

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-132213- -00000-0000

Fecha: 2010-10-25 17:16:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 132

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.

Dirección: Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basilea, Suiza.

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza.

Lugar de Constitución: Suiza.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: DEWDNEY, Nolan, James; KONDRU, Rama, K.; LOE, Bradley, E.; LOU, Yan; MCINTOSH, Joel; OWENS, Timothy, D. y SOTH, Michael.

Dirección: 14595 Horseshoe Drive, Saratoga, California 95070; 33 Gatheringhill Court, Morris Plains, New Jersey 07950; 154 Stockton Avenue, Santa Cruz, California 95060; 254 Forest Avenue, Glen Ridge, New Jersey 07028; 540 Fremont Avenue, Pacifica, California 94044; 201 Marin Boulevard #411, Jersey City, New Jersey 07302 y 10 Hillview Terrace, Glen Rock, New Jersey 07452.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/057320

Fecha: 15/06/09

Publicación Internacional No. WO 2009/156284 A1

Fecha: 30/12/09

⑥

Título (54)

"NUEVAS PIRIDIN-2-ONAS Y PIRIDAZIN-3-ONAS SUSTITUIDAS"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 413/14

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

24/06/08

(31) Número de Solicitud

61/075,277

⑨

Comprobante de Pago No: 10-83.050

Fecha: 05-10-2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 83,050
FECHA : OCTUBRE 5 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-132213-00000-0000

Fecha: 2010-10-25 17:16:57 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 132

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLORCA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	383647154	04/10/2010	23,736,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
	TOTAL :	\$ 554,000.00

SOMA: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE PAGO APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

Cancillería de Estado

de la ciudad de Basel (Basilea)

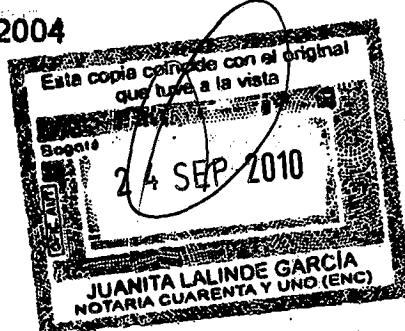
10. Firma

Fdo.: firma ilegible

Ruedi Egger

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004



Maria Mercedes Uricoechea T.
Maria Mercedes Uricoechea T.
 Traductora Juramentada
 Resolución 10607/81 Minjusticia

abajo firmados, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

The undersigned, F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at 4070 Basel, Switzerland

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado



hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 17th day of August 2008.
F. Hoffmann-La Roche AG

Fridolin Klausner
Holder of procuration

Denise Ströbel
Mandatory

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Switzerland

Basel

{ss

On this 17th day of August, 2004, personally, Fridolin Klausner and Denise Strebel came both, Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this Instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Suiza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Suiza
Basilea

{ss

En el día 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de Incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 19 JUNIO 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

Dr. P. Kuster
Notar

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel



Allg. Prot.

No. 20

LLOREDA
CAMACHO & C^{IA}
Abogados

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

SOLICITUD DE PATENTE PCT
SOLICITUD INTERNACIONAL No. PCT/EP2009/057320

ARTE FINAL (1)

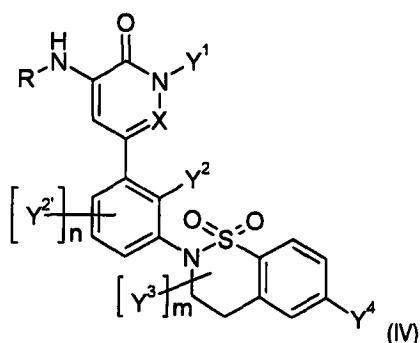
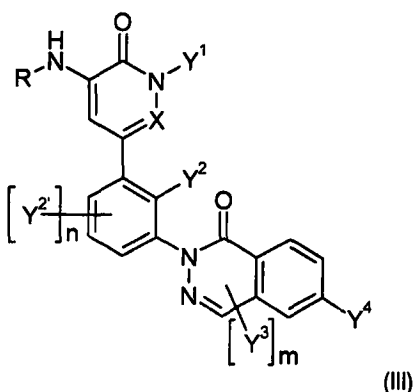
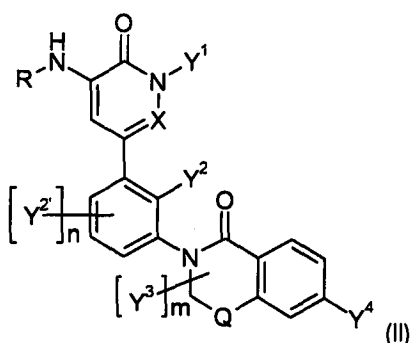
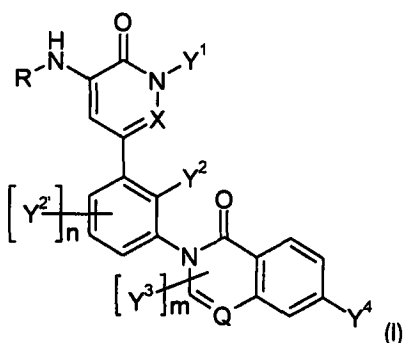
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT

(21) No. de solicitud:	(51) Int Cl: C07D 413/14
(22) Fecha de solicitud: 25-10-10	(71) Solicitante(s): F HOFFMANN-LA ROCHE AG.
(30) Prioridad (31) No. Prioridad 61/075,277	(72) Inventor(es): DEWDNEY, Nolan, James; KONDRU, Rama, K.; LOE, Bradley, E.; LOU, Yan; MCINTOSH, Joel; OWENS, Timothy, D. y SOTH, Michael.
(32) Fecha 24-06-08	(74) Apoderado: ALICIA LLORED A RICAURTE
(33) País US	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 24-01-2011	(87) Publicación internacional
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha: 30-12-09
Fecha de presentación de la solicitud: 15-06-09	No. publicación: WO 2009/156284 A1
No. de solicitud: PCT/EP2009/057320	
(54) Título: NUEVAS PIRIDIN-2-ONAS Y PIRIDAZIN-3-ONAS SUSTITUIDAS	

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de las fórmulas I, II, III o IV:



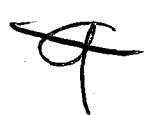
en las que:

R es H, $-R^1$, $-R^1-R^2-R^3$, $-R^1-R^3$ o $-R^2-R^3$; en los que

R¹ es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo y está opcionalmente sustituido por R^{1'}; dicho R^{1'} es alquilo inferior, hidroxi, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro, amino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, ciano o haloalquilo inferior; R² es -C(=O), -C(=O)O, -C(=O)N(R^{2'}), -(CH₂)_q o -S(=O)₂; dicho R^{2'} es H o alquilo inferior; y q es el número 1, 2 ó 3; R³ es H o R⁴; dicho R⁴ es alquilo inferior, alcoxi inferior, heteroalquilo inferior, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroaril-alquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo o heterocicloalquil-alquilo, y está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, hidroxi, oxo, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro, amino, ciano, alquilsulfonilo inferior o haloalquilo inferior;

X es CH'o N;

Y¹ es H o alquilo inferior;



 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS PATENTE DE INVENCION ____ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____														
(21) No. de solicitud: _____ (22) Fecha de solicitud: 25-10-10															
(51) Clasificación Internacional: C07D 413/14															
(71) Solicitante(s): F HOFFMANN-LA ROCHE AG.															
(72) Inventor(es): DEWDNEY, Nolan, James; KONDRU, Rama, K.; LOE, Bradley, E.; LOU, Yan; MCINTOSH, Joel; OWENS, Timothy, D. y SOTH, Michael.															
(74) Apoderado: ALICIA LLORED A RICAURTE															
<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 25%;">(30) Prioridad</td> <td style="width: 10%;">(31)</td> <td style="width: 25%;">No. Prioridad</td> <td style="width: 10%;">(32)</td> <td style="width: 15%;">Fecha</td> <td style="width: 15%;">(33)</td> <td style="width: 10%;">País</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>61/075,277</td> <td></td> <td>24-06-08</td> <td></td> <td>US</td> </tr> </table>		(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País			61/075,277		24-06-08		US
(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33)	País									
		61/075,277		24-06-08		US									
<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;"> (85) Fecha límite inicio fase nacional: 24-01-2011 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 15-06-09 No. de solicitud: PCT/EP2009/057320 </td> <td style="width: 50%;"> (87) Publicación internacional Fecha: 30-12-09 No. publicación: WO 2009/156284 A1 </td> </tr> </table>		(85) Fecha límite inicio fase nacional: 24-01-2011 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 15-06-09 No. de solicitud: PCT/EP2009/057320	(87) Publicación internacional Fecha: 30-12-09 No. publicación: WO 2009/156284 A1												
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 24-01-2011 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 15-06-09 No. de solicitud: PCT/EP2009/057320	(87) Publicación internacional Fecha: 30-12-09 No. publicación: WO 2009/156284 A1														
(54) Título: NUEVAS PIRIDIN-2-ONAS Y PIRIDAZIN-3-ONAS SUSTITUIDAS															



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia:	Fecha:	Recorrido:
propiedad Industrial	2010 / 10 / 25 / AAAA MM DD 17 16 57	
Tipo de Radicación:	Entrada: ☐	Salida: ☐
	Traslado: ☐	Convenio: ☐
Radicator:	Planilla:	

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	10 - 132213	10	6
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:

Reindicación No 7



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) No. de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 25-10-10	
(51) Clasificación Internacional: C07D 413/14			
(71) Solicitante(s): F HOFFMANN-LA ROCHE AG.			
(72) Inventor(es): DEWDNEY, Nolan, James; KONDRU, Rama, K.; LOE, Bradley, E.; LOU, Yan; MCINTOSH, Joel; OWENS, Timothy, D. y SOTH, Michael.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/075,277	24-06-08	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 24-01-2011		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 30-12-09	
Fecha de presentación de la solicitud: 15-06-09		No. Publicación: WO 2009/156284 A1	
No. de solicitud: PCT/EP2009/057320			

FIGURA CARACTERISTICA
6 x 6 cm

(54) Título: NUEVAS PIRIDIN-2-ONAS Y PIRIDAZIN-3-ONAS SUSTITUIDAS

(57) Resumen:

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 25132 WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/EP2009/057320	International filing date (day/month/year) 15/06/2009	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 24/06/2008
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the International search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6b/s(a)).

c. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2009/057320

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D413/14 C07D401/10 C07D401/14 C07D417/14 A61K31/501
A61P9/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/027594 A (VERTEX PHARMA [US]; CHARRIER JEAN-DAMIEN [GB]; RAMAYA SHAM [GB]; DURRA) 8 March 2007 (2007-03-08) claim 1	1-12
A	WO 2007/136465 A (IRM LLC; REN PINGDA [US]; ZHANG GUOBAO [US]; YOU SHULI [CN]; SIM TAEBO) 29 November 2007 (2007-11-29) claim 1	1-12
P,X	WO 2009/053269 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; DEWDNEY NOLAN JAMES [US]; GABRIEL TOBIAS [CH];) 30 April 2009 (2009-04-30) Table on page 25, compound I-8; Table on page 34, compound II-12	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 August 2009

Date of mailing of the international search report

10/09/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Wolf, Claudia

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/057320

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007027594 A	08-03-2007	AU 2006285038 A1 CA 2620269 A1 EP 1919891 A1 JP 2009507792 T	08-03-2007 08-03-2007 14-05-2008 26-02-2009
WO 2007136465 A	29-11-2007	AU 2007254491 A1 CA 2650611 A1 CN 101460175 A EP 2018167 A2 KR 20080109095 A	29-11-2007 29-11-2007 17-06-2009 28-01-2009 16-12-2008
WO 2009053269 A	30-04-2009	PE 08862009 A1 US 2009105209 A1	02-07-2009 23-04-2009

(51) International Patent Classification:

C07D 413/14 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01) A61K 31/501 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) A61P 9/02 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2009/057320

(22) International Filing Date:

15 June 2009 (15.06.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/075,277 24 June 2008 (24.06.2008) US

(71) Applicant (for all designated States except US): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DEWDNEY, Nolan, James [US/US]; 14595 Horseshoe Drive, Saratoga, California 95070 (US). KONDRU, Rama, K. [IN/US]; 1035 Aster Avenue, #2118, Sunnyvale, California 94086 (US). LOE, Bradley, E. [US/US]; 154 Stockton Avenue, Santa Cruz, California 95060 (US). LOU,

Yan [CN/US]; 1740 Fallbrook Avenue, San Jose, California 95130 (US). MCINTOSH, Joel [US/US]; 540 Fremont Avenue, Pacifica, California 94044 (US). OWENS, Timothy, D. [US/US]; 938 Clark Avenue, No. 37, Mountain View, California 94040 (US). SOTH, Michael [US/US]; 2321 Edsel Drive, Milpitas, California 95035 (US).

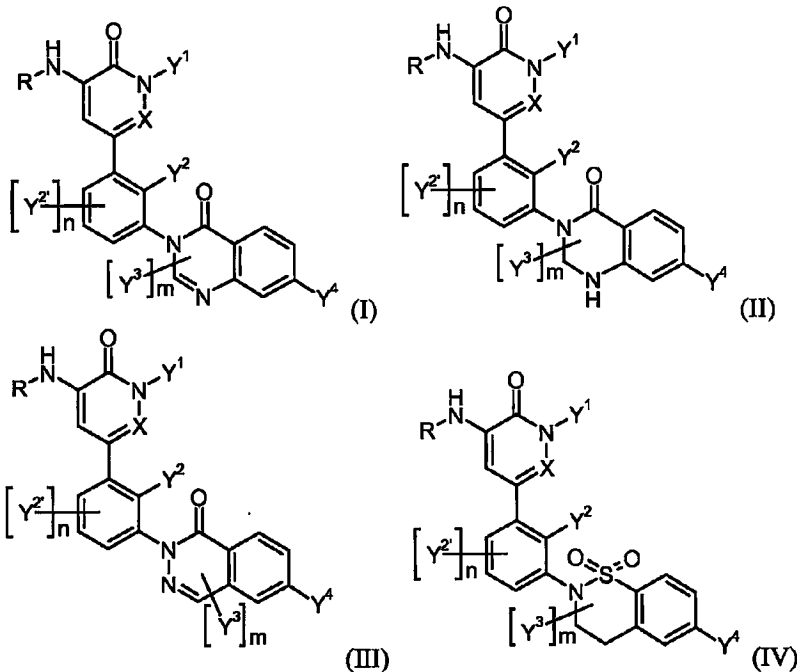
(74) Agent: HEIROTH, Ulrike; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,

[Continued on next page]

(54) Title: NOVEL SUBSTITUTED PYRIDIN-2-ONES AND PYRIDAZIN-3-ONES



(57) Abstract: This invention discloses 5-phenyl-1H-pyridin-2-one and 6-phenyl-2H-pyridazin-3-one derivatives according to generic Formulae I-IV: wherein variables R, X, Y¹, Y², Y³, Y⁴, n and m are defined as described herein, which inhibit Btk. The compounds disclosed herein are useful to modulate the activity of Btk and treat diseases associated with excessive Btk activity. The compounds are further useful to treat inflammatory and autoimmune diseases associated with aberrant B-cell proliferation such as rheumatoid arthritis. Also disclosed are compositions comprising compounds of Formulae I-IV and at least one carrier, diluent or excipient.

WO 2009/156284 A1

ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, **Published:**
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, — *with international search report (Art. 21(3))*
MR, NE, SN, TD, TG).

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

24.4.10

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43b/s.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220 25132

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2009/057320

International filing date (day/month/year)
15.06.2009

Priority date (day/month/year)
24.06.2008

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D413/14 C07D401/10 C07D401/14 C07D417/14 A61K31/501 A61P9/02

Applicant
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43b/s.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1b/s(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Wolf, Claudia

Telephone No. +49 89 2399-8285



Form PCT/ISA/237 (Cover Sheet) (April 2005)

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2009/057320

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

a. type of material:

- ☐ a sequence listing
- ☐ table(s) related to the sequence listing

b. format of material:

- ☐ on paper
- ☐ in electronic form

c. time of filing/furnishing:

- ☐ contained in the international application as filed.
- ☐ filed together with the international application in electronic form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2009/057320

Box No. V Reasoned statement under Rule 43b/s.1(a)(I) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-12</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>1-12</u>
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-12</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43b/s.1 and 70.10)

and /or

2. Non-written disclosures (Rules 43b/s.1 and 70.9)

see form 210

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

1. Re Item V. and VI.

1. The following documents are cited in the search report:

- D1: WO 2007/027594 A (VERTEX PHARMA [US]; CHARRIER JEAN-DAMIEN [GB]; RAMAYA SHAM [GB]; DURRA) 8 March 2007 (2007-03-08)
D2: WO 2007/136465 A (IRM LLC; REN PINGDA [US]; ZHANG GUOBAO [US]; YOU SHULI [CN]; SIM TAEBO) 29 November 2007 (2007-11-29)
D3: WO 2009/053269 A (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; DEWDNEY NOLAN JAMES [US]; GABRIEL TOBIAS [CH];) 30 April 2009 (2009-04-30)

D3 will not be considered at this stage, since it is not prepublished to the priority date of the present application and it is assumed that the priority has been validly claimed (Item VI.).

In the light of D1 and D2 the subject matter claimed in claims 1-11 appears to be novel and to involve an inventive step (Articles 33(2) and (3) EPC).

D1 and D2 disclose compounds useful as Btk inhibitors which differ structurally from the claimed Btk inhibitors at least in Q (D1) and in Rb and the fused ring system in D2.

The technical problem underlying the present application was the provision of further compounds useful as Btk inhibitors.

A person skilled in the art faced with the task of solving said technical problem would not have arrived at the claimed compounds starting from the teaching of D1 or D2 (D1 being closer to the presently claimed subject matter than D2). Due to the major structural differences of the claimed compounds when compared to the prior art compounds of D1 and/or D2 the solution to the technical problem appears to be non-obvious.

2. Claim 9: Claim 9 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2009/057320

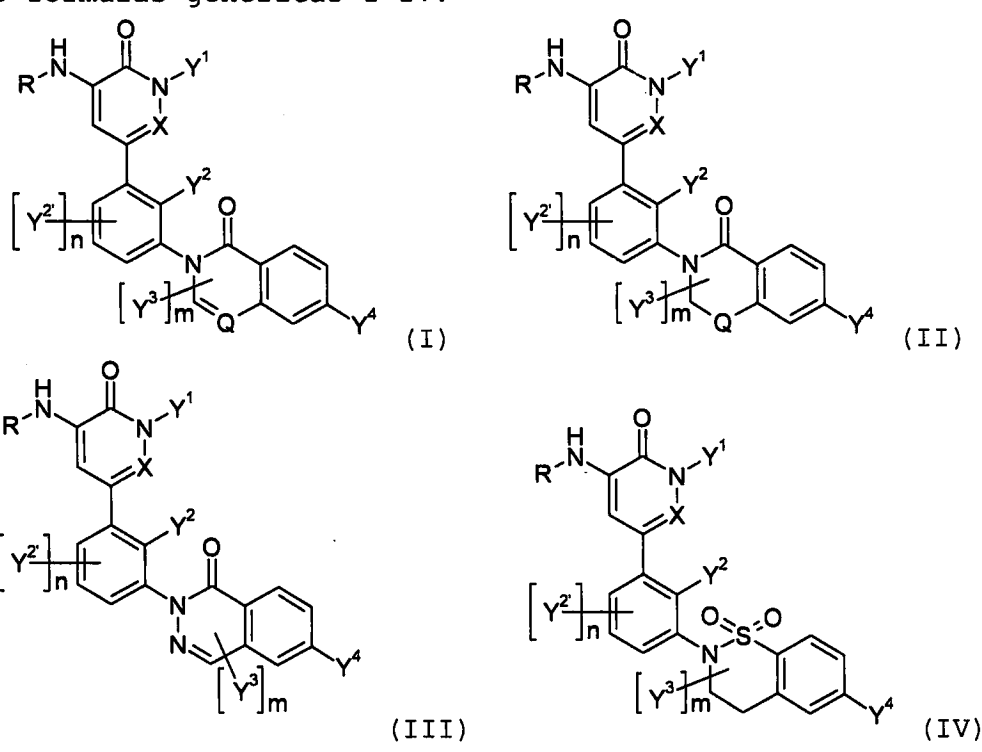
Re Item VIII.

Claim 12 is completely unclear (Article 6 PCT) and has neither been searched nor examined.

Nuevas piridin-2-onas y piridazin-3-onas sustituidas

RESUMEN - OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

Esta solicitud se refiere a derivados de 5-fenil-1H-piridin-2-ona y 6-fenil-2H-piridazin-3-ona que se ajustan a las fórmulas genéricas I-IV:



en el que variables R, X, Y¹, Y², Y^{2'}, Y³, Y⁴, n y m tienen los significados aquí descritos, dichos derivados inhiben la Btk. Los compuestos aquí descritos son útiles para modular la actividad de la Btk y tratar enfermedades asociadas con una actividad excesiva de la Btk. Los compuestos son útiles además para tratar enfermedades inflamatorias y autoinmunes asociadas con una proliferación

aberrante de las células B, por ejemplo la artritis reumatoide. Se describen también composiciones que contienen los compuestos de las fórmulas I-IV y por lo menos un vehículo, diluyente o excipiente.

Nuevas piridin-2-onas y piridazin-3-onas sustituidas

5 La presente invención se refiere al uso de nuevos derivados que inhiben la tirosina-quinasa de Bruton (Btk) y son útiles para el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias causadas por una activación aberrante de las células B. Los nuevos derivados de 5-fenil-1H-piridin-2-ona y
10 6-fenil-2H-piridazin-3-ona aquí descritos son útiles para el tratamiento de la artritis.

 La Btk forma parte del grupo Tec de las tirosina-quinazas y se ha demostrado que es un regulador crítico del desarrollo temprano de las células B y de la activación y
15 supervivencias de las células B maduras (Khan y col., Immunity 3, 283, 1995); Ellmeier y col., J. Exp. Med. 192, 1611, 2000). La mutación de la Btk en seres humanos conduce al estado patológico de la agammaglobulinemia unida a X (XLA) (revisada por Rosen y col., New Eng. J. Med. 333, 431, 1995;
20 y Lindvall y col., Immunol. Rev. 203, 200, 2005). Estos pacientes tienen el sistema inmunológico comprometido y presentan un desequilibrio en la maduración de las células B, niveles menores de inmunoglobulina y de células B periféricas, disminución de las respuestas inmunes independientes
25 de las células T, así como una movilización atenuada del calcio después de una estimulación del BCR.

 Se han obtenido también indicios del rol de la Btk en las enfermedades autoinmunes e inflamatorias en modelos de

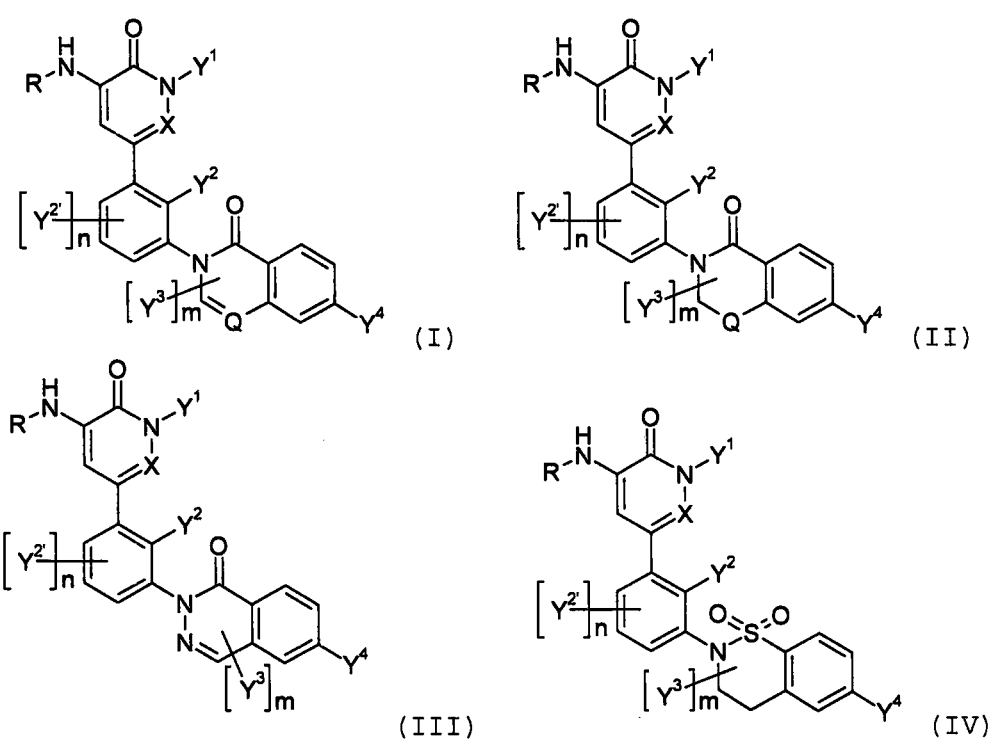
ratones deficientes en Btk. En los modelos murinos preclínicos de lupus eritematoso sistémico (SLE), los ratones deficientes de Btk presentan una mejora marcada en progreso de la enfermedad. Además, los ratones deficientes de Btk son resistentes a la artritis inducida con colágeno (Jansson y Holmdahl, Clin. Exp. Immunol. 94, 459, 1993). Se ha demostrado que un inhibidor selectivo de la Btk presenta una eficacia dependiente de la dosis en un modelo de artritis en ratones (Pan y col., Chem. Med. Chem. 2, 58-61, 2007).

10 La Btk se expresa también en células distintas de las células B que pueden intervenir en procesos patológicos. Por ejemplo, la Btk se expresa en mastocitos y los mastocitos derivados de médula ósea deficientes en Btk ponen de manifiesto el desequilibrio de la desgranulación inducida por antígeno (Iwaki y col., J. Biol. Chem. 280, 40261, 2005). Esto demuestra que la Btk podría ser útil para tratar respuestas patológicas a mastocitos, por ejemplo la alergia y el asma. También los monocitos de pacientes XLA, en los que está ausente la actividad de la Btk, presentan una menor producción de TNF-alfa después de la estimulación (Horwood y col., J. Exp. Med. 197, 1603, 2003). Por consiguiente, la inflamación mediada por el TNF-alfa podría modularse con inhibidores de la Btk de molécula pequeña. Se ha publicado además que la Btk desempeña un papel en la apoptosis (Islam y Smith, Immunol. Rev. 178, 49, 2000) y según esto los inhibidores de la Btk podrían ser útiles para el tratamiento de ciertos linfomas de células B y leucemias (Feldhahn y col., J. Exp. Med. 201, 1837, 2005).

15
20
25

La presente solicitud proporciona nuevos derivados de la 5-fenil-1H-piridin-2-ona y de la 6-fenil-2H-piridazin-3-ona, en particular compuestos que se ajustan a las fórmulas genéricas I, II, III o IV:

5



en las que:

R es H, $-R^1$, $-R^1-R^2-R^3$, $-R^1-R^3$ o $-R^2-R^3$; en los que

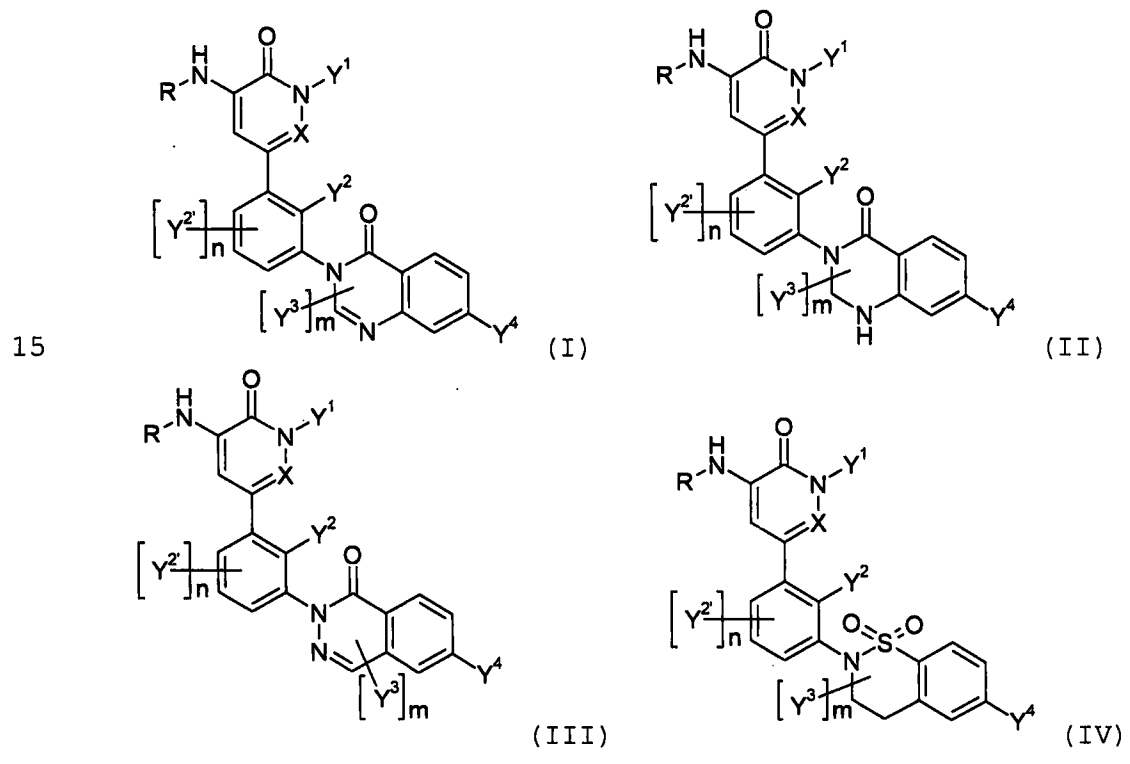
- 10 R^1 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo y está opcionalmente sustituido por $R^{1'}$; dicho $R^{1'}$ es alquilo inferior, hidroxil, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro, amino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, ciano o haloalquilo inferior;
- 15 R^2 es $-C(=O)$, $-C(=O)O$, $-C(=O)N(R^{2'})$, $-(CH_2)_q$ o $-S(=O)_2$; dicho $R^{2'}$ es H o alquilo inferior; y q es el número 1, 2 ó 3;

- 6 -

- R^3 es H o R^4 ; dicho R^4 es alquilo inferior, alcoxi inferior, heteroalquilo inferior, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo o heterocicloalquilalquilo, y está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, hidroxí, oxo, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro, amino, ciano, alquilsulfonilo inferior o haloalquilo inferior;
- X es CH o N;
- Q es N;
- Y^1 es H o alquilo inferior;
- Y^2 es Y^{2a} o Y^{2b} ; dicho Y^{2a} es H o halógeno; e Y^{2b} es alquilo inferior, opcionalmente sustituido con uno o más $Y^{2b'}$; e $Y^{2b'}$ es hidroxí, alcoxi inferior, o halógeno;
- y cada $Y^{2'}$ es con independencia $Y^{2'a}$ o $Y^{2'b}$; dicho $Y^{2'a}$ es halógeno; e $Y^{2'b}$ es alquilo inferior, opcionalmente sustituido con uno o más $Y^{2'b'}$; dicho $Y^{2'b'}$ es hidroxí, alcoxi inferior, o halógeno;
- n es el número 0, 1, 2 ó 3;
- Y^3 es H, halógeno o alquilo inferior, dicho alquilo inferior está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxí, alcoxi inferior, amino y halógeno;
- m es el número 0 ó 1;
- Y^4 es Y^{4a} , Y^{4b} , Y^{4c} o Y^{4d} ; en los que Y^{4a} es H o halógeno;

- Y^{4b} es alquilo inferior, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por haloalquilo inferior, halógeno, hidroxilo, amino y alcoxi inferior;
- 5 Y^{4c} es cicloalquilo inferior, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, haloalquilo inferior, halógeno, hidroxilo, amino y alcoxi inferior; y
- Y^{4d} es amino, opcionalmente sustituido con uno o más
- 10 alquilo inferior;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

De modo más específico, la presente invención proporciona compuestos de las fórmulas I, II, III o IV:



en las que:

- 8 -

R es H, $-R^1$, $-R^1-R^2-R^3$, $-R^1-R^3$ o $-R^2-R^3$; en los que

R^1 es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo y está opcionalmente sustituido por $R^{1'}$; dicho $R^{1'}$ es alquilo inferior, hidroxil, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro, amino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, ciano o haloalquilo inferior;
 5 R^2 es $-C(=O)$, $-C(=O)O$, $-C(=O)N(R^{2'})$, $-(CH_2)_q$ o $-S(=O)_2$; dicho $R^{2'}$ es H o alquilo inferior; y q es el número 1, 2 ó 3;

10 R^3 es H o R^4 ; dicho R^4 es alquilo inferior, alcoxi inferior, heteroalquilo inferior, arilo, arilalquilo, alquilarilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloalquilo, alquil-cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilo, alquil-heterocicloalquilo o
 15 heterocicloalquilalquilo, y está opcionalmente sustituido por uno o más alquilo inferior, hidroxil, oxo, hidroxialquilo inferior, alcoxi inferior, halógeno, nitro, amino, ciano, alquilsulfonilo inferior o haloalquilo inferior;

20 X es CH o N;

Y^1 es H o alquilo inferior;

Y^2 es Y^{2a} o Y^{2b} ; dicho Y^{2a} es H o halógeno; e Y^{2b} es alquilo inferior, opcionalmente sustituido con uno o más $Y^{2b'}$; e $Y^{2b'}$ es hidroxil, alcoxi inferior o halógeno;

25 y cada $Y^{2'}$ es con independencia $Y^{2'a}$ o $Y^{2'b}$; dicho $Y^{2'a}$ es halógeno; e $Y^{2'b}$ es alquilo inferior, opcionalmente sustituido con uno o más $Y^{2'b'}$; dicho $Y^{2'b'}$ es hidroxil, alcoxi inferior o halógeno;

n es el número 0, 1, 2 ó 3;

Y^3 es H, halógeno o alquilo inferior, dicho alquilo inferior está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por hidroxí, alcoxi inferior,

5 amino y halógeno;

m es el número 0 ó 1;

Y^4 es Y^{4a} , Y^{4b} , Y^{4c} o Y^{4d} ; en los que

Y^{4a} es H o halógeno;

10 Y^{4b} es alquilo inferior, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por haloalquilo inferior, halógeno, hidroxí, amino, ciano y alcoxi inferior;

15 Y^{4c} es cicloalquilo inferior, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes elegidos entre el grupo formado por alquilo inferior, haloalquilo inferior, halógeno, hidroxí, amino y alcoxi inferior; y Y^{4d} es amino, opcionalmente sustituido con uno o más alquilo inferior;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 En una primera forma de ejecución, la invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, II, III o IV, en las que Y^1 es metilo.

En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, II, III o IV, en 25 las que X es CH.

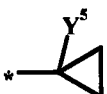
En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, II, III o IV, en las que m es el número 0.

- 10 -

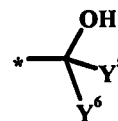
En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, II, III o IV, en las que n es el número 0.

En otra forma de ejecución, la presente invención
5 proporciona un compuesto de las fórmulas I, II, III o IV, en las que Y² es metilo o hidroximetilo.

En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, II, III o IV, en las que Y⁴ es alquilo inferior; o un grupo de la fórmula (a)

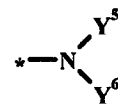
10  en la que Y⁵ es H, halógeno, alquilo inferior, o

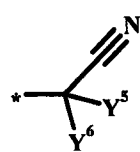
haloalquilo inferior; o un grupo de la fórmula (b)



en la que Y⁵ e Y⁶ son con independencia H, alquilo inferior o

haloalquilo inferior; o un grupo de la fórmula (c) en la que Y⁵ e Y⁶ son con independencia H o alquilo inferior; o



15 un grupo de la fórmula (d)  en la que Y⁵ e Y⁶ son con independencia H, alquilo inferior o haloalquilo inferior.

En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, II, III o IV, en las que R es -R¹-R²-R³; en el que R¹ es fenilo o piridilo; R²
20 es -C(=O); R³ es R⁴; y R⁴ es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituida por uno o más alquilo inferior.

- 11 -

En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de las fórmulas I, II, III o IV, en las que R es $-R^2-R^3$ en el que R^2 es $C(=O)NH$ y R^3 es alquilo inferior.

5 En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I.

En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que Y^1 es metilo.

10 En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que X es CH.

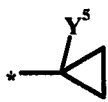
En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que m es el número 0 y n es el número 0.

15 En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que Y^2 es hidroximetilo.

En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que Y^2 es hidroximetilo, Y^1 es metilo, m es el número 0 y n es el número 0.

20 En otra forma de ejecución, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula I, en la que X es CH, Y^2 es hidroximetilo, Y^1 es metilo, m es el número 0 y n es el número 0.

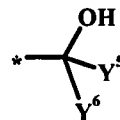
La invención proporciona un compuesto de la fórmula I,

en la que Y^4 es un grupo de la fórmula (a)  en la que

- 12 -

Y^5 es H, halógeno, alquilo inferior, o haloalquilo inferior.

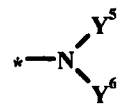
La invención proporciona un compuesto de la fórmula I,



en la que Y^4 es un grupo de la fórmula (b) en la que

Y^5 e Y^6 son con independencia H, alquilo inferior, o
5 haloalquilo inferior.

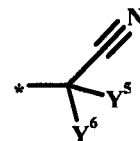
La invención proporciona un compuesto de la fórmula I,



en la que Y^4 es un grupo de la fórmula (c) en la que

Y^5 e Y^6 son con independencia H o alquilo inferior.

La invención proporciona un compuesto de la fórmula I,



10 en la que Y^4 es un grupo de la fórmula (d) en la que
 Y^5 e Y^6 son con independencia H, alquilo inferior o haloal-
quilo inferior.

La invención proporciona un compuesto de la fórmula I,
en la que R es $-R^1-R^2-R^3$; en el que R^1 es fenilo o piridilo;
15 R^2 es $-C(=O)$; R^3 es R^4 ; y R^4 es morfolina o piperazina,
opcionalmente sustituida por uno o más alquilo inferior.

En una forma de ejecución de la fórmula I, X es N, n es
el número 0 y m es el número 0.

En una forma de ejecución de la fórmula I, Y^1 es
20 metilo, X es N, n es el número 0 y m es el número 0.

En una forma de ejecución de la fórmula I, Y^1 es
metilo, X es N, n es el número 0, y m es el número 0.

- 13 -

En una forma de ejecución de la fórmula I, Y^1 es metilo e Y^2 es hidroximetilo.

En una forma de ejecución de la fórmula I, Y^1 es metilo, Y^2 es hidroximetilo, X es N, n es el número 0 y m es
5 el número 0.

En una forma de ejecución de la fórmula I, Y^1 es metilo, X es N, n es el número 0, y m es el número 0.

En una forma de ejecución de la fórmula I, Y^1 es metilo, Y^2 es hidroximetilo, X es N, n es el número 0 y m es
10 el número 0.

En una forma de ejecución de la fórmula I, Y^2 es metilo.

En una forma de ejecución de la fórmula I, Y^2 es hidroxietilo.

15 En una forma de ejecución de la fórmula I, Y^2 es halógeno.

En una forma de ejecución de la fórmula I, X es CH, n es el número 0 y m es el número 0.

En una forma de ejecución de la fórmula I, Y^1 es
20 metilo, X es CH, n es el número 0 y m es el número 0.

En una forma de ejecución de la fórmula I, Y^1 es metilo, Y^2 es hidroximetilo, X es CH, n es el número 0 y m es el número 0.

En una forma de ejecución de la fórmula I, Y^1 es
25 metilo, Y^2 es metilo, X es CH, n es el número 0 y m es el número 0.

- 14 -

En una forma de ejecución de la fórmula I, Y^1 es metilo, Y^2 es hidroxietilo, X es CH, n es el número 0 y m es el número 0.

En una forma de ejecución de la fórmula I, Y^1 es metilo, Y^2 es halógeno, X es CH, n es el número 0 y m es el número 0.

En una forma de ejecución de la fórmula I, Y^1 es metilo, Y^2 es hidroximetilo, X es CH, n es el número 0, m es el número 0, e Y^4 es un grupo de la fórmula (a), en la que Y^5 es H, halógeno, alquilo inferior o haloalquilo inferior.

En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula I, R es $-R^1-R^2-R^3$; en el que R^1 es fenilo o piridilo; R^2 es $-C(=O)$; R^3 es R^4 ; y R^4 es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituida por uno o más alquilo inferior.

En una forma de ejecución de la fórmula I, Y^4 es alquilo inferior.

En una forma de ejecución de la fórmula I, Y^1 es metilo, Y^2 es hidroximetilo, X es CH, n es el número 0, m es el número 0, e Y^4 es alquilo inferior.

En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula I, R es $-R^1-R^2-R^3$; en el que R^1 es fenilo o piridilo; R^2 es $-C(=O)$; R^3 es R^4 ; y R^4 es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituida por uno o más alquilo inferior.

En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula I, R es $-R^2-R^3$; en el que R^2 es $-C(=O)NH$; R^3 es H o R^4 ; y R^4 es alquilo inferior.

En una forma de ejecución de la fórmula I, Y^1 es metilo, Y^2 es hidroximetilo, X es CH, n es el número 0, m es

- 15 -

el número 0, e Y^4 es un grupo de la fórmula (b), en la que Y^5 e Y^6 son con independencia H, alquilo inferior, o haloalquilo inferior.

En una variante de la anterior forma de ejecución de la
5 fórmula I, R es $-R^1-R^2-R^3$; en el que R^1 es fenilo o piridilo;
 R^2 es $-C(=O)$; R^3 es R^4 ; y R^4 es morfolina o piperazina,
opcionalmente sustituida por uno o más alquilo inferior.

En una forma de ejecución de la fórmula I, Y^1 es
metilo, Y^2 es hidroximetilo, X es CH, n es el número 0, m es
10 el número 0, e Y^4 es un grupo de la fórmula (c), en la que Y^5
e Y^6 son con independencia H o alquilo inferior.

En una variante de la anterior forma de ejecución de la
fórmula I, R es $-R^2-R^3$; en el que R^2 es $-C(=O)NH$; R^3 es H o
 R^4 ; y R^4 es alquilo inferior.

15 En una variante de la anterior forma de ejecución de la
fórmula I, R es $-R^1-R^2-R^3$; en el que R^1 es fenilo o piridilo;
 R^2 es $-C(=O)$; R^3 es R^4 ; y R^4 es morfolina o piperazina,
opcionalmente sustituida por uno o más alquilo inferior.

En una forma de ejecución de la fórmula I, Y^1 es
20 metilo, Y^2 es hidroximetilo, X es CH, n es el número 0, m es
el número 0, e Y^4 es un grupo de la fórmula (c), en la que Y^5
e Y^6 son con independencia H o alquilo inferior.

En una variante de la anterior forma de ejecución de la
fórmula I, R es $-R^1-R^2-R^3$; en el que R^1 es fenilo o piridilo;
25 R^2 es $-C(=O)$; R^3 es R^4 ; y R^4 es morfolina o piperazina,
opcionalmente sustituida por uno o más alquilo inferior.

En una forma de ejecución de la fórmula I, Y^1 es
metilo, Y^2 es hidroximetilo, X es N, n es el número 0, m es

el número 0, e Y^4 es un grupo de la fórmula (c), en la que Y^5 e Y^6 son con independencia H o alquilo inferior.

En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula I, R es $-R^1-R^2-R^3$; en el que R^1 es fenilo o piridilo;
5 R^2 es $-C(=O)$; R^3 es R^4 ; y R^4 es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituida por uno o más alquilo inferior.

En una forma de ejecución de la fórmula I, Y^1 es metilo, Y^2 es hidroximetilo, X es N, n es el número 0, m es el número 0, e Y^4 es un grupo de la fórmula (c), en la que Y^5
10 e Y^6 son con independencia H o alquilo inferior.

En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula I, R es $-R^1-R^2-R^3$; en el que R^1 es fenilo o piridilo; R^2 es $-C(=O)$; R^3 es R^4 ; y R^4 es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituida por uno o más alquilo inferior.

15 En una forma de ejecución de la fórmula I, Y^1 es metilo, Y^2 es hidroximetilo, X es CH, n es el número 0, m es el número 0, e Y^4 es un grupo de la fórmula (d), en la que Y^5 e Y^6 son con independencia H, alquilo inferior, o haloalquilo inferior.

20 En otra forma de ejecución, la invención proporciona un compuesto de la fórmula II.

La invención proporciona un compuesto de la fórmula II, en la que Y^1 es metilo.

La invención proporciona un compuesto de la fórmula II,
25 en la que X es CH.

La invención proporciona un compuesto de la fórmula II, en la que m es el número 0 y n es el número 0.

La invención proporciona un compuesto de la fórmula II, en la que Y^2 es hidroximetilo.

La invención proporciona un compuesto de la fórmula II, en la que Y^4 es un grupo de la fórmula (a), en la que Y^5 es
5 H, halógeno, alquilo inferior o haloalquilo inferior.

En una forma de ejecución de la fórmula II, X es N.

En una forma de ejecución de la fórmula II, X es N, n es el número 0 y m es el número 0.

En una forma de ejecución de la fórmula II, Y^2 es
10 hidroximetilo, X es N, n es el número 0 y m es el número 0.

En una forma de ejecución de la fórmula II, Y^1 es metilo, X es N, n es el número 0 y m es el número 0.

En una forma de ejecución de la fórmula II, Y^2 es hidroximetilo, Y^1 es metilo, X es N, n es el número 0 y m es
15 el número 0.

En una forma de ejecución de la fórmula II, Y^2 es metilo.

En una forma de ejecución de la fórmula II, Y^2 es hidroxietilo.

20 En una forma de ejecución de la fórmula II, Y^2 es halógeno.

En una forma de ejecución de la fórmula II, X es CH, n es el número 0 y m es el número 0.

En una forma de ejecución de la fórmula II, Y^2 es
25 hidroximetilo, X es CH, n es el número 0 y m es el número 0.

En una forma de ejecución de la fórmula II, Y^1 es metilo, X es CH, n es el número 0 y m es el número 0.

- 18 -

En una forma de ejecución de la fórmula II, Y^2 es hidroximetilo, Y^1 es metilo, X es CH, n es el número 0 y m es el número 0.

En una forma de ejecución de la fórmula II, Y^2 es
5 hidroximetilo, Y^1 es metilo, X es CH, n es el número 0 y m es el número 0, e Y^4 es un grupo de la fórmula (a), en la que Y^5 es H, halógeno, alquilo inferior o haloalquilo inferior.

En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula II R es $-R^1-R^2-R^3$; en el que R^1 es fenilo o piridilo;
10 R^2 es $-C(=O)$; R^3 es R^4 ; y R^4 es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituida por uno o más alquilo inferior.

En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula II, R es $-R^2-R^3$; R^2 es $-C(=O)NH$; R^3 es H o R^4 ; y R^4 es alquilo inferior.

15 En otra variante adicional de la anterior forma de ejecución de la fórmula II, R es R^1 ; y R^1 es pirazolilo, opcionalmente sustituido por $R^{1'}$.

En una forma de ejecución de la fórmula II, Y^2 es hidroximetilo, Y^1 es metilo, X es CH, n es el número 0 y m es
20 el número 0, e Y^4 es un grupo de la fórmula (a), en la que Y^5 es H, halógeno, alquilo inferior o haloalquilo inferior.

En una forma de ejecución de la fórmula II, Y^2 es hidroximetilo, Y^1 es metilo, X es N, n es el número 0 y m es el número 0, e Y^4 es un grupo de la fórmula (a), en la que Y^5
25 es H, halógeno, alquilo inferior o haloalquilo inferior.

En una forma de ejecución de la fórmula II, Y^2 es hidroximetilo, Y^1 es metilo, X es N, n es el número 0 y m es

el número 0, e Y^4 es un grupo de la fórmula (a), en la que Y^5 es H, halógeno, alquilo inferior o haloalquilo inferior.

En una forma de ejecución de la fórmula II, Y^4 es alquilo inferior.

5 En una forma de ejecución de la fórmula II, Y^2 es hidroximetilo, Y^1 es metilo, X es CH, n es el número 0 y m es el número 0, e Y^4 es alquilo inferior.

En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula II R es $-R^1-R^2-R^3$; en el que R^1 es fenilo o piridilo;
10 R^2 es $-C(=O)$; R^3 es R^4 ; y R^4 es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituida por uno o más alquilo inferior.

En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula II, R es $-R^2-R^3$; en el que R^2 es $-C(=O)NH$; R^3 es H o R^4 ; y R^4 es alquilo inferior.

15 En otra variante adicional de la anterior forma de ejecución de la fórmula II, R es R^1 ; y R^1 es pirazolilo, opcionalmente sustituido por $R^{1'}$.

En una forma de ejecución de la fórmula II, Y^2 es hidroximetilo, Y^1 es metilo, X es CH, n es el número 0 y m es
20 el número 0, e Y^4 es alquilo inferior.

En una forma de ejecución de la fórmula II, Y^2 es hidroximetilo, Y^1 es metilo, X es N, n es el número 0 y m es el número 0, e Y^4 es alquilo inferior.

En una forma de ejecución de la fórmula II, Y^4 es un
25 grupo de la fórmula (b), en la que Y^5 e Y^6 son con independencia H, alquilo inferior o haloalquilo inferior.

En una forma de ejecución de la fórmula II, Y^2 es hidroximetilo, Y^1 es metilo, X es CH, n es el número 0 y m es

- 20 -

el número 0, e Y^4 es un grupo de la fórmula (b), en la que Y^5 e Y^6 son con independencia H, alquilo inferior o haloalquilo inferior.

En una variante de la anterior forma de ejecución de la
5 fórmula II, R es $-R^1-R^2-R^3$; en el que R^1 es fenilo o piridilo;
 R^2 es $-C(=O)$; R^3 es R^4 ; y R^4 es morfolina o piperazina,
opcionalmente sustituida por uno o más alquilo inferior.

En una variante de la anterior forma de ejecución de la
fórmula II, R es $-R^2-R^3$; en el que R^2 es $-C(=O)NH$; R^3 es H o
10 R^4 ; y R^4 es alquilo inferior.

En otra variante adicional de la anterior forma de
ejecución de la fórmula II, R es R^1 ; y R^1 es pirazolilo,
opcionalmente sustituido por $R^{1'}$.

En una forma de ejecución de la fórmula II, Y^2 es
15 hidroximetilo, Y^1 es metilo, X es CH, n es el número 0 y m es
el número 0, e Y^4 es un grupo de la fórmula (b), en la que Y^5
e Y^6 son con independencia H, alquilo inferior, o haloalquilo
inferior.

En una forma de ejecución de la fórmula II, Y^2 es
20 hidroximetilo, Y^1 es metilo, X es N, n es el número 0 y m es
el número 0, e Y^4 es un grupo de la fórmula (b), en la que Y^5
e Y^6 son con independencia H, alquilo inferior o haloalquilo
inferior.

En una forma de ejecución de la fórmula II, Y^2 es
25 hidroximetilo, Y^1 es metilo, X es N, n es el número 0 y m es
el número 0, e Y^4 es un grupo de la fórmula (b), en la que Y^5
e Y^6 son con independencia H, alquilo inferior o haloalquilo
inferior.

- 21 -

En una forma de ejecución de la fórmula II, Y^4 es un grupo de la fórmula (c), en la que Y^5 e Y^6 son con independencia H o alquilo inferior.

En una forma de ejecución de la fórmula II, Y^2 es
5 hidroximetilo, Y^1 es metilo, X es CH, n es el número 0 y m es el número 0, e Y^4 es un grupo de la fórmula (c), en la que Y^5 e Y^6 son con independencia H o alquilo inferior.

En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula II, R es $-R^1-R^2-R^3$; en el que R^1 es fenilo o piridilo;
10 R^2 es $-C(=O)$; R^3 es R^4 ; y R^4 es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituida por uno o más alquilo inferior.

En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula II, R es $-R^2-R^3$; en el que R^2 es $-C(=O)NH$; R^3 es H o R^4 ; y R^4 es alquilo inferior.

15 En otra variante adicional de la anterior forma de ejecución de la fórmula II, R es R^1 ; y R^1 es pirazolilo, opcionalmente sustituido por $R^{1'}$.

En una forma de ejecución de la fórmula II, Y^2 es hidroximetilo, Y^1 es metilo, X es CH, n es el número 0 y m es
20 el número 0, e Y^4 es un grupo de la fórmula (c), en la que Y^5 e Y^6 son con independencia H o alquilo inferior.

En una forma de ejecución de la fórmula II, Y^2 es hidroximetilo, Y^1 es metilo, X es N, n es el número 0 y m es el número 0, e Y^4 es un grupo de la fórmula (c), en la que Y^5
25 e Y^6 son con independencia H o alquilo inferior.

En una forma de ejecución de la fórmula II, Y^2 es hidroximetilo, Y^1 es metilo, X es N, n es el número 0 y m es

el número 0, e Y^4 es un grupo de la fórmula (c), en la que Y^5 e Y^6 son con independencia H o alquilo inferior.

En una forma de ejecución de la fórmula II, Y^4 es un grupo de la fórmula (d), en la que Y^5 e Y^6 son con
5 independencia H, alquilo inferior, o haloalquilo inferior.

En una forma de ejecución de la fórmula II, Y^1 es metilo, X es CH, n es el número 0 y m es el número 0, e Y^4 es un grupo de la fórmula (d), en la que Y^5 e Y^6 son con independencia H, alquilo inferior, o haloalquilo inferior.

10 En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula II, R es $-R^1-R^2-R^3$; en el que R^1 es fenilo o piridilo; R^2 es $-C(=O)$; R^3 es R^4 ; y R^4 es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituida por uno o más alquilo inferior.

En una variante de la anterior forma de ejecución de la
15 fórmula II, R es $-R^2-R^3$; en el que R^2 es $-C(=O)NH$; R^3 es H o R^4 ; y R^4 es alquilo inferior.

En otra variante adicional de la anterior forma de ejecución de la fórmula II, R es R^1 ; y R^1 es pirazolilo, opcionalmente sustituido por $R^{1'}$.

20 En una forma de ejecución de la fórmula II, Y^1 es metilo, X es CH, n es el número 0 y m es el número 0, e Y^4 es un grupo de la fórmula (d), en la que Y^5 e Y^6 son con independencia H, alquilo inferior o haloalquilo inferior.

En una forma de ejecución de la fórmula II, Y^1 es
25 metilo, X es N, n es el número 0 y m es el número 0, e Y^4 es un grupo de la fórmula (d), en la que Y^5 e Y^6 son con independencia H, alquilo inferior o haloalquilo inferior.

- 23 -

En una forma de ejecución de la fórmula II, Y^1 es metilo, X es N, n es el número 0 y m es el número 0, e Y^4 es un grupo de la fórmula (d), en la que Y^5 e Y^6 son con independencia H, alquilo inferior o haloalquilo inferior.

5 En otra forma de ejecución, la invención proporciona un compuesto de la fórmula III.

La invención proporciona un compuesto de la fórmula III, en la que Y^1 es metilo y X es CH.

La invención proporciona un compuesto de la fórmula
10 III, en la que m es el número 0 y n es el número 0.

La invención proporciona un compuesto de la fórmula III, en la que Y^2 es hidroximetilo.

En una forma de ejecución de la fórmula III, Y^1 es metilo.

15 En una forma de ejecución de la fórmula III, Y^1 es metilo, n es el número 0 y m es el número 0.

En una forma de ejecución de la fórmula III, Y^2 es hidroximetilo, Y^1 es metilo, n es el número 0 y m es el número 0.

20 En una forma de ejecución de la fórmula III, X es N.

En una forma de ejecución de la fórmula III, Y^1 es metilo, n es el número 0, m es el número 0, y X es N.

En una forma de ejecución de la fórmula III, Y^2 es hidroximetilo, Y^1 es metilo, n es el número 0, m es el número
25 0, y X es N.

En una forma de ejecución de la fórmula III, Y^1 es metilo, n es el número 0, m es el número 0, y X es CH.

En una forma de ejecución de la fórmula III, Y^2 es hidroximetilo, Y^1 es metilo, n es el número 0, m es el número 0, y X es CH.

En una forma de ejecución de la fórmula III, X es CH.

5 En una forma de ejecución de la fórmula III, Y^2 es metilo.

En una forma de ejecución de la fórmula III, Y^2 es hidroxietilo.

En una forma de ejecución de la fórmula III, Y^2 es
10 halógeno.

En una forma de ejecución de la fórmula III, Y^4 es un grupo de la fórmula (a), en la que Y^5 es H, halógeno, alquilo inferior o haloalquilo inferior.

En una forma de ejecución de la fórmula III, Y^2 es
15 hidroximetilo, Y^1 es metilo, n es el número 0, m es el número 0, X es CH, e Y^4 es un grupo de la fórmula (a), en la que Y^5 es H, halógeno, alquilo inferior o haloalquilo inferior.

En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula III, R es $-R^1-R^2-R^3$; en el que R^1 es fenilo o
20 piridilo; R^2 es $-C(=O)$; R^3 es R^4 ; y R^4 es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituida por uno o más alquilo inferior.

En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula III, R es $-R^2-R^3$; en el que R^2 es $-C(=O)NH$; R^3 es H o
25 R^4 ; y R^4 es alquilo inferior.

En otra variante adicional de la anterior forma de ejecución de la fórmula III, R es R^1 ; y R^1 es pirazolilo, opcionalmente sustituido por $R^{1'}$.

- 25 -

En una forma de ejecución de la fórmula III, Y^2 es hidroximetilo, Y^1 es metilo, n es el número 0, m es el número 0, y X es N, e Y^4 es un grupo de la fórmula (a), en la que Y^5 es H, halógeno, alquilo inferior o haloalquilo inferior.

5 En una forma de ejecución de la fórmula III, Y^4 es un grupo de la fórmula (b), en la que Y^5 e Y^6 son con independencia H, alquilo inferior o haloalquilo inferior.

En una forma de ejecución de la fórmula III, Y^2 es hidroximetilo, Y^1 es metilo, n es el número 0, m es el número
10 0, X es CH, e Y^4 es un grupo de la fórmula (b), en la que Y^5 e Y^6 son con independencia H, alquilo inferior o haloalquilo inferior.

En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula III, R es $-R^1-R^2-R^3$; en el que R^1 es fenilo o
15 piridilo; R^2 es $-C(=O)$; R^3 es R^4 ; y R^4 es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituida por uno o más alquilo inferior.

En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula III, R es $-R^2-R^3$; en el que R^2 es $-C(=O)NH$; R^3 es H o
20 R^4 ; y R^4 es alquilo inferior.

En otra variante adicional de la anterior forma de ejecución de la fórmula III, R es R^1 ; y R^1 es pirazolilo, opcionalmente sustituido por $R^{1'}$.

En una forma de ejecución de la fórmula III, Y^2 es
25 hidroximetilo, Y^1 es metilo, n es el número 0, m es el número 0, y X es N, e Y^4 es un grupo de la fórmula (b), en la que Y^5 e Y^6 son con independencia H, alquilo inferior o haloalquilo inferior.

En una forma de ejecución de la fórmula III, Y^4 es un grupo de la fórmula (c), en la que Y^5 e Y^6 son con independencia H o alquilo inferior.

En una forma de ejecución de la fórmula III, Y^2 es
5 hidroximetilo, Y^1 es metilo, n es el número 0, m es el número 0, X es CH, e Y^4 es un grupo de la fórmula (c), en la que Y^5 e Y^6 son con independencia H o alquilo inferior.

En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula III, R es $-R^1-R^2-R^3$; en el que R^1 es fenilo o
10 piridilo; R^2 es $-C(=O)$; R^3 es R^4 ; y R^4 es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituida por uno o más alquilo inferior.

En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula III, R es $-R^2-R^3$; en el que R^2 es $-C(=O)NH$; R^3 es H o
15 R^4 ; y R^4 es alquilo inferior.

En otra variante adicional de la anterior forma de ejecución de la fórmula III, R es R^1 ; y R^1 es pirazolilo, opcionalmente sustituido por $R^{1'}$.

En una forma de ejecución de la fórmula III, Y^2 es
20 hidroximetilo, Y^1 es metilo, n es el número 0, m es el número 0, y X es N, e Y^4 es un grupo de la fórmula (c), en la que Y^5 e Y^6 son con independencia H o alquilo inferior.

En una forma de ejecución de la fórmula III, Y^4 es un grupo de la fórmula (d), en la que Y^5 e Y^6 son con
25 independencia H, alquilo inferior o haloalquilo inferior.

En una forma de ejecución de la fórmula III, Y^2 es hidroximetilo, Y^1 es metilo, n es el número 0, m es el número 0, X es CH, e Y^4 es un grupo de la fórmula (d), en la que Y^5

e Y⁶ son con independencia H, alquilo inferior o haloalquilo inferior.

En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula III, R es -R¹-R²-R³; en el que R¹ es fenilo o
5 piridilo; R² es -C(=O); R³ es R⁴; y R⁴ es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituida por uno o más alquilo inferior.

En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula III, R es -R²-R³; en el que R² es -C(=O)NH; R³ es H o
10 R⁴; y R⁴ es alquilo inferior.

En otra variante adicional de la anterior forma de ejecución de la fórmula III, R es R¹; y R¹ es pirazolilo, opcionalmente sustituido por R^{1'}.

En una forma de ejecución de la fórmula III, Y² es
15 hidroximetilo, Y¹ es metilo, n es el número 0, m es el número 0, y X es N, e Y⁴ es un grupo de la fórmula (d), en la que Y⁵ e Y⁶ son con independencia H, alquilo inferior o haloalquilo inferior.

En otra forma de ejecución la invención proporciona un
20 compuesto de la fórmula IV.

La invención proporciona un compuesto de la fórmula IV, en la que Y¹ es metilo y X es CH.

La invención proporciona un compuesto de la fórmula IV, en la que m es el número 0 y n es el número 0.

25 La invención proporciona un compuesto de la fórmula IV, en la que Y² es hidroximetilo.

En una forma de ejecución de la fórmula IV, Y¹ es metilo.

- 28 -

En una forma de ejecución de la fórmula IV, X es N.

En una forma de ejecución de la fórmula IV, X es N, n es el número 0 y m es el número 0.

En una forma de ejecución de la fórmula IV, Y² es
5 hidroximetilo, X es N, n es el número 0 y m es el número 0.

En una forma de ejecución de la fórmula IV, Y¹ es metilo, X es N, n es el número 0 y m es el número 0.

En una forma de ejecución de la fórmula IV, Y² es hidroximetilo, Y¹ es metilo, X es N, n es el número 0 y m es
10 el número 0.

En una forma de ejecución de la fórmula IV, Y² es metilo.

En una forma de ejecución de la fórmula IV, Y² es hidroxietilo.

15 En una forma de ejecución de la fórmula IV, Y² es halógeno.

En una forma de ejecución de la fórmula IV, X es CH.

En una forma de ejecución de la fórmula IV, X es CH, n es el número 0 y m es el número 0.

20 En una forma de ejecución de la fórmula IV, Y² es hidroximetilo, X es CH, n es el número 0 y m es el número 0.

En una forma de ejecución de la fórmula IV, Y¹ es metilo, X es CH, n es el número 0 y m es el número 0.

En una forma de ejecución de la fórmula IV, Y² es
25 hidroximetilo, Y¹ es metilo, X es CH, n es el número 0 y m es el número 0.

- 29 -

En una forma de ejecución de la fórmula IV, Y^4 es un grupo de la fórmula (a), en la que Y^5 es H, halógeno, alquilo inferior, o haloalquilo inferior.

En una forma de ejecución de la fórmula IV, Y^2 es
5 hidroximetilo, Y^1 es metilo, X es CH, n es el número 0 y m es el número 0, e Y^4 es un grupo de la fórmula (a), en la que Y^5 es H, halógeno, alquilo inferior, o haloalquilo inferior.

En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula IV R es $-R^1-R^2-R^3$; en el que R^1 es fenilo o piridilo;
10 R^2 es $-C(=O)$; R^3 es R^4 ; y R^4 es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituida por uno o más alquilo inferior.

En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula IV, R es $-R^2-R^3$; en el que R^2 es $-C(=O)NH$; R^3 es H o R^4 ; y R^4 es alquilo inferior.

15 En otra variante adicional de la anterior forma de ejecución de la fórmula IV, R es R^1 ; y R^1 es pirazolilo, opcionalmente sustituido por $R^{1'}$.

En una forma de ejecución de la fórmula IV, Y^2 es hidroximetilo, Y^1 es metilo, X es N, n es el número 0 y m es
20 el número 0, e Y^4 es un grupo de la fórmula (a), en la que Y^5 es H, halógeno, alquilo inferior, o haloalquilo inferior.

En una forma de ejecución de la fórmula IV, Y^4 es alquilo inferior.

En una forma de ejecución de la fórmula IV, Y^2 es
25 hidroximetilo, Y^1 es metilo, X es CH, n es el número 0 y m es el número 0, e Y^4 es alquilo inferior.

En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula IV R es $-R^1-R^2-R^3$; en el que R^1 es fenilo o piridilo;

- 30 -

R^2 es $-C(=O)$; R^3 es R^4 ; y R^4 es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituida por uno o más alquilo inferior.

En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula IV, R es $-R^2-R^3$; en el que R^2 es $-C(=O)NH$; R^3 es H o
5 R^4 ; y R^4 es alquilo inferior.

En otra variante adicional de la anterior forma de ejecución de la fórmula IV, R es R^1 ; y R^1 es pirazolilo, opcionalmente sustituido por $R^{1'}$.

En una forma de ejecución de la fórmula IV, Y^2 es
10 hidroximetilo, Y^1 es metilo, X es N, n es el número 0 y m es el número 0, e Y^4 es alquilo inferior.

En una forma de ejecución de la fórmula IV, Y^4 es un grupo de la fórmula (b), en la que Y^5 e Y^6 son con independencia H, alquilo inferior o haloalquilo inferior.

15 En una forma de ejecución de la fórmula IV, Y^2 es hidroximetilo, Y^1 es metilo, X es CH, n es el número 0 y m es el número 0, e Y^4 es un grupo de la fórmula (b), en la que Y^5 e Y^6 son con independencia H, alquilo inferior o haloalquilo inferior.

20 En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula IV, R es $-R^1-R^2-R^3$; en el que R^1 es fenilo o piridilo; R^2 es $-C(=O)$; R^3 es R^4 ; y R^4 es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituida por uno o más alquilo inferior.

En una variante de la anterior forma de ejecución de la
25 fórmula IV, R es $-R^2-R^3$; en el que R^2 es $-C(=O)NH$; R^3 es H o R^4 ; y R^4 es alquilo inferior.

- 31 -

En otra variante adicional de la anterior forma de ejecución de la fórmula IV, R es R¹; y R¹ es pirazolilo, opcionalmente sustituido por R^{1'}.

En una forma de ejecución de la fórmula IV, Y² es
5 hidroximetilo, Y¹ es metilo, X es N, n es el número 0 y m es el número 0, e Y⁴ es un grupo de la fórmula (b), en la que Y⁵ e Y⁶ son con independencia H, alquilo inferior o haloalquilo inferior.

En una forma de ejecución de la fórmula IV, Y⁴ es un
10 grupo de la fórmula (c), en la que Y⁵ e Y⁶ son con independencia H o alquilo inferior.

En una forma de ejecución de la fórmula IV, Y² es hidroximetilo, Y¹ es metilo, X es CH, n es el número 0 y m es el número 0, e Y⁴ es un grupo de la fórmula (c), en la que Y⁵
15 e Y⁶ son con independencia H o alquilo inferior.

En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula IV, R es -R¹-R²-R³; en el que R¹ es fenilo o piridilo; R² es -C(=O); R³ es R⁴; y R⁴ es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituida por uno o más alquilo inferior.

20 En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula IV, R es -R²-R³; en el que R² es -C(=O)NH; R³ es H o R⁴; y R⁴ es alquilo inferior.

En otra variante adicional de la anterior forma de ejecución de la fórmula IV, R es R¹; y R¹ es pirazolilo, opcionalmente sustituido por R^{1'}.
25

En una forma de ejecución de la fórmula IV, Y² es hidroximetilo, Y¹ es metilo, X es N, n es el número 0 y m es

- 32 -

el número 0, e Y^4 es un grupo de la fórmula (c), en la que Y^5 e Y^6 son con independencia H o alquilo inferior.

En una forma de ejecución de la fórmula IV, Y^4 es un grupo de la fórmula (d), en la que Y^5 e Y^6 son con
5 independencia H, alquilo inferior o haloalquilo inferior.

En una forma de ejecución de la fórmula IV, Y^1 es metilo, X es CH, n es el número 0 y m es el número 0, e Y^4 es un grupo de la fórmula (d), en la que Y^5 e Y^6 son con independencia H, alquilo inferior o haloalquilo inferior.

10 En una variante de la anterior forma de ejecución de la fórmula IV, R es $-R^1-R^2-R^3$; en el que R^1 es fenilo o piridilo; R^2 es $-C(=O)$; R^3 es R^4 ; y R^4 es morfolina o piperazina, opcionalmente sustituida por uno o más alquilo inferior.

En una variante de la anterior forma de ejecución de la
15 fórmula IV, R es $-R^2-R^3$; en el que R^2 es $-C(=O)NH$; R^3 es H o R^4 ; y R^4 es alquilo inferior.

En otra variante adicional de la anterior forma de ejecución de la fórmula IV, R es R^1 ; y R^1 es pirazolilo, opcionalmente sustituido por $R^{1'}$.

20 En una forma de ejecución de la fórmula IV, Y^1 es metilo, X es N, n es el número 0 y m es el número 0, e Y^4 es un grupo de la fórmula (d), en la que Y^5 e Y^6 son con independencia H, alquilo inferior o haloalquilo inferior.

En otra forma de ejecución, la invención proporciona un
25 compuesto elegido entre el grupo formado por los compuestos que figuran en la siguiente tabla I.

La invención proporciona un método para tratar un estado patológico inflamatorio y/o autoinmune que consiste en

- 33 -

administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto inhibidor de la Btk de una cualquiera de las fórmulas I-IV.

La invención proporciona un método para tratar una
5 artritis que consiste en administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto inhibidor de la Btk de una cualquiera de las fórmulas I-IV.

La invención proporciona un método para tratar una
artritis reumatoide que consiste en administrar a un paciente
10 que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto inhibidor de la Btk de una cualquiera de las fórmulas anteriores o variantes de las mismas.

La invención proporciona un método para tratar el asma que consiste en administrar a un paciente que lo necesite una
15 cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto inhibidor de la Btk de una cualquiera de las fórmulas anteriores o variantes de las mismas.

La invención proporciona un método para tratar el lupus que consiste en administrar a un paciente que lo necesite una
20 cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto inhibidor de la Btk de una cualquiera de las fórmulas anteriores o variantes de las mismas.

La invención proporciona un método para tratar un estado patológico inflamatorio y/o autoinmune que consiste en
25 administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto inhibidor de la Btk de una cualquiera de las fórmulas anteriores o variantes de las mismas.

La invención proporciona un método para tratar la artritis que consiste en administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto inhibidor de la Btk de una cualquiera de las fórmulas
5 anteriores o variantes de las mismas.

La invención proporciona un método para inhibir la proliferación de las células B que consiste en administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto inhibidor de la Btk de una cualquiera de
10 las fórmulas anteriores o de variantes de las mismas.

La invención proporciona un método para inhibir la actividad de la Btk que consiste en administrar un compuesto inhibidor de la Btk de una cualquiera de las fórmulas anteriores o de variantes de las mismas, dicho compuesto inhibi-
15 dor de la Btk posee una IC_{50} de 50 micromolar o menos en un ensayo bioquímico "in vitro" de la actividad de la Btk.

En una variante del método anterior, el compuesto inhibidor de la Btk posee una IC_{50} de 100 nanomolar o menos en un ensayo bioquímico "in vitro" de la actividad de la Btk.

20 En una variante del método anterior, el compuesto presenta una IC_{50} de 10 nanomolar o menos en un ensayo bioquímico "in vitro" de la actividad de la Btk.

La invención proporciona un método para tratar un estado inflamatorio que consiste en co-administrar a un
25 paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto antiinflamatorio en combinación con el compuesto inhibidor de la Btk de una cualquiera de las fórmulas anteriores o de variantes de las mismas.

- 35 -

La invención proporciona un método para tratar la artritis que consiste en co-administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto antiinflamatorio en combinación con el compuesto inhibidor de la Btk de una cualquiera de las fórmulas anteriores o de
5 variantes de las mismas.

La invención proporciona un método para tratar un linfoma o una leucemia de células BCR-ABL1⁺ administrando a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente
10 eficaz del compuesto inhibidor de la Btk de una cualquiera de las fórmulas anteriores o de variantes de las mismas.

La solicitud proporciona una composición farmacéutica que contiene el compuesto inhibidor de la Btk de una cualquiera de las fórmulas anteriores o de variantes de las
15 mismas, mezclado por lo menos con un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente solicitud proporciona compuestos de las fórmulas genéricas I-IV, que abarca a los compuestos inhibidores de la Btk de las fórmulas de I-1 a I-3, de II-1 a II-
20 4, de III-1 a III-14, IV-1 a IV-4, cuyas variables Q, R, X, Y¹, Y², Y³, Y⁴, n y m tienen los significados definidos anteriormente.

En una forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula genérica I, que abarca
25 a los compuestos inhibidores de la Btk ejemplificados en las fórmulas de I-1 a I-3. En una forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula genérica II que abarca a los compuestos inhibidores de la Btk

- 36 -

ejemplificados en las fórmulas II-1 y II-4. En una forma de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula genérica III que abarca a los compuestos inhibidores de la Btk ejemplificados en las fórmulas de III-1 a III-4. En otra forma adicional de ejecución de la presente invención se proporciona un compuesto de la fórmula genérica IV que contiene el compuesto inhibidor de la Btk ilustrado en las fórmulas de IV-1 a IV-4.

La frase "tiene el significado definido antes" indica la definición más amplia de cada grupos que se indica en el resumen esta descripción o la reivindicación más amplia. En todos los demás aspectos, variantes y formas de ejecución indicados, los sustituyentes, que pueden estar presentes en cada forma de ejecución y que no se definen explícitamente, conservan la definición más amplia que se indique.

Los compuestos de las fórmulas genéricas I-IV inhiben la tirosina-quinasa de Bruton (Btk). La activación de la Btk por quinasas anteriores (upstream) se traduce en la activación de la fosfolipasa-C γ , que, a su vez, estimula la liberación de los mediadores proinflamatorios. Los compuestos de las fórmulas genéricas I-IV, que incorporan cadenas laterales de 3,4-dihidro-2H-isoquinolin-1-ona, 2,3-dihidro-1H-quinazolin-4-ona, 2H-isoquinolin-1-ona, 3H-quinazolin-4-ona, 1H-quinolin-4-ona, 2H-ftalazin-1-ona, 3,4-dihidro-2H-benzo-[3][1,2]tiazina-1,1-dióxido en los sistemas de anillo de la 5-fenil-1H-piridin-2-ona y de la 6-fenil-2H-piridazin-3-ona, despliegan una actividad inhibidora inesperadamente intensa si se compara con la de los análogos carentes de dichas

cadenas laterales bicíclicas. Además, la actividad inhibidora se intensifica cuando Y^2 es alquilo inferior opcionalmente sustituido por hidroxilo. La actividad inhibidora se intensifica cuando Y^2 es hidroximetilo. Los compuestos de las fórmulas I-IV son útiles para el tratamiento de la artritis y otras enfermedades inflamatorias y autoinmunes. Los compuestos de las fórmulas I-IV son útiles, por tanto, para el tratamiento de la artritis. Los compuestos de las fórmulas I-IV son útiles para inhibir la Btk en las células y para modular el desarrollo de las células B. La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de las fórmulas I-IV mezclados con vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Tal como se emplea aquí, el término "un" o "una" entidad indica una o más de una entidad; p.ej., un compuesto indica uno o más compuestos o por lo menos un compuesto. Como tales, los términos "un" (o "una"), "uno o más", y "por lo menos uno" pueden utilizarse indistintamente.

La frase "tiene el significado definido antes" indica la definición más amplia de cada grupo que aquí se indica o la reivindicación más amplia. En todas las demás formas de ejecución que se indican a continuación, los sustituyentes, que pueden estar presentes en cada forma de ejecución y que no se definen explícitamente, conservan la definición más amplia que se indique.

Tal como se emplean en esta descripción, ya sea en una frase transitiva, ya sea en el cuerpo de la reivindicación, los términos "comprende(n)" y "comprender" deberán interpre-

tarse como provistos de un significado abierto. Es decir, los términos deberán interpretarse como sinónimos de las frases "tienen por lo menos" o "incluyen por lo menos". Cuando se emplea en el contexto de un proceso, el término "comprender" significa que el proceso incluye por lo menos los pasos mencionados, pero puede incluir otros pasos adicionales. Cuando se emplea en el contexto de un compuesto o composición, el término "comprender" significa que el compuesto o composición incluye por lo menos las características o componentes mencionados, pero puede incluir también otras características o componentes adicionales.

Tal como se emplea aquí, a menos que se indique explícitamente otra cosa, la conjunción "o" se emplea en el sentido "inclusivo" de "y/o" y no en el sentido "exclusivo" de "el uno, o el otro".

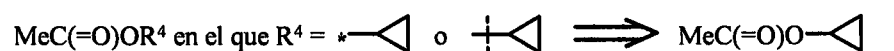
El término "con independencia" se emplea aquí para indicar que una variable se aplica en cualquier caso, con independencia de la presencia o la ausencia de otra variable que tenga el mismo significado o un significado distinto dentro del mismo compuesto. Por lo tanto, en un compuesto, en el que R" aparece dos veces y se define como "con independencia carbono o nitrógeno", los dos R" pueden ser carbonos, los dos R" pueden ser nitrógenos, o un R" puede ser carbono y el otro nitrógeno.

Si cualquier variable aparece más de una vez en cualquier resto o fórmula que represente y describa a los compuestos empleados o reivindicados en la presente invención, su definición en cada aparición es independiente de su

- 39 -

definición en las demás apariciones. Además, las combinaciones de sustituyentes y/o variables solamente son permisibles si tales compuestos dan lugar a compuestos estables.

Los símbolos "*" en el extremo de un enlace o "-----" trazados a través de un enlace indican en cada caso el punto de unión de un grupo funcional o otro resto químico al resto de la molécula, de la que forma parte. Por ejemplo:



Un enlace trazado hacia el interior de un sistema cíclico (a diferencia del conectado a un vértice concreto) indica que el enlace puede unirse a cualquiera de los átomos adecuados de dicho anillo.

Los términos "opcional" u "opcionalmente" aquí empleados indican que el acontecimiento o circunstancia que se menciona a continuación puede ocurrir, pero no de forma forzosa y que la definición incluye los casos en los que el acontecimiento o circunstancia suceden y los casos en los que no sucede. Por ejemplo "opcionalmente sustituido" indica que el resto opcionalmente sustituido puede incorporar un hidrógeno o un sustituyente.

Por ejemplo "enlace opcional" indica que el enlace puede estar presente o no y que la descripción incluye a los enlaces sencillo, doble y triple. Si un sustituyente se designa como "enlace" o "ausente", entonces los átomos unidos a los sustituyentes estarán unidos directamente entre sí.

El término "aproximadamente" aquí empleado indica en la región de, a grandes rasgos, o bien en torno a. Cuando se

- 40 -

emplea el término "aproximadamente" en combinación con un intervalo numérico, entonces modifica este intervalo extendiendo los límites superior e inferior del intervalo numérico determinado. En general, el término "aproximadamente" se
5 emplea para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor establecido con una variación del 20 %.

Ciertos compuestos de las fórmulas I-IV pueden presentar tautomería. Los compuestos tautómeros pueden existir en dos o más especies interconvertibles. Los tautómeros prototrópicos resultan de la migración de un átomo de hidrógeno
10 unido con enlace covalente de un primer átomo a un segundo. Normalmente los tautómeros están en equilibrio, los intentos de aislar un tautómero individual producen por lo general una mezcla, cuyas propiedades físicas y químicas son consistentes
15 con una mezcla de compuestos. La posición de equilibrio depende de las propiedades químicas de la molécula. Por ejemplo, en muchos aldehídos y cetonas alifáticos, como puedan ser el acetaldehído, predomina la forma ceto, mientras que en los fenoles predomina la forma enol. Los tautómeros
20 prototrópicos habituales incluyen a los tautómeros ceto/enol ($-C(=O)-CH- \leftrightarrow -C(-OH)=CH-$), amida/ácido imídico ($-C(=O)-NH- \leftrightarrow -C(-OH)=N-$) y amidina ($-C(=NR)-NH- \leftrightarrow -C(-NHR)=N-$). Los dos últimos son especialmente frecuentes en los anillos heteroarilo y heterociclilo y la presente invención abarca todas
25 las formas tautómeras de estos compuestos.

Los términos técnicos y científicos que se emplean aquí tienen los significados que se les atribuyen normalmente entre los expertos en el ámbito al que se refiere la presente

invención, a menos que se definan de otro modo. Se hace referencia aquí a las diversas metodologías y materiales, que los expertos en la materia ya conocen. Entre los manuales de referencia que definen los principios generales de la farmacología cabe mencionar el Goodman y Gilman: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10ª ed., McGraw Hill Companies Inc., Nueva York (2001). Para llevar a la práctica la presente invención se pueden utilizar los materiales y/o métodos idóneos, que los expertos ya conocen. Sin embargo, se describen los materiales y métodos preferidos. Los materiales, reactivos y similares que se mencionan en la descripción que sigue y en los ejemplos pueden adquirirse a proveedores comerciales, a menos que se indique otra cosa.

Las definiciones aquí descritas pueden completarse para formar combinaciones químicamente relevantes, por ejemplo "heteroalquilarilo", "haloalquilheteroarilo", "arilalquilheterociclilo", "alquilcarbonilo", "alcoxialquilo" y similares. Cuando el término "alquilo" se emplea como sufijo después de otro término, por ejemplo en "fenilalquilo" o "hidroxialquilo", esto se efectúa para indicar un resto alquilo, ya definido antes, que está sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos entre el otro grupo que se nombra específicamente. Así p.ej. "fenilalquilo" indica un resto alquilo que tiene uno o dos sustituyentes fenilo e incluye, por tanto, al bencilo, feniletilo y bifenilo. Un "alquilaminoalquilo" es un resto alquilo que tiene uno o dos sustituyentes alquilamino. "Hidroxialquilo" incluye al 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metil-

- 42 -

propilo, 2-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-(hidroximetil), 3-hidroxipropilo, etcétera. Por consiguiente, tal como se emplea aquí, el término "hidroxialquilo" define un subgrupo de restos heteroalquilo que se definen a continuación. El término -(ar)alquilo indica un alquilo sin sustituir o un resto aralquilo. El término (hetero)arilo o (het)arilo indica un resto arilo o un resto heteroarilo.

Tal como se emplea aquí, el término "acilo" indica un grupo de la fórmula $-C(=O)R$, en la que R es hidrógeno o alquilo inferior, aquí definido. Tal como se emplea aquí, el término "alquilcarbonilo" indica un grupo de la fórmula $C(=O)R$, en la que R es alquilo aquí definido. Tal como se emplea aquí, el término acilo C_{1-6} indica un resto $-C(=O)R$, que tiene 6 átomos de carbono. Tal como se emplea aquí, el término "arilcarbonilo" indica un grupo de la fórmula $C(=O)R$, en la que R es un resto arilo; tal como se emplea aquí, el término "benzoílo" indica un resto "arilcarbonilo", en el que R es fenilo.

Tal como se emplea aquí, el término "alquilo" indica un resto hidrocarburo saturado, monovalente, de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. El término "alquilo inferior" indica un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Tal como se emplea aquí, "alquilo C_{1-10} " indica un resto alquilo formado por 1 - 10 carbonos. Los ejemplos de restos alquilo incluyen, pero no se limitan a: metilo, etilo, propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo o pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo y octilo.

- 43 -

Cuando el término "alquilo" se emplea como sufijo después de otro término, por ejemplo en "fenilalquilo" o "hidroxialquilo", esto indica que un resto alquilo, ya definido antes, está sustituido por uno o dos sustituyentes
5 elegidos entre el otro grupo que se menciona específicamente. Así, p.ej., "fenilalquilo" indica un resto R'R"-, en el que R' es un resto fenilo y R" es un resto alquileno, que se define en esta descripción, dando por supuesto que el punto de unión del resto fenilalquilo se halla en el resto alqui-
10 leno. Los ejemplos de restos arilalquilo incluyen, pero no se limitan a: bencilo, feniletilo, 3-fenilpropilo. Los términos "arilalquilo" o "aralquilo" se interpretan de modo similar, excepto que R' es un resto arilo. Los términos "(het)aril-
alquilo" o "(het)aralquilo" se interpretan de modo similar,
15 excepto que R' es opcionalmente un resto arilo o a hetero-
arilo.

Tal como se emplea aquí, el término "alquileno" o "alquilenilo" indica un resto hidrocarburo saturado divalente lineal, de 1 a 10 átomos de carbono (p.ej., $(CH_2)_n$) o un
20 resto hidrocarburo saturado divalente ramificado, de 2 a 10 átomos de carbono (p.ej., $-CHMe-$ o $-CH_2CH(i-Pr)CH_2-$), a menos que se indique otra cosa. Excepto en el caso del metileno, las valencias abiertas de un resto alquileno no estarán unidas al mismo átomo. Los ejemplos de restos alquileno
25 incluyen, pero no se limitan a: metileno, etileno, propileno, 2-metil-propileno, 1,1-dimetil-etileno, butileno, 2-etil-butileno.

Tal como se emplea aquí, el término "alcoxi" indica un resto -O-alquilo, en el que alquilo tiene el significado definido anteriormente, por ejemplo metoxi, etoxi, n-propiloxi, i-propiloxi, n-butiloxi, i-butiloxi, t-butiloxi, pentiloxi, hexiloxi, incluidos sus isómeros. Tal como se emplea aquí, "alcoxi inferior" indica un resto -O-alquilo, en el que alquilo es "alquilo inferior" ya definido anteriormente. Tal como se emplea aquí, "alcoxi C₁₋₁₀" indica un resto -O-alquilo, en el que alquilo es alquilo C₁₋₁₀.

10 Tal como se emplea aquí, el término "alcoxialquilo" indica un resto R'R"-, en el que R' es un resto alcoxi ya definido antes y R" es un resto alquilenos ya definido antes, dando por supuesto que el punto de unión del resto alcoxialquilo estará en el resto alquilenos. Alcoxi-alquilo C₁₋₆
15 indica un resto, en el que la porción alquilo consta de 1-6 átomos de carbono, excluyendo los átomos de carbono en la porción alcoxi del grupo. (Alcoxi C₁₋₃)-alquilo C₁₋₆ indica un resto, en el que la porción alquilo consta de 1-6 átomos de carbono y el resto alcoxi consta de 1-3 carbonos. Los ejemplos de ello son el metoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo,
20 etoximetilo, etoxietilo, etoxipropilo, propiloxipropilo, metoxibutilo, etoxibutilo, propiloxibutilo, butiloxibutilo, t-butiloxibutilo, metoxipentilo, etoxipentilo, propiloxipentilo, incluidos sus isómeros.

25 Tal como se emplea aquí, el término "hidroxialquilo" indica un resto alquilo, ya definido antes, en el que de uno a tres átomos de hidrógeno de diferentes átomos de carbono se ha/han reemplazado por grupos hidroxilo.

Los términos "alquilsulfonilo" y "arilsulfonilo" se emplean aquí para indicar un grupo de la fórmula $-S(=O)_2R$, en la que R es alquilo y arilo, respectivamente y alquilo y arilo tienen los significados definidos antes. Tal como se
5 emplea aquí, el término "heteroalquilsulfonilo" indica un resto grupo de la fórmula $-S(=O)_2R$, en la que R es "heteroalquilo", aquí definido.

Tal como se emplea aquí, el término "cicloalquilo" indica un anillo carbocíclico saturado que tiene de 3 a 8
10 átomos de carbono, p.ej. el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclo-pentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. Tal como se emplea aquí, "cicloalquilo C_{3-7} " indica un cicloalquilo formado por 3 - 7 carbonos en el anillo carbocíclico.

"Arilo" significa un resto hidrocarburo cíclico aromático monovalente que contiene un anillo aromático mono-,
15 bi- o tricíclico. El resto arilo puede estar opcionalmente sustituido del modo que se define en esta descripción. Los ejemplos de restos arilo incluyen, pero no se limitan a: fenilo opcionalmente sustituido, naftilo, fenantrilo, fluorenilo, indenilo, azulenilo, oxidifenilo, bifenilo, metilenodifenilo, aminodifenilo, difenilsulfidilo, difenilsulfonilo, difenilisopropilidenilo, benzodioxanilo, benzodioxililo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzopiperadinilo, benzopiperazinilo, benzopirrolidinilo, benzomorfolinilo, metilenodioxifenilo, etilenodioxifenilo y similares. El grupo arilo puede
20 estar opcionalmente fusionado con un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo, definidos en esta descripción. Los ejemplos de un grupo arilo fusionado con un grupo heteroci-

cloalquilo incluyen a la 3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina y 1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina. Los arilos preferidos son el fenilo opcionalmente sustituido y el naftilo opcionalmente sustituido.

5 El término "heteroarilo" o "heteroaromático" tal como se emplea aquí significa un resto monocíclico o bicíclico de 5 a 12 átomos en el anillo que tiene por lo menos un anillo aromático que contiene de cuatro a ocho átomos por anillos, que incorpora uno o más heteroátomos N, O o S, los demás
10 átomos del anillo son carbonos, dando por supuesto que el punto de unión del resto heteroarilo se halla situado en el anillo aromático. Los expertos en química orgánica ya saben que los anillos heteroarilo tienen un carácter menos aromático que sus oponentes constituidos exclusivamente por
15 átomos de carbono. Por consiguiente, para los fines de esta invención, un resto heteroarilo necesita poseer solamente un cierto grado de carácter aromático. Los ejemplos de restos heteroarilo formados por heterociclos aromáticos monocíclicos que tienen 5 ó 6 átomos en el anillo y 1-3 heteroátomos
20 incluyen, pero no se limitan a: piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, triazolina, tiadiazol y oxadiazolina, que pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes, con preferencia uno o dos, elegidos entre
25 hidroxilo, ciano, alquilo, alcoxi, tio, haloalcoxi inferior, alquiltio, halógeno, haloalquilo, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo y dialquilaminoalquilo, ni-

tro, alcoxicarbonilo carbamoilo, alquilcarbamoilo, dial-
quilcarbamoilo, arilcarbamoilo, alquilcarbonilamino y aril-
carbonilamino. Los ejemplos de restos bicíclicos incluyen,
pero no se limitan a: quinolinilo, isoquinolinilo, benzofu-
5 rilo, benzotiofenilo, benzoxazol, bencisoxazol, benzotiazol y
bencisotiazol. Los restos bicíclicos pueden estar opcional-
mente sustituidos en ambos anillos; sin embargo, el punto de
unión se halla en el anillo que contiene un heteroátomo.

Tal como se emplea aquí, el término "heterociclo-
10 alquilo" o "heterociclo" indica un resto cíclico saturado
monovalente, que consta de uno o más anillo, con preferencia
uno o dos anillos, de tres a ocho átomos por anillo, que
incorpora uno o más heteroátomos al anillo (elegidos entre N,
O y S(O)₀₋₂), y que puede estar opcionalmente sustituido con
15 independencia por uno o más, con preferencia uno o dos susti-
tuyentes elegidos entre hidroxil, oxo, ciano, alquilo infe-
rior, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, alquiltio, halo,
haloalquilo, hidroxialquilo, nitro, alcoxicarbonilo, amino,
alquilamino, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, alquilamino-
20 sulfonilo, arilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsul-
fonilamino, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alquil-
carbonilamino, arilcarbonilamino, a menos que se indique otra
cosa. Los ejemplos de restos heterocíclicos incluyen, pero no
se limitan a: azetidino, pirrolidinilo, hexahidroazepino,
25 oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, oxazoli-
dinilo, tiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, pipe-
razinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo,
quinuclidinilo e imidazolinilo.

Las abreviaturas más empleadas incluyen: acetilo (Ac),
azo-bisisobutirilonitrilo (AIBN), atmósferas (atm), 9-borabi-
ciclo[3.3.1]nonano (9-BBN o BBN), tert-butoxicarbonilo (Boc),
pirocarbonato de di-tert-butilo o anhídrido boc (BOC₂O),
5 bencilo (Bn), butilo (Bu), número de registro del Chemical
Abstracts (CASRN), benciloxicarbonilo (CBZ o Z), carbonil-
diimidazol (CDI), 1,4-diazabicciclo[2.2.2]octano (DABCO), tri-
fluoruro de dietilaminoazufre (DAST), dibencilidenoacetona
(dba), 1,5-diazabicciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabi-
10 ciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), N,N'-diciclohexilcarbodiimida
(DCC), 1,2-dicloroetano (DCE), diclorometano (DCM), azodi-
carboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de di-iso-
propilo (DIAD), hidruro de di-iso-butyl-aluminio (DIBAL o
DIBAL-H), di-iso-propiletilamina (DIPEA), N,N-dimetil-aceta-
15 mida (DMA), 4-N,N-dimetilaminopiridina (DMAP), N,N-dimetil-
formamida (DMF), sulfóxido de dimetilo (DMSO), 1,1'-bis-
(difenilfosfino)etano (dppe), 1,1'-bis-(difenilfosfino)ferro-
ceno (dppf), clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-
etilcarbodiimida (EDCI), etilo (Et), acetato de etilo
20 (EtOAc), etanol (EtOH), 2-etoxi-2H-quinolina-1-carboxilato de
etilo (EEDQ), éter de dietilo (Et₂O), hexafluorofosfato de O-
(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU),
ácido acético (HOAc), 1-N-hidroxibenzotriazol (HOBT),
cromatografía de líquidos de alta eficacia (HPLC), iso-
25 propanol (IPA), hexametil-disilazano de litio (LiHMDS),
metanol (MeOH), punto de fusión (p.f.), MeSO₂- (mesilo o Ms),
metilo (Me), acetonitrilo (MeCN), ácido m-cloroperbenzoico
(MCPBA), espectro de masas (EM), éter de metilo y t-butilo

(MTBE), N-bromosuccinimida (NBS), N-carboxianhídrido (NCA), N-clorosuccinimida (NCS), N-metilmorfolina (NMM), N-metilpirrolidona (NMP), clorocromato de piridinio (PCC), dicromato de piridinio (PDC), fenilo (Ph), propilo (Pr), iso-propilo (i-Pr), libras por pulgada cuadrada (psi), piridina (pir), temperatura ambiente (RT o t.amb.), tert-butildimetilsililo o t-BuMe₂Si (TBDMS), trietilamina (TEA o Et₃N), 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo (TEMPO), triflato o CF₃SO₂- (Tf), ácido trifluoracético (TFA), 1,1'-bis-2,2,6,6-tetrametilheptano-2,6-diona (TMHD), tetrafluorborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), cromatografía de capa fina (CCF), tetrahidrofurano (THF), trimetilsililo o Me₃Si (TMS), ácido p-toluenosulfónico monohidratado (TsOH o pTsOH), 4-Me-C₆H₄SO₂- o tosilo (Ts), N-uretano-N-carboxianhídrido (UNCA). La nomenclatura convencional, que incluye los prefijos normal (n), iso (i-), secundario (sec-), terciario (tert-) y neo tiene sus significados habituales cuando se aplica a un resto alquilo (Rigaudy y Klesney, Nomenclature in Organic Chemistry, IUPAC, 1979, Pergamon Press, Oxford).

El término "artritis" se emplea aquí para indicar la artritis reumática aguda, la artritis reumatoide crónica, la artritis clamidial, la artritis absortiva crónica, la artritis quillosa, la artritis basada en enfermedades intestinales, la artritis filaria, la artritis gonorreica, la artritis gotosa, la artritis hemofílica, la artritis hipertrófica, la artritis crónica juvenil, la artritis de Lyme, la artritis fetal neonatal, la artritis nodular, la artritis ocronótica, la artritis psoriática o la artritis

- 50 -

supurada, o las enfermedades relacionadas que requieren la administración a un mamífero de una dosis terapéuticamente eficaz de un compuestos de las fórmulas I-IV en una cantidad suficiente para inhibir la BTK.

- 5 Los compuestos de esta invención pueden utilizarse para tratar sujetos que padecen estados o trastornos autoinmunes. Tal como se emplea aquí "estado autoinmune" y términos similares indican una enfermedad, trastorno o estado patológico causado por el sistema inmune de un animal. Los trastornos
- 10 autoinmunes son aquellos, en los que el sistema inmune propio del animal ataca por error al mismo animal, dirigiéndose contra células, tejidos y/u órganos del mismo cuerpo del animal. Por ejemplo, la reacción autoinmune se dirige contra el sistema nervioso en el caso de la esclerosis múltiple y
- 15 contra el intestino en la enfermedad de Crohn. En otros trastornos autoinmunes, por ejemplo el lupus eritematoso sistémico (lupus), los tejidos y órganos afectados pueden variar entre los individuos que padecen la misma enfermedad. Una persona con lupus puede tener afectadas la piel y las
- 20 articulaciones, mientras que otra puede tener afectados la piel, los riñones y los pulmones. Finalmente, la lesión de ciertos tejidos del sistema inmune puede ser permanente, por ejemplo la destrucción de las células productoras de insulina en el páncreas en el caso de la diabetes mellitus de tipo 1.
- 25 Los trastornos autoinmunes específicos que pueden mejorarse empleando los compuestos y métodos de esta invención incluyen, pero no se limitan a: trastornos autoinmunes del sistema nervioso (p.ej. la esclerosis múltiple, la miastenia grave,

las neuropatías autoinmunes, por ejemplo el síndrome de Guillain-Barre y la uveítis autoinmune), los trastornos autoinmunes de la sangre (p.ej. la anemia hemolítica autoinmune, la anemia perniciosa y la trombocitopenia autoinmune), los

5 trastornos autoinmunes de los vasos sanguíneos (p.ej. la arteritis temporal, el síndrome anti-fosfolípido, las vasculitis como la granulomatosis de Wegener y la enfermedad de Behcet), los trastornos autoinmunes de la piel (p.ej. la psoriasis, la dermatitis herpetiforme, el pénfigo vulgar y el

10 vitiligo), los trastornos autoinmunes del sistema gastrointestinal (p.ej. la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerante, la cirrosis biliar primaria y la hepatitis autoinmune), los trastornos autoinmunes de las glándulas endocrinas (p.ej. la diabetes mellitus de tipo 1 o mediada

15 por el sistema inmune, la enfermedad de Grave, la tiroiditis de Hashimoto, la ooforitis autoinmune y la orquitis y el trastorno autoinmune de la glándula adrenal); y los trastornos autoinmunes de múltiples órganos (incluidas las enfermedades del tejido conjuntivo y del sistema muscular

20 esquelético) (p.ej. la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, el escleroderma, la polimiositis, la dermatomiositis, las espondiartropatías, por ejemplo la espondilitis anquilosante y el síndrome de Sjogren) o las enfermedades relacionadas que requieren la administración a

25 un mamífero de una dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de las fórmulas I-IV en una cantidad suficiente para inhibir la BTK. Además, se incluyen también en la definición de los trastornos inmunes de esta descripción otras

71

- 52 -

enfermedades mediadas por el sistema inmune, como son la enfermedad del injerto contra el hospedante y los trastornos alérgicos. Debido a que muchos trastornos inmunes están causados por la inflamación, hay un cierto solapamiento entre los trastornos que se consideran trastornos autoinmunes y trastornos inflamatorios. Para los fines de la invención, en el caso de que exista un trastorno solapado de este tipo, se podrá considerar trastorno inmune o trastorno inflamatorio. "Tratamiento de un trastorno inmune" se emplea aquí para 10 indicar la administración de un compuesto o composición de la invención a un sujeto, que sufre tal trastorno inmune, un síntoma de tal enfermedad o la predisposición a tal enfermedad, con el fin de curar, aliviar, alterar, afectar o prevenir el trastorno autoinmune, su síntoma o la disposición a 15 contraerlo.

El término "asma" se emplea aquí para indicar una enfermedad, trastorno o estado patológico pulmonar, caracterizado por una obstrucción reversible de las vías respiratorias, la inflamación reversible de dichas vías respiratorias o la mayor sensibilización de las vías respiratorias 20 frente a múltiples estímulos.

Los términos "tratar" o "tratamiento" indican tanto el tratamiento terapéutico como las medidas profilácticas o preventivas, cuyo objeto es prevenir o reducir un cambio 25 fisiológico o trastorno no deseado, por ejemplo el desarrollo y la propagación del cáncer. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan: alivio de los síntomas, disminución de la extensión de la enfermedad,

73

- 53 -

estado estabilizado (es decir, que no empeora) de la enfermedad, retardo o freno del progreso de la enfermedad, mejora o acción paliativa sobre el estado patológico, y remisión (parcial o total), tanto detectable como indetectable.

5 "Tratamiento" significa también prolongar la supervivencia si se compara con la supervivencia que se espera de un sujeto que no recibe tratamiento. Los que necesitan tratamiento incluyen a los que ya sufren el estado patológico o trastorno y también los que tienen predisposición a contraer tal
10 trastorno o estado patológico o los que interesa proteger para que no adquieran tal condición o trastorno. Por ejemplo, tratar un estado patológico inflamatorio significa reducir el grado o la severidad de la inflamación. La reducción puede significar, aunque no se limita a ello, la supresión total de
15 la inflamación. Por ejemplo, la reducción puede suponer una reducción del 5 %, del 10 %, del 20 %, del 30 %, del 40 %, del 50 %, del 60 %, del 70 %, del 80 %, del 90 % o del 100 % o cualquier porcentaje intermedio, si se compara con un sujeto de control que no recibe tratamiento, porcentaje que
20 se determina por cualquier método o ensayo apropiado, que se describe aquí o que ya es conocido por el estado de la técnica.

En la tabla siguiente se recogen ejemplos de compuestos representativos contemplados por la presente invención y
25 abarcados por el alcance de la invención. Estos ejemplos y las obtenciones que siguen se facilitan para permitir a los expertos una mejor comprensión y puesta en práctica de la presente invención. No deberán considerarse como una

73

limitación del alcance de la invención, sino como meramente ilustrativos y representativos de la misma.

En general, en esta aplicación se emplea la nomenclatura basada en el programa AUTONOM™ v.4.0, un sistema computerizado del Instituto Beilstein para la generación de la nomenclatura sistemática de la IUPAC. Si surgiera una discrepancia entre la estructura representada y el nombre atribuido a la misma, entonces deberá darse prioridad a la estructura representada. Además, si la estereoquímica de una estructura o porción de una estructura no se indica, p.ej. con líneas de trazo continuo o discontinuo, entonces la estructura o porción de la estructura deberá interpretarse que abarca a todos los estereoisómeros de la misma.

En la tabla I se recogen ejemplos de compuestos de piridinona y piridazinona de las fórmulas genéricas I-IV.

Tabla I

comp. nº	estructura	nomenclatura	p.f.
I-1		1-{5-[3-(7-tert-butil-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-2-metil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il}-3-metil-urea	
I-2		7-dimetilamino-3-(2-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-3H-quinazolin-4-ona	

comp. n°	estructura	nomenclatura	p.f.
I-8		7-tert-butil-3-(2-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-3H-quinazolin-4-ona	
II-1		7-dimetilamino-3-(2-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2,3-dihidro-1H-quinazolin-4-ona	247,1-250,9
II-2		1-{5-[3-(7-dimetilamino-4-oxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-il)-2-metil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-3-il}-3-metil-urea	218,5-223,8
II-3		7-(1-hidroxi-1-metil-etil)-3-(2-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2,3-dihidro-1H-quinazolin-4-ona	196,0-197,0
II-4		7-tert-butil-3-(2-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il}-fenil)-2,3-dihidro-1H-quinazolin-4-ona	

comp. n°	estructura	nomenclatura	p.f.
III-1		6-dimetilamino-2-(2-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona	
III-2		6-dimetilamino-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona	
III-3		6-dimetilamino-2-{2-hidroxi-metil-3-[1-metil-5-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-2H-ftalazin-1-ona	
III-4		6-tert-butil-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona	
III-5		6-tert-butil-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-5-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-2H-ftalazin-1-ona	
III-6		6-tert-butil-2-[2-hidroximetil-3-(5-{5-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-2H-ftalazin-1-ona	

comp. nº	estructura	nomenclatura	p.f.
III-7		6-dimetilamino-2-[2-hidroxi-metil-3-(5-{5-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-2H-ftalazin-1-ona	
III-8		6-dimetilamino-2-(2-hidroxi-metil-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona	
III-9		2-(3-{5-[5-(4-acetil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-6-tert-butil-2H-ftalazin-1-ona	
III-10		2-(3-{5-[5-(4-acetil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-6-dimetil-amino-2H-ftalazin-1-ona	
III-11		6-tert-butil-2-(2-hidroximetil-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-2H-ftalazin-1-ona	

comp. n°	estructura	nomenclatura	p.f.
III-12		6-tert-butil-2-(3-{5-[5-(4-etil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il}-2-hidroximetil-fenil)-2H-ftalazin-1-ona	
III-13		6-tert-butil-2-{2-hidroximetil-3-[1-metil-6-oxo-5-(5-piperazin-1-il-piridin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il]-fenil}-2H-ftalazin-1-ona	
III-14		4-(6-{5-[3-(6-tert-butil-1-oxo-1H-ftalazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-piridin-3-il)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo	
IV-1		5-[3-(6-bromo-1,1-dioxo-3,4-dihidro-1H-1λ6-benzo[e][1,2]tiazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-3-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1H-piridin-2-ona	
IV-2		5-[3-(6-ciclopropil-1,1-dioxo-3,4-dihidro-1H-1λ6-benzo[e][1,2]tiazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-3-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1H-piridin-2-ona	

comp. n°	estructura	nomenclatura	p.f.
IV-3		5-[3-(6-dimetilamino-1,1-dioxo-3,4-dihidro-1H-1λ6-benzo[e]-[1,2]tiazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-3-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1H-piridin-2-ona	
IV-4		5-[3-(6-fluor-1,1-dioxo-3,4-dihidro-1H-1λ6-benzo[e][1,2]tiazin-2-il)-2-hidroximetil-fenil]-1-metil-3-[5-(morfolina-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-1H-piridin-2-ona	

Los derivados de pirimidina y piridina aquí descritos son inhibidores de quinasas, en particular inhibidores de la Btk. Estos inhibidores pueden ser útiles para tratar una o más enfermedades a través de la inhibición de la quinasa en

5 cuestión, incluidas las enfermedades que pueden tratarse por inhibición de la Btk y/o inhibición de la proliferación de las células B, en mamíferos. Sin abonarse a ninguna teoría particular, se cree que la interacción de los compuestos de la invención con la Btk se traduce en la inhibición de la

10 actividad de la Btk y de ahí deriva la utilidad farmacéutica de estos compuestos. La invención incluye, por tanto, un método para tratar a un mamífero, por ejemplo un ser humano, que tenga una enfermedad que pueda responder a la inhibición de la actividad de la Btk, y/o para inhibir la proliferación

15 de células B, que consiste en administrar al mamífero que sufre tal enfermedad una cantidad eficaz de por lo menos un compuesto químico aquí descrito. La concentración eficaz puede determinarse experimentalmente, por ejemplo ensayando

la concentración del compuesto en la sangre o, teóricamente, calculando la biodisponibilidad. Además de la Btk, otras quinasas que pueden afectarse incluyen, pero no se limitan a: otras tirosina-quinasas y serina/treonina-quinasas.

5 Las quinasas desempeñan papeles importantes en los mecanismos de señalización que controlan los procesos celulares fundamentales, como son la proliferación, diferenciación y muerte (apóptosis). Una actividad anormal de quinasa interviene en un amplio abanico de enfermedades, incluidos
10 los cánceres múltiples, las enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias y las reacciones inflamatorias agudas. El rol versátil de las quinasas en los mecanismos clave de señalización celular proporciona una oportunidad significativa para identificar nuevos fármacos que se dirigen contra las dianas
15 de las quinasas y los mecanismos de señalización.

Una forma de ejecución incluye un método para tratar a un paciente que sufre una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, o una reacción inflamatoria aguda, que pueda contrarrestarse con la inhibición de la actividad de la Btk y/o de
20 la proliferación de las células B.

Las enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias que pueden afectarse con el uso de los compuestos y composiciones de la invención incluyen, pero no se limitan a: psoriasis, alergia, enfermedad de Crohn, síndrome del intestino irritable,
25 table, enfermedad de Sjogren, rechazo de tejido injertado y rechazo hiperagudo de órganos trasplantados, asma, lupus eritematoso sistémico (y la glomerulonefritis asociada), dermatomiositis, esclerosis múltiple, escleroderma, vasculitis

(asociada al ANCA y otras vasculitis), estados hemolíticos y trombocitopénicos autoinmunes, síndrome de Goodpasture (y la glomerulonefritis y hemorragia pulmonar asociadas), aterosclerosis, artritis reumatoide, púrpura trombocitopénica
5 idiopática crónica (ITP), enfermedad de Addison, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, diabetes, choque séptico y miastenia grave.

Se incluyen aquí los métodos de tratamiento, en los que se aporta por lo menos un compuesto químico, que se adminis-
10 tra en combinación con un agente antiinflamatorio. Los agentes antiinflamatorios incluyen, pero no se limitan a: los NSAID, los inhibidores de enzimas ciclooxigenasas específicos y no específicos de COX-2, los compuestos de oro, los corticosteroides, los antagonistas de receptor de necrosis tumoral
15 (TNF), los inmunosupresores y el metotrexato.

Los ejemplos de NSAID incluyen, pero no se limitan a: ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno y naproxeno sodio, diclofenac, combinaciones de diclofenac sodio y misoprostol, sulindac, oxaprozina, diflunisal, piroxicam, indometacina,
20 etodolac, fenoprofen calcio, ketoprofen, nabumetona sódica, sulfasalazina, tolmetina sódica y hidroxiclороquina. Los ejemplos de NSAID incluyen además a los inhibidores específicos de COX-2 como son el celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib y/o etoricoxib.

25 En algunas formas de ejecución, el agente antiinflamatorio es un salicilato. Los salicilates incluyen, pero no se limitan a: ácido acetilsalicílico o aspirina, salicilato sódico, colina y salicilato magnésico.

- 62 -

El agente antiinflamatorio puede ser también un corticosteroide. Por ejemplo, el corticosteroide puede ser la cortisona, dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, prednisolona-fosfato sódico o prednisona.

5 En formas de ejecución adicionales, el agente antiinflamatorio es un compuesto de oro, por ejemplo el tiomalato sódico de oro o la auranofina.

La invención incluye además las formas de ejecución, en las que el agente antiinflamatorio es un inhibidor metabólico
10 del tipo inhibidor de dihidrofolato-reductasa, por ejemplo el metotrexato o inhibidor de dihidroorotato-deshidrogenasa, por ejemplo la leflunomida.

Otras formas de ejecución de la invención son combinaciones, en las que por lo menos un compuesto antiinflamatorio
15 es un anticuerpo monoclonal anti-C5 (por ejemplo el eculizumab o el pexelizumab), un antagonista de TNF, por ejemplo el entanercept o el infliximab, que es un anticuerpo monoclonal anti-TNF-alfa.

Otras formas de ejecución de la invención son combinaciones, en las que por lo menos un agente activo es un compuesto inmunosupresor, por ejemplo un compuesto inmunosupresor elegido entre el metotrexato, leflunomida, ciclosporina, tacrolimus, azatioprina y micofenolato de mofetilo.
20

Las células B y precursores de células B que expresan
25 la BTK intervienen en la patología de los estados malignos de células B, incluyendo, pero sin limitarse a ellos: el linfoma de células B, el linfoma (incluyendo los linfomas de Hodgkin y los no de Hodgkin), el linfoma de células vellosas, el

mieloma múltiple, la leucemia mielogénica crónica y aguda y la leucemia linfocítica crónica y aguda.

Se ha demostrado que la BTK es un inhibidor del complejo Fas/APO-1 (CD-95) señalizador que induce la muerte
5 (DISC) en células linfoides del linaje B. El destino de las células de leucemia/linfoma puede residir en el equilibrio entre los efectos proapoptóticos opuestos de las caspasas activadas por el DISC y un mecanismo regulador antiapoptótico anterior (upstream) que comprende la BTK y/o sus sustratos
10 (Vassilev y col., J. Biol. Chem. 274, 1646-1656, 1998).

Se ha descubierto además que los inhibidores de la BTK son útiles como agentes quimiosensibilizadores y, de este modo, son útiles en combinación con otros fármacos quimioterapéuticos, en particular, fármacos que inducen la apoptosis.
15 Los ejemplos de otros fármacos quimioterapéuticos, que pueden utilizarse en combinación con inhibidores de BTK quimiosensibilizadores incluyen a los inhibidores de la topoisomerasa I (camptotecina o topotecan), los inhibidores de la topoisomerasa II (p.ej. daunomicina y etoposido), los agentes
20 alquilantes (p.ej. ciclofosfamida, melfalan y BCNU), los agentes dirigidos a la tubulina (p.ej. taxol y vinblastina), y los agentes biológicos (p.ej. anticuerpos tales como el anticuerpo anti-CD20, el IDEC 8, las inmunotoxinas y las citoquinas).

25 Se ha asociado también la actividad de la Btk con algunas leucimas que expresan el gen de fusión bcr-abl resultante de la translocación de partes de los cromosomas 9 y 22. Esta anomalía se observa habitualmente en la leuce-

83

- 64 -

mia mielógena crónica. La Btk se fosforila constitutivamente por la quinasa de bcr-abl que inicia en sentido descendente (downstream) las señales de supervivencia que soslayan la apóptosis de las células bcr-abl (Feldhahn y col., J. Exp. Med. 201(11), 1837-1852, 2005).

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en una gran variedad de formas de dosificación oral y de excipientes. La administración oral puede realizarse en formas del tipo tabletas, tabletas recubiertas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones, jarabes o suspensiones. Los compuestos de la presente invención son eficaces cuando se administran por otras vías, incluida la continua (goteo intravenoso), tópica, parenteral, intramuscular, intravenosa, subcutánea, transdérmica (que incluye un agente mejorador de la penetración), bucal, nasal, administración por inhalación y mediante supositorio, entre otras vías de administración. El modo preferido de administración es generalmente el oral, utilizando un régimen conveniente de dosis diarias, que puede ajustarse con arreglo a la severidad de la enfermedad y a la respuesta del paciente al ingrediente activo.

Un compuesto o compuestos de la presente invención, así como sus sales utilizables farmacéuticamente, junto con uno o varios excipientes, vehículos o diluyentes convencionales, pueden integrarse a una forma de composiciones farmacéuticas y dosis unitarias. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación unitarias pueden contener los ingredientes convencionales en proporcionales convencionales, con

- o sin compuestos o principios activos adicionales y las formas de dosificación unitarias pueden contener cualquier cantidad eficaz idónea del ingrediente activo, proporcionada al intervalo de dosis diarias que se pretende administrar.
- 5 Las composiciones farmacéuticas pueden emplearse en forma de sólidos, por ejemplo tabletas o cápsulas rellenas, semi-sólidos, polvos, formulaciones de liberación prolongada o líquidos, por ejemplo soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas para el uso oral; o en la forma
- 10 de supositorios para la administración rectal o vaginal; o en la forma de soluciones inyectables estériles para el uso parenteral. Una preparación típica contiene del 5% al 95% de compuesto o compuestos activos (p/p). El término "preparación" o "forma de dosificación" puede incluir formulaciones
- 15 tanto sólidas como líquidas del compuesto activo y el experto en la materia sabrá apreciar que un ingrediente activo puede formar parte de diferentes preparaciones en función del órgano o tejido que son objeto del tratamiento, de la dosis deseada y de los parámetros farmacocinéticos.
- 20 El término "excipiente" empleado en esta descripción significa un compuesto que es útil para fabricar la composición farmacéutica, es por lo general seguro, no tóxico y no molesto en sentido biológico ni en otros sentidos e incluye tanto los excipientes aceptables para uso veterinario como
- 25 los de uso farmacéutico humano. Los compuestos de esta invención pueden administrarse solos, pero en general se administrarán mezclados con uno o más excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables, que se elegirán te-

niendo en cuenta la vía de administración pretendida y la práctica farmacéutica estándar.

"Farmacéuticamente aceptable" significa que es útil para preparar una composición farmacéutica, que es segura en general, no tóxica y no molesta en sentido biológico ni en ningún otro sentido y que incluye que es aceptable para el uso veterinario y también para el uso farmacéutico humano.

Una forma de "sal farmacéuticamente aceptable" de un ingrediente activo puede conferir también inicialmente una propiedad farmacocinética deseable del ingrediente activo, que esté ausente en la forma no salina y puede afectar incluso positivamente en la farmacodinámica del ingrediente activo con respecto a su actividad terapéutica en el organismo. La frase "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Tales sales incluyen: (1) las sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o las formadas con ácidos orgánicos, por ejemplo el ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido