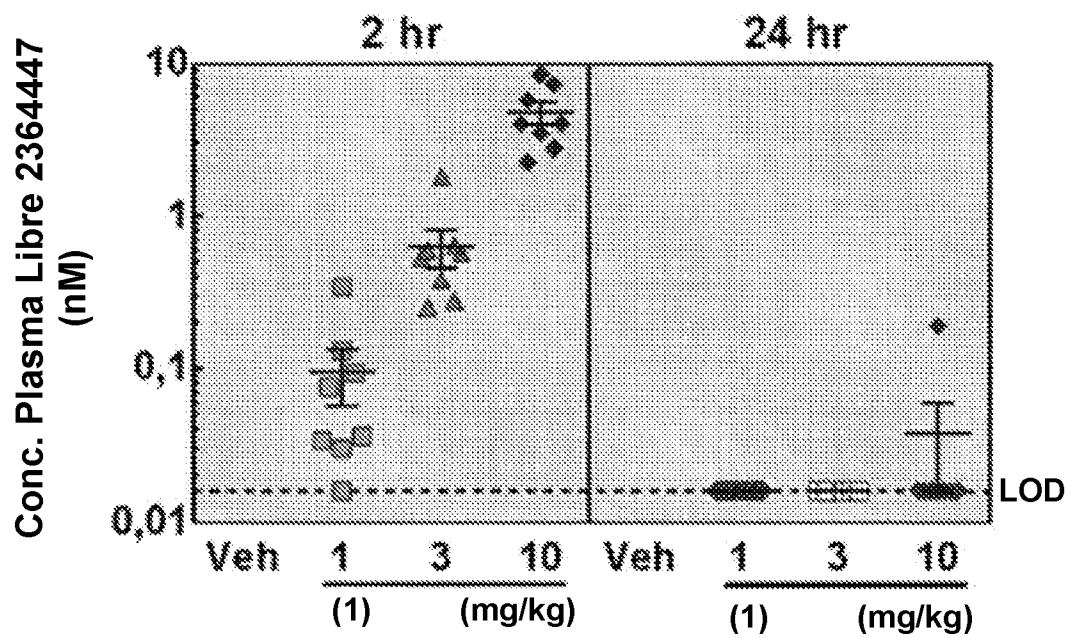


FIGURA 8

Fin del Estudio

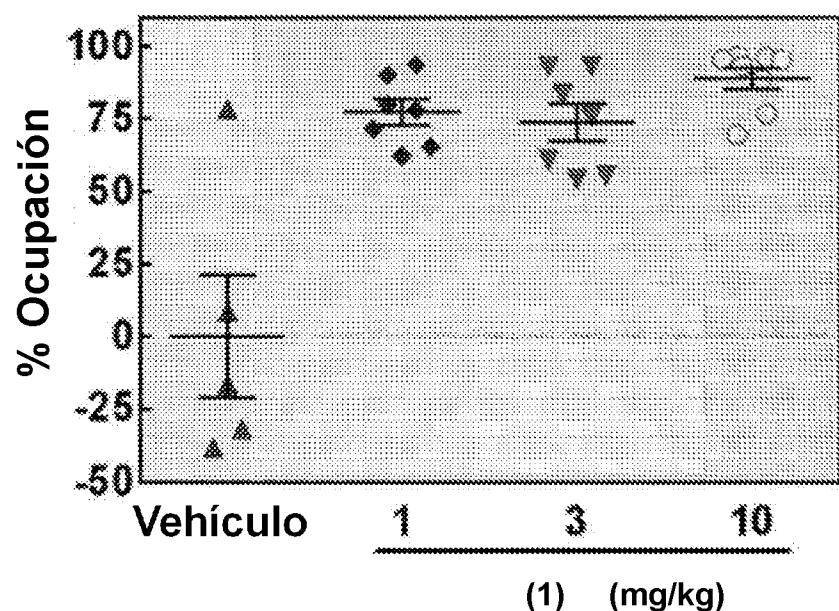


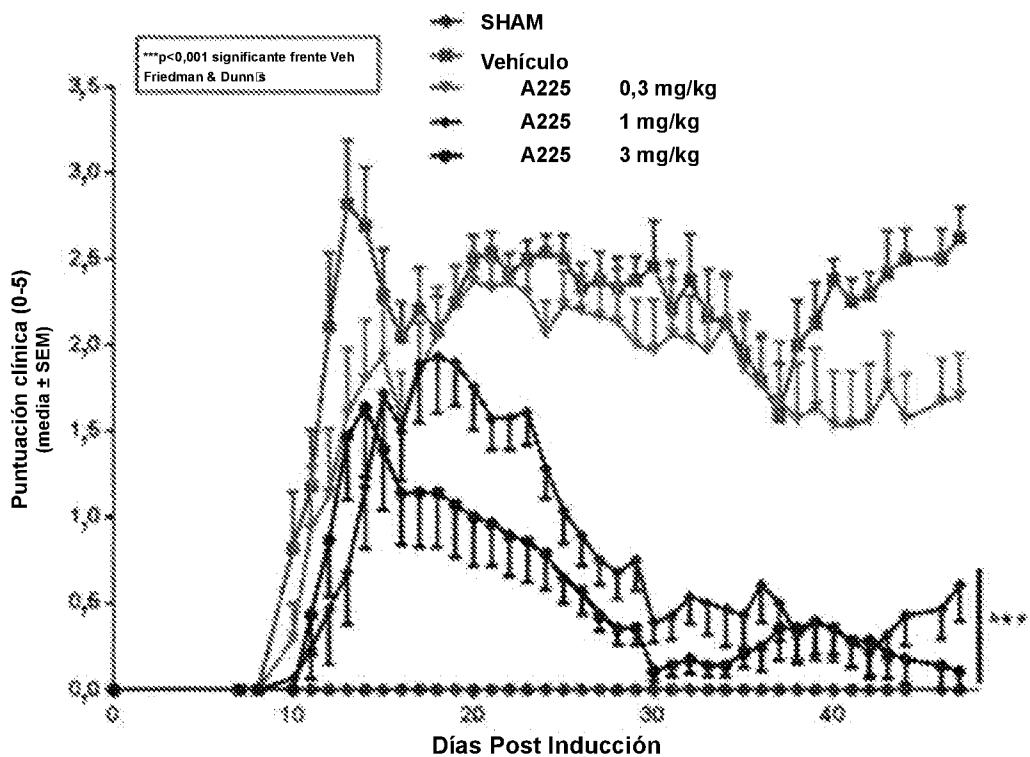
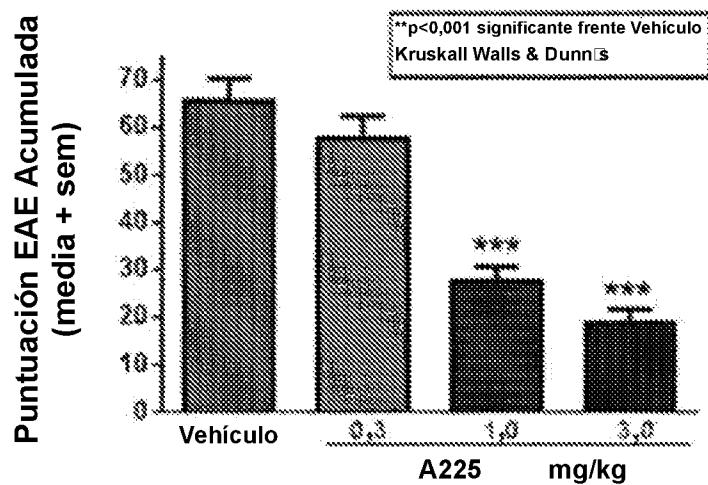
FIGURA 9 (a)**FIGURA 9 (b)**

FIGURA 10 (a)

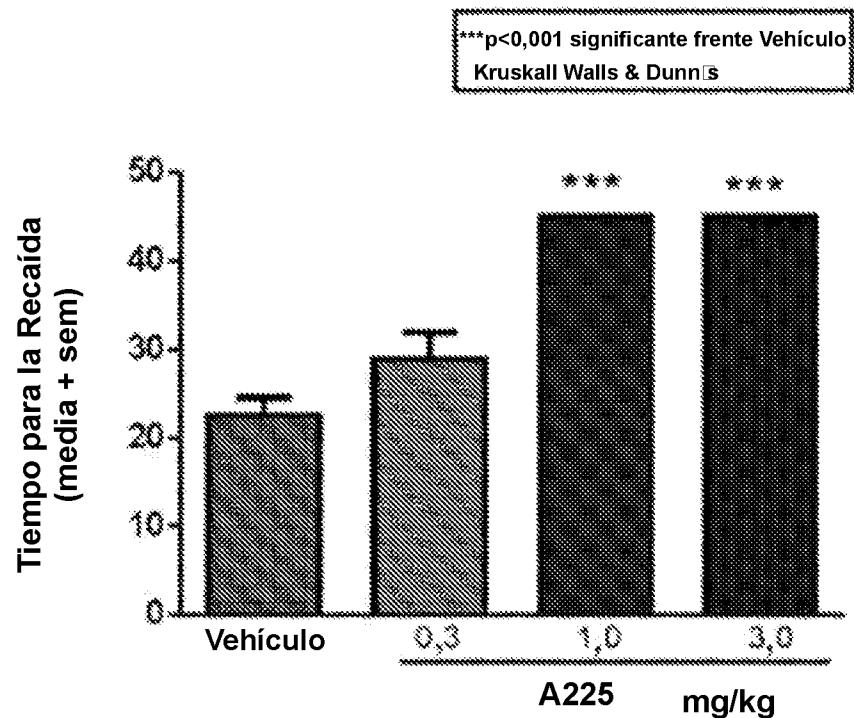


FIGURA 10 (b)

	INCIDENCIA	RECAIDA
	EAE (%)	(%)
Vehículo	100	100
(A225) 0,3 mg/kg	93	73
(A225) 1 mg/kg	87	0
(A225) 3 mg/kg	53	0

FIGURA 11

1. Dosificar ratones en el modelo PLP de EAE con inhibidores Btk
2. En el día 42 después del inicio del PLP y el tratamiento dar a los ratones dosis oral del compuesto
3. Recolectar sangre 2h y 24h después de la dosificación (NDD)
4. Lisar los RBC y realizar el tratamiento WBC con sonda biotinilada (ATB). Usar 15 μ l de sangre para el análisis PK de punto de sangre seca (ATB). Analizar la regulación ascendente de CD69 (Yin Wu).
5. Lisar las células y realizar el ensayo de ocupación Btk MSD (ATB) con captura de estreptavidina
6. Medir las concentraciones en plasma usando el análisis de punto de sangre seca y el formato con límite de baja detección (Hui Tian, Yi-Yang Chen)

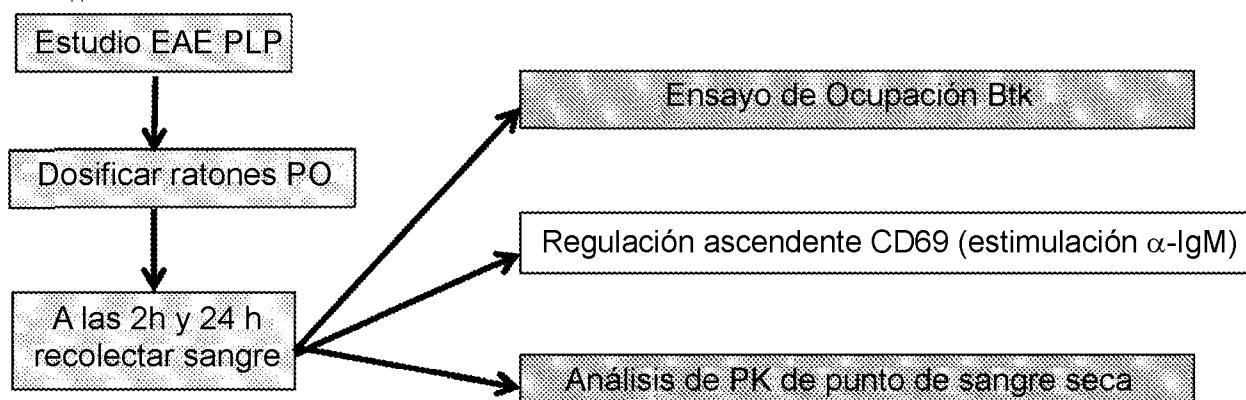


FIGURA 12 (a)

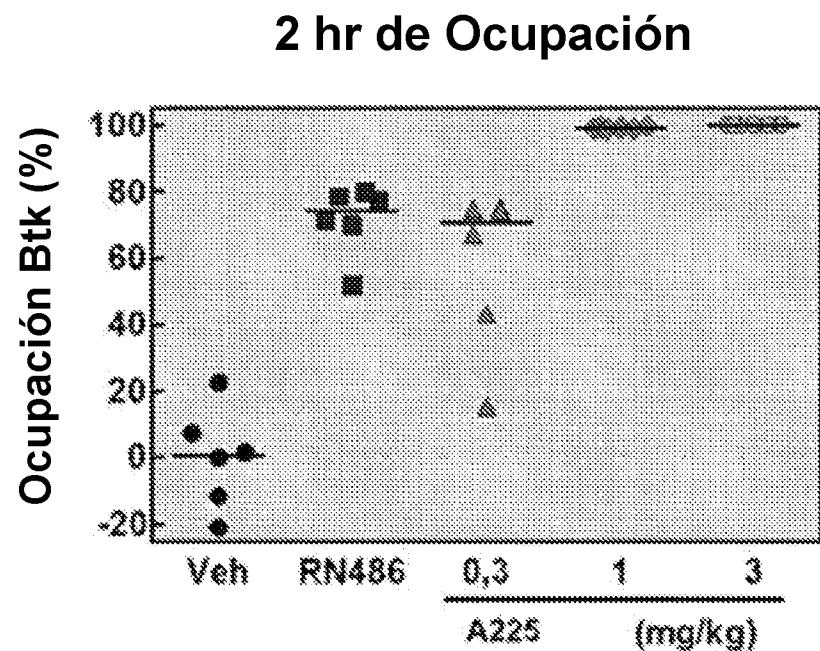


FIGURA 12 (b)

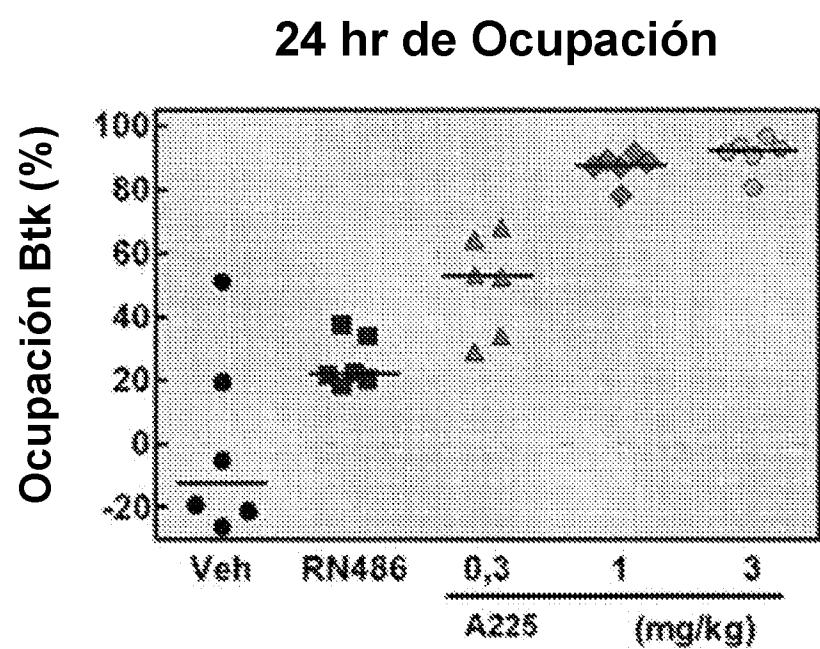


FIGURA 13

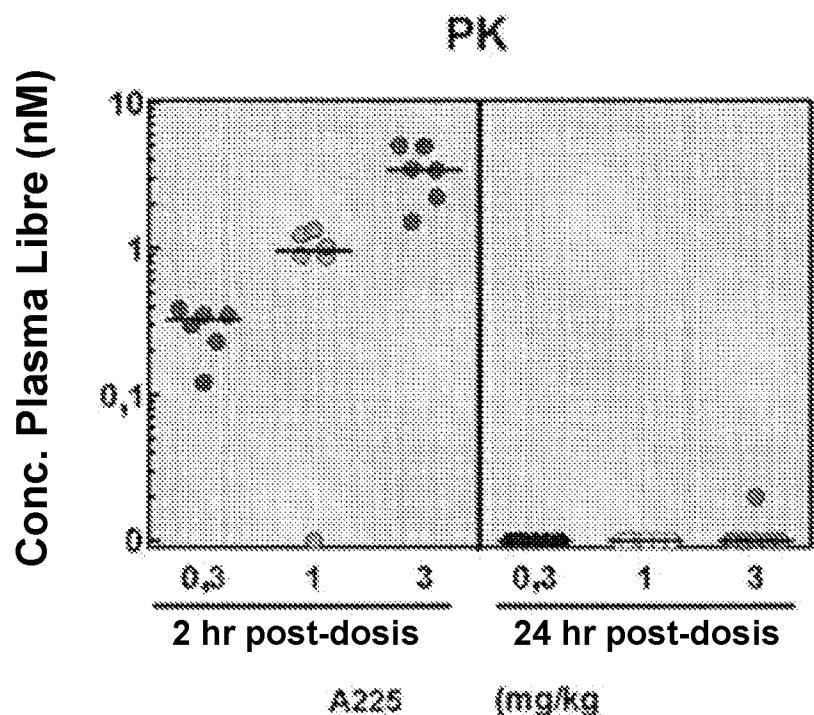


FIGURA 14 (a)

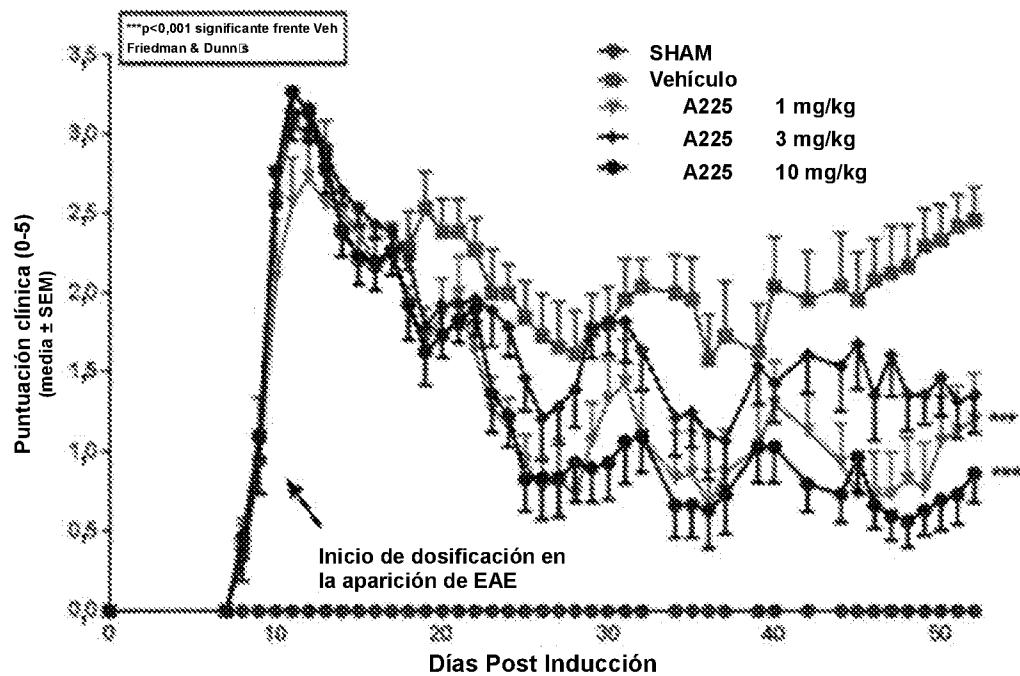


FIGURA 14 (b)

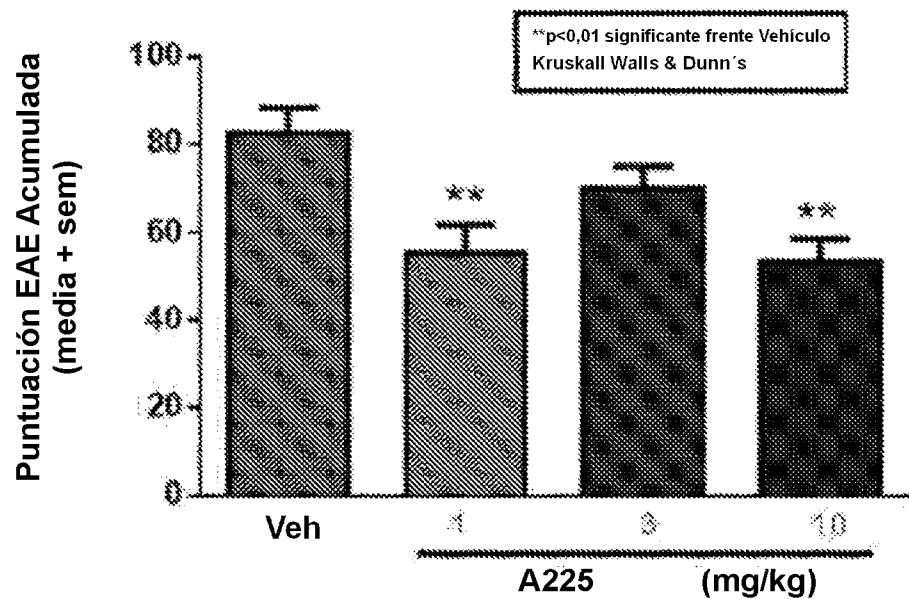


FIGURA 15 (a)

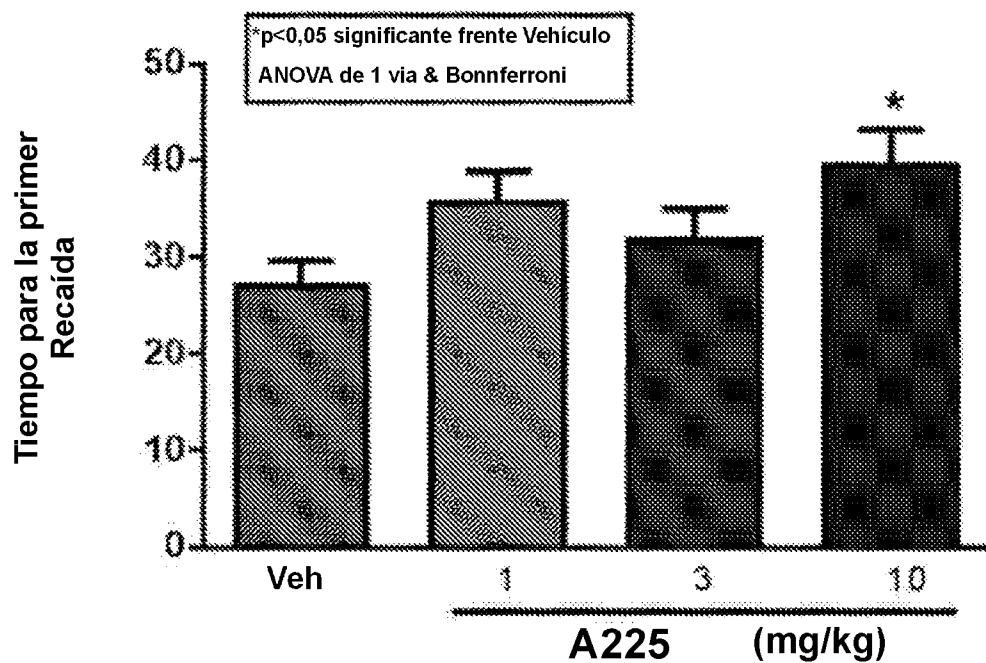


FIGURA 15 (b)

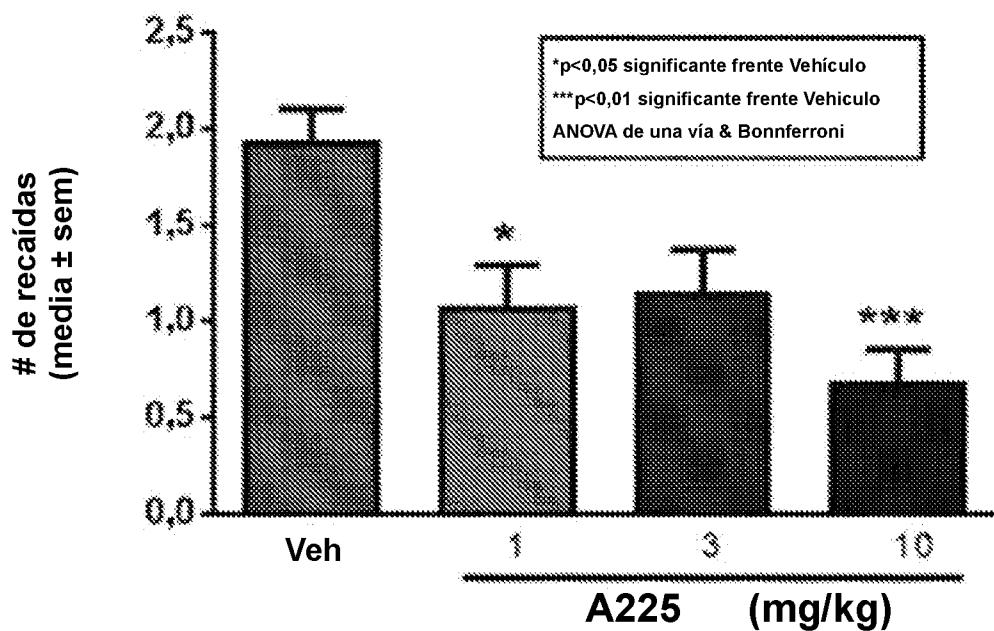


FIGURA 15 (c)

RECAIDA AL FINAL DEL ESTUDIO (%)	
Vehículo	100
(A225)	73
1 mg/kg	
(A225)	80
3 mg/kg	
(A225)	60
10 mg/kg	

FIGURA 16

1. En el día 10 después del tratamiento PLP iniciar la dosificación de ratones SJL en el modelo PLP de EAE con inhibidores Btk
2. En el día 43 después del tratamiento PLP, administrar a los ratones una dosis oral del compuesto (RN486 30 mg/kg, respuesta de dosis A225).
3. Recolectar sangre 2 hr y 24 hr después de la dosificación (NDD TC)
4. Lisar los RBC y realizar el tratamiento WBC con sonda biotinilada (ATB). Usar 15 μ l de sangre para el análisis PK de punto de sangre seca (ATB). Analizar la regulación ascendente de CD69 (ES)
5. Lisar las células y realizar el ensayo de ocupación Btk MSD (ATB) con captura de estreptavidina
6. Medir las concentraciones en plasma usando el análisis de punto de sangre seca y el formato con límite de baja detección (HT, YC)

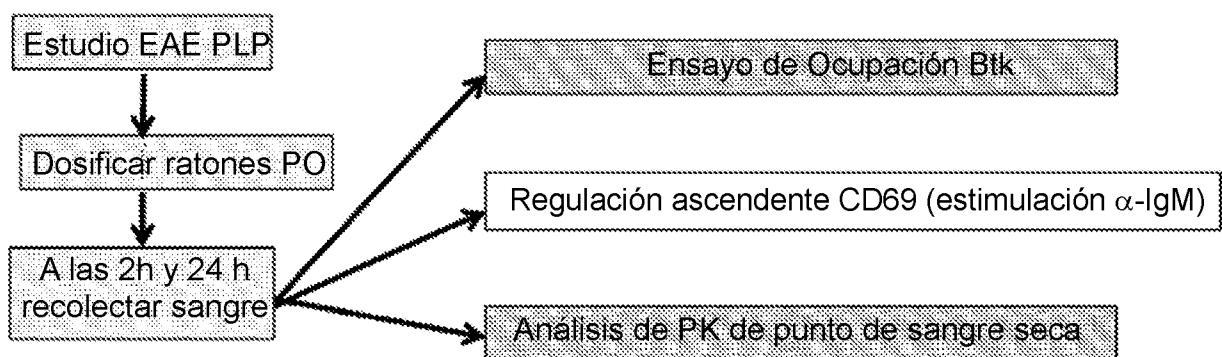


FIGURA 17 (a)

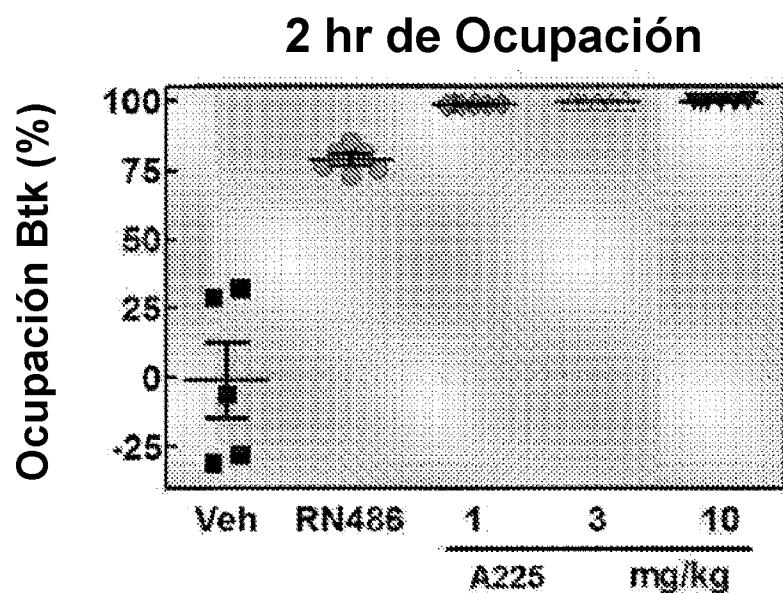


FIGURA 17 (b)

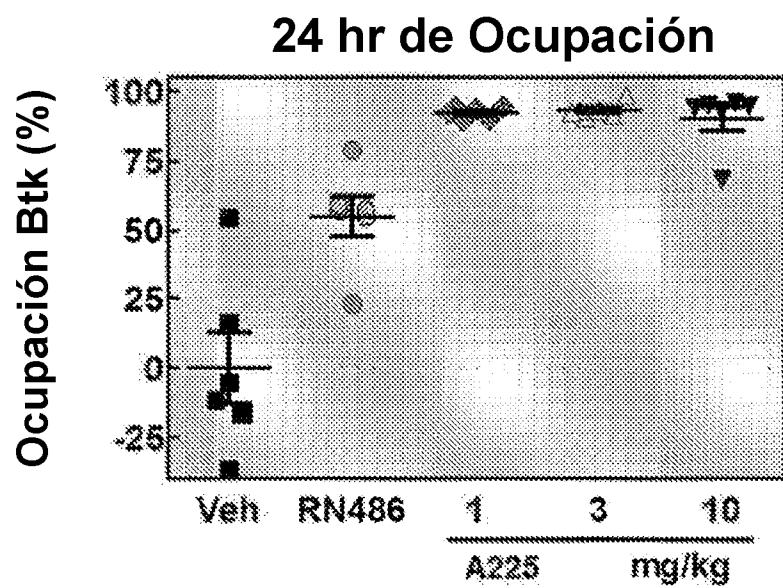


FIGURA 18 (a)

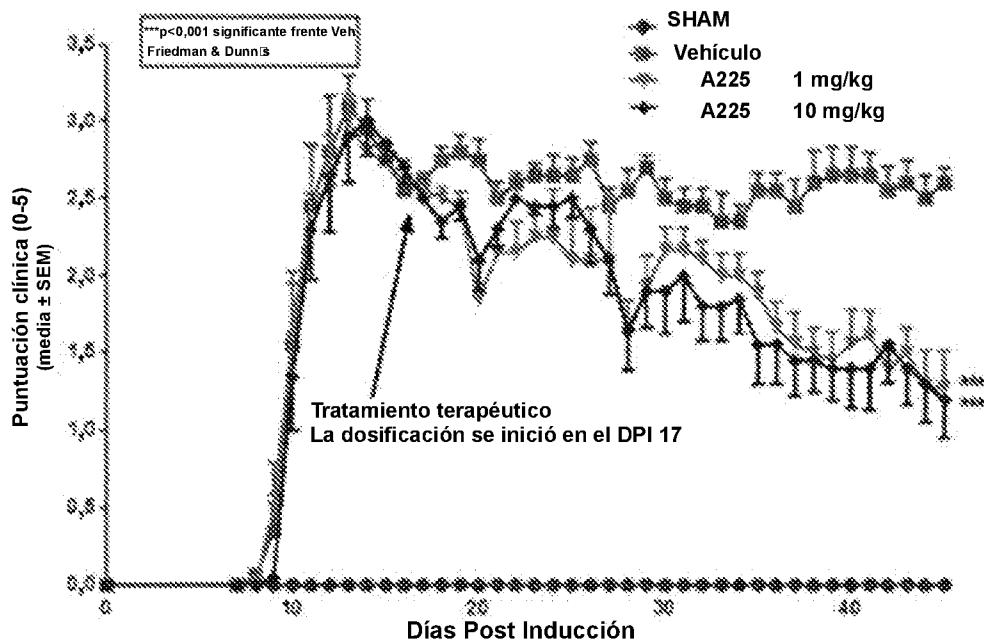


FIGURA 18 (b)

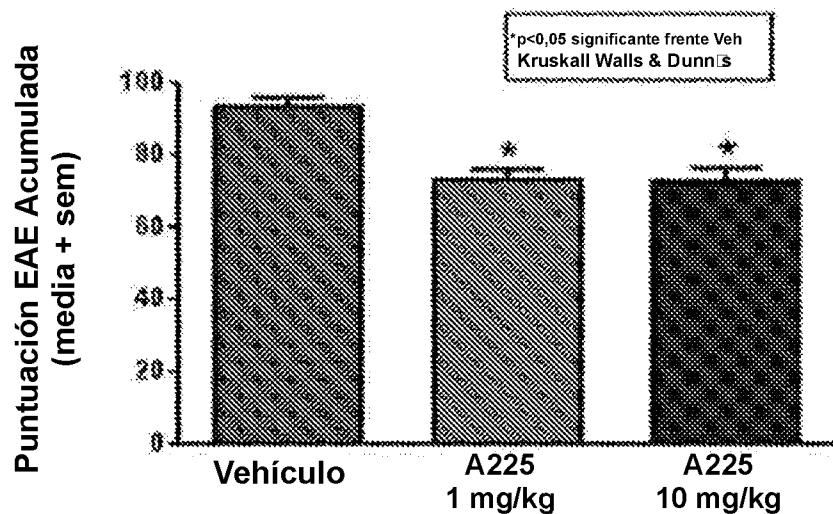
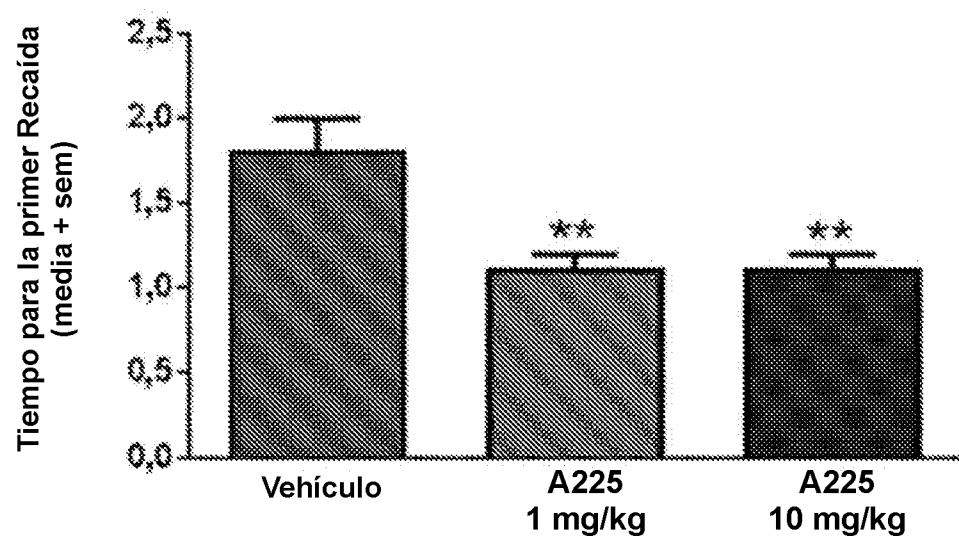


FIGURA 19 (a)**FIGURA 19 (c)**

	1 ^a RECAIDA (%)	2 ^a RECAIDA (%)
Vehículo	100	70
(A225)	100	10
1 mg/kg		
(A225)	80	10
10 mg/kg		

FIGURA 20 (a)

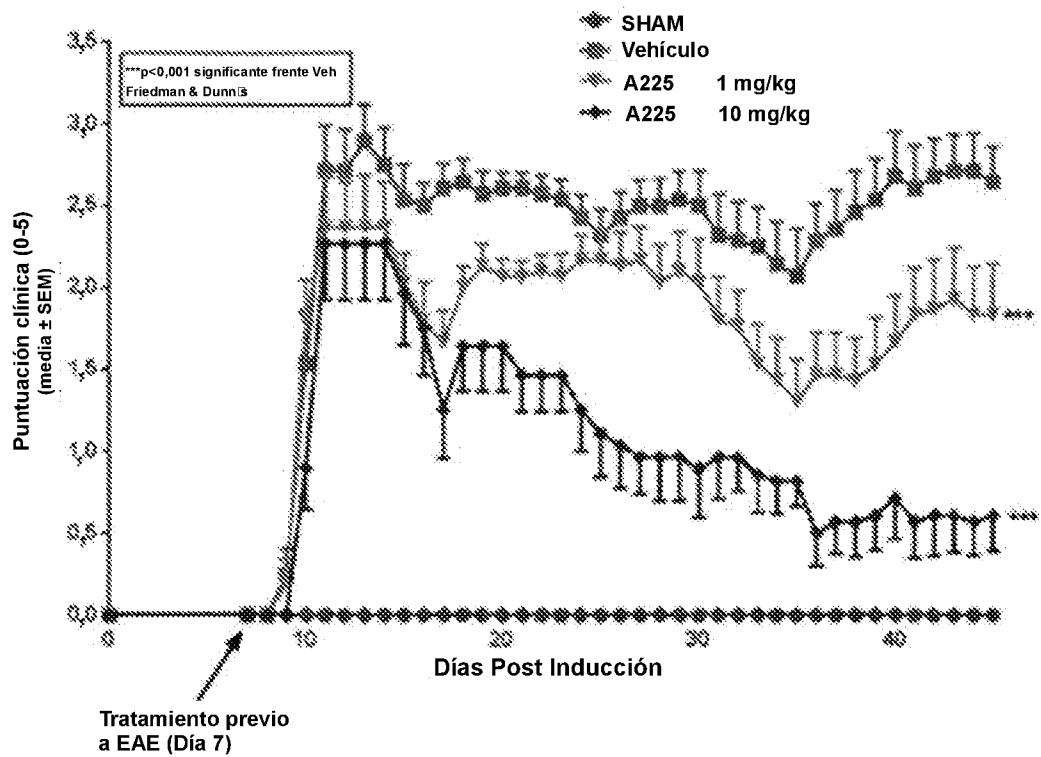


FIGURA 20 (b)

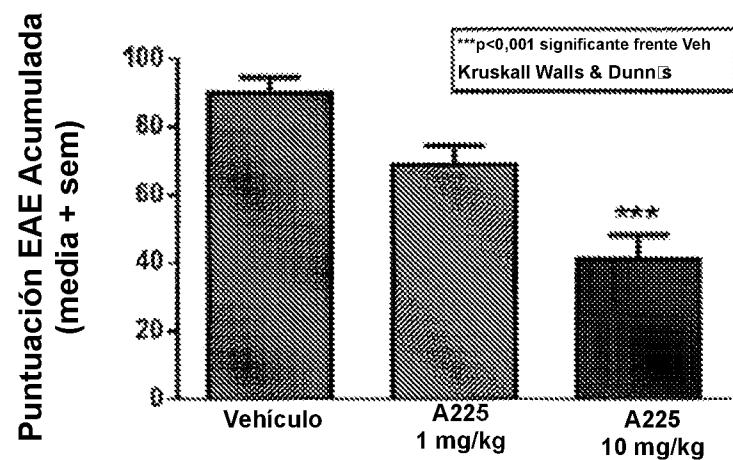


FIGURA 21 (a)

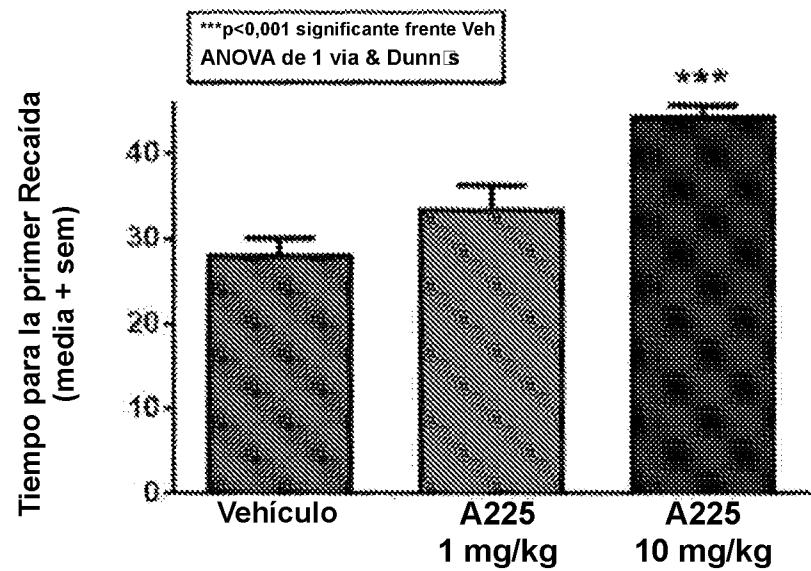


FIGURA 21 (b)

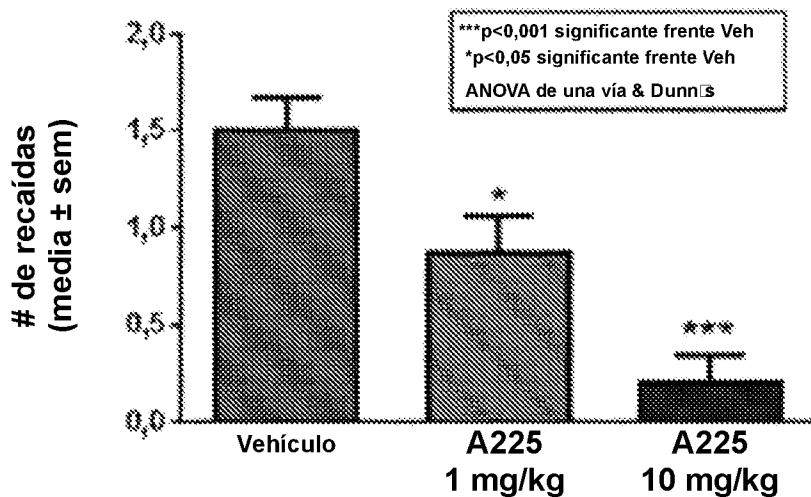


FIGURA 21 (c)

	1 ^a RECAIDA (%)	2 ^a RECAIDA (%)
Vehículo	100	43
(A225) 1 mg/kg	67	20
(A225) 10 mg/kg	13	7