

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 457 754**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/4745 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 221/00 (2006.01)

C07D 209/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.06.2005 E 05769563 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2014 EP 1765819**

54 Título: **Azaindoles útiles como inhibidores de las proteínas quinasas**

30 Prioridad:

30.06.2004 US 584383 P

01.07.2004 US 584721 P

04.04.2005 US 98751

04.04.2005 WO PCT/US2005/011358

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

29.04.2014

73 Titular/es:

VERTEX PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)

50 Northern Avenue

Boston, MA 02210, US

72 Inventor/es:

PIERARD, FRANÇOISE;

JIMENEZ, JUAN-MIGUEL;

KENGTEL, RONALD;

BRENCHLEY, GUY;

MORTIMORE, MICHAEL y

MAZZEI, FRANCESCA

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 457 754 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

Azaindoles útiles como inhibidores de las proteínas quinasas

5 **Campo técnico de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos útiles como inhibidores de las proteínas quinasas. La invención también proporciona composiciones farmacéuticamente aceptables que comprenden los compuestos de la invención y a procedimientos de usar las composiciones en el tratamiento de varios trastornos. La invención también proporciona procedimientos para preparar los compuestos de la invención.

Antecedentes de la invención

La búsqueda de nuevos agentes terapéuticos ha ayudado considerablemente en los últimos años mediante una mejor comprensión de la estructura de las enzimas y otras biomoléculas asociadas con enfermedades. Una clase importante de enzimas que han sido objeto de un extenso estudio es la de las proteína quinasas.

Las proteínas quinasas constituyen una gran familia de enzimas estructuralmente relacionadas que son responsables del control de una amplia variedad de procesos de transducción de señal dentro de la célula. (Véase, Hardie, G. y Hanks, S. *The Protein Kinase Facts Book*, I and II. Academic Press, San Diego, CA: 1995). Se piensa que las proteína quinasas han evolucionado desde un gen ancestral común debido a la conservación de su estructura y función catalítica. Casi todas las quinasas contienen un dominio catalítico conservado de 250-300 aminoácidos. Las quinasas se pueden clasificar en familias por los sustratos que fosforilan (p. ej., proteína tirosina, proteína serina/treonina, lípidos etc.). Se han identificado motivos de las secuencias que generalmente corresponden a cada una de estas familias quinasas (véase, p. ej., Hanks, S.K., Hunter, T., *FASEB J.* 1995, 9, 576 - 596; Knighton et al., *Science* 1991, 253, 407 - 414; Hiles et al., *Cell* 1992, 70, 419 - 429; Kunz et al., *Cell* 1993, 73, 585 - 596; Garcia-Bustos et al., *EMBO J.* 1994, 13, 2352 - 2361).

En general, las proteínas quinasas participan en la señalización intracelular efectuando una transferencia de fosforilo desde un nucleósido trifosfato a un aceptor de proteínas que está implicado en una vía de señalización. Estos acontecimientos de fosforilación actúan como interruptores moleculares de encendido/apagado que pueden modular o regular la función biológica de la proteína diana. Estos acontecimientos de fosforilación se desencadenan, en última instancia, en respuesta a varios estímulos tanto extracelulares como de otro tipo. Ejemplos de estos estímulos incluyen diversas señales de tensión ambiental y química (p. ej., tensión oxidativa, shock térmico, radiación ultravioleta, endotoxina bacteriana y H₂O₂), citocinas (p. ej., la interleucina 1 (IL-1) y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α)) y factores de crecimiento (p. ej., factor estimulante de las colonias de granulocitos macrófagos (GM-CSF) y el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)). Un estímulo extracelular puede afectar a una o más respuestas celulares relacionadas con e crecimiento, migración y diferenciación celular, secreción de hormonas, activación de factores de transcripción, contracción muscular, metabolismo de la glucosa, control de la síntesis de proteínas y regulación del ciclo celular.

Muchas enfermedades se asocian con respuestas celulares anormales desencadenadas por los acontecimientos mediados por las proteína quinasas, como se ha descrito anteriormente. Estas enfermedades incluyen, entre otras, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias y asma, enfermedad de Alzheimer y enfermedades relacionadas con hormonas. De acuerdo con esto, se han realizado considerables esfuerzos en la química médica para identificar los inhibidores de proteínas quinasas que son eficaces como agentes terapéuticos.

La familia Tec de tirosina quinasas no receptoras desempeña un papel central en la señalización a través de receptores de antígenos, tales como receptores TCR, BCR y Fc ϵ (revisado en Miller A, et al. *Current Opinion in Immunology* 14;331 - 340 (2002)). La familia Tec de quinasas es esencial para la activación de los linfocitos T. Tres miembros de la familia Tec, Itk, Rlk y Tec, se activan cadena abajo de la unión del receptor antigénico en los linfocitos T y transmiten señales a los efectores corriente abajo, incluyendo PLC- γ . La delección de Itk en ratones tiene como resultado una reducción de la proliferación inducida por TCR receptores de los linfocitos T y la secreción de las citocinas IL-2, IL-4, IL-5, IL-10 e IFN- γ (Schaeffer et al, *Science* 284; 638 - 641 (1999)), Fowell et al, *Immunity* 11;399 - 409 (1999), Schaeffer et al *Nature Immunology* 2,12; 1183 - 1188 (2001)). Los síntomas inmunológicos del asma alérgico están atenuados en los ratones Itk $^{-/-}$. La inflamación pulmonar, la infiltración de eosinófilos y la producción de moco se reduce espectacularmente en ratones Itk $^{-/-}$ en respuesta a la exposición al alérgeno OVA (Mueller et al, *Journal of Immunology* 170: 5056 - 5063 (2003)). También se ha implicado a Itk en la dermatitis atópica. Se ha notificado que este gen se expresa más en los linfocitos T de sangre periférica de pacientes con dermatitis atópica moderada y/o grave que en los controles o pacientes con dermatitis atópica (Matsumoto et al, *International archives of Allergy and Immunology* 129; 327 - 340 (2002)).

Los esplenocitos de ratones TRlk $^{-/-}$ secretan la mitad de la IL-2 producida por los animales silvestres en respuesta a la unión a TCR (Schaeffer et al, *Science* 284; 638 - 641 (1999)), mientras que la delección combinada de Itk and Rlk

en ratones Rlk conduce a una profunda inhibición de las respuestas inducidas por TCR, incluyendo la proliferación y producción de las citocinas IL-2, IL-4, IL-5 e IFN- γ (Schaeffer et al Nature Immunology 2,12; 1183 - 1188 (2001)), Schaeffer et al, Science 284; 638 - 641 (1999)). La señalización intracelular tras la unión a TCR se efectúa en linfocitos T deficientes en Itk/Rlk; la producción de inositol trifosfato, la movilización del calcio, la activación de la MAP quinasa y la activación de los factores de transcripción NFAT y AP-1 todos ellos se reducen (Schaeffer et al, Science 284; 638 - 641 (1999), Schaeffer et al Nature Immunology 2,12; 1183 - 1188 (2001)).

La familia Tec de quinasas también es esencial para el desarrollo y activación de los linfocitos B. Los pacientes con mutaciones en Btk tienen un profundo bloqueo del desarrollo de los linfocitos B, lo que tiene como resultado una ausencia casi completa de los linfocitos B y las células plasmáticas, niveles intensamente reducidos de Ig y una profunda inhibición de la respuesta humoral a antígenos de memoria (revisado en Vihinen et al Frontiers in Bioscience 5:d917 - 928). Los ratones deficientes en Btk también tienen un número reducido de linfocitos B periféricos y niveles considerablemente disminuidos de IgM e IgG3. La delección de Btk en ratones tiene un efecto profundo sobre la proliferación de linfocitos B inducida por anti-IgM e inhibe las respuestas inmunitarias a los antígenos de tipo II independientes del timo (Ellmeier et al, J Exp Med 192:1611 - 1623 (2000)).

Las quinasas Tec también desempeñan un papel en la activación de mastocitos a través del receptor de IgE de alta afinidad (Fc ϵ RI). Itk y Btk se expresan en mastocitos y se activan mediante reticulación de Fc ϵ RI (Kawakami et al, Journal of Immunology; 3556 - 3562 (1995)). Mastocitos murinos deficientes en Btk tienen una desgranulación reducida y una producción disminuida de las citocinas proinflamatorias tras la reticulación de Fc ϵ RI (Kawakami et al. Journal of leukocyte biology 65:286 - 290). La deficiencia en Btk también tiene como resultado una disminución de las funciones efectoras de los macrófagos (Mukhopadhyay et al, Journal of Immunology; 168, 2914 - 2921 (2002))

Las quinasas Janus (JAK) son una familia de tirosinas quinasas que consisten en JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. Las JAK desempeñan un papel crítico en la señalización de las citocinas. Los sustratos corriente debajo de la familia JAK de quinasas incluyen el transductor de señal y el activador de la transcripción de proteínas (STAT), la señalización de JAK/STAT se ha implicado en la mediación de muchas respuestas inmunitarias anormales tales como alergias, asma, enfermedades autoinmunitarias tales como rechazo a transplantes, artritis reumatoide, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple, así como en neoplasias sólidas y hematológicas, tales como leucemias y linfomas. La intervención farmacéutica en la vía de JAK/STAT se ha revisado [Frank Mol. Med. 5, 432 - 456 (1999) & Seidel, et al, Oncogene 19, 2645 - 2656 (2000)].

JAK1, JAK2 y TYK2 se expresan de forma ubicua, mientras que JAK3 se expresa predominantemente en células hematopoyéticas. La JAK3 se une exclusivamente a la cadena gamma (γ_c) del receptor común de las citocinas y es activado por IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15. De hecho, se ha demostrado que la proliferación y supervivencia de los mastocitos murinos inducidos por IL-4 and IL-9 depende de la señalización JAK3- y γ_c - [Suzuki et al, Blood 96. 2172 - 2180 (2000)].

La reticulación de los receptores E de inmunoglobulinas (Ig) de alta afinidad de los mastocitos sensibilizados conduce a una liberación e mediadores proinflamatorios, incluyendo una serie de citocinas vasoactivas que tiene como resultado reacciones de hipersensibilidad alérgicas agudas o inmediatas (de tipo 1) [Gordon et al, Nature 346, 274 - 276 (1990) & Galli, N. Engl. J. Med., 328, 257 - 265 (1993)]. Se ha establecido un papel crucial para JAK3 en las respuestas de los mastocitos mediadas por el receptor de IgE *in vitro* e *in vivo* [Malaviya, et al, Biochem. Biophys. Res. Commun. 257, 807 - 813 (1999)]. Además, también se ha notificado la prevención de las reacciones de hipersensibilidad de tipo 1, incluyendo anafilaxia, mediadas por la activación de los mastocitos a través de la inhibición de JAK2 [Malaviya et al, J. Biol. Chem. 274.27028 - 27038 (1999)]. Dirigir inhibidores de JAK3 a los mastocitos moduló la desgranulación de los mastocitos *in vitro* y previno las reacciones anafilácticas mediadas por antígeno/receptor de IgE *in vivo*.

En un estudio reciente se describió el éxito de apuntar a la JAK3 para la supresión inmunitaria y la aceptación del aloinjerto. En el estudio se demostró una supervivencia dependiente de la dosis de un aloinjerto de corazón de búfalo en receptores Wistar Furth tras la administración de inhibidores de JAK3, lo que indica la posibilidad de regular respuestas inmunitarias indeseadas en la enfermedad del injerto contra el huésped [Kirken, Transpl. Proc. 33, 3268 - 3270 (2001)].

La fosforilación de STAT mediada por la IL-4 se ha implicado como mecanismo participante en los estadios tempranos y tardíos de la artritis reumatoide (AR). La regulación por aumento de las citocinas proinflamatorias en el sinovio y el líquido sinovial de AR es una característica de la enfermedad. Se ha demostrado que la activación mediada por IL-4 de la vía de IL-4/STAT está mediada por las Janus quinasas (JAK 1 y 3) y que las JAK quinasas asociadas con IL-4 se expresan en el sinovio de la AR [Muller-Ladner, et al, J. Immunol. 164, 3894 - 3901 (2000)].

La esclerosis lateral amiotrófica familiar (ELAF) es un trastorno degenerativo mortal que afecta a aproximadamente el 10 % de los pacientes de ELA. Las tasas de supervivencia de ratones con ELAF se aumentaron tras el tratamiento con un inhibidor específico de la JAK3. Esto sugirió que la JAK3 desempeña un papel en la ELAF [Trieu, et al, Biochem. Biophys. Res. Commun. 267, 22 - 25 (2000)].

Las proteínas transductoras de señal y activador de la transcripción (STAT) están activadas por, entre otras, las quinasas de la familia JAK. Los resultados de un estudio reciente sugirieron la posibilidad de intervenir en la vía de señalización de JAK/STAT dirigiendo a las quinasas de la familia JAK inhibidores específicos para el tratamiento de la leucemia [Sudbeck, et al, Clin. Cancer Res. 5, 1569 - 1582 (1999)]. Se demostró que los compuestos específicos de JAK3 inhiben el crecimiento clonogénico de las líneas celulares que expresan JAK-3 DAUDI, RAMOS, LC1;19, NALM-6, MOLT-3 y HL-60.

En modelos animales, las proteínas de fusión TEL/JAK2 han inducido trastornos mieloproliferativos y, en las líneas de células hematopoyéticas, la introducción de TEL/JAK2 tuvo como resultado la activación de STAT1, STAT3, STAT5 y el crecimiento independiente de citocinas [Schwaller, et al, EMBO J. 17, 5321 - 5333 (1998)].

La inhibición de JAK 3 and TYK 2 anulan la fosforilación de tirosina de STAT3 e inhibió el crecimiento celular de micosis fungoide, una forma de linfoma de linfocitos T cutáneo. Estos resultados implicaban a la familia de las quinasas JAK en la vía JAK/STAT activada de forma constitutiva que está presente en la micosis fungoides [Nielsen, et al, Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 94, 6764 - 6769

(1997)]. De un modo similar se demostró que STAT3, STAT5, JAK1 y JAK2 estaban activadas de forma constitutiva en el linfoma de linfocitos T de ratón caracterizado inicialmente por sobreexpresión de LCK, de modo que también se implica que la vía JAK/STAT en el crecimiento celular anormal [Yu, et al, J. Immunol. 159, 5206 - 5210 (1997)]. Además, la activación de STAT3 mediada por IL-6 se bloqueó mediante un inhibidor de JAK, lo que conduce a la sensibilización de las células de mieloma a la apoptosis [Catlett- Falcone, et al, Immunity 10,105 - 115 (1999)].

El documento WO 2004/016609 describe pirrolipiridinas sustituidas que se considera que tienen una actividad como inhibidores de Itk y, de este modo, son útiles como productos farmacéuticos, en particular para el tratamiento de la rinitis alérgica y del asma. El documento WO 00/43393 A1 describe compuestos que inhibirán las enzimas tirosina quinasas, que se consideran útiles en el tratamiento de las enfermedades dependientes de tirosina quinasa, tales como angiogénesis, cáncer, aterosclerosis y retinopatía diabética.

De acuerdo con esto, existe una gran necesidad de desarrollar compuestos útiles como inhibidores de las proteínas quinasas. En particular, sería deseable desarrollar compuestos que son útiles como inhibidores de la familia Tec (p. ej., Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/RIk) y las proteínas quinasas de la familia JAK, en particular dados los tratamientos inadecuados actualmente disponibles para la mayoría de los trastornos implicados en su activación.

Sumario de la invención

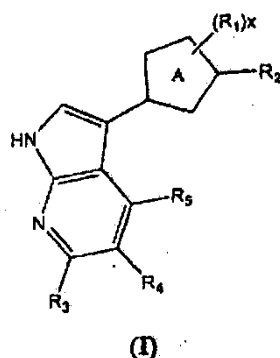
Se ha descubierto ahora que los compuestos de la presente invención, y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son eficaces como inhibidores de las proteínas quinasas. En determinadas realizaciones, estos compuestos son eficaces como inhibidores de las proteínas quinasas de la familia Tec (p. ej., Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/RI) y/o de las JAK quinasas. Estos compuestos tienen la fórmula general I como se define en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Estos compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos son útiles para tratar o prevenir diversas enfermedades, trastornos o afecciones, incluyendo, entre otras, enfermedades autoinmunitarias, inflamatorias, proliferativas o hiperproliferativas o una enfermedad mediada por el sistema inmunológico. Las composiciones también son útiles en procedimientos para prevenir la agregación de plaquetas inducida por la trombina. Los compuestos proporcionados por la presente invención también son útiles para el estudio de las quinasas en fenómenos biológicos y patológicos; el estudio de las vías de transducción de la señal intracelular mediada por dichas quinasas y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de quinasas.

Descripción detallada de la invención

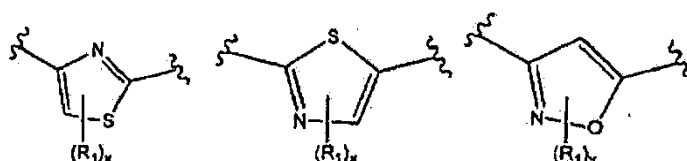
1. Descripción general de los compuestos de la invención:

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I:



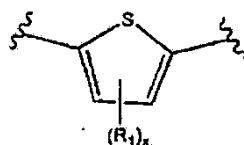
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que:

5 El anillo A es un anillo de cinco miembros opcionalmente sustituido seleccionado de:



o

10



x es 0, 1, o 2;

15 cada aparición de R^1 es halógeno, CN, NO_2 o U_mR ;
 R^2 se selecciona de forma independiente de T_nR' ;
 R^3 es de forma independiente halógeno -CN, NO_2 o V_pR' ;
 R^4 es V_pR' , en la que p es 0 y R' es un anillo monocíclico completamente insaturado de seis miembros con 0 - 1
 20 átomos de nitrógeno;
 R^5 es de forma independiente halógeno -CN, NO_2 o V_pR' ;
 cada aparición de T, U o V es, de forma independiente, una cadena de alquilideno C_{1-6} , en la que la cadena de
 alquilideno C_{1-6} está opcionalmente sustituida con un grupo alifático C_{1-6} u -OH, y hasta dos unidades de metileno
 de la cadena de alquilideno C_{1-6} están opcionalmente e independientemente sustituidos por -NR-, -S-, -O-, -CS-, -
 25 CO_2 -, -OCO-, -CO-, -COCO-, -CONR-, -NRCO-, -NR CO_2 -, - SO_2NR -, -NR SO_2 -, -CONRNR-, -NRCONR-, -
 OCONR-, -NRNR-, NR SO_2NR -, -SO-, o - SO_2 -;
 m, n y p son cada uno de forma independiente 0 o 1;
 cada aparición de R es de forma independiente hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con
 un grupo alifático C_{1-6} ; y cada aparición de R es, de forma independiente, hidrógeno, un grupo alifático C_{1-6} , un
 30 anillo monocíclico de 3-8 miembros, saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado que tiene de 0 - 3
 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un sistema de anillo
 bicíclico de 8-12 miembros, saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado que tiene de 0 - 5
 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, oxígeno o azufre, en el que el anillo
 monocíclico de 3-8 miembros y el anillo bicíclico de 8-12 miembros están opcionalmente sustituidos con
 35 halógeno, -O(alifático C_{1-6}) o C(O)NH $_2$;

En otra realización, los compuestos de la presente invención no incluyen los compuestos enumerados en la reivindicación 9 en las páginas 152-166 del documento W02004/078756 A2, que se incorpora en el presente documento por referencia.

40 2. Compuestos y Definiciones:

Los compuestos de la presente invención incluyen los descritos generalmente anteriormente y se ilustran además mediante las clases, subclases y especies divulgadas en el presente documento. Como se usa en el presente documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que indique lo contrario. Para los fines de la presente
 45 invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS,

Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Además, los principios generales de química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5ª Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, la totalidad de cuyos contenidos se incorporan en la presente memoria por referencia.

5 Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes, tal como se ha ilustrado en general anteriormente, o como se pone de ejemplo mediante clases, subclases y especies concretas de la invención. Se apreciará que la expresión "opcionalmente sustituido" se usa de forma intercambiable con la frase "sustituido o no sustituido." En general, el término "sustituido", precedido o no por el término "opcionalmente", hace referencia a la sustitución de radicales de hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible de l grupo y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes prevista por la presente invención son, preferentemente, aquellas que tienen como resultado la formación de compuestos estables o químicamente viables. El término "estable", como se usa en el presente documento, hace referencia a los compuestos que no se alteran sustancialmente cuando están sometidos a condiciones que permitan su producción, detección y, preferentemente, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los fines divulgados en el presente documento. En algunas realizaciones, un compuesto estable o compuesto químicamente viable es uno que no se altera sustancialmente cuando se conserva a una temperatura de 40 °C o menor, en ausencia de humedad o de otras condiciones químicamente reactivas, durante al menos una semana.

25 Como se describe en el presente documento, un número especificado de átomos incluye cualquier número entero en el mismo. Por ejemplo, un grupo que tiene de 1-4 átomos podría tener 1, 2, 3 o 4 átomos.

El término "alifático" o "grupo alifático", como se usa en el presente documento, significa una cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, cadena de hidrocarburo sustituida o insustituida que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación o un hidrocarburo monocíclico o hidrocarburo bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (también denominado en el presente documento "carbociclo" "cicloalifático" o "cicloalquilo" que tiene un único punto de unión al resto de la molécula. A menos que se especifique lo contrario, los grupos alifáticos contienen 1-20 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-10 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-8 átomos de carbono alifáticos. En otras realizaciones más, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos. En algunas realizaciones, "cicloalifático" (o "carbociclo" o "cicloalquilo") hace referencia a un hidrocarburo C₃-C₈ monocíclico o hidrocarburo C₈-C₁₂ bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación pero que no es aromático, que tiene un único punto de unión al resto de la molécula, en la que cualquier anillo individual en dicho sistema de anillo bicíclico tiene 3-7 miembros. Grupos alifáticos adecuados incluyen, entre otros, grupos alquilo, alqueno, alquino lineales o ramificados, sustituidos o insustituidos, e híbridos de los mismos tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alqueno.

45 El término "heteroalifático", como se usa en el presente documento, significa grupos alifáticos en los que uno o dos átomos de carbono están sustituidos de forma independiente de uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio. Grupos heteroalifáticos pueden ser grupos sustituidos o no sustituidos, ramificados o no ramificados, cíclicos o acíclicos, e incluyen "heterociclo", "heterociclilo", "heterocicloalifático" o "heterocíclico".

50 El término "heterociclo", "heterociclilo", "heterocicloalifático" o "heterocíclico", como se usa en el presente documento, significa sistemas de anillo no aromático, monocíclico, bicíclico o tricíclico en los que uno o más miembros del anillo son un heteroátomo seleccionado de forma independiente. En algunas realizaciones, el grupo heterociclo, "heterociclilo", "heterocicloalifático" o "heterocíclico" tiene de tres a catorce miembros de anillo en los que uno o más miembros de anillo es un heteroátomos seleccionado de forma independiente de oxígeno, azufre, nitrógeno o fósforo, y cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros de anillo. Heterociclos adecuados incluyen, entre otros, 3 - 1H-benzimidazol-2-ona, 3-(1-alquil)-benzimidazol-2-ona, 2-tetrahidrofuranilo, 3-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidrotiofenilo, 3-tetrahidrotiofenilo, 2-morfolino, 3-morfolino, 4-morfolino, 2-tiomorfolino, 3-tiomorfolino, 4-tiomorfolino, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-tetrahidropiperazinilo, 2-tetrahidropiperazinilo, 3-tetrahidropiperazinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 1-pirazolinilo, 3-pirazolinilo, 4-pirazolinilo, 5-pirazolinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 2-tiazolidinilo, 3-tiazolidinilo, 4-tiazolidinilo, 1-imidazolidinilo, 2-imidazolidinilo, 4-imidazolidinilo, 5-imidazolidinilo, indolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, benzotiolano, benzoditiano y 1,3-dihidro-imidazol-2-ona.

65 El término "heteroátomo" significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (incluyendo cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR⁺ (como en pirrolidinilo N-sustituido)).

El término "insaturado", como se usa en el presente documento, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación.

5 El término "alcoxi," o "tioalquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, unido a la cadena de carbono principal a través de un átomo de oxígeno ("alcoxi") o azufre ("tioalquilo").

10 Los términos "haloalquilo", "haloalqueno" y "haloalcoxi" significa alquilo, alqueno o alcoxi, según sea el caso, sustituidos con uno o más átomos de halógeno. El término "halógeno" significa F, Cl, Br o I.

15 El término "arilo" usado solo o como parte de un resto más grande como en "aralquilo", "aralcoxi" o "ariloxialquilo" hace referencia a sistemas de anillo monocíclico, bicíclico y tricíclico que tienen un total de cinco a catorce miembros de anillo, en el que al menos un anillo en el sistema es aromático y en el que cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros de anillo. El término "arilo" se puede usar de forma intercambiable con el término "anillo arilo".

20 El término "heteroarilo" usado solo o como parte de un resto más grande como en "heteroaralquilo", "heteroarilalcoxi" hace referencia a sistemas de anillo monocíclico, bicíclico y tricíclico que tienen un total de cinco a catorce miembros de anillo, en el que al menos un anillo en el sistema es aromático, al menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos y en el que cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros de anillo. El término "heteroarilo" se puede usar de forma intercambiable con el término "anillo heteroarilo" o el término "heteroaromático". Anillos heteroarilo adecuados incluyen, entre otros, 2-furanilo, 3-furanilo, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, benzimidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, N-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, piridazinilo (p. ej., 3-piridazinilo), 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, tetrazolilo (p. ej., 5-tetrazolilo), triazolilo (p. ej., 2-triazolilo y 5-triazolilo), 2-tienilo, 3-tienilo, benzofurilo, benzotiofenilo, indolilo (p. ej., 2-indolilo), pirazolilo (p. ej., 2-pirazolilo), isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, purinilo, pirazinilo, 1,3,5-triazinilo, quinolinilo (p. ej., 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo) e isoquinolinilo (p. ej., 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo o 4-isoquinolinilo).

30 Un grupo arilo (incluyendo aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo y similares) o heteroarilo (incluyendo heteroaralquilo y heteroarilalcoxi y similares) puede contener uno o más sustituyentes. Sustituyentes adecuados en el átomo de carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo se seleccionan de halógeno, -R^o; -OR^o; -SR^o; 1,2-metilendioxi; 1,2-etilendioxi; fenilo (Ph) opcionalmente sustituido con R^o; =O(Ph) opcionalmente sustituido con R^o; -(CH₂)₁₋₂(Ph), opcionalmente sustituido con R^o; -CH=CH(Ph), opcionalmente sustituido con R^o; -NO₂; -CN; -N(R^o)₂; -NR^oC(O)R^o; -NR^oC(S)R^o; -NR^oC(O)N(R^o)₂; -NR^oC(S)N(R^o)₂; -NR^oCO₂R^o; -NR^oNR^oC(O)R^o; -NR^oNR^oC(O)N(R^o)₂; -NR^oNR^oCO₂R^o; -C(O)C(O)R^o; -C(O)CH₂C(O)R^o; -CO₂R^o; -C(O)R^o; -C(S)R^o; -C(O)N(R^o)₂; -C(S)N(R^o)₂; -OC(O)N(R^o)₂; -OC(O)R^o; -C(O)N(OR^o)R^o; -C(NOR^o)R^o; -S(O)₂R^o; -S(O)₃R^o; -SO₂N(R^o)₂; -S(O)R^o; -NR^oSO₂N(R^o)₂; -NR^oSO₂R^o; -N(OR^o)R^o; -C(=NH)-N(R^o)₂; o -(CH₂)₀₋₂NHC(O)R^o en el que cada aparición independiente de R^o se selecciona de hidrógeno, un grupo C₁₋₆ alifático, un anillo heterocíclico o heteroarilo de 5-6 miembros insustituido, fenilo, -O(Ph), o -CH₂(Ph), o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de R^o, en el mismo sustituyente o en sustituyentes diferentes, junto con el o los átomos a los que cada grupo R^o está unido, forman un anillo heterocíclico, arilo o heteroarilo de 5 - 8 miembros o un anillo cicloalquilo de 3-8 miembros que tiene 0 - 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Sustituyentes opcionales en el grupo alifático de R^o se seleccionan de NH₂, NH(alifático C₁₋₄), N(alifático C₁₋₄)₂, halógeno, alifático C₁₋₄, OH, O(alifático C₁₋₄), NO₂, CN, CO₂H, CO₂(alifático C₁₋₄), O(haloalifático C₁₋₄), o haloalifático C₁₋₄, en los que cada uno de los grupos alifáticos C₁₋₄ anteriores de R^o no está sustituido.

50 Un grupo alifático o heteroalifático o un anillo heterocíclico no aromático puede contener uno o más sustituyentes. Sustituyentes adecuados sobre el carbono saturado de un grupo alifático o heteroalifático, o de un anillo heterocíclico no aromático, se seleccionan de los enumerados anteriormente para el carbono no saturado de un grupo arilo o heteroarilo y, adicionalmente, incluyen los siguientes: =O, =S, =NNHR^{*}, =NN(R^{*})₂, =NNHC(O)R^{*}, =NNHCO₂(alquilo), =NNHSO₂(alquilo), o =NR^{*}, en los que cada R^{*} se selecciona de forma independiente de hidrógeno o un alifático C₁₋₆ sustituido opcionalmente. Sustituyentes opcionales en el grupo alifático de R^{*} se seleccionan de NH₂, NH(alifático C₁₋₄), N(alifático C₁₋₄)₂, halógeno, alifático C₁₋₄, OH, O(alifático C₁₋₄), NO₂, CN, CO₂H, CO₂(alifático C₁₋₄), O(haloalifático C₁₋₄), o halo(alifático C₁₋₄), en los que cada uno de los grupos alifáticos C₁₋₄ anteriores de R^{*} no está sustituido.

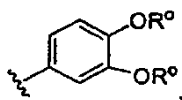
60 Sustituyentes opcionales en el nitrógeno de un anillo heterocíclico no aromático se seleccionan de -R⁺, -N(R⁺)₂, -C(O)R⁺, -CO₂R⁺, -C(O)C(O)R⁺, -C(O)CH₂C(O)R⁺, -SO₂R⁺, -SO₂N(R⁺)₂, -C(=S)N(R⁺)₂, -C(=NH)-N(R⁺)₂, o -NR⁺SO₂R⁺; en los que R⁺ es hidrógeno, un alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, -O(Ph) opcionalmente sustituido, -CH₂(Ph) opcionalmente sustituido, -(CH₂)₁₋₂(Ph) opcionalmente sustituido; -CH=CH(Ph) opcionalmente sustituido; o un anillo heteroarilo o heterocíclico de 5-6 miembros no sustituido que tiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de forma independiente de oxígeno, nitrógeno o azufre o, a pesar de la definición anterior, dos apariciones independientes de R⁺, en el mismo sustituyente o en sustituyentes diferentes, junto con el o los átomos a los que cada grupo R⁺ está unido, forman un anillo heterocíclico, arilo o heteroarilo de 5-8

miembros o un anillo cicloalquilo de 3-8 miembros que tiene 0 - 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Sustituyentes opcionales en el grupo alifático o el anillo fenilo de R⁺ se seleccionan de NH₂, NH(alifático C₁₋₄), N(alifático C₁₋₄)₂, halógeno, alifático C₁₋₄, OH, O(alifático C₁₋₄), NO₂, CN, CO₂H, CO₂(alifático C₁₋₄), O(haloalifático C₁₋₄), o halo(alifático C₁₋₄), en los que cada uno de los grupos alifáticos C₁₋₄ anteriores de R⁺ no está sustituido.

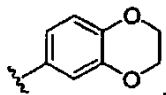
La expresión "cadena de alquilideno" hace referencia a una cadena de carbono lineal o ramificada que puede estar completamente saturada o tiene una o más unidades de insaturación y tiene dos puntos de unión al resto de la molécula, en la que una o más unidades de metileno pueden sustituirse, opcional o independientemente, con un grupo, incluyendo, entre otros, CO, CO₂, COCO, CONR, OCONR, NRNR, NRNRCO, NRCO, NRCO₂, NRCONR, SO, SO₂, NRSO₂, SO₂NR, NRSO₂NR, O, S; o NR.

La expresión "grupo protector", como se usa en el presente documento, hace referencia a un agente usado para bloquear de forma temporal uno o más sitios reactivos deseados en un compuesto multifuncional. En determinadas realizaciones, un grupo protector tiene una o más, preferentemente todas, las características siguientes: a) reacciona de forma selectiva con un buen rendimiento para dar un sustrato protegido que sea estable a las reacciones que se producen en uno o más de los otros sitios reactivos; y b) se puede eliminar de forma selectiva con un buen rendimiento mediante reactivos que no ataquen al grupo funcional regenerado. Ejemplos de grupos protectores se detallan en Greene, T.W., Wuts, P. G in "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, John Wiley & Sons, New York: 1999, la totalidad de cuyos contenidos se incorporan en la presente memoria por referencia. La expresión "grupo protector de nitrógeno", como se usa en el presente documento, hace referencia a un agente usado para bloquear de forma temporal uno o más sitios reactivos de nitrógeno deseados en un compuesto multifuncional. Grupos protectores de nitrógeno preferidos también poseen las características de ejemplo anteriores y determinados grupos protectores de nitrógeno de ejemplo también se detallan en el Capítulo 7 en Greene, T.W., Wuts, P. G in "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, John Wiley & Sons, New York: 1999, la totalidad de cuyos contenidos se incorporan en la presente memoria por referencia.

Como se ha detallado anteriormente, en algunas realizaciones se toman dos apariciones independientes de R^o (o R⁺, o cualquier otra variable definida de forma similar en el presente documento) junto con el o los átomos a los que cada variable está unido para formar un anillo heterociclilo, arilo o heteroarilo de 5-8 miembros o un anillo cicloalquilo de 3-8 miembros que tienen 0-3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Ejemplos de anillos que se forman cuando dos apariciones independientes de R^o (o R⁺, o cualquier otra variable definida de forma similar en el presente documento) se toman junto con el o los átomos a los que cada variable está unido incluyen, entre otros, los siguientes: a) dos apariciones independientes de R^o (o R⁺, o cualquier otra variable definida de forma similar en el presente documento) que están unidas al mismo átomo y se toman junto con dicho átomo para formar un anillo, por ejemplo N(R^o)₂, cuando ambas apariciones de R^o se toman junto con el átomo de nitrógeno para formar un grupo piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo o morflin-4-ilo; y b) dos apariciones independientes de R^o (o R⁺, o cualquier otra variable definida de forma similar en el presente documento) que están unidas a diferentes átomos y se toman junto con dichos átomos para formar un anillo, por ejemplo en el que un grupo fenilo está sustituido con dos apariciones de OR^o



estas dos apariciones de R^o se toman junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos para formar un anillo que contiene oxígeno de 6 miembros fusionado.



Se apreciará que se pueden formar diversos otros anillos cuando dos apariciones independientes de R^o (o R⁺, o cualquier otra variable definida de forma similar en el presente documento) se toman junto con el o los átomos a los que cada variable está unida y que los ejemplos detallados anteriormente no se pretende que sean limitantes.

A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también se pretende incluir todas las formas isoméricas (p. ej., formas enantioméricas, diaestereoméricas y geométricas (o conformacionales) de la estructura, por ejemplo las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, los isómeros (Z) y (E) de doble enlace y los isómeros conformacionales (Z) y (E). Por tanto, los isómeros estereoquímicos únicos, así como las mezclas enantioméricas, diaestereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se indique lo contrario, todas estas formas tautoméricas de los compuestos de la invención entran dentro del alcance de la invención. Adicionalmente, a menos que se indique lo contrario, con las estructuras representadas en el presente documento también se pretende incluir compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por

ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras, a excepción de la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono o por carbono ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de la presente invención. Dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos.

5

3. Descripción de compuestos de ejemplo

Todas las descripciones de realizaciones en el presente documento pueden aplicarse a compuestos de fórmula I, II, III, IV, V, y VI.

10

En ciertas realizaciones de la presente invención, R^5 es de forma independiente $\text{V}_p\text{-R}'$.

En otras realizaciones, uno de R^3 y R^5 es $\text{V}_p\text{-R}'$, en el que R' es un anillo monocíclico completamente insaturado (es decir, aromático) de 5 o 6 miembros que tiene 0 - 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un sistema de anillo bicíclico completamente insaturado de 9 o 10 miembros que tiene 0 - 5 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

15

En otras realizaciones, uno de R^3 y R^5 es $\text{V}_p\text{-R}'$, en el que R' es, de forma independiente, un grupo alifático C_{1-6} , un anillo monocíclico de 3-6 miembros, saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado seleccionado de forma independiente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un sistema de anillo bicíclico saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado de 8 o 12 miembros que tiene 0 - 5 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

20

En otras realizaciones, R^4 es $\text{V}_p\text{R}'$, y R' es un anillo monocíclico completamente insaturado de seis miembros con 0 - 1 heteroátomos de nitrógeno;

25

En otras realizaciones, p es 0.

En otras realizaciones más, p es 1.

30

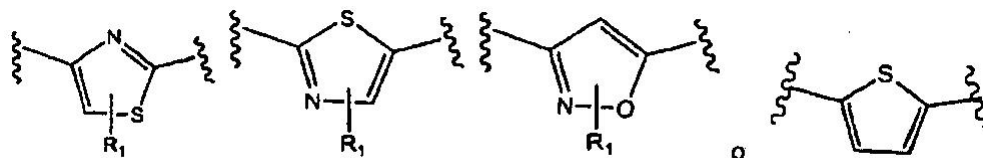
En otras realizaciones, V es $-\text{NR}-$, $-\text{S}-$, o $-\text{O}-$.

En otras realizaciones, R^3 es $\text{V}_p\text{-R}'$, en la que p es 0 y R' es hidrógeno.

En otras realizaciones, R^5 es halógeno o $\text{V}_p\text{-R}'$, en la que p es 0 y R' es hidrógeno o alifático C_{1-6} . En otras realizaciones más, este alifático C_{1-6} es alquilo C_{1-3} .

35

El anillo A es:



40

En determinadas realizaciones, R^1 es U_mR . En otras realizaciones, R^1 es U_mR , en la que m es 0 y R es H o CH_3 .

En determinadas realizaciones, R^2 es $\text{T}_n\text{R}'$, en la que n es 1.1.

45

En otras realizaciones, R^2 es $\text{T}_n\text{R}'$, en la que n es 0.

En determinadas realizaciones, T es $-\text{NR}-$, $-\text{O}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{CONR}-$, o $-\text{NRCO}-$.

En determinadas realizaciones, T es $-\text{NR}-$. En determinadas realizaciones, T es $-\text{O}-$. En determinadas de estas realizaciones, R' es alifático C_{1-6} . En otras de estas realizaciones, tanto R como R' son H .

50

En determinadas realizaciones, $\text{NR}-$ y R' es alifático C_{1-6} . En determinadas de estas realizaciones, R es alifático C_{1-6} . En algunas realizaciones, tanto R como R' son alquilo C_{1-6} .

55

En determinadas realizaciones, T es una cadena de alquilideno C_{1-6} en la que la cadena alquilideno está unida al Anillo A a través de una unidad de metileno. En algunas de estas realizaciones, T es $-(\text{alquilo } \text{C}_{1-5})\text{NR}-$. En algunas realizaciones, T es $-\text{CH}_2\text{NR}-$. En algunas de estas realizaciones, R' es alifático C_{1-6} .

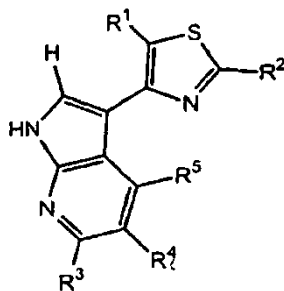
En otras realizaciones, T es una cadena de alquilideno C_{1-6} en la que 0 unidades de metileno están sustituidas con

60

los grupos divulgados en el presente documento.

5 En otras realizaciones más, R^2 es un heterociclilo unido a N de 5-7 miembros opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, dichos heterociclilos unidos a N se seleccionan de morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, y piperazinilo. En determinadas realizaciones, dichos heterociclilos unidos a N están sustituidos de forma opcional e independiente con 0-4 apariciones de amino, alquilamino, dialquilamino o alquilo C_{1-6} .

Como se ha descrito generalmente en lo que antecede, otro compuesto de la presente invención tiene la fórmula II:



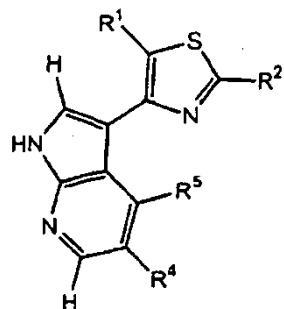
10

II

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En otras realizaciones, un compuesto de la presente invención tiene la fórmula III:

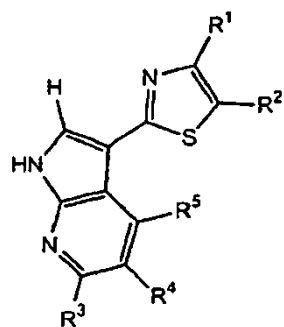
15



III

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En otras realizaciones más, un compuesto tiene la fórmula IV:

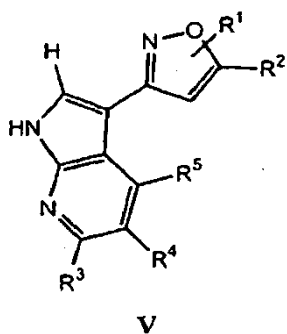


IV

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

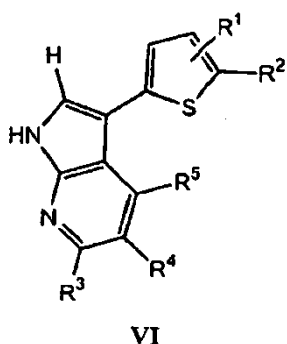
25

En otras realizaciones más, un compuesto tiene la fórmula V:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En otras realizaciones más, un compuesto tiene la fórmula VI:



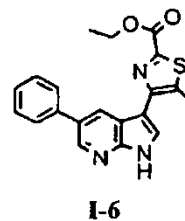
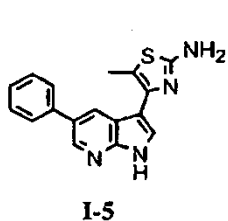
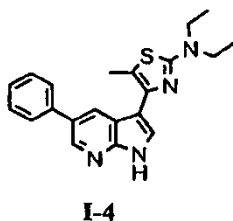
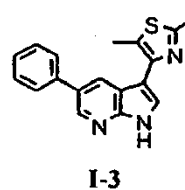
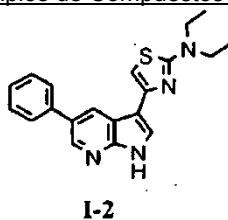
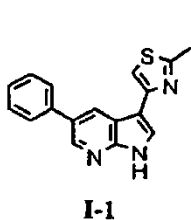
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

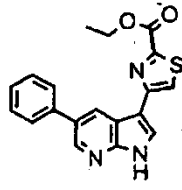
10 Se apreciará que para los compuestos de las fórmulas II-VI, las variables en los compuestos de fórmulas II-VI son como se define en cualquiera de las realizaciones del presente documento.

15 Como se describe generalmente en lo que antecede, sustituyentes y variables preferidos (p. ej., grupos R') son como se ilustra en los compuestos representados en la Tabla 1.

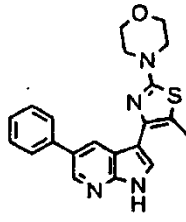
De acuerdo con esto, ejemplos representativos de los compuestos de fórmula I se representan a continuación en las Tablas 1 y 2.

20 Tabla 1. Ejemplos de Compuestos de Fórmula I:

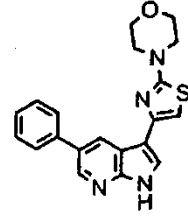




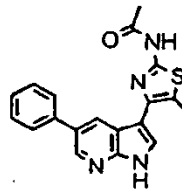
I-7



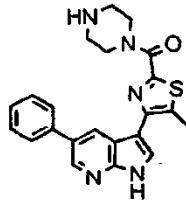
I-8



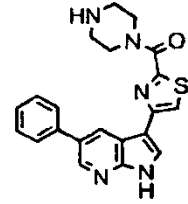
I-9



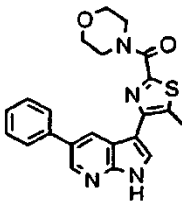
I-10



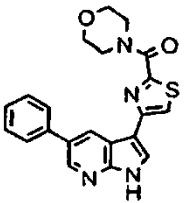
I-11



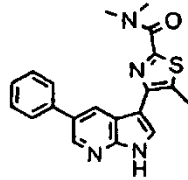
I-12



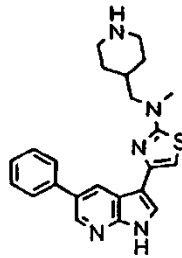
I-13



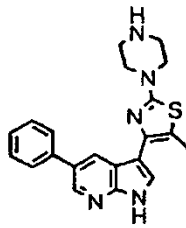
I-14



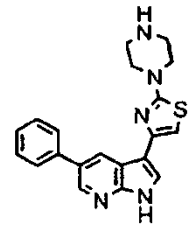
I-15



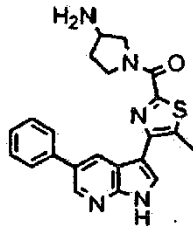
I-16



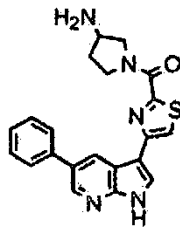
I-17



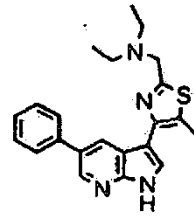
I-18



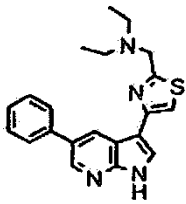
I-19



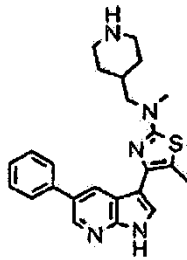
I-20



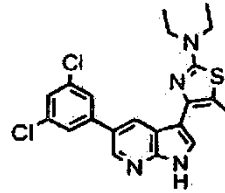
I-21



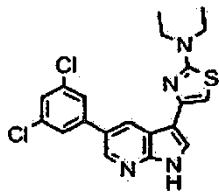
I-22



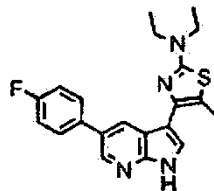
I-23



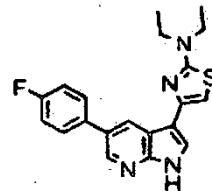
I-24



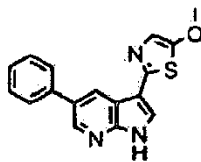
I-25



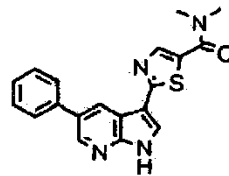
I-29



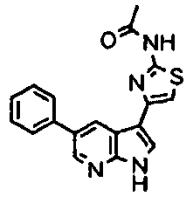
I-30



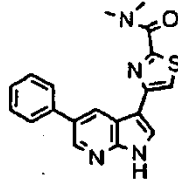
I-41



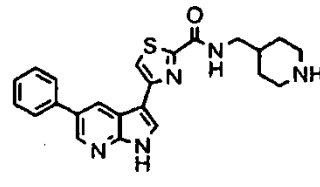
I-42



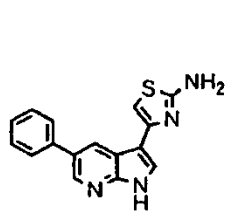
I-46



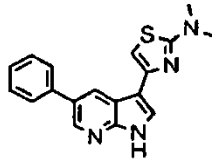
I-47



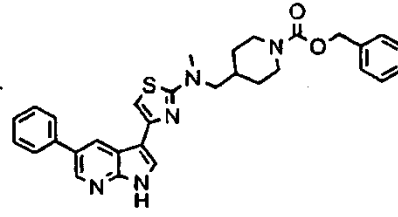
I-48



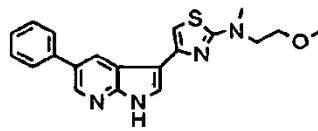
I-49



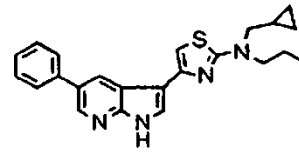
I-50



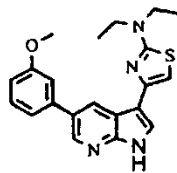
I-51



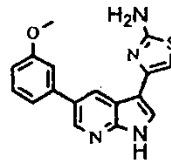
I-52



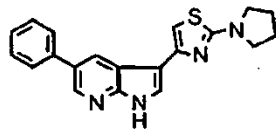
I-53



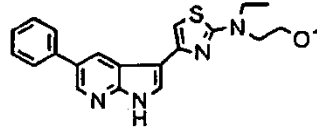
I-54



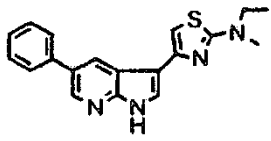
I-55



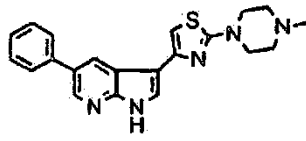
I-56



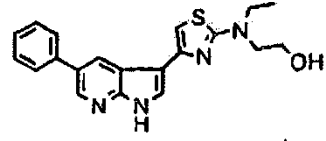
I-57



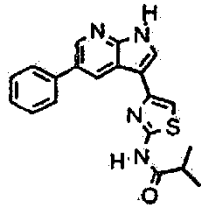
I-58



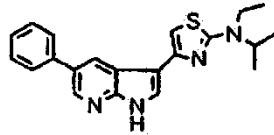
I-59



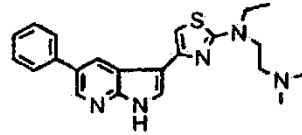
I-60



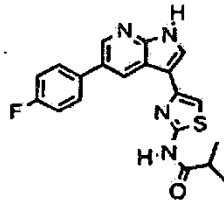
I-61



I-62

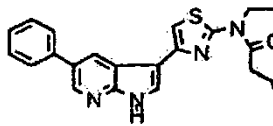


I-63

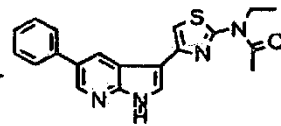


I-64

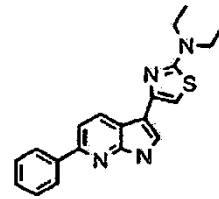
I-65



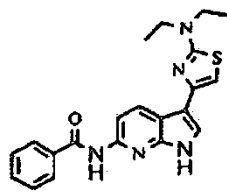
I-67



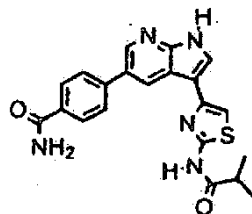
I-68



I-69

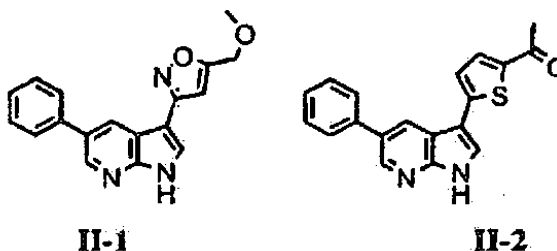


I-70



I-73

Tabla 2. Ejemplos de Compuestos de Fórmula I:

5 **4. Metodología de síntesis general:**

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar, en general, mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica para compuestos análogos, como se ilustra en el esquema general siguiente y los ejemplos preparativos siguientes.

10

Se usan las abreviaturas siguientes:

EtOH es etanol

TA es temperatura ambiente

15

Ts es Tosilo

Ph es fenilo

DME es dimetiléter

Bu es butilo

EDC es 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida

20

DMF es dimetilformamida

D/N es durante la noche

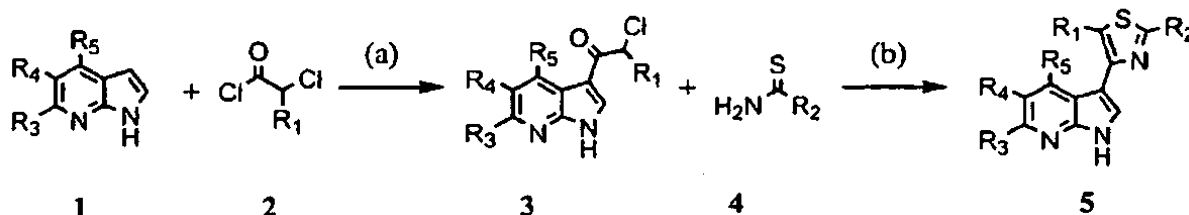
Et₂O es éter

CDI es N,N'-Carbonildiimidazol

25

CLEM es cromatografía de líquidos con espectroscopia de masas

P es un grupo protector adecuado

Esquema I

30

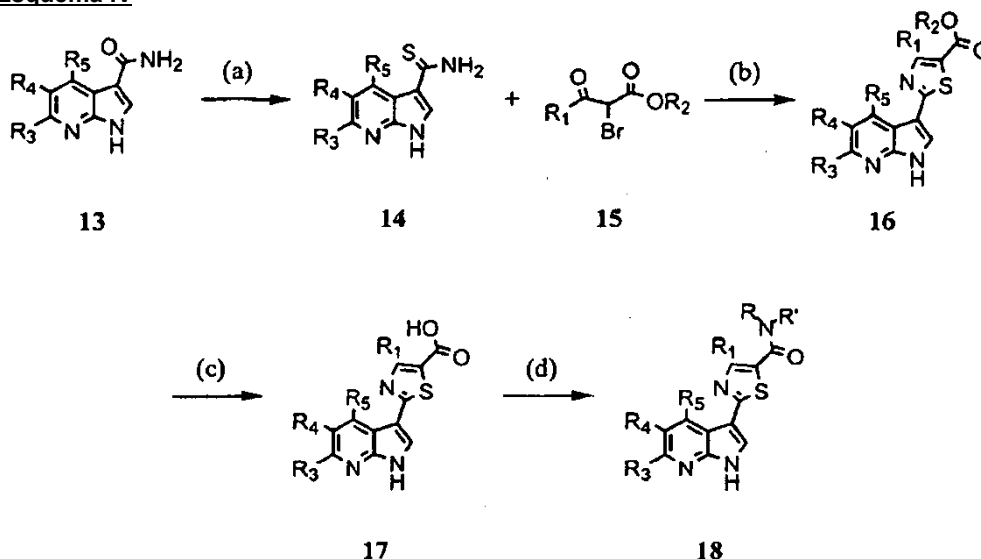
Reactivos y condiciones: (a) AlCl₃, CH₂Cl₂, TA, 16 horas; (b) EtOH, irradiaciones de microondas, 120 °C, 10 min.

El Esquema I anterior muestra una vía sintética general que se usa para preparar los compuestos 5 de la presente invención cuando de R₁ a R₅ son como se ha descrito en el presente documento. Los intermedios 3 se preparan usando los métodos de acilación de Friedel-Craft que son bien conocidos en la técnica. Esta reacción se puede tratar con diversos cloruros de cloroacetilo sustituidos para formar compuestos de fórmula 3. Por último, el compuesto de fórmula 5 se obtiene mediante ciclación del intermedio 3 de acuerdo con la etapa (b). La reacción se puede tratar con diversas de las tioamidas sustituidas de fórmula 4.

40

El Esquema III anterior muestra otra vía sintética general que se ha usado para preparar los compuestos 11 de la presente invención cuando A, de R₁ a R₅ y x son como se ha descrito en el presente documento. El intermedio 7 se prepara como anteriormente de acuerdo con el Esquema II. En este caso, la formación de los derivados de enlace biarilo 10 se consigue tratando los bromuros 7 con un derivado de ácido borónico 12 en presencia de paladio como catalizador usando los métodos de acoplamiento de Suzuki que son bien conocidos en la técnica. La reacción se puede tratar con diversos bromuros de heteroarilo o arilo de ácidos borónicos 12. De nuevo, el grupo protector de tosilo se elimina en condiciones básicas de acuerdo con el Esquema III, etapa (d), dando los compuestos d estructura 11.

10

Esquema IV

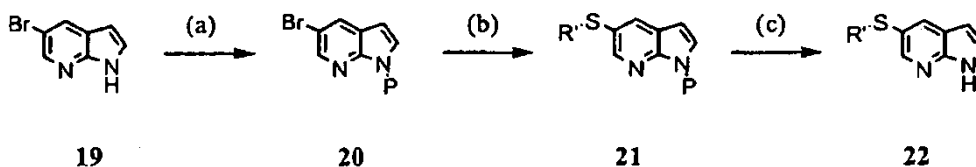
Reactivos y condiciones: (a) Reactivo de Lawesson, Tolueno, 110 °C, D/N; (b) EtOH, reflujo, D/N; (c) EtOH, 1N NaOH, 12 horas; (d) EDC, HOBT, DMF, NHR'R, TA, D/N.

15

El Esquema IV anterior muestra una vía sintética general que se ha usado para preparar los compuestos 18 de la presente invención cuando R, R' y de R₁ a R₅ son como se ha descrito en el presente documento. Los materiales de partida 13 se pueden preparar mediante procedimientos sustancialmente similares a los descritos en la literatura por Schneller and Luo J. Org. Chem. 1980, 45, 4045. Los derivados 14 se forman mediante la reacción de los compuestos 13 con reactivo de Lawesson. La ciclación de los compuestos 14 en presencia de β-cetoésteres 15 dan intermedios 16. La reacción se puede tratar con varios β-cetoésteres 15. Después de la desprotección de los ésteres 16 en condiciones básicas se forman derivados 18 mediante una etapa de reacción de acoplamiento bien conocida para un experto en la técnica.

20

25

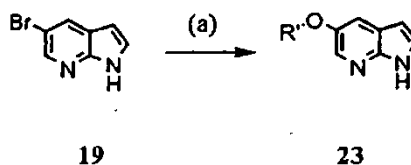
Esquema V

Reactivos y condiciones: (a) ^tBuLi, THF, PCI; (b) i) ^tBuLi, Et₂O, -78 °C, 1h, ii) R'SSR'; (c) Condiciones de desprotección.

30

El Esquema V anterior muestra una vía sintética general que se ha usado para preparar los compuestos 18 de la presente invención cuando R' es como se ha descrito en el presente documento. El material de partida 19 se puede preparar mediante procedimientos descritos por Mazeas, et al, Heterocycles 1999, 50, 1065. El intermedio 20, obtenido mediante la protección de 19 con un grupo protector adecuado (P), se trata con el disulfuro R'SSR' de acuerdo con el Esquema V, etapa (b). Después de la desprotección del indazol 21, se forman los compuestos de fórmula 22.

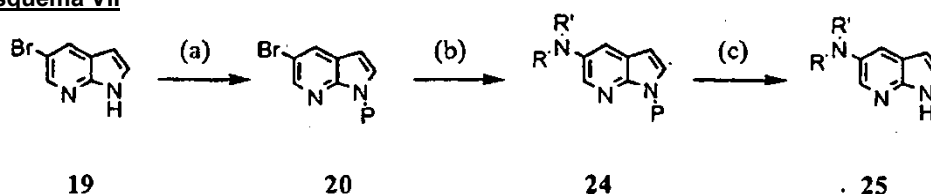
35

Esquema VI

5 **Reactivos y condiciones:** (a) R'OH, NaOMe, CuBr, DMF, Calentamiento, 2,5 horas.

El Esquema VI anterior muestra una vía sintética general que se ha usado para preparar los compuestos 23 de la presente invención cuando R' es como se ha descrito en el presente documento. El material de partida 19 se trata con el alcohol adecuado R'OH de acuerdo con el Esquema VI, etapa (a).

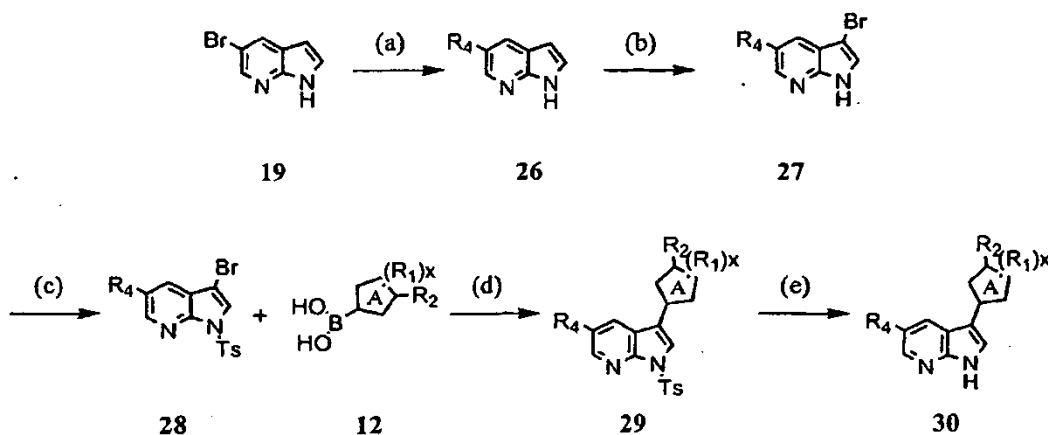
10

Esquema VII

15 **Reactivos y condiciones:** (a) ^tBuLi, THF, PCl; (b) NHR'R, PdCl₂(dppf), NaO'Bu, THF, calentamiento; o HNR'R, Cu, K₂CO₃, nitrobeneno, calentamiento; (c) Condiciones de desprotección.

El Esquema VII anterior muestra una vía sintética general que se ha usado para preparar los compuestos 25 de la presente invención cuando R y R' es como se ha descrito en el presente documento. El intermedio 20, obtenido mediante protección de 19 con un grupo protector (P) adecuado se trata con una amina RR'NH en presencia de paladio como catalizador usando la reacción de acoplamiento cruzado de Buchwald-Hartwig bien conocida en la técnica. Esta reacción de acoplamiento cruzado se podría conseguir tratando el intermedio 20 con una amina RR'NH en presencia de cobre como catalizador usando la reacción de Ullman bien conocida en la técnica. Ambas reacciones se pueden tratar con diversas aminas sustituidas. Después de la desprotección del indazol 24, se forman los compuestos de fórmula 25.

25

Esquema VIII

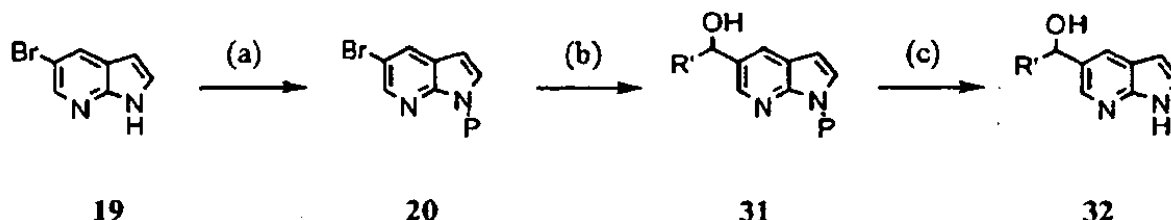
30 **Reactivos y condiciones:** (a) R₄B(OH)₂, Pd(PPh₃)₄, EtOH, H₂O, DME, 100 °C, D/N; (b) Br₂, CHCl₃, 0 °C a TA; (c) ^tBuLi, THF, TsCl; (d) Pd(PPh₃)₄, Na₂CO₃, DME, EtOH/H₂O, irradiación con microondas, 120 °C, 2 horas; (e) 3N NaOH, MeOH.

35 El Esquema VIII anterior muestra una vía sintética general que se ha usado para preparar los compuestos 30 de la presente invención cuando A, de R₁ a R₄ y x son como se ha descrito en el presente documento. El compuesto de la estructura 19 se trata con un derivado de ácido borónico R₄B(OH)₂ en presencia de paladio como catalizador usando el método de acoplamiento de Suzuki, que es bien conocido en la técnica. La reacción se puede tratar con varios ácidos borónicos de arilo o heteroarilo sustituido. El intermedio 27 se prepara mediante bromación de los compuestos de estructura 26 seguido de la posterior protección del intermedio 27 con un grupo tosilo. Otra reacción

de acoplamiento cruzado de Suzuki se consigue de acuerdo con el Esquema VIII, etapa (d). Por último, el grupo protector de tosilo se elimina en condiciones básicas de acuerdo con la etapa (e) del Esquema VIII, dando los compuestos de la estructura 30.

Esquema IX

5



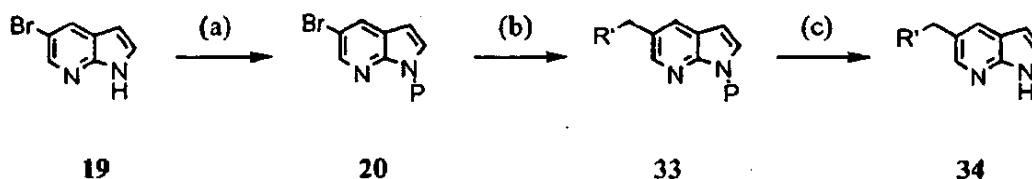
Reactivos y condiciones: (a) $^t\text{BuLi}$, THF, PCl_5 ; (b) i) $^t\text{BuLi}$, Et_2O , -78°C , 1h, ii) $\text{R}'\text{CHO}$; (c) Condiciones de desprotección.

10

El Esquema IX anterior muestra una vía sintética general que se ha usado para preparar los compuestos 32 de la presente invención cuando R' es como se ha descrito en el presente documento. El intermedio 20, obtenido mediante la protección de 19 con un grupo protector (P) adecuado, se trata con la aldehído adecuado $\text{R}'\text{CHO}$ conforme a la etapa (b) del Esquema IX. Después de la desprotección del indazol 31, se forman los compuestos de fórmula 32.

15

Esquema X



20

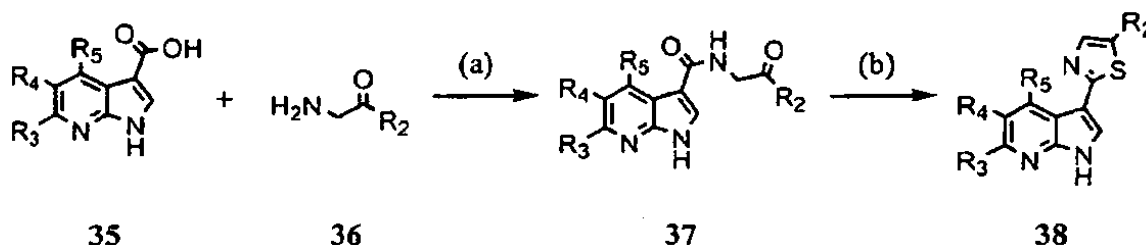
Reactivos y condiciones: (a) $^t\text{BuLi}$, THF, PCl_5 ; (b) i) $^t\text{BuLi}$, Et_2O , -78°C , 1h, ii) $\text{R}'\text{CH}_2\text{Br}$; (c) Condiciones de desprotección.

25

El Esquema X anterior muestra una vía sintética general que se ha usado para preparar los compuestos 32 de la presente invención cuando R' es como se ha descrito en el presente documento. El intermedio 20, obtenido mediante la protección de 19 con un grupo protector (P) adecuado, se trata con la aldehído adecuado $\text{R}'\text{CH}_2\text{Br}$ conforme a la etapa (b) del Esquema X. Después de la desprotección del indazol 33, se forman los compuestos de fórmula 34.

30

Esquema XI

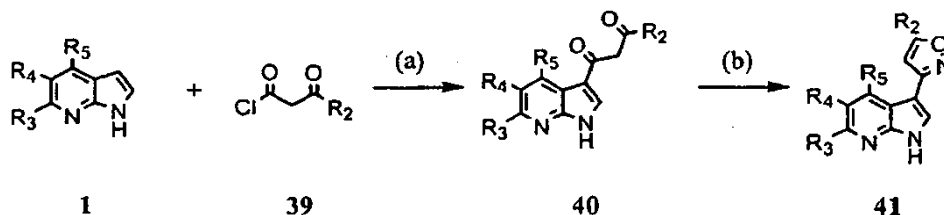


Reactivos y condiciones: (a) CDI, DMF; (b) P_2S_5 , piridina.

35

El Esquema XI anterior muestra una vía sintética general que se ha usado para preparar los compuestos 38 de la presente invención cuando R_2 A R_5 es como se ha descrito en el presente documento. Los materiales de partida 35 se pueden preparar mediante procedimientos sustancialmente similares a los descritos en la literatura por Allegreti et al, Org. Proc. Res. Dev. 2003, 7, 209. Los intermedios 35 reaccionan con las aminas 36 siguiendo la etapa (a) del Esquema XI. La reacción se puede tratar con diversas aminas 36. La ciclación de los compuestos 37 en presencia de P_2S_5 da los derivados 38 deseados.

40

Esquema XII

Reactivos y condiciones: (a) AlCl₃, CH₂Cl₂, TA, 16 horas; (b) NH₂OH.HCl, EtOH, calentamiento, 1 hora.

El Esquema XII anterior muestra una vía sintética general que se ha usado para preparar los compuestos 41 de la presente invención cuando R₂ A R₅ es como se ha descrito en el presente documento. Los intermedios 40 se preparan usando los métodos de acilación de Friedel-Craft que son bien conocidos en la técnica. Esta reacción se puede tratar con diversos derivados 39 sustituidos para formar compuestos de fórmula 40. Los compuestos de fórmula 41 se obtienen mediante ciclación del intermedio 40 de acuerdo con la etapa (b).

Aunque determinadas realizaciones de ejemplo se han representado y descrito anteriormente y en el presente documento, se apreciará que un compuesto de la invención se puede preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en general anteriormente usando materiales de partida adecuados mediante procedimientos generalmente disponibles para un experto en la técnica.

De acuerdo con lo anterior, en otra realización, la presente invención proporciona procedimientos para preparar un compuesto de la presente invención sustancialmente como se describe en el presente documento y, en particular, como se describe en los Esquemas y Ejemplos.

5. Usos, Formulación y Administración

Composiciones farmacéuticamente aceptables

Como se ha tratado anteriormente, la presente invención proporciona compuestos que son inhibidores de las proteínas quinasas y, por tanto, los presentes compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades, trastornos y afecciones, incluyendo, entre otras, enfermedades autoinmunitarias, inflamatorias, proliferativas o hiperproliferativas o una enfermedad mediada por el sistema inmunológico. De acuerdo con esto, en otro aspecto de la presente invención se proporcionan composiciones farmacéuticamente aceptables, en las que estas composiciones comprenden cualquiera de los compuestos como se describe en el presente documento y comprenden, opcionalmente, un vehículo, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, estas composiciones comprenden además opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales.

También se apreciará que algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre para el tratamiento o, cuando sea adecuado, como un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. De acuerdo con la presente invención, un derivado farmacéuticamente aceptable incluye, entre otros, sales, ésteres, sales de dichos ésteres farmacéuticamente aceptables o cualquier otro aducto o derivado que, tras la administración a un paciente que lo necesite, puede proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto como, por otro lado, se ha descrito en el presente documento, o un metabolito o residuo del mismo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" hace referencia a las sales que son, dentro del alcance del firme juicio médico, adecuadas para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y que son proporcionales a una razonable proporción de beneficios/riesgos. Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal no tóxica o sal de un éster de un compuesto de la presente invención que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de la presente invención o un metabolito activo inhibidor o residuo del mismo. Como se usa en el presente documento, la expresión "metabolito activo inhibidor o residuo del mismo" significa que un metabolito o residuo del mismo también es un inhibidor de las proteínas quinasas de la familia Tec (p. ej., Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rl).

En la técnica se conocen bien sales farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, M. Berge, et al. describen sales farmacéuticamente aceptables con detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1 – 19, incorporado en el presente documento por referencia. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen las derivadas de bases y ácidos orgánicos e inorgánicos adecuados. Ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico, o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico, o usando otros procedimientos usados en la técnica, tal como intercambio iónico. Otras sales

farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, Laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, sales de valerato y similares. Las sales derivadas de bases adecuadas incluyen sales de metales alcalinos, de metales alcalino-térreos, de amonio y sales de N^+ (alquilo C_{1-4}). La presente invención también prevé la cuaternización de cualquier grupo que contiene nitrógeno básico de los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva. Mediante dicha cuaternización se pueden obtener productos solubles en agua o aceite o dispersables. Sales de metales alcalinos o alcalino térreos representativas incluyen sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea adecuado, cationes de amonio, de amonio cuaternario y de amina no tóxicos formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

Como se ha descrito anteriormente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención comprenden adicionalmente un vehículo, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptables que, como se usa en el presente documento, incluye cualquiera y todos los disolventes, diluyentes u otros vehículos líquidos, dispersiones o suspensiones auxiliares, agentes de superficie activa, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, como es adecuado para la forma de dosificación concreta deseada. En Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) se divulgan varios vehículos usados en la formulación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas conocidas para la preparación de las mismas. Excepto en lo que respecta a cualquier medio vehículo convencional es incompatible con los compuestos de la invención, tal como produciendo cualquier efecto biológico indeseable o, de otro modo, interaccionando de un modo perjudicial con cualquier otro componente(s) de la composición farmacéuticamente aceptable, su uso se contempla dentro del alcance de la presente invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como seroalbúmina humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico o sorbato potásico, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, fosfato hidrógeno disódico, fosfato hidrógeno de potasio, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliácridatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxiopropileno, grasa de lana, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; goma de tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tampón tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua sin pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico y soluciones de tampón fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como Laurilsulfato sódico y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, también puede haber conservantes y antioxidantes en la composición, de acuerdo con el juicio del formulador.

Usos de compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables

En otro aspecto más, se proporciona un procedimiento para el tratamiento o reducción de la gravedad de una enfermedad mediada por la familia Tec (p. ej., Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk) que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto, o una composición farmacéuticamente aceptable, que comprenda un compuesto. En determinadas realizaciones de la presente invención, una "cantidad eficaz" del compuesto o una composición farmacéuticamente aceptable es la cantidad eficaz para una enfermedad mediada por la familia Tec (p. ej., Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/RI). Los compuestos y composiciones de acuerdo con el procedimiento de la presente invención se pueden administrar usando una cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad mediada por la familia Tec (p. ej., Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/RI). La cantidad exacta requerida variará de un sujeto a otro en función de la especie, la edad y el estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente concreto, su modo de administración y similares. Los compuestos de la invención se formulan, preferentemente, en forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de la dosificación. La expresión "forma de dosificación unitaria", como se usa en el presente documento, se refiere a una unidad físicamente pequeña del agente terapéutico adecuado para el paciente que se va a tratar. No obstante, se entenderá que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención será decidido por el médico responsable dentro del alcance de un juicio médico sólido. El nivel de dosis eficaz específico terapéuticamente eficaz para cualquier paciente u organismo dependerá de diversos factores, incluyendo el trastorno que se esté tratando y su gravedad, la actividad del compuesto específico usado, la composición específica usada; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del paciente o sujeto; la hora de administración, la vía de administración y la tasa de excreción del compuesto específico usado; la duración del tratamiento, los fármacos usados en combinación o coincidiendo con el compuesto específico usado y

factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. El término “paciente”, como se usa en el presente documento, significa un animal, preferentemente un mamífero, y, lo más preferentemente, un ser humano.

5 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden administrar a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como en polvos, pomadas o gotas), bucal, como un nebulizador nasal u oral, o similares, dependiendo de la localización y la gravedad de la infección a tratar. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral o parenteral a niveles de dosis de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg y, preferentemente, de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg del peso corporal del sujeto al día, una o más veces al día para obtener el efecto terapéutico deseado.

15 Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, entre otros, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyente inerte de uso habitual en la técnica, tal como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular aceites de algodón, aceite de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol., alcohol de tetrahidrofurilo, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, y mezclas de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

25 Se pueden formular preparaciones inyectables, por ejemplo suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles de acuerdo con la técnica conocida usando agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico según la U.S.P. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles en forma de un disolvente o un medio de suspensión. Para este fin se puede emplear cualquier aceite fijo suave incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de sustancias inyectables.

35 Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar mediante, por ejemplo, filtración a través de un filtro de retención de bacterias o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de usar.

40 Con el fin de prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, a menudo es deseable ralentizar la absorción del compuesto de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede conseguir mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con mala solubilidad en agua. Por tanto, la tasa de absorción del compuesto depende de su tasa de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de un compuesto administrado parenteralmente se consigue disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formas depot inyectables se fabrican formando matrices en microcapsulares del compuesto en polímeros biodegradables, tales como poliláctido-poliglicólido. Dependiendo de la proporción entre el compuesto el polímero, y la naturaleza del polímero concreto empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del compuesto. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones depot inyectables también se preparan atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con tejidos corporales.

50 Las composiciones para administración rectal o vaginal son, preferentemente, supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de la presente invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados, tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio, que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y, por tanto, se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

55 Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte farmacéuticamente aceptable tal como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o a) cargas o expansores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábica; c) humectantes, tales como glicerol; d) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato sódico; e) agentes retardantes de la disolución, tales como parafina; f) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes, tales como, por ejemplo alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes, tales como caolín y arcilla bentonita; e i) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico; y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación puede también comprender agentes tampón.

Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden usar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas duras y blandas, usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y coberturas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes, y también pueden ser de una composición tal que liberen el o los ingredientes activos únicamente o, preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de un modo retardado. Ejemplos de incluir composiciones que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden usar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas duras y blandas, usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se ha indicado anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y coberturas, tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos de control de la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En dichas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte, tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales aparte de los diluyentes inertes, por ejemplo lubricantes para formación de comprimidos y otros auxiliares para formación de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación pueden también comprender agentes tampón. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que liberen los principios activos solos o, preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente de un modo retardado. Ejemplos de incluir composiciones que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, nebulizadores, inhaladores o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y con cualquier conservante o tampón necesario, según se requiera. Las formulaciones oftálmicas, gotas óticas y gotas oculares también se contemplan dentro del alcance de la presente invención. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos que tienen la ventaja añadida de proporcionar liberación controlada de un compuesto en el cuerpo. Dichas formas de dosificación se pueden preparar disolviendo o dispersando el compuesto en el medio adecuado. Los potenciadores de la absorción también se pueden usar para incrementar el flujo del compuesto en la piel. La velocidad se puede controlar proporcionando una membrana de control de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz o gel polimérico.

Como se ha descrito en general anteriormente, los compuestos de la invención son útiles como inhibidores de las proteínas quinasas. En una realización, los compuestos y composiciones de la invención son inhibidores de una o más quinasas de la familia Tec (p. ej., Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk) y, por tanto, sin desear quedar ligado a teoría alguna, los compuestos y composiciones son particularmente útiles para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno en la que la activación de una o más de una quinasa de la familia Tec (p. ej., Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk) está implicada en la enfermedad, afección o trastorno. Cuando la activación de la familia Tec (p. ej., Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk) está implicada en una enfermedad, afección o trastorno concreto, la enfermedad, afección o trastorno también se puede denominar "enfermedad mediada por la familia Tec (p. ej., Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk) o síntoma de enfermedad. De acuerdo con esto, en otro aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar o reducir la gravedad de una enfermedad, afección o trastorno en la que la activación de una o más de la familia Tec (p. ej., Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rl) está implicada en el estado de la enfermedad.

La actividad de un compuesto utilizado en la presente invención como inhibidor de una quinasa de la familia Tec (p. ej., Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rl) se puede analizar *in vitro*, *in vivo* o en una línea celular. Los ensayos *In vitro* incluyen ensayos que determinan la inhibición de la actividad de fosforilación o la actividad de ATPasa de la quinasa de la familia Tec (p. ej., Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rl) activada. Como alternativo, los ensayos *in vitro* cuantifican la capacidad del inhibidor para unirse a una quinasa de la familia Tec (p. ej., Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rl) activada. La unión del inhibidor se puede medir mediante radiomarcaje del inhibidor antes de la unión, aislando el inhibidor del complejo de la familia Tec (p. ej., Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rl) y determinando la cantidad del radiomarcaje unido. Como alternativa, la unión del inhibidor se puede determinar realizando un experimento de competición en el que se incuban nuevos inhibidores con una quinasa de la familia Tec (p. ej., Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rl) unida a radioligandos conocidos.

La expresión "inhibir de forma mensurable", como se usa en el presente documento, significa un cambio mensurable en la actividad de la quinasa de la familia Tec (p. ej., Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk) entre una muestra que comprende dicha composición y una quinasa de la familia Tec (p. ej., Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk) y una muestra equivalente que comprende una quinasa de la familia Tec (p. ej., Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk) en ausencia de dicha composición.

La expresión "afección mediada por tirosina quinasas de la familia Tec", como se usa en el presente documento,

significa cualquier enfermedad u otra afección perjudicial en la que se sabe que las quininas de la familia Tec desempeñan un papel. Dichas afecciones incluyen, sin limitaciones, enfermedades autoinmunitarias, inflamatorias, proliferativas e hiperproliferativas, y enfermedades mediadas inmunológicamente, incluido el rechazo de órganos o tejidos transplantados y el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

5 Por ejemplo, las afecciones mediadas por tirosina quininas de la familia Tec incluyen enfermedades del tracto respiratorio, incluyendo, sin limitaciones, enfermedades de las vías respiratorias obstructivas reversibles, incluyendo asma, tal como asma bronquial, alérgico, intrínseco, extrínseco y por polvo, en particular asma crónico o habitual (p. ej., hiperrespuesta de las vías respiratorias por asma tardía) y bronquitis. Adicionalmente, las enfermedades por
10 tirosina quininas de la familia Tec incluyen, sin limitaciones, las afecciones caracterizadas por inflamación de la membrana mucosa nasal, incluyendo rinitis aguda, alérgica, rinitis atrófica y rinitis crónica, incluyendo rinitis gaseosas, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis seca y rinitis medicamentosa; rinitis membranosa, incluyendo rinitis por croup, fibrinosa y pseudomembranosa y rinitis escrofulosa, rinitis estacional, incluyendo rinitis nerviosa (fiebre del heno) y rinitis vasomotora, sarcoidosis, pulmón del granjero y enfermedades relacionadas, pulmón fibroide
15 y neumonía intersticial idiopática.

Las afecciones mediadas por las tirosina quininas de la familia Tec también incluyen enfermedades del hueso y articulaciones incluyendo, entre otras, artritis reumatoide (formación de paño), espondilartropatías seronegativas (incluyendo espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y enfermedad de Reiter), enfermedad de Behcet, síndrome de Sjogren y esclerosis sistémica.

Las afecciones mediadas por quininas de la familia Tec también incluyen enfermedades y trastornos de la piel, incluyendo, sin limitaciones, psoriasis, esclerosis sistémica, dermatitis atópica, dermatitis por contacto y otras dermatitis eczematosa, dermatitis seborreica, liquen plano, pénfigo, penfigoide ampolloso, epidermolisis ampollosa,
25 urticaria, angioedema, vasculitidis, eritemas, eosinofilia cutáneas, uveítis, alopecia areata y conjuntivitis vernal.

Las afecciones mediadas por tirosina quininas de la familia Tec también incluyen enfermedades y trastornos del tracto gastrointestinal incluyendo, entre otros, enfermedad celíaca, proctitis, gastroenteritis eosinófila, mastocitosis, pancreatitis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, alergias relacionadas con alimentos que tienen efectos remotos desde el intestino, por ejemplo migrañas, rinitis y eccema.

Las afecciones mediadas por tirosina quininas de la familia Tec también incluyen las enfermedades y trastornos de otros tejidos y enfermedades sistémicas incluyendo, sin limitaciones, esclerosis múltiple, aterosclerosis, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), lupus eritematoso, lupus sistémico eritematoso, tiroiditis de Hashimoto, miastenia gravis, diabetes de tipo I, síndrome nefrótico, fascitis eosinófila, síndrome hiper IgE, lepra lepromatosa, síndrome de Sezary y púrpura trombocitopénica idiopática, restenosis tras angioplastia, tumores (por ejemplo, leucemia, linfomas), aterosclerosis y lupus eritematoso sistémico.

Las afecciones mediadas por tirosina quininas de la familia Tec también incluyen rechazo de aloinjerto incluyendo, sin limitaciones, rechazo agudo y crónico de aloinjerto tras, por ejemplo, trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel y córnea; y enfermedad crónica del injerto contra el huésped.

También se apreciará que los compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden usar en terapias de combinación, es decir, los compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden administrar junto con, antes de o después de uno o más procedimientos terapéuticos o médicos deseados. La combinación concreta de terapias (terapéuticas y procedimientos) para usar en un régimen de combinación tendrá en cuenta la compatibilidad de las terapéuticas y/o procedimientos deseados y el efecto terapéutico que se desea conseguir. También se apreciará que las terapias empleadas pueden conseguir un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, un compuesto de la invención se puede administrar junto con otro agente usado para tratar el mismo trastorno) o pueden conseguir efectos diferentes (p. ej., control de cualquier efecto adverso). Como se usa en el presente documento, agentes terapéuticos adicionales que normalmente se administran para tratar prevenir una enfermedad o afección concreta se conocen como "adecuados para la enfermedad o afección que se esté tratando".

55 Por ejemplo, agentes quimioterapéuticos u otros agentes antiproliferativos se pueden combinar con los compuestos de la presente invención para tratar enfermedades proliferativas y cáncer. Ejemplos de agentes quimioterapéuticos conocidos incluyen, entre otros, por ejemplo, otras terapias o agentes anticancerosos que se pueden usar en combinación con los agentes anticancerosos de la invención de la presente invención incluyen cirugía, radioterapia (en solo unos pocos ejemplos, radiación gamma, radioterapia con haz de neutrones, radioterapia con haz de electrones, terapia con protones, braquiterapia e isótopos radioactivos sistémicos, por nombrar unos pocos), terapia endocrina, modificadores de la respuesta biológica (interferones, interleucinas y factor de necrosis tumoral (TBF) por citar unos pocos), hipertermia y crioterapia, agentes que atenúan cualquier efecto adverso (p. ej., antieméticos) y otros fármacos quimioterapéuticos aprobados, incluyendo, entre otros, fármacos alquilantes (mecloroetamina, clorambucilo, ciclofosfamida, melfalán, ifosfamida), antimetabolitos (metotrexato), antagonistas de las purinas y antagonistas de las pirimidinas (6-Mercaptopurina, 5-Fluorouracilo, Citarabina, Gemcitabina), venenos del huso (Vinblastina, Vincristina, Vinorelbina, Paclitaxel), podofilotoxinas (Etopósido, Irinotecán, Topotecán), antibióticos

(Doxorubicina, Bleomicina, Mitomicina), nitrosoureas (Carmustina, Lomustina), iones inorgánicos (Cisplatino, Carboplatino), enzimas (Asparaginasa) y hormonas (Tamoxifeno, Leuprolida, Flutamida y Megestrol), Gleevec™, adriamicina, dexametasona y ciclofosfamida. Para una discusión más exhaustiva de terapias de cáncer actualizadas véase <http://www.nci.nih.gov/>, una lista de los fármacos oncológicos aprobados por la FDA en <http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm> y el and The Merck Manual, Seventeenth Ed. 1999, la totalidad de cuyo contenido se incorpora en el presente documento por referencia.

Otros ejemplos de agentes con los que se pueden también combinar los inhibidores de la presente invención incluyen, sin limitaciones: tratamientos para la enfermedad de Alzheimer tales como Aricept® y Exelon®; tratamientos para la enfermedad de Parkinson tales como L-DOPA/carbidopa, entacapona, ropinrol, pramipexol, bromocriptina, pergolida, trihexefendil y amantadina; agentes para tratar la esclerosis múltiple (EM) tales como beta interferón (p. ej., Avonex® y Rebif®), Copaxone®, y mitoxantrona; tratamientos para el asma tales como albuterol y Singulair®; agentes para tratar la esquizofrenia tales como zyprexa, risperdal, seroquel, y haloperidol; agentes antiinflamatorios tales como corticosteroides, bloqueantes del TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida y sulfasalazina; agentes inmunomoduladores e inmunosupresores tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato mofetilo, interferones, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina y sulfasalazina; factores neurotróficos tales como inhibidores de la acetilcolinesterasa, inhibidores de la MAO, interferones, anticonvulsivos, bloqueantes de los canales de iones, riluzol, y agentes anti-Parkinsonianos; agentes para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares tales como beta-bloqueantes, inhibidores de la ECA, diuréticos, nitratos, bloqueantes de los canales de calcio y estatinas; agentes para tratar enfermedades hepáticas tales como corticosteroides, colestiramina, interferones y agentes antivirales; agentes para tratar trastornos de la sangre tales como corticosteroides, agentes antileucémicos y factores de crecimiento; y agentes para tratar trastornos de inmunodeficiencia tales como gamma globulina.

La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de la presente invención no será más que la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende dicho agente terapéutico como el único agente activo. Preferentemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones de la presente divulgación varará desde aproximadamente el 50 % al 100 % de la cantidad que normalmente está presente en una composición que comprende dicho agente como el único agente terapéuticamente activo.

Los compuestos de la presente invención o composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos también se pueden incorporar en composiciones para recubrir dispositivos médicos implantables, tal como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, endoprótesis vasculares y catéteres. De acuerdo con esto, la presente invención, en otro aspecto, incluye una composición para recubrir un dispositivo implantable que comprende un compuesto de la presente invención como generalmente se ha descrito anteriormente, y en clases y subclases en el presente documento y un vehículo adecuado para recubrir dicho dispositivo implantable. En otro aspecto más, la presente invención incluye un dispositivo implantable recubierto con una composición que comprende un compuesto de la presente invención como generalmente se ha descrito anteriormente, y en clases y subclases en el presente documento y un vehículo adecuado para recubrir dicho dispositivo implantable.

Por ejemplo, se han usado endoprótesis vasculares para superar la restenosis (reestrechamiento de la pared del vaso tras la lesión). No obstante, los pacientes que usan endoprótesis vasculares u otros dispositivo implantables tienen el riesgo de formar coágulos o de activación de las plaquetas. Estos efectos indeseados se pueden prevenir o mitigar mediante prerecubrimiento del dispositivo con una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un inhibidor de quinasas. Recubrimientos adecuados y la preparación general de dispositivos implantables revestidos se describen en las patentes de EE.UU. 6.099.562; 5.886.026; y 5.304.121. Los revestimientos son, normalmente, materiales poliméricos biocompatibles tales como polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, acetato de etilenvinilo y mezclas de los mismos. Los recubrimientos pueden estar cubiertos, opcionalmente, mediante una cubierta adecuada de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para conferir características de liberación controlada en la composición.

Otro aspecto de la invención se refiere a la inhibición de la actividad de la familia Tec (p. ej., Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk) en una muestra biológica o un paciente, en el que el procedimiento comprende administrar al paciente, o poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de fórmula I o una composición que comprende dicho compuesto. La expresión "muestra biológica", como se usa en el presente documento, incluye, sin limitaciones, cultivos celulares o extractos de los mismos; material de biopsia obtenido de un mamífero o extractos del mismo; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o extractos de los mismos.

La inhibición de la actividad quinasa de la familia Tec (p. ej., Tec, Btk, Itk/Emt/Tsk, Bmx, Txk/Rlk) en una muestra biológica es útil para diversos fines conocidos para un experto en la técnica. Ejemplos de dichos fines incluyen, entre otros, transfusión de sangre, transplante de órganos, almacenamiento de muestras biológicas y ensayos biológicos.

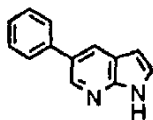
Ejemplos de síntesis

Como se usa en el presente documento, RMN de ¹H es resonancia magnética nuclear. HPLC es cromatografía de

líquidos de alto rendimiento. El término "Tr(min)" hace referencia al tiempo de retención en la HPLC, en minutos, asociado con el compuesto. A menos que se indique lo contrario, el método de HPLC utilizado para obtener el tiempo de retención notificado es el siguiente:

- 5 Columna: Ace 5 C8, 15 cm x 4,6 mm id
 Gradiente: 0 - 100 % de acetonitrilo + metanol (50:50) (Tris fosfato 20 mM a pH 7,0)
 Caudal: 1,5 ml/min
 Detección: 225 nm

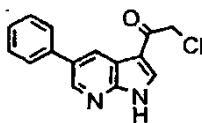
10 **Ejemplo 1**



15 *5-Fenil-1H-pirrolol[2,3-b]piridina*

- 15 La 5-Bromo-1H-pirrolol[2,3-b]piridina (2 g, 10,15 mmol), ácido feniborónico (1,24 g, 10,15 mmol) y tetrakis-(trifenilfosfina) de paladio (117 mg, 0,10 mmol) se suspendieron en etanol (5 ml), agua (6 ml) y DME (22 ml) y se calentaron a 100 °C durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío y la reacción se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo al 30 % en gasolina, dando el *compuesto del título* como un sólido blancuzco (1,51 g, 77 %). EM (ES⁺) 195, (ES⁻) 193. δH (CDCl₃) 6,60 (1H, s), 7,36 - 7,43 (2H, m), 7,68 (2H, d), 8,18 (1H, s), 8,62 (1H, s), 10,39 (1H, br s).

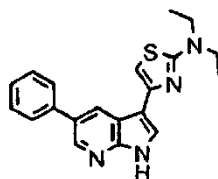
20 **Ejemplo 2**



25 *2-cloro-1-(5-Fenil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-etanona*

- 25 5-Fenil-1H-pirrolol[2,3-b]piridina (200 mg, 1,03 mmol) y cloruro de aluminio (412 mg, 3,09 mmol) se suspendieron en DCM seco y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió cloruro de cloroacetilo (98 μl, 1,24 mmol) gota a gota y la solución ámbar resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con metanol (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, el disolvente se evaporó para dar un aceite naranja. Esto se repartió entre DCM y agua. La capa orgánica se concentró al vacío y el producto se trituró con éter dietílico, dando el *compuesto del título* como un sólido beige (188 mg, 67 %). EM (ES⁺) 271, (ES⁻) 269. δH (CDCl₃) 4,57 (2H, s), 7,44 (1H, t), 7,50 (2H, t), 7,70 (2H, d), 8,23 (1H, s), 8,70 (1H, s), 8,91 (1H, s), 11,59 (1H, br s).

30 **Ejemplo 3**



35 *Dietil-4-[(5-Fenil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-tiazol-2-il]amina*

- 35 2-Cloro-1-(5-fenil-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-3-il)-etanona (50 mg, 0,18 mmol) y 1,1-dietiltiourea (24 mg, 0,18 mmol) se suspendieron/disolvieron en etanol (2 ml) y se calentaron en el microondas a 120 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción bruta se purificó mediante HPLC eluyendo con acetonitrilo/agua, para dar el compuesto del título como un sólido de color crema (9,5 mg, 15 %). EM (ES⁺) 349, (ES⁻) 347. δH (CDCl₃) 1,31 (6H, t), 3,59 (4H, q), 6,61 (1H, s), 7,38 (1H, t), 7,50 (2H, t), 7,69 (2H, d), 7,78 (1H, s), 8,56 - 8,62 (2H, m), 8,94 (1H, br s).

- 50 Se han preparado otros varios compuestos de fórmula I mediante métodos sustancialmente similares a los descritos en el presente documento, Ejemplo 3. Los datos de caracterización para estos compuestos se resumen en la Tabla 3 siguiente e incluyen datos de HPLC, CLE/EM (observado) y RMN de ¹H.

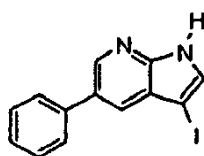
ES 2 457 754 T3

Tabla 3. Datos de caracterización para determinados compuestos de fórmula I

Nº de Compuesto I-	M+1(obs)	Tr (min)	RMN de ¹ H
1	292	9,60	(CDCl ₃) 2,82 (3H, s), 7,26 (1H, s), 7,40 (1H, t), 7,52 (2H, t), 7,70 (2H, d), 7,89 (1H, s), 8,53 (1H, s), 8,62 (1H, s), 9,07 (1H, br s)
2	349	10,72	(CDCl ₃) 1,31 (6H, t), 3,59 (4H, q), 6,61 (1H, s), 7,38 (1H, t), 7,50 (2H, t), 7,69 (2H, t), 7,78 (1H, s), 8,56 - 8,62 (2H, m), 8,94 (1H, br s)
3	306	9,96	(CDCl ₃) 2,56 (3H, s), 2,75 (3H, s), 7,39 (1H, t), 7,46 - 7,53 (3H, m), 7,68 (2H, d), 8,58 (1H, s), 8,61 (1H, s), 9,44 (1H, br s)
4	363	10,98	(CDCl ₃) 1,33 (6H, t), 2,47 (3H, s), 3,54 (4H, q), 7,36 (1H, t), 7,45 - 7,51 (3H, m), 7,69 (2H, d), 8,60 (1H, s), 8,76 (1H, s), 9,14 (1H, br s)
5	307	8,74	(CDCl ₃) 2,40 (3H, s), 5,02 (2H, s), 7,34 - 7,39 (2H, m), 7,46 (2H, t), 7,65 (2H, d), 8,51 (1H, s), 8,59 (1H, s), 9,96 (1H, br s)
6	364	10,17	(CDCl ₃) 1,48 (3H, t), 2,70 (3H, s), 4,50 (2H, q), 7,39 (1H, t), 7,48 (2H, t), 7,61 (1H, s), 7,70 (2H, d), 8,65 (2H, s), 9,07 (1H, br s)
7	350	9,89	(CDCl ₃) 1,50 (3H, t), 4,54 (2H, q), 7,41 (1H, t), 7,52 (2H, t), 7,66 - 7,72 (3H, m), 8,03 (1H, s), 8,55 (1H, s), 8,65 (1H, s), 9,26 (1H, br s)
9	363	9,78	(CDCl ₃) 3,55 - 3,63 (4H, m), 3,86 - 3,92 (4H, m), 6,76 (1H, s), 7,36 - 7,44 (1H, m), 7,46 - 7,54 (1H, m), 7,83 (1H, s), 8,53 (1H, s), 8,59 (1H, s), 9,64 (1H, s)
12	390	8,63	(DMSO) 3,25 - 3,45 (4H, m), 3,90 (2H, br s), 4,76 (2H, br s), 7,42 (1H, t), 7,54 (2H, t), 7,79 (2H, d), 8,20 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,63 (2H, d), 8,82 (1H, br s), 12,20 (1H, s)
14	391	9,20	(CDCl ₃) 3,81 - 3,90 (4H, m), 4,66 (2H, br s), 7,41 (1H, t), 7,54 (2H, t), 7,62 - 7,69 (3H, m), 7,84 (1H, s), 8,55 (1H, s), 8,65 (1H, s), 9,11 (1H, br s)
16	404	8,89	(CDCl ₃) 1,18 - 1,34 (2H, m), 1,73 - 1,82 (2H, m), 1,98 - 2,37 (3H, m), 2,58 - 2,70 (2H, m), 3,20 (3H, s), 3,42 - 3,53 (2H, m), 6,62 (1H, s), 7,33 - 7,42 (1H, m), 7,45 - 7,54 (2H, m), 7,65 - 7,71 (2H, m), 7,80 (1H, s), 8,54 - 8,59 (2H, m), 9,42 (1H, br s)
18	362		(DMSO) 2,81 - 2,87 (4H, m), 3,35 - 3,44 (4H, m), 7,27 (1H, s), 7,37 (1H, t), 7,45 - 7,52 (2H, m), 7,73 - 7,77 (2H, m), 7,84 (1H, s), 8,54 (1H, s), 8,59 (1H, s), 11,88 (1H, s)
46	335	8,92	(DMSO) 2,18 (3H, s), 7,43 (1H, t), 7,49 - 7,56 (3H, m), 4,79 - 4,82 (2H, m), 7,94 (1H, s), 8,58 (1H, s), 8,71 (1H, s), 12,00 (1H, s), 12,19 (1H, s)
48	418	8,48	(DMSO): 1,40 (2H, t), 1,80 - 1,95 (3H, m), 2,88 (2H, t), 3,22 - 3,31 (4H, m), 7,39 (1H, t), 7,51 (2H, t), 7,85 (2H, d), 8,15 (1H, s), 8,29 (2H, br s), 8,60 (1H, s), 8,78 (1H, s), 8,99 (1H, t), 12,17 (1H, s)
49	293		(DMSO) 6,95 (1H, s), 7,00 (1H, s), 7,37 (1H, t), 7,46 - 7,51 (2H, m), 7,75 - 7,79 (3H, m), 8,54 (1H, s), 8,59 (1H, s), 11,84 (1H, s)
50	321	10,00	(DMSO) 3,13 (6H, s), 7,10 (1H, s), 7,39 (1H, t), 7,46 - 7,54 (2H, m), 7,75 - 7,78 (2H, m), 7,85 (1H, s), 8,54 (1H, s), 8,62 (1H, s), 11,88 (1H, s)
50	538	10,9	(CDCl ₃) 1,60 - 1,80 (4H, m), 2,03 - 2,16 (1H, m), 2,73 - 2,83 (2H, m), 3,21 (3H, s), 3,2 - 3,50 (2H, m), 4,10 - 4,32 (2H, m), 5,15 (2H, s), 6,65 (1H, s), 7,26 - 7,40 (6H, m), 7,44 - 7,55 (2H, m), 7,65 - 7,70 (2H, m), 7,80 (1H, s), 8,59 (2H, s), 9,20 (1H, s)
52	365	10,0	(CDCl ₃) 3,25 (3H, s), 3,44 (3H, s), 3,68 - 3,74 (2H, m), 3,75 - 3,80 (2H, m), 6,65 (1H, s), 7,36 - 7,44 (1H, m), 7,46 - 7,54 (2H, m), 7,65 - 7,72 (2H, m), 7,84 (1H, s), 8,58 (1H, s), 8,61 (1H, s), 9,51 (1H, br s)
53	389	11,22	(CDCl ₃) 0,28 - 0,40 (2H, m), 0,53 - 0,63 (2H, m), 0,93 - 1,02 (3H, m), 1,15 - 1,26 (1H, m), 1,72 - 1,85 (2H, m), 3,38 - 3,45 (2H, m), 3,45 - 3,55 (2H, m), 6,61 (1H, s), 7,32 - 7,42 (1H, m), 7,42 - 7,53 (2H, m), 7,62 - 7,72 (2H, m), 7,78 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,66 (1H, s), 9,21 (1H, br s)
54	379	10,6	(DMSO) 1,2 - 1,3(6H, m), 3,4 - 3,6(4H, m), 3,8 - 3,9(3H, s), 6,9(1H, m), 7,0(1H, s), 7,3(2H, m), 7,4(1H, m), 7,8 - 7,9(1H, s), 8,5 - 8,6(1H, s), 8,7(1H, s), 11,8 - 11,9(0,7H, s)
55	323	8,5	(DMSO) 3,7 - 3,8(3H, s), 6,8 - 7,0(3H, m), 7,2 - 7,3(2H, m), 7,3 - 7,4(1H, m), 7,7 - 7,8(1H, s), 8,5 - 8,6(2H, m), 11,8(0,6H, s)
56	347	10,38	(CDCl ₃) 2,05 - 2,14 (4H, m), 3,54 - 3,61 (4H, m), 6,65 (1H, s), 7,36 - 7,43 (1H, m), 7,46 - 7,54 (2H, m), 7,76 - 7,83 (2H, m), 7,86 (1H, s), 8,54 - 8,59 (2H, m), 9,56 (1H, br s)
57	379	10,39	(CDCl ₃) 1,27 - 1,33 (3H, m), 3,43 (3H, s), 3,55 - 3,62 (2H, m), 3,67 - 3,77 (4H, m), 6,64 (1H, s), 7,35 - 7,42 (1H, m), 7,46 - 7,54 (2H, m), 7,66 - 7,71 (2H, m), 7,80 (1H, s), 8,60 (2H, s), 9,42 (1H, br s)

58	335	10,35	(CDCl ₃) 1,24 - 1,34 (3H, m), 3,27 (3H, s), 3,55 - 3,64 (2H, m), 6,64 (1H, s), 7,35 - 7,41 (1H, m), 7,45 - 7,53 (2H, m), 7,65 - 7,72 (2H, m), 7,85 (1H, s), 8,58 - 8,63 (2H, m), 9,57 (1H, br s).
59	376	9,82	(CDCl ₃) 2,41(3H, s), 2,53 - 2,63 (4H, m), 3,58 - 3,66 (4H, m), 6,72 (1H, s), 7,37 - 7,43 (1H, m), 7,46 - 7,53 (2H, m), 7,65 - 7,71 (2H,m), 8,52 (1H, s), 8,60 (1H, s), 9,39 (1H, br s)
60	365	9,61	(CDCl ₃) 1,29 - 1,35 (3H, m), 3,46 - 3,53 (2H, m), 3,74 - 3,81 (2H, m), 3,95 - 4,02 (2H, m), 6,66 (1H, s), 7,34 - 7,40 (1H, m), 7,47 - 7,54 (2H,m), 7,65 - 7,70 (2H, m), 7,78 (1H, s), 8,44 (1H, s), 8,61 (1H, s), 9,80 (1 H, br s)
61	363	9,61	(DMSO) 1,14 (6H, d, J = 6,8Hz), 2,72 - 2,84 (1H, m), 7,35 - 7,56 (4H, m), 7,75 - 7,82 (2H, m), 7,90 (1H, brs), 8,58 (1H, brs), 8,70 (1H, brs), 11,98 (1H, brs), 12,13 (1H, brs).
62	363	10,97	(CDCl ₃) 0,80 - 0,92 (6H, m), 1,25 - 1,35 (3H, m), 3,41 - 3,52 (2H, m), 4,25 - 4,35 (1H, m), 6,60 (1H, s), 7,33 - 7,40 (1H, m), 7,45 - 7,52 (2H, m), 7,64 - 7,71 (2H, m), 7,81 (1H, s), 7,56 (1H, s), 7,60 (1H, s), 9,90 (1H, br s)
63	392	10,27	(CDCl ₃) 1,34 (3H, t), 2,46 (6H, s), 2,82 - 2,99 (2H, m), 3,52 - 3,59 (2H, q), 3,65 - 3,80 (2H, m), 6,66 (1H, s), 7,35 - 7,41 (1H, m), 7,43 - 7,52 (2H, m), 7,63 - 7,70 (2H, m), 7,80 (1H, s), 8,56 (1H, s), 8,60 (1H, s), 9,29 (1H, br s)
64	381	9,64	(DMSO) 1,14 (6H, d, J = 6,9Hz), 2,72 - 2,86 (1H, m), 7,30 - 7,40 (2H, m), 7,52 (1H, s), 7,79 - 7,91 (3H, m), 8,56 (1H, brs), 8,66 (1H, brs), 11,99 (1H, brs), 12,12 (1H, brs).
65	353	8,98	(DMSO) 1,15 (6H, d, J = 6,8Hz), 2,72 - 2,86 (1H, m), 7,18 (1H, s), 7,53 (1H, s), 7,78 - 7,89 (2H, m), 8,30 (1 H, s), 8,56 - 8,62 (1H, m), 11,90 (1H, brs), 12,14 (1H, brs).
66	298	9,58	(DMSO) 1,21 (6H, t, J = 7,0Hz), 3,51 (4H, q, J = 7,0Hz), 7,08 (1H, s), 8,04 (1H, brs), 8,65 (1H, brs), 8,91 (1H, brs), 12,48 (1H, brs).
67	405	10,68	(DMSO) 1,00 (6H, d), 1,40 (3H, t), 2,11 - 2,23 (1H, m), 2,63 (2H, d), 4,34 (2H, q), 7,34 - 7,41 (1H, m), 7,46 - 7,54 (3H, m), 7,73 - 7,75 (2H, m), 7,99 (1H, s), 8,56 (1H, s), 8,76 (1H, s), 11,95 (1H, s)
68	363	9,80	(DMSO) 1,42 (3H, t), 2,46 (3H, s), 4,35 (2H, q), 7,34 - 7,40 (1H, m), 7,51 - 7,56 (3H, m), 7,76 - 7,71 (2H, m), 8,01 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,74 (1H, s), 12,00 (1H, s)
69	349	10,59	(DMSO) 1,2 (6H, q), 3,5 (4H, t), 6,9 (1H, s), 7,4 (1H, m), 7,5 (2H, m), 7,7 (1H, m), 7,9 (1H, s), 8,1 (2H, m), 8,5 (1H, d), 11,8 (NH, s)
70	392	9,9	(DMSO) 1,2 - 1,3(6H, m), 3,5 - 3,6(4H, m), 6,9(1H, s), 7,5 - 7,6(3H, m), 7,7(1H, s), 7,9 - 8,1 (3H, m), 8,4 - 8,5(1H, d), 10,6(1H, s), 11,5 - 11,6(1H, s)
71	364	10,1	(DMSO) 1,2 - 1,3(6H, m), 3,5(4H, m), 6,6 - 6,7(1H, d), 6,8(1H, s), 6,8 - 6,9(1 H, m), 7,2 - 7,3 (2H, m), 7,4(1H, s), 7,8(2H, m), 8,2(1H, d), 9,0(1H, s), 11,3 - 11,4(1H, s)
72	311	8,82	(CDCl ₃) 1,51 (3H, t), 2,48 (3H, s), 3,18 (1H, s), 4,42 (2H, q), 7,10 (1H, s), 7,84 (1H, s), 8,51 (1H, s), 8,66 (1H, s), 9,91 (1H, br s)
73	406	7,73	(DMSO) 1,14 (6H, d, J =6,8Hz), 2,74 - 2,86 (1H, m), 7,42 (1H, brs), 7,58 (1H, s), 7,84 - 7,94 (3H, m), 7,98 - 8,12 (3H, m), 8,65 (1H, brs), 8,75 (1H, brs), 12,01 (1H, brs), 12,15 (1H, brs).
74	330	8,32	evaron 1,23 (6H, t, J = 7,0Hz), 2,85 (3H, d, J = 4,4Hz), 3,52 (4H, q, J = 7,0Hz), 6,98 (1H, s), 7,90 (1H, brs), 8,50 - 8,60 (1H, m), 8,74 (1H, brs), 8,86 (1H, brs), 12,01 (1H, brs).
75	297	9,86	(DMSO) 1,31 (6H, t, J = 7,0Hz), 3,16 (1H, s), 3,59 (4H, q, J = 7,0Hz), 6,60 (1H, s), 7,80 (1H, brs), 8,49 (1H, brs), 8,55 (1H, brs), 9,75 (1H, brs).

Ejemplo 4

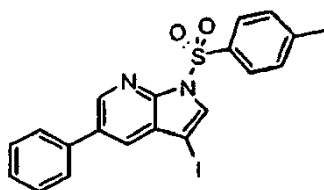


5

3-yodo-5-fenil-1H-pirrol[2,3-b]piridina

Una solución de 5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (2,96 g, 15,24 mmol, 1 eq.) en DMF anhidro (60 ml), en agitación a temperatura ambiente, se trató con yodo (7,74 g, 30,50 mmol, 2 eq.) y, después, hidróxido potásico (3,20 g, 57,14 mmol, 3,75 eq.) La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas antes de diluir con una mezcla de tiosulfato sódico acuoso y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico y después se concentró al vacío. El aceite resultante se disolvió después en una mezcla de DCM/MeOH y se adsorbió en gel de sílice. Después, el material se cargó en seco en una columna y se sometió a cromatografía en gel de sílice usando una mezcla de acetato de etilo (1): 40 - 60 éter de petróleo (2) como eluyente, dando 3-yodo-5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1) (3,16 g, 65 %) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400Mhz, DMSO) 7,34 - 7,41 (1H, m), 7,46 - 7,56 (2H, m), 7,70 - 7,80 (3H, m), 7,81 - 7,89 (1H, m), 8,53 - 8,60 (1H, m), 12,21 (1H, brs).

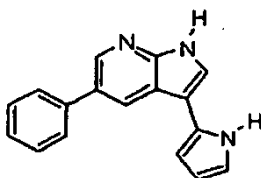
Ejemplo 5



3-yodo-5-fenil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

Una suspensión de 60 % de hidruro sódico en aceite mineral (79 mg, 1,98 mmol, 1,2 eq.) en DMF anhidro (30 ml), en agitación a temperatura ambiente, se trató con una solución de 3-yodo-5-fenil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (1) (530 mg, 1,66 mmol, 1,0 eq.) en DMF (5 ml). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora antes de enfriar hasta 0 °C. A continuación se añadió una solución de cloruro de p-toluenosulfonilo (316 mg, 1,66 mmol, 1,0 eq.) en DMF anhidro (5 ml) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente durante 15 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con una mezcla de agua y acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato sódico, se filtró y después se concentró al vacío. El aceite resultante se sometió después a cromatografía en gel de sílice usando una mezcla de acetato de etilo (1): 40 - 60 éter de petróleo (2) como eluyente, dando 3-yodo-5-fenil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (2) (743 mg, 95 %) como un sólido blanco. RMN de ^1H (400 Mhz, DMSO) 2,37 (3H, s), 7,39 - 7,56 (5H, m), 7,75 (2H, d), 7,91 (1H, s), 8,05 (2H, d), 8,20 (1H, s), 8,71 (1H, s).

Ejemplo 6



5-fenil-3-(1H-pirrol-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina

Una mezcla de 3-yodo-5-fenil-1-tosil-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (2) (150 mg, 0,32 mmol, 1 eq.), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (4 mg, 0,0035 mmol, 0,01 eq.) y ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-1H-pirrol-2-il-2-borónico (67 mg, 0,32 mmol, 1 eq.) se introdujo en un tubo de microondas. Después, la mezcla se trató con DME (4 ml), EtOH (0,86 ml), agua (1,14 ml) y una solución de carbonato sódico 2N acuoso (0,63 ml). El tubo se introdujo en el microondas y se calentó a 160 °C durante 40 minutos. El tubo se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se diluyó con agua / acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío, dando una goma. La goma se disolvió en DMSO y se sometió a cromatografía de fase inversa usando ACN/agua como eluyente de gradiente, dando 5-fenil-3-(1H-pirrol-2-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (3) como un sólido. RMN de ^1H (400 Mhz, DMSO) 6,10 - 6,16 (1H, m), 6,45 - 6,50 (1H, m), 6,78 - 6,84 (1H, m), 7,32 - 7,54 (3H, m), 8,37 - 8,42 (1H, m), 8,52 - 8,58 (1H, m), 11,05 (1H, brs), 11,75 (1H, brs).

Se han preparado varios de otros compuestos de fórmula I mediante métodos sustancialmente similares a los descritos en el presente documento, Ejemplo 6. Los datos de caracterización para estos compuestos se resumen en la Tabla 4 siguiente e incluyen datos de HPLC, CLE/EM (observado) y RMN de ^1H .

Tabla 4. Datos de caracterización para determinados compuestos de fórmula I

Nº de Compuesto II-	M+1(obs)	Tr (min)	RMN de ¹ H
2	319	9,70	(DMSO) 2,55 (3H, s), 7,36 - 7,45 (1H, m), 7,47 - 7,59 (2H, m), 7,61 - 7,69 (1H, m), 7,75 - 7,85 (2H, m), 7,92 - 7,99 (1H, m), 8,19 - 8,25 (1H, m), 8,41 - 8,48 91H, m), 8,59 - 8,66 91H, m), 12,34 (1H, brs).

Ejemplo 7: Ensayo de inhibición de ITK

5 Los compuestos se sometieron a detección selectiva según su capacidad para inhibir Itk usando un ensayo de incorporación de fosfato radioactivo. Los ensayos se llevaron a cabo en tampón que consiste en HEPES 100 mM (pH 7,4), MgCl₂ 10 mM, NaCl 25 mM, 0,01 % DE BSA y DTT 1 mM a 25 °C. en presencia de Itk 30 nM. Las concentraciones finales del sustrato fueron 15 μM [γ-³³P]ATP (400μCi ³³P ATP/ μmol ATP, Amersham Pharmacia Biotech / Sigma Chemicals) y péptido 2 μM (SAM68 Δ332 - 443). Se preparó una solución tampón madre del ensayo que contenía todos los reactivos enumerados anteriormente con la excepción de ATP y el compuesto de ensayo de interés. 50 μl de la solución madre se introdujeron en una placa de 96 pocillos, seguido de la adición de 1,5 μl de DMSO madre que contiene diluciones en serie del compuesto de ensayo (normalmente a partir de una concentración final de 15 μM con diluciones en serie por 2) por duplicado (concentración final de DMSO 1,5 %). La placa se preincubó durante 10 minutos a 25 °C y la reacción se inició mediante la adición de 50 μl de [γ-³³P]ATP (concentración final 15 μM).

La reacción se detuvo tras 10 minutos mediante la adición de 50 μl de una mezcla de TCA / ATP (TCA al 20 %, ATP 0,4 mM). Una placa Unifilter GF/C e 96 pocillos (Perkin Elmer Life Sciences, nº de cat. 6005174) se pretrató con 50 μl de agua Milli Q antes de la adición de la mezcla de reacción total (150 μl). La placa se lavó con 200 μl de agua Milli Q, seguido de 200 μl de una mezcla de TCA / ATP (TCA al 5 %, ATP 1 mM). Este ciclo de lavado se repitió 2 veces más. Después de secar se añadieron 30 μl de un cóctel de líquido de centelleo Optiphase 'SuperMix' (Perkin Elmer) al pocillo antes de contar el centelleo (Contador de centelleo líquido 1450 Microbeta, Wallac).

Los datos de CI50 se calcularon a partir de análisis de regresión no lineal de los datos de la velocidad inicial usando el paquete de software Prism (GraphPad Prism versión 3,0a para Macintosh, GraphPad Software, San Diego California, EE.UU.).

Los ensayos se llevaron a cabo en una mezcla de MOPS 20 mM (pH 7,0), MgCl₂ 10 mM, 0,1 % de BSA y DTT 1 mM. Las concentraciones finales del sustrato en el ensayo fueron [γ-³³P]ATP 7,5 μM (400 μCi ³³P ATP/ μmol ATP, Amersham Pharmacia Biotech / Sigma Chemicals) y péptido 3 μM (proteína SAM68 D332 - 443). Los ensayos se llevaron a cabo a 25 °C en presencia de Itk 50 nM. Se preparó una solución tampón madre del ensayo que contenía todos los reactivos enumerados anteriormente con la excepción de ATP y el compuesto de ensayo de interés. 50 μl de la solución madre se introdujeron en una placa de 96 pocillos, seguido de la adición de 2 μl de DMSO madre que contiene diluciones en serie del compuesto de ensayo (normalmente a partir de una concentración final de 50 μM con diluciones en serie por 2) por duplicado (concentración final de DMSO 2 %). La placa se preincubó durante 10 minutos a 25 °C y la reacción se inició mediante la adición de 50 μl de [γ-³³P]ATP (concentración final 7,5 μM).

La reacción se detuvo tras 10 minutos mediante la adición de 100 ml de ácido fosfórico 0,2M + 0,01 % de TWEEN 20. Una placa de 96 pocillos de filtro de fosfocelulosa multipantalla (Millipore, nº de cat. MAPHN0B50) se pretrató con 100 μl de ácido fosfórico 0,2M + 0,01 % de TWEEN 20 antes de la adición de 170 ml de la mezcla de ensayo detenida. La placa se lavó con 4 x 200 μl de ácido fosfórico 0,2M + 0,01 % de TWEEN 20. Después de secar se añadieron 30 μl de un cóctel de líquido de centelleo Optiphase 'SuperMix' (Perkin Elmer) al pocillo antes de contar el centelleo (Contador de centelleo líquido 1450 Microbeta, Wallac).

Los datos de Ki(app) se calcularon a partir de análisis de regresión no lineal de los datos de la velocidad inicial usando el paquete de software Prism (GraphPad Prism versión 3,0cx para Macintosh, GraphPad Software, San Diego California, EE.UU.).

Ejemplo 8: Ensayo de inhibición de ITK (AlphaScreen™):

Los compuestos se sometieron a detección selectiva según su capacidad para inhibir Itk usando un ensayo de fosfotirosina AlphaScreen™ en Vertex Pharmaceuticals. Los ensayos se llevaron a cabo en una mezcla de MOPS 20 mM (pH 7,0), MgCl₂ 10 mM, 0,1 % de BSA y DTT 1 mM. Las concentraciones finales del sustrato en el ensayo fueron ATP 100 μM (Sigma Chemicals) y péptido 2 μM (SAM68 Δ332 - 443 biotinilada). Los ensayos se llevaron a cabo a 25 °C y en presencia de Itk (30 nM). Se preparó una solución tampón madre del ensayo que contenía todos los reactivos enumerados anteriormente con la excepción de ATP y el compuesto de ensayo de interés. 25 μl de la solución madre se introdujeron en cada pocillo de una placa de 96 pocillos, seguido de la adición de 1 μl de DMSO con diluciones en serie del compuesto de ensayo (normalmente a partir de una concentración final de 15 μM) por duplicado (concentración final de DMSO 2 %). La placa se preincubó durante 10 minutos a 25 °C y la reacción se inició mediante la adición de 25 μl de ATP (concentración final 100 μM). Los recuentos de fondo se determinaron

mediante la adición de 5 µl de EDTA 500 mM a los pocillos control que contenían el tampón madre del ensayo y DMSO antes del inicio con ATP.

5 La reacción se detuvo tras 30 minutos diluyendo la reacción 225 veces en tampón MOPS (MOPS 20 mM (pH 7,0), DTT 1 mM, MgCl₂ 10 mM, 0,1 % de BSA) que contiene EDTA 50 mM, para llevar la concentración final de SAM68-biotina a 9 nM.

10 Los reactivos AlphaScreen™ se prepararon de acuerdo con las instrucciones de los fabricantes del kit de ensayo (fosfotirosina AlphaScreen™) (P-Tyr-100), PerkinElmer número de catálogo 6760620C). Con luz tenue, 20 µl de reactivos de AlphaScreen™ se introdujeron en cada pocillo de una semiárea blanca de una placa de 96 pocillos (Coming Inc. - COSTAR 3693) con 30 µl de las reacciones detenidas y diluidas de quinasas. Las placas se incubaron en oscuridad durante 60 minutos antes de leer en un lector de placas Fusion Alpha (PerkinElmer).

15 Después de eliminar los valores de fondo medios para todos los puntos de datos, los datos de Ki(app) se calcularon a partir de análisis de regresión no lineal usando el paquete de software Prism (GraphPad Prism versión 3,0cx para Macintosh, GraphPad Software, San Diego California, EE.UU.).

20 En general, los compuestos de la invención, incluyendo los compuestos en la Tabla 1 y la Tabla 2, son eficaces para la inhibición de ITK.

Ejemplo 9: Ensayo de inhibición de ITK (UV):

25 Los compuestos se sometieron a detección selectiva según su capacidad para inhibir Itk usando un ensayo enzimático acoplado estándar (Fox et al., Protein Sci., (1998) 7, 2249). Los ensayos se llevaron a cabo en una mezcla de MOPS 20 mM (pH 7,0), MgCl₂ 10 mM, 0,1 % de BSA y DTT 1 mM, fosfoenolpiruvato 2,5 mM, NADH 300 µM, 30 µg/ml de piruvato quinasa y 10 µg/ml de lactato deshidrogenasa. Las concentraciones finales del sustrato en el ensayo fueron ATP 100 µM (Sigma Chemicals) y péptido 3 µM (SAM68 Δ332 – 443 biotinilada). Los ensayos se llevaron a cabo a 25 °C y en presencia de Itk 100 nM.

30 Se preparó una solución tampón madre del ensayo que contenía todos los reactivos enumerados anteriormente con la excepción de ATP y el compuesto de ensayo de interés. 60 µl de la solución madre se introdujeron en cada pocillo de una placa de 96 pocillos, seguido de la adición de 2 µl de DMSO madre que contiene diluciones en serie del compuesto de ensayo (normalmente a partir de una concentración final de 15 µM). La placa se preincubó durante 10 minutos a 25 °C y la reacción se inició mediante la adición de 5 µl de ATP. Las velocidades de la reacción inicial se determinaron con un lector de placas de Molecular Devices SpectraMax Plus durante un periodo de tiempo de 10 minutos. Los datos de CI50 y de Ki se calcularon a partir de análisis de regresión no lineal usando el paquete de software Prism (GraphPad Prism versión 3,0cx para Macintosh, GraphPad Software, San Diego California, EE.UU.).

40 En general, los compuestos de la invención, incluyendo los compuestos en la Tabla 1 y la Tabla 2, son eficaces para la inhibición de ITK.

Ejemplo 10: Ensayo de inhibición de BTK:

45 Los compuestos se sometieron a detección selectiva según su capacidad para inhibir BTK usando un ensayo de incorporación de fosfato radioactivo en Vertex Pharmaceuticals. Los ensayos se llevaron a cabo en una mezcla de HEPES 100 mM (pH 7,5), MgCl₂ 10 mM, NaCl 25 mM, 0,01 % de BSA y DTT 1 mM. Las concentraciones finales del sustrato en el ensayo fueron ATP 100 µM (Sigma Chemicals) y péptido 5 µM (SAM68 Δ332 – 443). Los ensayos se llevaron a cabo a 25 °C y en presencia de Btk (25 nM) y [³³P]ATP (100µCi ³³P ATP/ µmol ATP, Amersham Pharmacia Biotech, Amersham, Reino Unido). Se preparó una solución tampón madre del ensayo que contenía todos los reactivos enumerados anteriormente con la excepción de SAM68 y el compuesto de ensayo de interés. 75 µl de la solución madre se introdujeron en una placa de 96 pocillos, seguido de la adición de 1,5 µl de DMSO madre que contiene diluciones en serie del compuesto de ensayo (normalmente a partir de una concentración final de 15 µM por duplicado (concentración final de DMSO 1,5 %). La placa se preincubó durante 15 minutos a 25 °C y la reacción se inició mediante la adición de 25 µl de SAM68 (concentración final 5 µM). Los recuentos de fondo se determinaron mediante la adición de 50 µl de TCA al 20 % + ATP 0,4 mM a los pocillos control que contenían el tampón madre del ensayo y DMSO antes del inicio con SAM68.

60 La reacción se detuvo tras 60 minutos mediante la adición de 50 µl TCA al 20 % + ATP 0,4 mM. Una placa Unifilter GF/C e 96 pocillos (Perkin Elmer Life Sciences, nº de cat. 6005174) se pretrató con 50 µl de agua Milli Q antes de la adición de la mezcla de reacción total (150 µl). La placa se lavó con 200 µl de agua Milli Q, seguido de 200 µl de TCA al 5 % / ATP 1 mM. El ciclo de lavado de agua/TCA se repitió 2 veces más. Después de secar se añadieron 30 µl de un cóctel de líquido de centelleo Optiphase 'SuperMix' (Perkin Elmer) al pocillo antes de contar el centelleo (Contador de centelleo líquido 1450 Microbeta, Wallac).

65 Después de eliminar los valores de fondo medios para todos los puntos de datos, los datos de Ki(app) se calcularon a partir de análisis de regresión no lineal usando el paquete de software Prism (GraphPad Prism versión 3,0a para

Macintosh, GraphPad Software, San Diego California, EE.UU.).

Los compuestos se sometieron a detección selectiva según su capacidad para inhibir Btk usando un ensayo de fosfotirosina AlphaScreen™ en Vertex Pharmaceuticals. Los ensayos se llevaron a cabo en una mezcla de MOPS 20 mM (pH 7,0), MgCl₂ 10 mM, 0,1 % de BSA y DTT 1 mM. Las concentraciones finales del sustrato en el ensayo fueron ATP 50 μM (Sigma Chemicals) y péptido 2 μM (SAM68 Δ332 – 443 biotinilada). Los ensayos se llevaron a cabo a 25 °C y en presencia de Btk (25 nM). Se preparó una solución tampón madre del ensayo que contenía todos los reactivos enumerados anteriormente con la excepción de SAM68-Biotina y el compuesto de ensayo de interés. 37,5 μl de la solución madre se introdujeron en cada pocillo de una placa de 96 pocillos, seguido de la adición de 1 μl de DMSO con diluciones en serie del compuesto de ensayo (normalmente a partir de una concentración final de 15 μM) por duplicado (concentración final de DMSO 2 %). La placa se preincubó durante 15 minutos a 25 °C y la reacción se inició mediante la adición de 12,5 μl de SAM68-Biotina (concentración final 2 μM). Los recuentos de fondo se determinaron mediante la adición de 5 μl de EDTA 500 mM a los pocillos control que contenían el tampón madre del ensayo y DMSO antes del inicio con Biotina-SAM68.

La reacción se detuvo tras 30 minutos diluyendo la reacción 225 veces en tampón MOPS (MOPS 20 mM (pH 7,0), DTT 1 mM, MgCl₂ 10 mM, 0,1 % de BSA) que contiene EDTA 50 mM, para llevar la concentración final de SAM68-biotina a 9 nM.

Los reactivos AlphaScreen™ se prepararon de acuerdo con las instrucciones de los fabricantes del kit de ensayo (fosfotirosina AlphaScreen™) (P-Tyr-100), PerkinElmer número de catálogo 6760620C). Con luz tenue, 20 μl de reactivos de AlphaScreen™ se introdujeron en cada pocillo de una semiárea blanca de una placa de 96 pocillos (Coming Inc. - COSTAR 3693) con 30 μl de las reacciones detenidas y diluidas de quinasas. Las placas se incubaron en oscuridad durante 60 minutos antes de leer en un lector de placas Fusion Alpha (PerkinElmer).

Después de eliminar los valores de fondo medios para todos los puntos de datos, los datos de Ki(app) se calcularon a partir de análisis de regresión no lineal usando el paquete de software Prism (GraphPad Prism versión 3,0cx para Macintosh, GraphPad Software, San Diego California, EE.UU.).

En general, los compuestos de la invención, incluyendo los compuestos en la Tabla 1 y la Tabla 2, son eficaces para la inhibición de Btk.

Ejemplo 11: Ensayo de inhibición de RLK:

Los compuestos se sometieron a detección selectiva según su capacidad para inhibir Rlk usando un ensayo enzimático acoplado estándar (Fox et al., Protein Sci., (1998) 7, 2249). Los ensayos se llevaron a cabo en una mezcla de MOPS 20 mM (pH 7,0), MgCl₂ 10 mM, 0,1 % de BSA y DTT 1 mM. Las concentraciones finales del sustrato en el ensayo fueron ATP 100 μM (Sigma Chemicals) y péptido 10 μM (Poli Glu:Tyr 4:1). Los ensayos se llevaron a cabo a 30 °C y en presencia de Rlk 40 nM. Las concentraciones finales de los componentes del sistema enzimático acoplado fueron fosfoenolpiruvato 2,5 mM, NADH 300 μM, 30 μg/ml de piruvato quinasa y 10 μg/ml de lactato deshidrogenasa.

Se preparó una solución tampón madre del ensayo que contenía todos los reactivos enumerados anteriormente con la excepción de ATP y el compuesto de ensayo de interés. 60 μl de la solución madre se introdujeron en cada pocillo de una placa de 96 pocillos, seguido de la adición de 2 μl de DMSO madre que contiene diluciones en serie del compuesto de ensayo (normalmente a partir de una concentración final de 7,5 μM). La placa se preincubó durante 10 minutos a 30 °C y la reacción se inició mediante la adición de 5 μl de ATP. Las velocidades de la reacción inicial se determinaron con un lector de placas de Molecular Devices SpectraMax Plus durante un periodo de tiempo de 10 minutos. Los datos de CI50 y de Ki se calcularon a partir de análisis de regresión no lineal usando el paquete de software Prism (GraphPad Prism versión 3,0cx para Macintosh, GraphPad Software, San Diego California, EE.UU.).

En general, los compuestos de la invención, incluyendo los compuestos en la Tabla 1 y la Tabla 2, son eficaces para la inhibición de RLK.

Ejemplo 12: Ensayo de inhibición de JAK3:

Los compuestos se sometieron a detección selectiva según su capacidad para inhibir JAK usando el ensayo que se muestra a continuación. Las reacciones se llevaron a cabo en un tampón quinasa que contenía HEPES 100 mM (pH 7,4), DTT 1 mM, MgCl₂ 10 mM, NaCl 25 mM y 0,01 % de BSA.

Las concentraciones del sustrato en el ensayo fueron ATP 5 μM (200 uCi/μmol de ATP) y poli Glu:Tyr 1 μM. Las reacciones se llevaron a cabo a 25 °C y JAK3 1 nM.

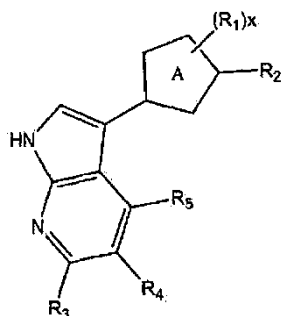
A cada pocillo de una placa de policarbonato de 96 pocillos se añadieron 1,5 μl de un inhibidor de JAK3 candidato junto con 50 μl de tampón quinasa que contiene poli(Glu)₄Tyr 2 μM y ATP 10 μM. Después, esto se mezcló y se añadieron 50 μl de tampón quinasa que contenían la enzima JAK3 2 nM para iniciar la reacción. Tras 20 minutos a

temperatura ambiente (25 °C), la reacción se detuvo con 50 µl de ácido tricloroacético (TCA) al 20 % que también contenía ATP 0,4 mM. La totalidad del contenido de cada pocillo se transfirió después a una placa de filtro de fibra de vidrio de 96 pocillos usando un cosechador celular TomTek. Después de lavar, se añadieron 60 µl de líquido de centelleo y la incorporación de ³³P se detectó en un Perkin Elmer TopCount.

- 5 En general, los compuestos de la invención, incluyendo los compuestos en la Tabla 1 y la Tabla 2, son eficaces para la inhibición de JAK (p.ej., JAK-3)..

REIVINDICACIONES

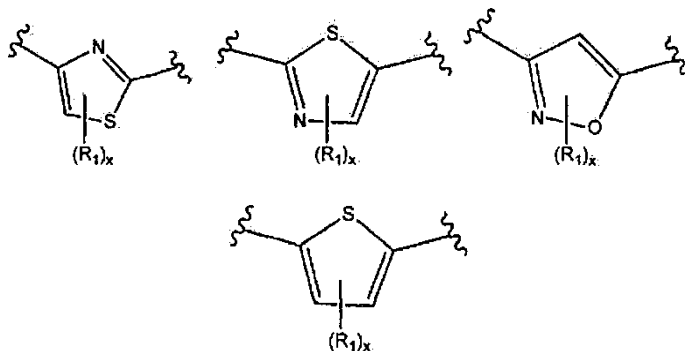
1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

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

El anillo A es un anillo de cinco miembros opcionalmente sustituido seleccionado de:



o

x es 0, 1, o 2;

cada aparición de R^1 es halógeno, CN, NO_2 o U_mR ;

R^2 se selecciona de forma independiente de T_n-R'

R^3 es de forma independiente halógeno -CN, NO_2 o V_pR' ;

R^4 es V_pR' , en donde p es 0 y R' es un anillo monocíclico completamente insaturado de seis miembros con 0 - 1 átomos de nitrógeno;

R^5 es de forma independiente halógeno -CN, NO_2 o V_pR' ;

cada aparición de T, U o V es, de forma independiente, una cadena de alquilideno C_{1-6} , en donde la cadena de alquilideno C_{1-6} está opcionalmente sustituida con un grupo alifático C_{1-6} u -OH, y hasta dos unidades de metileno de la cadena de alquilideno C_{1-6} están opcionalmente e independientemente sustituidas con -NR-, -S-, -O-, -CS-, $-CO_2$ -, -OCO-, -CO-, -COCO-, -CONR-, -NRCO-, -NRCO₂-, -SO₂NR-, -NRSO₂-, -CONRNR-, -NRCONR-, -OCONR-, -NRNR-, NRSO₂NR-, -SO-, o -SO₂-;

m, n y p son cada uno de forma independiente 0 o 1;

cada aparición de R es de forma independiente hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con un grupo alifático C_{1-3} ; y cada aparición de R' es, de forma independiente, hidrógeno, un grupo alifático C_{1-6} , un anillo monocíclico de 3-8 miembros, saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado que tiene de 0 - 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un sistema de anillo bicíclico de 8-12 miembros, saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado que tiene de 0 - 5 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, oxígeno o azufre, en donde el anillo monocíclico de 3-8 miembros y el anillo bicíclico de 8-12 miembros están opcionalmente sustituidos con halógeno, -O(alifático C_{1-6}) o C(O)NH₂.

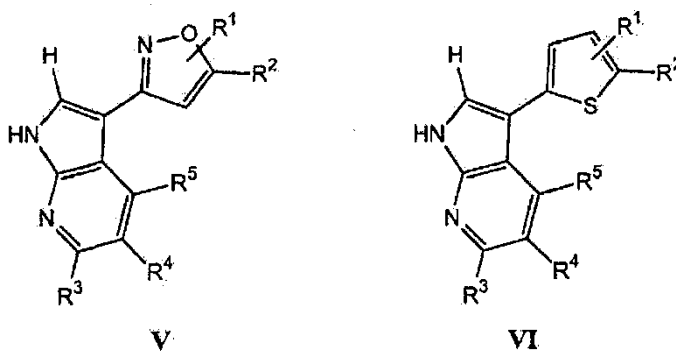
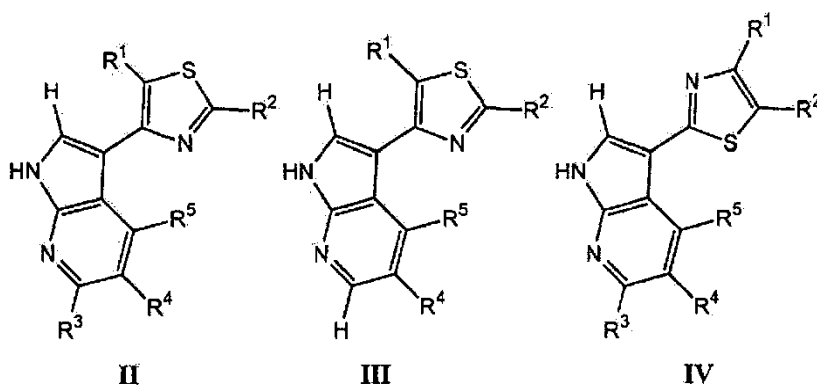
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que p es 0.

3. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 2, en el que p es 1.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que V es -NR-, -S- u -O-.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, en el que R^3 es V_p-R' , en donde p es 0 y R' es hidrógeno.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 – 5, en el que R^5 es halógeno o V_p-R' , en donde p es 0 y R' es hidrógeno o alifático C_{1-6} .
- 5 7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que R^5 es halógeno o V_p-R' , en donde p es 0 y R' es hidrógeno o alquilo C_{1-3} .
8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^1 es U_mR .
- 10 9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^2 es T_nR' , en donde n es 1.
10. El compuesto de la reivindicación 9, en el que T es -NR-, -O-, -CO-, -CONR- o -NRCO-.
11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^2 es T_nR' , en donde n es 0.
- 15 12. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene una fórmula seleccionada de

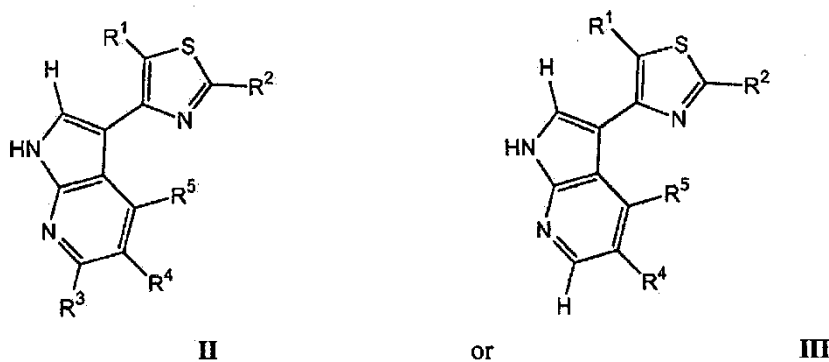


20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

13. El compuesto de la reivindicación 12, que tiene una fórmula seleccionada de



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 12 – 13, en el que R¹ es U_mR, en donde m es 0 y R es H o CH₃.

15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 12 - 14, en el que R² es T_nR', en donde n es 1.

16. El compuesto de la reivindicación 15, en el que T es -NR-, -O-, -CO-, -CONR- o -NRCO-.

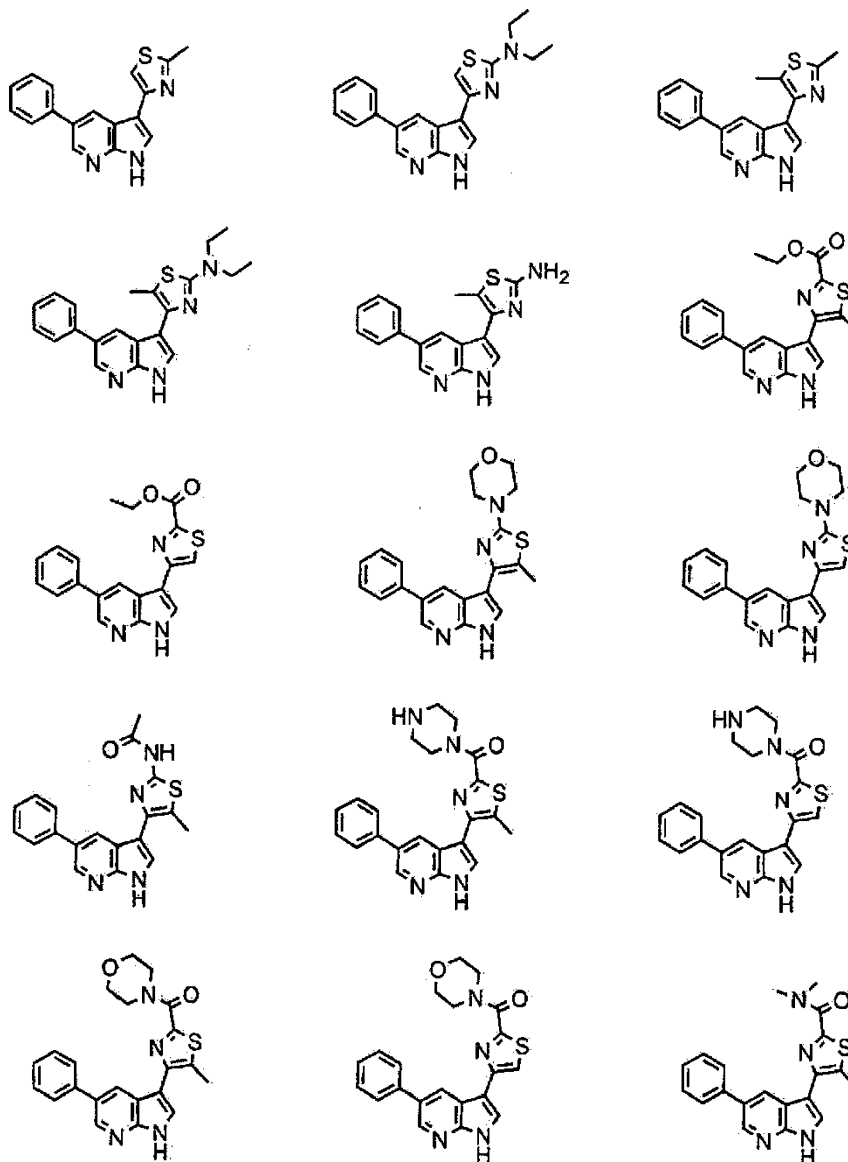
17. El compuesto de la reivindicación 16, en el que T es -NR-.

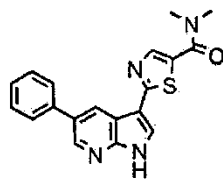
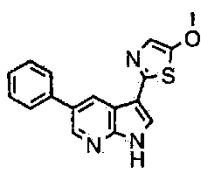
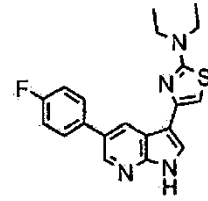
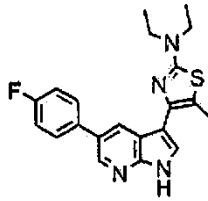
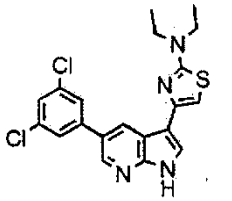
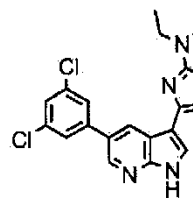
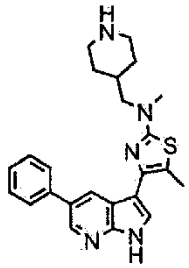
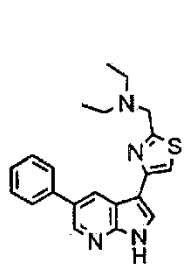
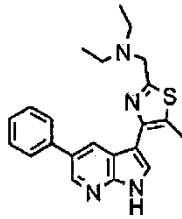
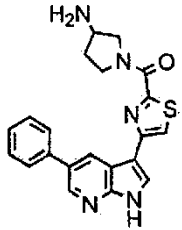
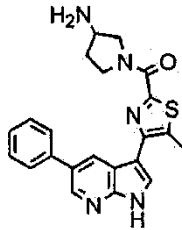
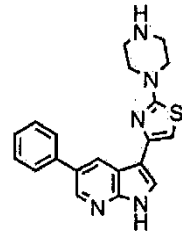
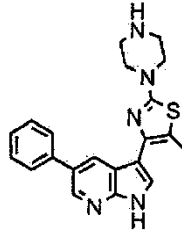
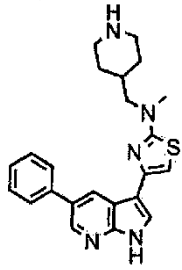
18. El compuesto de la reivindicación 17, en el que R y R' son ambos alifático C₁₋₆.

19. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 12 - 14, en el que R² es T_nR', en donde n es 0.

20. El compuesto de la reivindicación 19, en el que R' es un heterociclilo unido a N seleccionado de morfolinilo, piperidinilo, pirrolidinilo y piperazinilo, en donde el heterociclilo unido a N está opcionalmente sustituido con alifático C₁₋₆.

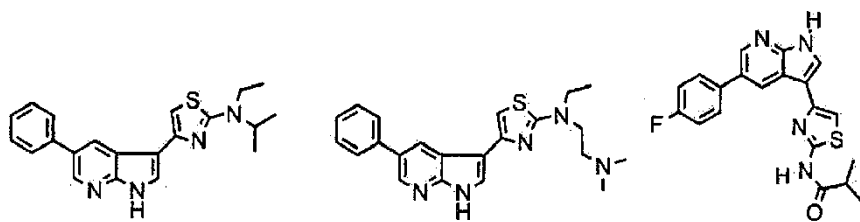
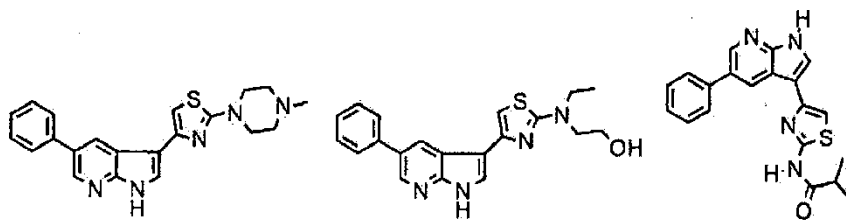
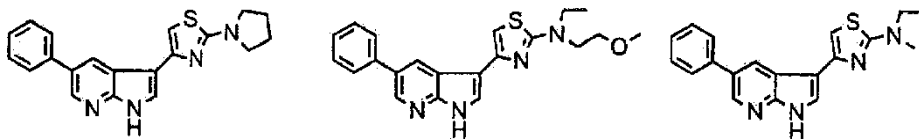
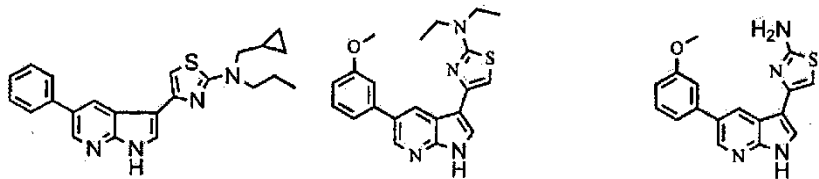
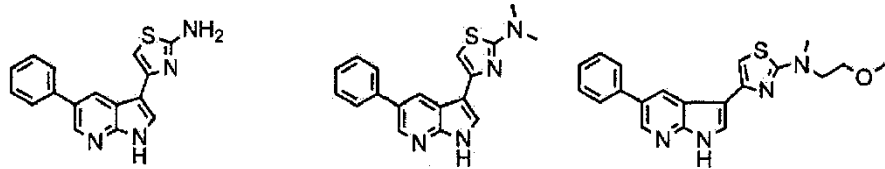
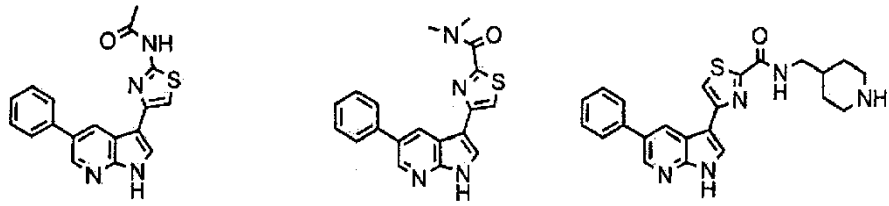
21. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de:





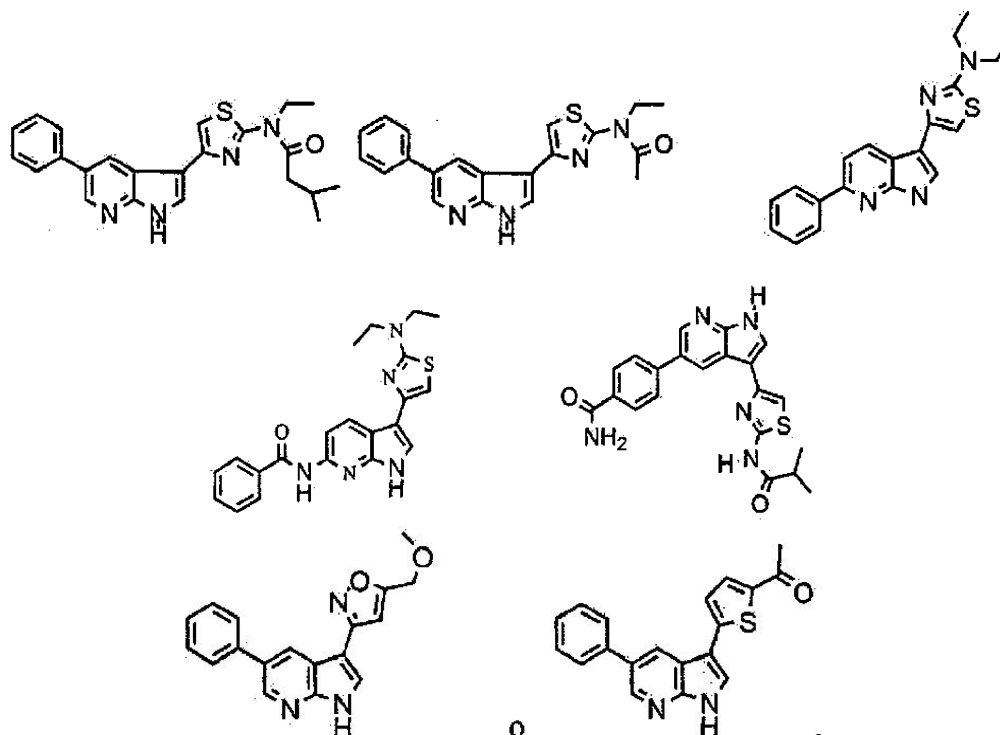
5

10



5

10



- 5
22. Una composición que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 21, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.
- 10
23. La composición de la reivindicación 22, que comprende además un agente terapéutico adicional seleccionado de un agente para el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria, inflamatoria, proliferativa o hiperproliferativa, o una enfermedad mediada inmunológicamente, incluido el rechazo de órganos o tejidos transplantados y el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA).
- 15
24. Un procedimiento de inhibición de la actividad quinasa de la familia Tec en una muestra biológica, en donde el procedimiento comprende poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 21.
- 20
25. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 21 para usar en el tratamiento o la reducción de la gravedad de una enfermedad o una afección seleccionadas de una enfermedad autoinmunitaria, inflamatoria, proliferativa o hiperproliferativa o una enfermedad mediada por el sistema inmunológico.
- 25
26. El compuesto o la composición para usar de acuerdo con la reivindicación 25, que comprende además un agente terapéutico adicional seleccionado de un agente para el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria, inflamatoria, proliferativa o hiperproliferativa, o una enfermedad mediada inmunológicamente, incluido el rechazo de órganos o tejidos transplantados y el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA), en donde:
- 30
- dicho agente terapéutico adicional es adecuado para la enfermedad que se está tratando; y
dicho agente terapéutico adicional se administra junto con dicha composición como una forma de dosificación única o, por separado, a partir de dicha composición como parte de una forma de dosificación múltiple.
- 35
27. El compuesto o la composición para el uso de la reivindicación 25 o de la reivindicación 26, en los que la enfermedad o el trastorno son asma, rinitis alérgica, rinitis atrófica, rinitis crónica, rinitis membranosa, rinitis estacional, sarcoidosis, pulmón del granjero, pulmón fibroide, neumonía intersticial idiopática, artritis reumatoide, espondiloartropatía seronegativa (incluyendo espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y enfermedad de Reiter), enfermedad de Behcet, síndrome de Sjogren, esclerosis sistémica, psoriasis, esclerosis sistémica, dermatitis atópica, dermatitis por contacto y otras dermatitis eccematosas, dermatitis seborreica, liquen plano, pénfigo, pénfigo ampuloso, epidermólisis ampulosa, urticaria, angioedemas, vasculitidis, eritemas, eosinofilia cutánea, uveítis, alopecia, conjuntivitis vernal alérgica, enfermedad celíaca, proctitis, gastroenteritis eosinófila, mastocitosis, pancreatitis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, alergias relacionadas con los alimentos, esclerosis múltiple, aterosclerosis, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), lupus eritematoso, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, miastenia gravis, diabetes de tipo I, síndrome nefrótico, fascitis eosinófila, síndrome de hiper IgE, lepra lepromatosa, síndrome de Sezary y púrpura trombocitopénica idiopática, reestenosis tras angioplastia,
- 40

tumores, aterosclerosis, lupus eritematoso sistémico, rechazo de aloinjerto incluyendo, sin limitaciones, rechazo de aloinjerto agudo y crónico tras, por ejemplo, transplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel y córnea, y enfermedad crónica del injerto contra el huésped.