Organizacion y Digitalizacion CSA Ltda
CSA781891

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA
República de Colombia
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo
PROPIEDAD INDUSTRIAL

DYN NOV

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD DE PCT

PATENTE DE INVENCION
PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. 09-33014

54. TITULO: **DETERMINADAS AMINAS SUSTITUIDAS, METODO DE ELABORACION Y METODO DE USO DE LAS MISMAS**

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: **C07D 401/12, A61K 31/444, A61P 29/00**

71. SOLICITANTE: **CGI PHARMACEUTICALS, INC.**

DOMICILIO: **35 East Industrial Road, Branford, Connecticut 06405, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**

74. APODERADO: **Dra. MARGARITA CASTELLANOS A.**

22. BOGOTA, D.C., 31 MAR. 2009

99

Cesión, Titulo
FN. 11-04-2009

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-033014- -00000-0000

Fecha: 2009-03-31 15:49:03 Dep. 2020 NUECREACIONt
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 317

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTES PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

(1)

[ ] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I [ ] Capítulo II

(2) SOLICITANTE (71)

Nombre: **CGI PHARMACEUTICALS, INC.**

Dirección: **36 East Industrial Road**
Branford, Connecticut 06405
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

Nacionalidad o Domicilio: **Branford, Connecticut, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**

Lugar de Constitución: **ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**

Teléfono: Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. [ ] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual
Número

(3) REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **MARGARITA CASTELLANOS A.**

Dirección: **CALLE 94A No. 7A-09**

Teléfono: **610 7420** Fax: **610 0706**

E-mail: info@castellanosyco.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. [X] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual
Número **39'779.654** TPA **70.819**

(4) INVENTOR (ES) (72)

VER ANEXO # 1

(5) PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/US2007/078181** Fecha **11/09/2007**

Publicación Internacional No. **WO 2008/033854 A1** Fecha **20/03/2008**

(6) Título (54) **DETERMINADAS AMIDAS SUSTITUIDAS, METODO DE ELABORACION Y METODO DE USO DE LAS MISMAS**

(7) Clasificación Internacional (51) **C07D 401/12, A61K 31/444, A61P 29/00**

(8) Prioridad

SI [X] NO [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	11/09/2006	60/843,959

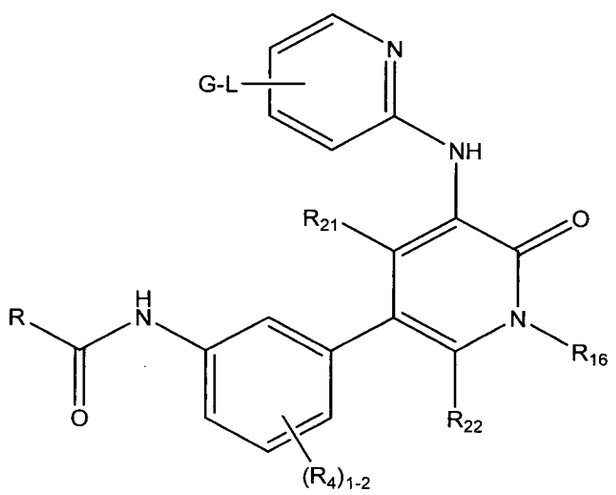
(9) Comprobante de pago No. **09-24,589, 09-24,594** **Fecha** **Marzo 30 de 2009**

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

(10) Anexos

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [X] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [X] Poderes, si fuere el caso, junto con la sustitución del mismo a mi favor
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [X] Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [X] Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [X] Arte final 12x12
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [X] Otros: **Tarjeta Propietario y Extracto para la publicación**

(11) FIGURA CARACTERISTICA:



(1)

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**

FIRMA:

C.C. No. 39'779.654 Usaquén - TPA 70.819 C.S.J.

31 MAR 2009

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página. - MCA/gcb - P1715

CASTELLANOS & CO LTDA
A B O G A D O S
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

ANEXO # 1
INVENTORES

1. **PETER A. BLOMGREN**
   20 James Road
   North Branford, Connecticut 06471
   ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

2. **KEVIN S. CURRIE**
   9 Overlook Drive
   North Branford, Connecticut 06471
   ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

3. **JEFFREY E. KROPF**
   203 Greens Farm Road
   Branford, Connecticut 06405
   ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

4. **SEUNG H. LEE**
   109 Stannard Avenue
   Branford, Connecticut 06471
   ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

5. **JAMES W. DARROW**
   4 Dinatale Drive
   Wallingford, Connecticut 06492
   ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

6. **SCOTT A. MITCHELL**
   13 Morris Road
   East Haven, Connecticut 06513
   ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

7. **JIANJUN XU**
   4 Stone Ridge Lane
   Branford, Connecticut 06405
   ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

8. **AARON C. SCHMITT**
   32 Linden Avenue
   Hamden, Connecticut 06518
   ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 24,589
FECHA : MARZO 30 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-033014- -00000-0000
Fecha: 2009-03-31 15:49:03 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 317

***** C O N S I G N A C I O N *****

DOCUMENTANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	91384112	30/03/2009	9,896,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL : $	540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

[redacted]

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 24,594
FECHA : MARZO 30 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-033014- -00000-0000

Fecha: 2009-03-31 15:49:03 Dep. 2020 NUEGREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 317

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ALVARO CASTELLANOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	91384112	30/03/2009	9,896,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	1,875,000.00
		TOTAL : $	1,875,000.00

SON: UN MILLON OCHOCIENTOS SETENTA Y CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

CASTELLANOS & CO LTDA
A B O G A D O S
Calle 94 A No. 7 A-09
Bogotá, D.C. – COLOMBIA

Señor

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Superintendencia de Industria y Comercio

Ministerio de Comercio, Desarrollo, Industria y Turismo

E. S. D.

Ref.: **PODER** conferido por **CGI PHARMACEUTICALS, INC.**

Yo, **XIMENA CASTELLANOS ABONDANO,** mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pié de mi firma, atentamente manifiesto a Uds. que sustituyo en la Dra. **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO,** el poder que me confirió el **CGI PHARMACEUTICALS, INC.**, con domicilio en **36 East Industrial Road, Branford, Conneticut 06405, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**, debidamente legalizado por Apostilla el día **3 de Diciembre de 2007**, bajo el número **2007-15869**, con las mismas facultades que me fueron conferidas, para tramitar la solicitud de Patente PCT Entrada en Fase Nacional en Colombia, para: **DETERMINADAS AMIDAS SUSTITUIDAS, MÉTODO DE ELABORACIÓN Y MÉTODO DE USO DE LAS MISMAS.**

De la Señora Jefe,

Ximena Castellanos Abondano
C.C. No. **39.773.330** de Usaquén
T.P.A. No. **58.236** del C.S.J.
Calle 94 A No. 7 A-09 – Bogotá
PBX: 610 74 20

Acepto

Margarita Castellanos Abondano
C.C. No. **39.779.654** de Usaquén
T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.
Calle 94 A No. 7 A-09 – Bogotá
PBX: 610 74 20

Bogotá, D.C.
XCA/MCA/gcb/ P1715

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTA D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente: Ximena Castellanos Jaramillo
identificada (o) con: 39'773.330 y tarjeta profesional de abogado No. 58236 del Consejo Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella (el) mismo en este escrito.
(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

Bogotá D.C., 30 MAR 2009

FIRMA DEL (LA) COMPARECIENTE

NOTARIA 41 DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
NOTARIO 41 EN PROPIEDAD
Julio Virviescas Cervera

NOTARIA 41 DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ D.C.
DEPARTAMENTO DE CUNDINAMARCA
REPÚBLICA DE COLOMBIA

El Notario 41 del círculo de Bogotá, da fe de que compareció personalmente: Margarita Castellanos Jaramillo
identificada (o) con: 39'779.819 y tarjeta profesional de abogado No. 70819 del Consejo Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella (el) mismo en este escrito.
(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

Bogotá D.C., 30 MAR. 2009

FIRMA DEL (LA) COMPARECIENTE

NOTARIA 41 DEL CIRCULO DE BOGOTA D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
NOTARIO 41 EN PROPIEDAD
Julio Virviescas Cervera

P 1531

7

COLOMBIA

PODER

El (los)

CGI PHARMACEUTICALS, INC.

Domiciliados en

36 East Industrial Road
Branford, Connecticut 06405
Estados Unidos de América

Nombran por el presente a **XIMENA CASTELLANOS A. y/o MARGARITA CASTELLANOS A.** abogadas con oficinas en la Calle 94A No. 7A-09, Bogotá-Colombia para

y para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad Industrial y con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso –administrativo y judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones:

a) Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos industriales; registro de marcas de fabrica, de servicio, colectivas o defensivas y de denominaciones de origen, depósito de nombres y enseñas comerciales; su renovación, prórroga, inscripción de traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos;
b) Para la obtención de registros sanitarios;
c) Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso - administrativos que promovamos o se nos promuevan.

Pudiendo en todos los actos y gestiones arriba mencionados sustituir éste mandato, transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales.

Finalmente, este poder ratifica la validez de todos los actos y solicitudes que, a nombre de la poderdante hubieren realizado los apoderados en relación con las facultades anteriormente enumeradas, antes de la suscripción del presente poder

Dado y firmado hoy 1 de Noviembre de 2007

en Branford, CT, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

por CGI, PHARMACEUTICALS, INC,
PETER A. FULLER (firmado ilegible)

(El notario debe suscribir el documento en la pagina siguiente)

(Se requiere legalización consular o mediante apostilla)

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned

CGI PHARMACEUTICALS, INC

Of

36 East Industrial Road
Branford, Connecticut 06405
United States of America

hereby grant(s) Power of Attorney to **XIMENA CASTELLANOS A. and /or MARGARITA CASTELLANOS** a. attorneys residing at Calle 94A No. 7A-09, Bogotá- Colombia, to

and to obtain the protection of my (our Industrial Property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities, or persons, specially those, administrative, contentious and judicial, in all matters concerning the following:

a) Obtainment of patents, models and designs, registration of trademarks, service, collective and defensive marks, and of designations of origin; the deposit of trade names and ensigns; its renewal, extension, recordal of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights;
b) For the obtainment of Sanitary registrations;
c) Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, criminal and administrative suits related to those rights; actions and suits instituted by us or against us;

In all the above matters they may substitute this power of attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact, in or out of court.

Finally, this power of attorney ratifies the validity of all acts and applications made by the representatives in the name of the signatory of this power of attorney, with regard to the faculties above given, before the execution of the present power of attorney.

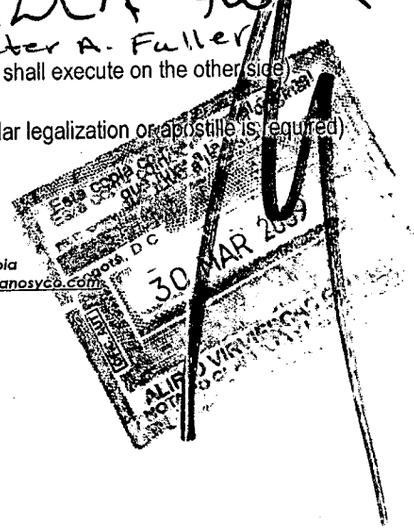
Given and signed this 1st day of November 2007

in Branford, CT

by Peter A. Fuller

(Notary shall execute on the other side)

(Consular legalization or apostille is required)



CASTELLANOS & CO
ABOGADOS COLOMBIA
Calle 94A No. 7A-09- P.O.Box 6349 - Bogotá, Colombia
Tels.: (571) 610 74 20 / - Fax (571) 610 07 06 - e-mail info@castellanosyco.com

COLOMBIA

CERTIFICADO NOTARIAL (Sociedad)

Hoy 1 de Nov. del año 2007
compareció (eron) personalmente
PETER A. FULLER

a quienes conozco como la(s) personas que firma(n) en representación de la Sociedad (Compañía) denominada

Certifico :
a) Que

CGI PHARMACEUTICALS, INC

es una sociedad/Compañía legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes del estado de Delaware

b) Que el domicilio de dicha Sociedad/Compañía es

36 East Industrial Road
Branford, Connecticut 06405
Estados Unidos de América

c) Que el objeto u objetos para los cuales se otorga el presente poder están comprendidos dentro del objeto social de la mencionada Sociedad /Compañía.

d) Que el Sr. PETER A. FULLER
esta autorizado para otorgar el presente poder. Lo anterior esta probado por medio de los siguientes documentos, que certifico he visto*

(Ciudad) Branford

(Estado) Connecticut

Hoy 1 del Noviembre de 2007

(Notario Público)

*Los documentos debe identificarse con fecha y origen.

NOTARIAL CERTIFICATION (Corporation)

On this 1st day of Nov. of 2007
personally appeared
Peter A. Fuller

whom I know to be the person(s) who signed this document as representative(s) of the Corporation /Company named

I certify:
a) That

CGI PHARMACEUTICALS, INC

is a corporation (Company legally constituted and in existence in accordance with the laws of Delaware

b) That the domicile of said Corporation/Company is

36 East Industrial Road
Branford, Connecticut 06405
Estados Unidos de América

c) That the purpose or purposes for which the present Power of Attorney is granted are comprised within the object set forth in the charter of the mentioned Corporation/Company.

d) That Mr. Peter A. Fuller
is (are) authorized to grant the present Power of Attorney. The aforementioned was duly proven through the following documents and I duly certify having seen them*:

(City) Branford

(State) Connecticut

this 1st day of Nov of the year 2007

Elizabeth E White

(Notary Public)
My Commission Expires Oct. 31, 2008

*Documents must be identified with date and origin



CASTELLANOS & CO
ABOGADOS COLOMBIA
Calle 94A No. 7A-09- P.O.Box 6349 - Bogotá, Colombia
Tels.: (571) 610 74 20 / - Fax (571) 610 07 06 - e-mail info@castellanosyco.com

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: The United States of America

THIS PUBLIC DOCUMENT

2. has been signed by **ELIZABETH E. WHITE**

3. acting in the capacity of **NOTARY PUBLIC**

4. in the State of Connecticut for the term of **October 9, 2003 to October 31, 2008**

CERTIFIED

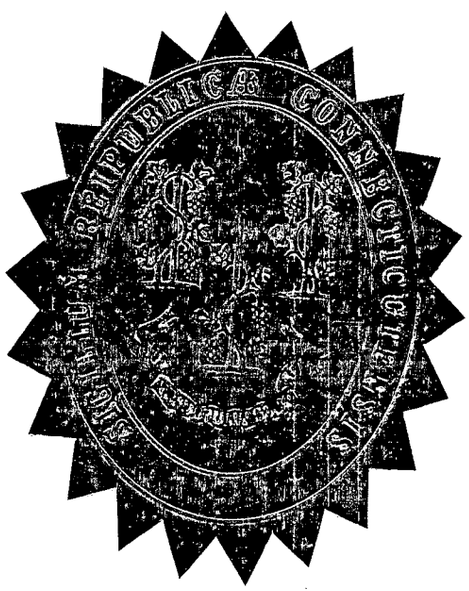
5. at Hartford, Connecticut

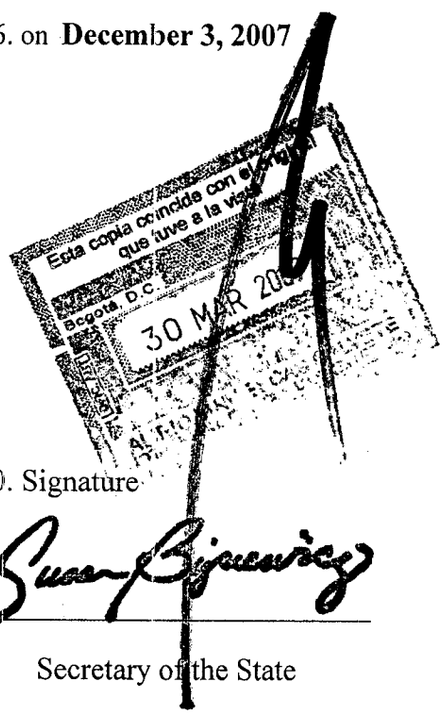
6. on **December 3, 2007**

7. by **SUSAN BYSIEWICZ** Secretary of the State of Connecticut

8. Number : **2007-15869**

9. Seal :





10. Signature

Susan Bysiewicz

Secretary of the State

----------TRADUCCION OFICIAL No. 07-1210----------

de un documento escrito en INGLES, el cual para su identificación lleva el sello de la Traductora e Intérprete Oficial, Res. 2755/68 y 01144/97 de Minjusticia, al igual que la presente.----------

(Anexos a un Poder otorgado por CGI PHARMACEUTICALS, INC.)

(fdo) Elizabeth E. White

Notario Público

Mi comisión vence Oct. 31, 2008

APOSTILLA

(Convención de La Haya de 5 de Octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América

Este documento público

2. ha sido firmado por ELIZABETH E. WHITE
3. actuando en su calidad de NOTARIO PUBLICO
4. en el Estado de Connecticut por el término de Octubre 9, [illegible] Oct. 31, 2008

CERTIFICADO

5. en Hartford, Connecticut
6. EL día 3 de Diciembre de 2007
7. Por : SUSAN BYSIEWICZ, Secretario del Estado de Connecticut
8. No. 2007-15869

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
2007 DIC 19 A 11:58
JEFE DE LEGALIZACIONES BOGOTA D.C.

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL CONTENIDO DEL DOCUMENTO DE PRUEBA
AS FUNCIONES INDICADAS

70407

Esta copia es fiel y exacta con el original que tuve a la vista

30 MAR 2008

DORA DUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RES. 02755/68 Y 01144/97 - MINJUSTICIA
REP. DE COLOMBIA

9. Sello

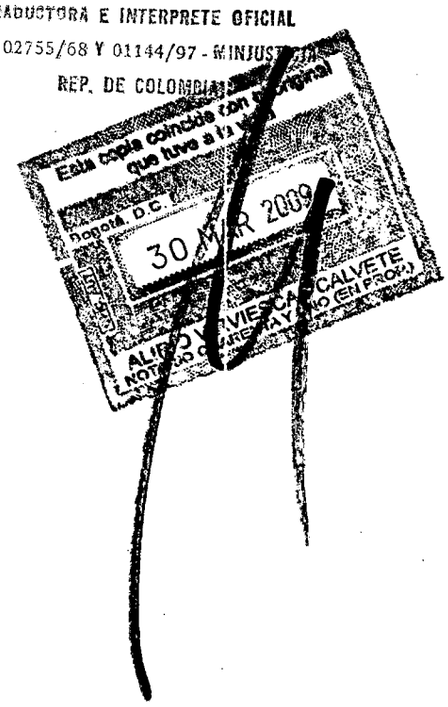
10. Firma: (fdo) ilegible

Secretario de Estado

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, a la cual me remito,

Bogotá, D. C., Diciembre 18, 2007

DORA DUQUE DE BERNAL
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RES. 02755/68 Y 01144/97 - MINJUSTICIA
REP. DE COLOMBIA



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
20 March 2008 (20.03.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/033854 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 401/12 (2006.01) *C07D 413/14* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *C07D 417/14* (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) *A61K 31/444* (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01) *A61P 29/00* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2007/078181

(22) International Filing Date:
11 September 2007 (11.09.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/843,959 11 September 2006 (11.09.2006) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **CGI PHARMACEUTICALS, INC.** [US/US]; 36 East Industrial Road, Branford, Connecticut 06405 (US).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **BLOMGREN, Peter A.** [US/US]; 20 James Road, North Branford, Connecticut 06471 (US). **CURRIE, Kevin S.** [GB/US]; 9 Overlook Drive, North Branford, Connecticut 06471 (US). **KROPF, Jeffrey E.** [US/US]; 203 Greens Farm Road, Branford, Connecticut 06405 (US). **LEE, Tony** [US/US]; 109 Stannard Avenue, Branford, Connecticut 06405 (US). **DARROW, James W.** [US/US]; 4 Dinatale Drive, Wallingford, Connecticut 06492 (US). **MITCHELL, Scott A.** [US/US]; 13 Morris Road, East Haven, Connecticut 06513 (US). **XU, Jianjun** [CN/US]; 4 Stone Ridge Lane, Branford, Connecticut 06405 (US). **SCHMITT, Aaron C.** [US/US]; 32 Linden Avenue, Hamden, Connecticut 06518 (US).

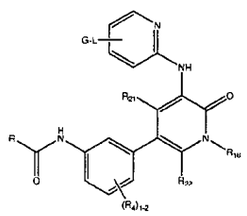
(74) Agents: **ZELANO, Anthony J.** et al.; Millen, White, Zelano & Branigan, P.C., 2200 Clarendon Boulevard, Suite 1400, Arlington, Virginia 22201 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, 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, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

(54) Title: CERTAIN SUBSTITUTED AMIDES, METHOD OF MAKING, AND METHOD OF USE THEREOF



(1)

(57) Abstract: At least one chemical entity chosen from compounds of Formula (1) and pharmaceutically acceptable salts, solvates, chelates, non-covalent complexes, prodrugs, and mixtures thereof is described herein. Pharmaceutical compositions comprising at least one chemical entity of the invention, together with at least one pharmaceutically acceptable vehicle chosen from carriers adjuvants, and excipients, are described. Methods of treating patients suffering from certain diseases responsive to inhibition of Btk activity and/ or B-cell activity are described. Methods for determining the presence of Btk in a sample are described.

WO 2008/033854 A1

Certain Substituted Amides, Method of Making, and Method of Use Thereof

This application claims the benefit of the filing date of U.S. Provisional Application Serial No. 60/843,959 filed September 11, 2006.

[0001] Provided herein are certain substituted amides and related compounds, compositions comprising such compounds, and methods of their use.

[0002] Protein kinases, the largest family of human enzymes, encompass well over 500 proteins. Bruton's Tyrosine Kinase (Btk) is a member of the Tec family of tyrosine kinases, and is a regulator of early B-cell development as well as mature B-cell activation, signaling, and survival.

[0003] B-cell signaling through the B-cell receptor (BCR) can lead to a wide range of biological outputs, which in turn depend on the developmental stage of the B-cell. The magnitude and duration of BCR signals must be precisely regulated. Aberrant BCR-mediated signaling can cause disregulated B-cell activation and/or the formation of pathogenic auto-antibodies leading to multiple autoimmune and/or inflammatory diseases. Mutation of Btk in humans results in X-linked agammaglobulinaemia (XLA). This disease is associated with the impaired maturation of B-cells, diminished immunoglobulin production, compromised T-cell-independent immune responses and marked attenuation of the sustained calcium sign upon BCR stimulation.

[0004] Evidence for the role of Btk in allergic disorders and/or autoimmune disease and/or inflammatory disease has been established in Btk-deficient mouse models. For example, in standard murine preclinical models of systemic lupus erythematosus (SLE), Btk deficiency has been shown to result in a marked amelioration of disease progression. Moreover, Btk deficient mice can also be resistant to developing collagen-induced arthritis and can be less susceptible to Staphylococcus-induced arthritis.

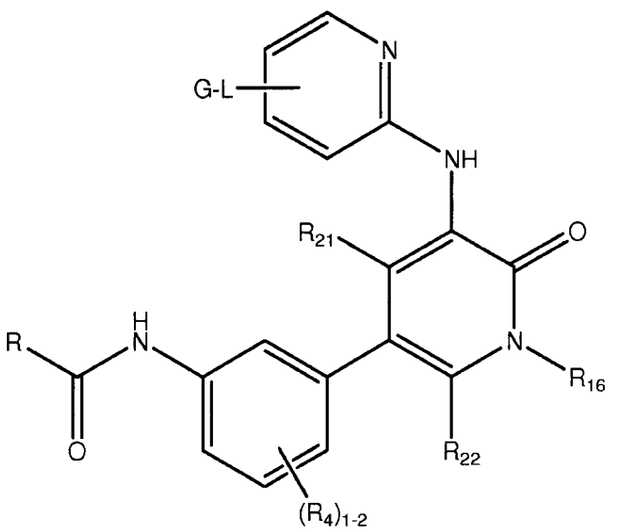
[0005] A large body of evidence supports the role of B-cells and the humoral immune system in the pathogenesis of autoimmune and/or inflammatory diseases. Protein-based therapeutics (such as Rituxan) developed to deplete B-cells, represent

an approach to the treatment of a number of autoimmune and/or inflammatory diseases. Because of Btk's role in B-cell activation, inhibitors of Btk can be useful as inhibitors of B-cell mediated pathogenic activity (such as autoantibody production).

[0006] Btk is also expressed in osteoclasts, mast cells and monocytes and has been shown to be important for the function of these cells. For example, Btk deficiency in mice is associated with impaired IgE-mediated mast cell activation (marked diminution of TNF-alpha and other inflammatory cytokine release), and Btk deficiency in humans is associated with greatly reduced TNF-alpha production by activated monocytes.

[0007] Thus, inhibition of Btk activity can be useful for the treatment of allergic disorders and/or autoimmune and/or inflammatory diseases such as: SLE, rheumatoid arthritis, multiple vasculitides, idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), myasthenia gravis, allergic rhinitis, and asthma. In addition, Btk has been reported to play a role in apoptosis; thus, inhibition of Btk activity can be useful for cancer, as well as the treatment of B-cell lymphoma and leukemia. Moreover, given the role of Btk in osteoclast function, the inhibition of Btk activity can be useful for the treatment of bone disorders such as osteoporosis.

[0008] Provided is at least one chemical entity chosen from compounds of Formula 1:



(Formula 1)

and pharmaceutically acceptable salts, solvates, chelates, non-covalent complexes, prodrugs, and mixtures thereof, wherein

R is chosen from optionally substituted aryl and optionally substituted heteroaryl;

R_4 is chosen from hydrogen, optionally substituted lower alkyl, optionally substituted lower alkoxy, halo, and hydroxy.

R_{21} and R_{22} are independently chosen from hydrogen and optionally substituted lower alkyl;

R_{16} is chosen from hydrogen, cyano, optionally substituted cycloalkyl, and optionally substituted lower alkyl;

L is chosen from optionally substituted C_0-C_4alkylene, -O-optionally substituted C_0-C_4alkylene, -(C_0-C_4alkylene)(SO)-, -(C_0-C_4alkylene)(SO_2)-; and -(C_0-C_4alkylene)(C=O)-; and

G is chosen from hydrogen, halo, hydroxy, alkoxy, nitro, optionally substituted alkyl, optionally substituted amino, optionally substituted carbamimidoyl, optionally substituted heterocycloalkyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted aryl, and optionally substituted heteroaryl.

[0009] Provided is a pharmaceutical composition, comprising at least one chemical entity described herein, together with at least one pharmaceutically acceptable vehicle chosen from carriers, adjuvants, and excipients.

[0010] Provided is a packaged pharmaceutical composition, comprising

a pharmaceutical composition described herein; and

instructions for using the composition to treat a patient suffering from a disease responsive to inhibition of Btk activity.

[0011] Provided is a method for treating a patient having a disease responsive to inhibition of Btk activity, comprising administering to the patient an effective amount of at least one chemical entity described herein.

[0012] Provided is a method for treating a patient having a disease chosen from cancer, bone disorders, autoimmune diseases, inflammatory diseases, acute inflammatory reactions, and allergic disorders comprising administering to the patient an effective amount of at least one chemical entity described herein.

[0013] Provided is a method for increasing sensitivity of cancer cells to chemotherapy, comprising administering to a patient undergoing chemotherapy with a

chemotherapeutic agent an amount of at least one chemical entity described herein, sufficient to increase the sensitivity of cancer cells to the chemotherapeutic agent.

[0014] Provided is a method of reducing medication error and enhancing therapeutic compliance of a patient being treated for a disease responsive to inhibition of Btk activity, the method comprising providing a packaged pharmaceutical preparation described herein wherein the instructions additionally include contraindication and adverse reaction information pertaining to the packaged pharmaceutical composition.

[0015] Provided is a method for inhibiting ATP hydrolysis, the method comprising contacting cells expressing Btk with at least one chemical entity described herein in an amount sufficient to detectably decrease the level of ATP hydrolysis *in vitro*.

[0016] Provided is a method for determining the presence of Btk in a sample, comprising contacting the sample with at least one chemical entity described herein under conditions that permit detection of Btk activity, detecting a level of Btk activity in the sample, and therefrom determining the presence or absence of Btk in the sample.

[0017] Provided is a method for inhibiting B-cell activity comprising contacting cells expressing Btk with at least one chemical entity described herein, in an amount sufficient to detectably decrease B-cell activity *in vitro*.

[0018] As used in the present specification, the following words and phrases are generally intended to have the meanings as set forth below, except to the extent that the context in which they are used indicates otherwise. The following abbreviations and terms have the indicated meanings throughout:

[0019] As used herein, when any variable occurs more than one time in a chemical formula, its definition on each occurrence is independent of its definition at every other occurrence. In accordance with the usual meaning of "a" and "the" in patents, reference, for example, to "a" kinase or "the" kinase is inclusive of one or more kinases.

[0020] A dash ("-") that is not between two letters or symbols is used to indicate a point of attachment for a substituent. For example, $-CONH_2$ is attached through the carbon atom.

[0021] As used herein, the term "at least one chemical entity" is interchangeable with the term "a compound."

[0022] By "optional" or "optionally" is meant that the subsequently described event or circumstance may or may not occur, and that the description includes instances where the event or circumstance occurs and instances in which it does not. For example, "optionally substituted alkyl" encompasses both "alkyl" and "substituted alkyl" as defined below. It will be understood by those skilled in the art, with respect to any group containing one or more substituents, that such groups are not intended to introduce any substitution or substitution patterns that are sterically impractical, synthetically non-feasible and/or inherently unstable.

[0023] "Alkyl" encompasses straight chain and branched chain having the indicated number of carbon atoms, usually from 1 to 20 carbon atoms, for example 1 to 8 carbon atoms, such as 1 to 6 carbon atoms. For example C_1-C_6alkyl encompasses both straight and branched chain alkyl of from 1 to 6 carbon atoms. Examples of alkyl groups include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, 2-pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, 2-hexyl, 3-hexyl, 3-methylpentyl, and the like. Alkylene is another subset of alkyl, referring to the same residues as alkyl, but having two points of attachment. Alkylene groups will usually have from 2 to 20 carbon atoms, for example 2 to 8 carbon atoms, such as from 2 to 6 carbon atoms. For example, C_0 alkylene indicates a covalent bond and C_1 alkylene is a methylene group. When an alkyl residue having a specific number of carbons is named, all geometric isomers having that number of carbons are intended to be encompassed; thus, for example, "butyl" is meant to include n-butyl, sec-butyl, isobutyl and t-butyl; "propyl" includes n-propyl and isopropyl. "Lower alkyl" refers to alkyl groups having one to four carbons.

[0024] "Cycloalkyl" indicates a saturated hydrocarbon ring group, having the specified number of carbon atoms, usually from 3 to 7 ring carbon atoms. Examples of cycloalkyl groups include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, and cyclohexyl as well as bridged and caged saturated ring groups such as norbornane.

[0025] By "alkoxy" is meant an alkyl group of the indicated number of carbon atoms attached through an oxygen bridge such as, for example, methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, n-butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentoxy, 2-pentyloxy,

isopentoxy, neopentoxy, hexoxy, 2-hexoxy, 3-hexoxy, 3-methylpentoxy, and the like. Alkoxy groups will usually have from 1 to 6 carbon atoms attached through the oxygen bridge. "Lower alkoxy" refers to alkoxy groups having one to four carbons.

[0026] "Acyl" refers to the groups (alkyl)-C(O)-; (cycloalkyl)-C(O)-; (aryl)-C(O)-; (heteroaryl)-C(O)-; and (heterocycloalkyl)-C(O)-, wherein the group is attached to the parent structure through the carbonyl functionality and wherein alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, and heterocycloalkyl are as described herein. Acyl groups have the indicated number of carbon atoms, with the carbon of the keto group being included in the numbered carbon atoms. For example a C_2 acyl group is an acetyl group having the formula $CH_3(C=O)$-.

[0027] By "alkoxycarbonyl" is meant an ester group of the formula (alkoxy)(C=O)- attached through the carbonyl carbon wherein the alkoxy group has the indicated number of carbon atoms. Thus a C_1-C_6alkoxycarbonyl group is an alkoxy group having from 1 to 6 carbon atoms attached through its oxygen to a carbonyl linker.

[0028] By "amino" is meant the group $-NH_2$.

[0029] The term "aminocarbonyl" refers to the group $-CONR^bR^c$, where

R^b is chosen from H, optionally substituted C_1-C_6 alkyl, optionally substituted aryl, and optionally substituted heteroaryl; and

R^c is chosen from hydrogen and optionally substituted C_1-C_4 alkyl; or

R^b and R^c taken together with the nitrogen to which they are bound, form an optionally substituted 5- to 7-membered nitrogen-containing heterocycloalkyl which optionally includes 1 or 2 additional heteroatoms selected from O, N, and S in the heterocycloalkyl ring;

where each substituted group is independently substituted with one or more substituents independently selected from C_1-C_4 alkyl, aryl, heteroaryl, aryl-C_1-C_4 alkyl-, heteroaryl-C_1-C_4 alkyl-, C_1-C_4 haloalkyl-, $-OC_1$-C_4 alkyl, $-OC_1$-C_4 alkylphenyl, $-C_1$-C_4 alkyl-OH, $-OC_1$-C_4 haloalkyl, halo, -OH, $-NH_2$, $-C_1$-C_4 alkyl-NH_2, $-N(C_1$-C_4 alkyl$)(C_1$-C_4 alkyl), $-NH(C_1$-C_4 alkyl), $-N(C_1$-C_4 alkyl$)(C_1$-C_4 alkylphenyl), $-NH(C_1$-C_4 alkylphenyl), cyano, nitro, oxo (as a substitutent for cycloalkyl or heterocycloalkyl), $-CO_2H$, $-C(O)OC_1$-C_4 alkyl, $-CON(C_1$-C_4 alkyl$)(C_1$-C_4 alkyl), $-CONH(C_1$-C_4 alkyl), $-CONH_2$,

-NHC(O)(C_1-C_4 alkyl), -NHC(O)(phenyl), -N(C_1-C_4 alkyl)C(O)(C_1-C_4 alkyl), -N(C_1-C_4 alkyl)C(O)(phenyl), -C(O)C_1-C_4 alkyl, -C(O)C_1-C_4 phenyl, -C(O)C_1-C_4 haloalkyl, -OC(O)C_1-C_4 alkyl, -SO_2(C_1-C_4 alkyl), -SO_2(phenyl), -SO_2(C_1-C_4 haloalkyl), -SO_2NH_2, -SO_2NH(C_1-C_4 alkyl), -SO_2NH(phenyl), -$NHSO_2$(C_1-C_4 alkyl), -$NHSO_2$(phenyl), and -$NHSO_2$(C_1-C_4 haloalkyl).

[0030] "Aryl" encompasses:

5- and 6-membered carbocyclic aromatic rings, for example, benzene;

bicyclic ring systems wherein at least one ring is carbocyclic and aromatic, for example, naphthalene, indane, and tetralin; and

tricyclic ring systems wherein at least one ring is carbocyclic and aromatic, for example, fluorene.

For example, aryl includes 5- and 6-membered carbocyclic aromatic rings fused to a 5- to 7-membered heterocycloalkyl ring containing 1 or more heteroatoms chosen from N, O, and S. For such fused, bicyclic ring systems wherein only one of the rings is a carbocyclic aromatic ring, the point of attachment may be at the carbocyclic aromatic ring or the heterocycloalkyl ring. Bivalent radicals formed from substituted benzene derivatives and having the free valences at ring atoms are named as substituted phenylene radicals. Bivalent radicals derived from univalent polycyclic hydrocarbon radicals whose names end in "-yl" by removal of one hydrogen atom from the carbon atom with the free valence are named by adding "-idene" to the name of the corresponding univalent radical, e.g., a naphthyl group with two points of attachment is termed naphthylidene. Aryl, however, does not encompass or overlap in any way with heteroaryl, separately defined below. Hence, if one or more carbocyclic aromatic rings is fused with a heterocycloalkyl aromatic ring, the resulting ring system is heteroaryl, not aryl, as defined herein.

[0031] The term "aryloxy" refers to the group -O-aryl.

[0032] The term "halo" includes fluoro, chloro, bromo, and iodo, and the term "halogen" includes fluorine, chlorine, bromine, and iodine.

[0033] "Haloalkyl" indicates alkyl as defined above having the specified number of carbon atoms, substituted with 1 or more halogen atoms, up to the maximum allowable number of halogen atoms. Examples of haloalkyl include, but are not limited to, trifluoromethyl, difluoromethyl, 2-fluoroethyl, and penta-

fluoroethyl.

[0034] "Heteroaryl" encompasses:

5- to 7-membered aromatic, monocyclic rings containing one or more, for example, from 1 to 4, or in certain embodiments, from 1 to 3, heteroatoms chosen from N, O, and S, with the remaining ring atoms being carbon; and

bicyclic heterocycloalkyl rings containing one or more, for example, from 1 to 4, or in certain embodiments, from 1 to 3, heteroatoms chosen from N, O, and S, with the remaining ring atoms being carbon and wherein at least one heteroatom is present in an aromatic ring.

For example, heteroaryl includes a 5- to 7-membered heterocycloalkyl, aromatic ring fused to a 5- to 7-membered cycloalkyl ring. For such fused, bicyclic heteroaryl ring systems wherein only one of the rings contains one or more heteroatoms, the point of attachment may be at the heteroaromatic ring or the cycloalkyl ring. When the total number of S and O atoms in the heteroaryl group exceeds 1, those heteroatoms are not adjacent to one another. In certain embodiments, the total number of S and O atoms in the heteroaryl group is not more than 2. In certain embodiments, the total number of S and O atoms in the aromatic heterocycle is not more than 1. Examples of heteroaryl groups include, but are not limited to, (as numbered from the linkage position assigned priority 1), 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2,3-pyrazinyl, 3,4-pyrazinyl, 2,4-pyrimidinyl, 3,5-pyrimidinyl, 2,3-pyrazolinyl, 2,4-imidazolinyl, isoxazolinyl, oxazolinyl, thiazolinyl, thiadiazolinyl, tetrazolyl, thienyl, benzothiophenyl, furanyl, benzofuranyl, benzoimidazolinyl, indolinyl, pyridizinyl, triazolyl, quinolinyl, pyrazolyl, and 5,6,7,8-tetrahydroisoquinoline. Bivalent radicals derived from univalent heteroaryl radicals whose names end in "-yl" by removal of one hydrogen atom from the atom with the free valence are named by adding "-idene" to the name of the corresponding univalent radical, e.g., a pyridyl group with two points of attachment is a pyridylidene. Heteroaryl does not encompass or overlap with aryl as defined above.

[0035] Substituted heteroaryl also includes ring systems substituted with one or more oxide ($-O^-$) substituents, such as pyridinyl N-oxides.

[0036] By "heterocycloalkyl" is meant a single aliphatic ring, usually with 3

to 7 ring atoms, containing at least 2 carbon atoms in addition to 1-3 heteroatoms independently selected from oxygen, sulfur, and nitrogen, as well as combinations comprising at least one of the foregoing heteroatoms. Suitable heterocycloalkyl groups include, for example (as numbered from the linkage position assigned priority 1), 2-pyrrolinyl, 2,4-imidazolidinyl, 2,3-pyrazolidinyl, 2-piperidyl, 3-piperidyl, 4-piperdyl, and 2,5-piperzinyl. Morpholinyl groups are also contemplated, including 2-morpholinyl and 3-morpholinyl (numbered wherein the oxygen is assigned priority 1). Substituted heterocycloalkyl also includes ring systems substituted with one or more oxo moieties, such as piperidinyl N-oxide, morpholinyl-N-oxide, 1-oxo-1-thiomorpholinyl and 1,1-dioxo-1-thiomorpholinyl, and ring systems comprising one or more -SO- or -SO_2- groups.

[0037] "Carbamimidoyl" refers to the group -C(=NH)-NH_2.

[0038] "Substituted carbamimidoyl" refers to the group -$C(=NR^e)$-NR^fR^g where R^e, R^f, and R^g is independently chosen from: hydrogen optionally substituted alkyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, and optionally substituted heterocycloalkyl, provided that at least one of R^e, R^f, and R^g is not hydrogen and wherein substituted alkyl, cycloalkyl, aryl, heterocycloalkyl, and heteroaryl refer respectively to alkyl, cycloalkyl, aryl, heterocycloalkyl, and heteroaryl wherein one or more (such as up to 5, for example, up to 3) hydrogen atoms are replaced by a substituent independently chosen from:

-R^a, -OR^b, -O(C_1-C_2 alkyl)O- (e.g., methylenedioxy-), -SR^b, guanidine, guanidine wherein one or more of the guanidine hydrogens are replaced with a lower-alkyl group, -NR^bR^c, halo, cyano, nitro, -COR^b, -CO_2R^b, -$CONR^bR^c$, -$OCOR^b$, -OCO_2R^a, -$OCONR^bR^c$, -NR^cCOR^b, -$NR^cCO_2R^a$, -$NR^cCONR^bR^c$, -CO_2R^b, -$CONR^bR^c$, -NR^cCOR^b, -SOR^a, -SO_2R^a, -$SO_2NR^bR^c$, and -$NR^cSO_2R^a$,

where R^a is chosen from optionally substituted C_1-C_6 alkyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted heterocycloalkyl, optionally substituted aryl, and optionally substituted heteroaryl;

R^b is chosen from H, optionally substituted C_1-C_6 alkyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted heterocycloalkyl,optionally substituted aryl, and optionally substituted heteroaryl; and

R^c is independently chosen from hydrogen and optionally substituted C_1-C_4 alkyl; or

R^b and R^c, and the nitrogen to which they are attached, form an optionally substituted heterocycloalkyl group; and

where each optionally substituted group is unsubstituted or independently substituted with one or more, such as one, two, or three, substituents independently selected from C_1-C_4 alkyl, aryl, heteroaryl, aryl-C_1-C_4 alkyl-, heteroaryl-C_1-C_4 alkyl-, C_1-C_4 haloalkyl-, -OC_1-C_4 alkyl, -OC_1-C_4 alkylphenyl, -C_1-C_4 alkyl-OH, -OC_1-C_4 haloalkyl, halo, -OH, -NH_2, -C_1-C_4 alkyl-NH_2, -N(C_1-C_4 alkyl)(C_1-C_4 alkyl), -NH(C_1-C_4 alkyl), -N(C_1-C_4 alkyl)(C_1-C_4 alkylphenyl), -NH(C_1-C_4 alkylphenyl), cyano, nitro, oxo (as a substitutent for cycloalkyl or heterocycloalkyl), -CO_2H, -C(O)OC_1-C_4 alkyl, -CON(C_1-C_4 alkyl)(C_1-C_4 alkyl), -CONH(C_1-C_4 alkyl), -$CONH_2$, -NHC(O)(C_1-C_4 alkyl), -NHC(O)(phenyl), -N(C_1-C_4 alkyl)C(O)(C_1-C_4 alkyl), -N(C_1-C_4 alkyl)C(O)(phenyl), -C(O)C_1-C_4 alkyl, -C(O)C_1-C_4 phenyl, -C(O)C_1-C_4 haloalkyl, -OC(O)C_1-C_4 alkyl, -SO_2(C_1-C_4 alkyl), -SO_2(phenyl), -SO_2(C_1-C_4 haloalkyl), -SO_2NH_2, -SO_2NH(C_1-C_4 alkyl), -SO_2NH(phenyl), -$NHSO_2$(C_1-C_4 alkyl), -$NHSO_2$(phenyl), and -$NHSO_2$(C_1-C_4 haloalkyl).

[0039] As used herein, "modulation" refers to a change in kinase activity as a direct or indirect response to the presence of compounds of Formula 1, relative to the activity of the kinase in the absence of the compound. The change may be an increase in activity or a decrease in activity, and may be due to the direct interaction of the compound with the kinase, or due to the interaction of the compound with one or more other factors that in turn affect kinase activity. For example, the presence of the compound may, for example, increase or decrease kinase activity by directly binding to the kinase, by causing (directly or indirectly) another factor to increase or decrease the kinase activity, or by (directly or indirectly) increasing or decreasing the amount of kinase present in the cell or organism.

[0040] The term "sulfanyl" includes the groups: -S-(optionally substituted (C_1-C_6)alkyl), -S-(optionally substituted aryl), -S-(optionally substituted heteroaryl), and -S-(optionally substituted heterocycloalkyl). Hence, sulfanyl includes the group C_1-C_6 alkylsulfanyl.

[0041] The term "sulfinyl" includes the groups: -S(O)-H, -S(O)-(optionally

substituted (C_1-C_6)alkyl), -S(O)-optionally substituted aryl), -S(O)-optionally substituted heteroaryl), -S(O)-(optionally substituted heterocycloalkyl); and -S(O)-(optionally substituted amino).

[0042] The term "sulfonyl" includes the groups: -$S(O_2)$-H, -$S(O_2)$-(optionally substituted (C_1-C_6)alkyl), -$S(O_2)$-optionally substituted aryl), -$S(O_2)$-optionally substituted heteroaryl), -$S(O_2)$-(optionally substituted heterocycloalkyl) ,-$S(O_2)$-(optionally substituted alkoxy), -$S(O_2)$-optionally substituted aryloxy), -$S(O_2)$-optionally substituted heteroaryloxy), -$S(O_2)$-(optionally substituted heterocyclyloxy); and -$S(O_2)$-(optionally substituted amino).

[0043] The term "substituted", as used herein, means that any one or more hydrogens on the designated atom or group is replaced with a selection from the indicated group, provided that the designated atom's normal valence is not exceeded. When a substituent is oxo (i.e., =O) then 2 hydrogens on the atom are replaced. Combinations of substituents and/or variables are permissible only if such combinations result in stable compounds or useful synthetic intermediates. A stable compound or stable structure is meant to imply a compound that is sufficiently robust to survive isolation from a reaction mixture, and subsequent formulation as an agent having at least practical utility. Unless otherwise specified, substituents are named into the core structure. For example, it is to be understood that when (cycloalkyl)alkyl is listed as a possible substituent, the point of attachment of this substituent to the core structure is in the alkyl portion. Heteroatoms present in heteroaryls or heterocycloalkyls described herein include the oxidized forms of such heteroatoms such as $N^+ \rightarrow O^-$, S(O), and $S(O)_2$.

[0044] The terms "substituted" alkyl, cycloalkyl, aryl, heterocycloalkyl, and heteroaryl, unless otherwise expressly defined, refer respectively to alkyl, cycloalkyl, aryl, heterocycloalkyl, and heteroaryl wherein one or more (such as up to 5, for example, up to 3) hydrogen atoms are replaced by a substituent independently chosen from:

$-R^a$, $-OR^b$, -O(C_1-C_2 alkyl)O- (e.g., methylenedioxy-), $-SR^b$, guanidine, guanidine wherein one or more of the guanidine hydrogens are replaced with a lower-alkyl group, $-NR^bR^c$, halo, cyano, oxo, nitro, $-COR^b$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-OCOR^b$,

$-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^bR^c$, and $-NR^cSO_2R^a$,

where R^a is chosen from optionally substituted C_1-C_6 alkyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted heterocycloalkyl, optionally substituted aryl, and optionally substituted heteroaryl;

R^b is chosen from H, optionally substituted C_1-C_6 alkyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted heterocycloalkyl, optionally substituted aryl, and optionally substituted heteroaryl; and

R^c is chosen from hydrogen and optionally substituted C_1-C_4 alkyl; or

R^b and R^c, and the nitrogen to which they are attached, form an optionally substituted heterocycloalkyl group; and

where each optionally substituted group is unsubstituted or independently substituted with one or more, such as one, two, or three, substituents independently selected from C_1-C_4 alkyl, aryl, heteroaryl, aryl-C_1-C_4 alkyl-, heteroaryl-C_1-C_4 alkyl-, C_1-C_4 haloalkyl-, -OC_1-C_4 alkyl, -OC_1-C_4 alkylphenyl, -C_1-C_4 alkyl-OH, -OC_1-C_4 haloalkyl, halo, -OH, $-NH_2$, -C_1-C_4 alkyl-NH_2, -N(C_1-C_4 alkyl)(C_1-C_4 alkyl), -NH(C_1-C_4 alkyl), -N(C_1-C_4 alkyl)(C_1-C_4 alkylphenyl), -NH(C_1-C_4 alkylphenyl), cyano, nitro, oxo (as a substitutent for cycloalkyl or heterocycloalky), $-CO_2H$, -C(O)OC_1-C_4 alkyl, -CON(C_1-C_4 alkyl)(C_1-C_4 alkyl), -CONH(C_1-C_4 alkyl), $-CONH_2$, -NHC(O)(C_1-C_4 alkyl), -NHC(O)(phenyl), -N(C_1-C_4 alkyl)C(O)(C_1-C_4 alkyl), -N(C_1-C_4 alkyl)C(O)(phenyl), -C(O)C_1-C_4 alkyl, -C(O)C_1-C_4 phenyl, -C(O)C_1-C_4 haloalkyl, -OC(O)C_1-C_4 alkyl, $-SO_2$(C_1-C_4 alkyl), $-SO_2$(phenyl), $-SO_2$(C_1-C_4 haloalkyl), $-SO_2NH_2$, $-SO_2$NH(C_1-C_4 alkyl), $-SO_2$NH(phenyl), $-NHSO_2$(C_1-C_4 alkyl), $-NHSO_2$(phenyl), and $-NHSO_2$(C_1-C_4 haloalkyl).

[0045] The term "substituted acyl" refers to the groups (substituted alkyl)-C(O)-; (substituted cycloalkyl)-C(O)-; (substituted aryl)-C(O)-; (substituted heteroaryl)-C(O)-; and (substituted heterocycloalkyl)-C(O)-, wherein the group is attached to the parent structure through the carbonyl functionality and wherein substituted alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, and heterocycloalkyl, refer respectively to alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, and heterocycloalkyl wherein one or more (such as up to 5, for example, up to 3) hydrogen atoms are replaced by a substituent independently chosen from:

$-R^a$, $-OR^b$, $-O(C_1-C_2$ alkyl)O- (e.g., methylenedioxy-), $-SR^b$, guanidine, guanidine wherein one or more of the guanidine hydrogens are replaced with a lower-alkyl group, $-NR^bR^c$, halo, cyano, nitro, $-COR^b$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^bR^c$, and $-NR^cSO_2R^a$,

where R^a is chosen from optionally substituted C_1-C_6 alkyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted heterocycloalkyl, optionally substituted aryl, and optionally substituted heteroaryl;

R^b is chosen from H, optionally substituted C_1-C_6 alkyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted heterocycloalkyl, optionally substituted aryl, and optionally substituted heteroaryl; and

R^c is chosen from hydrogen and optionally substituted C_1-C_4 alkyl; or

R^b and R^c, and the nitrogen to which they are attached, form an optionally substituted heterocycloalkyl group; and

where each optionally substituted group is unsubstituted or independently substituted with one or more, such as one, two, or three, substituents independently selected from C_1-C_4 alkyl, aryl, heteroaryl, aryl-C_1-C_4 alkyl-, heteroaryl-C_1-C_4 alkyl-, C_1-C_4 haloalkyl-, $-OC_1-C_4$ alkyl, $-OC_1-C_4$ alkylphenyl, $-C_1-C_4$ alkyl-OH, $-OC_1-C_4$ haloalkyl, halo, -OH, $-NH_2$, $-C_1-C_4$ alkyl-NH_2, $-N(C_1-C_4$ alkyl)(C_1-C_4 alkyl), $-NH(C_1-C_4$ alkyl), $-N(C_1-C_4$ alkyl)(C_1-C_4 alkylphenyl), $-NH(C_1-C_4$ alkylphenyl), cyano, nitro, oxo (as a substitutent for cycloalkyl or heterocycloalkyl), $-CO_2H$, $-C(O)OC_1-C_4$ alkyl, $-CON(C_1-C_4$ alkyl)(C_1-C_4 alkyl), $-CONH(C_1-C_4$ alkyl), $-CONH_2$, $-NHC(O)(C_1-C_4$ alkyl), -NHC(O)(phenyl), $-N(C_1-C_4$ alkyl)C(O)(C_1-C_4 alkyl), $-N(C_1-C_4$ alkyl)C(O)(phenyl), $-C(O)C_1-C_4$ alkyl, $-C(O)C_1-C_4$ phenyl, $-C(O)C_1-C_4$ haloalkyl, $-OC(O)C_1-C_4$ alkyl, $-SO_2(C_1-C_4$ alkyl), $-SO_2$(phenyl), $-SO_2(C_1-C_4$ haloalkyl), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_1-C_4$ alkyl), $-SO_2NH$(phenyl), $-NHSO_2(C_1-C_4$ alkyl), $-NHSO_2$(phenyl), and $-NHSO_2(C_1-C_4$ haloalkyl).

[0046] The term "substituted alkoxy" refers to alkoxy wherein the alkyl constituent is substituted (i.e., -O-(substituted alkyl)) wherein "substituted alkyl" refers to alkyl wherein one or more (such as up to 5, for example, up to 3) hydrogen atoms are replaced by a substituent independently chosen from:

$-R^a$, $-OR^b$, $-O(C_1-C_2$ alkyl)O- (e.g., methylenedioxy-), $-SR^b$, guanidine, guanidine wherein one or more of the guanidine hydrogens are replaced with a lower-alkyl group, $-NR^bR^c$, halo, cyano, nitro, $-COR^b$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^bR^c$, and $-NR^cSO_2R^a$,

where R^a is chosen from optionally substituted C_1-C_6 alkyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted heterocycloalkyl, optionally substituted aryl, and optionally substituted heteroaryl;

R^b is chosen from H, optionally substituted C_1-C_6 alkyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted heterocycloalkyl, optionally substituted aryl, and optionally substituted heteroaryl; and

R^c is chosen from hydrogen and optionally substituted C_1-C_4 alkyl; or

R^b and R^c, and the nitrogen to which they are attached, form an optionally substituted heterocycloalkyl group; and

where each optionally substituted group is unsubstituted or independently substituted with one or more, such as one, two, or three, substituents independently selected from C_1-C_4 alkyl, aryl, heteroaryl, aryl-C_1-C_4 alkyl-, heteroaryl-C_1-C_4 alkyl-, C_1-C_4 haloalkyl-, $-OC_1-C_4$ alkyl, $-OC_1-C_4$ alkylphenyl, $-C_1-C_4$ alkyl-OH, $-OC_1-C_4$ haloalkyl, halo, -OH, $-NH_2$, $-C_1-C_4$ alkyl-NH_2, $-N(C_1-C_4$ alkyl)$(C_1-C_4$ alkyl), $-NH(C_1-C_4$ alkyl), $-N(C_1-C_4$ alkyl)$(C_1-C_4$ alkylphenyl), $-NH(C_1-C_4$ alkylphenyl), cyano, nitro, oxo (as a substitutent for cycloalkyl or heterocycloalkyl), $-CO_2H$, $-C(O)OC_1-C_4$ alkyl, $-CON(C_1-C_4$ alkyl)$(C_1-C_4$ alkyl), $-CONH(C_1-C_4$ alkyl), $-CONH_2$, $-NHC(O)(C_1-C_4$ alkyl), -NHC(O)(phenyl), $-N(C_1-C_4$ alkyl)C(O)$(C_1-C_4$ alkyl), $-N(C_1-C_4$ alkyl)C(O)(phenyl), $-C(O)C_1-C_4$ alkyl, $-C(O)C_1-C_4$ phenyl, $-C(O)C_1-C_4$ haloalkyl, $-OC(O)C_1-C_4$ alkyl, $-SO_2(C_1-C_4$ alkyl), $-SO_2$(phenyl), $-SO_2(C_1-C_4$ haloalkyl), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_1-C_4$ alkyl), $-SO_2NH$(phenyl), $-NHSO_2(C_1-C_4$ alkyl), $-NHSO_2$(phenyl), and $-NHSO_2(C_1-C_4$ haloalkyl). In some embodiments, a substituted alkoxy group is "polyalkoxy" or -O-(optionally substituted alkylene)-(optionally substituted alkoxy), and includes groups such as $-OCH_2CH_2OCH_3$, and residues of glycol ethers such as polyethyleneglycol, and $-O(CH_2CH_2O)_xCH_3$, where x is an integer of 2-20, such as 2-10, and for example, 2-5. Another substituted alkoxy group is hydroxyalkoxy or $-OCH_2(CH_2)_yOH$, where y is

an integer of 1-10, such as 1-4.

[0047] The term "substituted amino" refers to the group $-NHR^d$ or $-NR^dR^d$ where each R^d is independently chosen from: hydroxy, optionally substituted alkyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted acyl, aminocarbonyl, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted heterocycloalkyl, alkoxycarbonyl, sulfinyl and sulfonyl, provided that only one R^d may be hydroxyl and two R^ds of $-NR^dR^d$ are optionally taken together with the nitrogen to which they are bound form an optionally substituted 5- to 7-membered nitrogen-containing heterocycloalkyl which optionally includes 1 or 2 additional heteroatoms selected from O, N, and S in the heterocycloalkyl ring; and wherein substituted alkyl, cycloalkyl, aryl, heterocycloalkyl, and heteroaryl refer respectively to alkyl, cycloalkyl, aryl, heterocycloalkyl, and heteroaryl wherein one or more (such as up to 5, for example, up to 3) hydrogen atoms are replaced by a substituent independently chosen from:

$-R^a$, $-OR^b$, $-O(C_1-C_2$ alkyl$)O-$ (e.g., methylenedioxy-), $-SR^b$, guanidine, guanidine wherein one or more of the guanidine hydrogens are replaced with a lower-alkyl group, $-NR^bR^c$, halo, cyano, nitro, $-COR^b$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^bR^c$, and $-NR^cSO_2R^a$,

where R^a is chosen from optionally substituted C_1-C_6 alkyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted heterocycloalkyl, optionally substituted aryl, and optionally substituted heteroaryl;

R^b is chosen from H, optionally substituted C_1-C_6 alkyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted heterocycloalkyl, optionally substituted aryl, and optionally substituted heteroaryl; and

R^c is chosen from hydrogen and optionally substituted C_1-C_4 alkyl; or

R^b and R^c, and the nitrogen to which they are attached, form an optionally substituted heterocycloalkyl group; and

where each optionally substituted group is unsubstituted or independently substituted with one or more, such as one, two, or three, substituents independently selected from C_1-C_4 alkyl, aryl, heteroaryl, aryl-C_1-C_4 alkyl-, heteroaryl-C_1-C_4 alkyl-, C_1-C_4 haloalkyl-, $-OC_1-C_4$ alkyl, $-OC_1-C_4$ alkylphenyl, $-C_1-C_4$ alkyl-OH,

-OC_1-C_4 haloalkyl, halo, -OH, -NH_2, -C_1-C_4 alkyl-NH_2, -N(C_1-C_4 alkyl)(C_1-C_4 alkyl), -NH(C_1-C_4 alkyl), -N(C_1-C_4 alkyl)(C_1-C_4 alkylphenyl), -NH(C_1-C_4 alkylphenyl), cyano, nitro, oxo (as a substitutent for cycloalkyl or heterocycloalkyl), -CO_2H, -C(O)OC_1-C_4 alkyl, -CON(C_1-C_4 alkyl)(C_1-C_4 alkyl), -CONH(C_1-C_4 alkyl), -$CONH_2$, -NHC(O)(C_1-C_4 alkyl), -NHC(O)(phenyl), -N(C_1-C_4 alkyl)C(O)(C_1-C_4 alkyl), -N(C_1-C_4 alkyl)C(O)(phenyl), -C(O)C_1-C_4 alkyl, -C(O)C_1-C_4 phenyl, -C(O)C_1-C_4 haloalkyl, -OC(O)C_1-C_4 alkyl, -SO_2(C_1-C_4 alkyl), -SO_2(phenyl), -SO_2(C_1-C_4 haloalkyl), -SO_2NH_2, -SO_2NH(C_1-C_4 alkyl), -SO_2NH(phenyl), -NHSO_2(C_1-C_4 alkyl), -NHSO_2(phenyl), and -NHSO_2(C_1-C_4 haloalkyl); and

wherein optionally substituted acyl, aminocarbonyl, alkoxycarbonyl, sulfinyl and sulfonyl are as defined herein.

[0048] The term "substituted amino" also refers to N-oxides of the groups –NHR^d, and NR^dR^d each as described above. N-oxides can be prepared by treatment of the corresponding amino group with, for example, hydrogen peroxide or m-chloroperoxybenzoic acid. The person skilled in the art is familiar with reaction conditions for carrying out the N-oxidation.

[0049] Compounds of Formula 1 include, but are not limited to, optical isomers of compounds of Formula 1, racemates, and other mixtures thereof. In those situations, the single enantiomers or diastereomers, i.e., optically active forms, can be obtained by asymmetric synthesis or by resolution of the racemates. Resolution of the racemates can be accomplished, for example, by conventional methods such as crystallization in the presence of a resolving agent, or chromatography, using, for example a chiral high-pressure liquid chromatography (HPLC) column. In addition, compounds of Formula 1 include Z- and E- forms (or *cis*- and *trans*- forms) of compounds with carbon-carbon double bonds. Where compounds of Formula 1 exists in various tautomeric forms, chemical entities of the present invention include all tautomeric forms of the compound. Compounds of Formula 1 also include crystal forms including polymorphs and clathrates.

[0050] Chemical entities of the present invention include, but are not limited to compounds of Formula 1 and all pharmaceutically acceptable forms thereof. Pharmaceutically acceptable forms of the compounds recited herein include pharmaceutically acceptable salts, solvates, chelates, non-covalent complexes,

prodrugs, and mixtures thereof. In certain embodiments, the compounds described herein are in the form of pharmaceutically acceptable salts. Hence, the terms "chemical entity" and "chemical entities" also encompass pharmaceutically acceptable salts, solvates, chelates, non-covalent complexes, prodrugs, and mixtures.

[0051] "Pharmaceutically acceptable salts" include, but are not limited to salts with inorganic acids, such as hydrochlorate, phosphate, diphosphate, hydrobromate, sulfate, sulfinate, nitrate, and like salts; as well as salts with an organic acid, such as malate, maleate, fumarate, tartrate, succinate, citrate, acetate, lactate, methanesulfonate, p-toluenesulfonate, 2-hydroxyethylsulfonate, benzoate, salicylate, stearate, and alkanoate such as acetate, HOOC-$(CH_2)_n$-COOH where n is 0-4, and like salts. Similarly, pharmaceutically acceptable cations include, but are not limited to sodium, potassium, calcium, aluminum, lithium, and ammonium.

[0052] In addition, if the compound of Formula 1 is obtained as an acid addition salt, the free base can be obtained by basifying a solution of the acid salt. Conversely, if the product is a free base, an addition salt, particularly a pharmaceutically acceptable addition salt, may be produced by dissolving the free base in a suitable organic solvent and treating the solution with an acid, in accordance with conventional procedures for preparing acid addition salts from base compounds. Those skilled in the art will recognize various synthetic methodologies that may be used to prepare non-toxic pharmaceutically acceptable addition salts.

[0053] As noted above, prodrugs also fall within the scope of chemical entities, for example ester or amide derivatives of the compounds of Formula 1. The term "prodrugs" includes any compounds that become compounds of Formula 1 when administered to a patient, e.g., upon metabolic processing of the prodrug. Examples of prodrugs include, but are not limited to, acetate, formate, and benzoate and like derivatives of functional groups (such as alcohol or amine groups) in the compounds of Formula 1.

[0054] The term "solvate" refers to the chemical entity formed by the interaction of a solvent and a compound. Suitable solvates are pharmaceutically acceptable solvates, such as hydrates, including monohydrates and hemi-hydrates.

[0055] The term "chelate" refers to the chemical entity formed by the coordination of a compound to a metal ion at two (or more) points.

[0056] The term "non-covalent complex" refers to the chemical entity formed by the interaction of a compound and another molecule wherein a covalent bond is not formed between the compound and the molecule. For example, complexation can occur through van der Waals interactions, hydrogen bonding, and electrostatic interactions (also called ionic bonding).

[0057] The term "hydrogen bond" refers to a form of association between an electronegative atom (also known as a hydrogen bond acceptor) and a hydrogen atom attached to a second, relatively electronegative atom (also known as a hydrogen bond donor). Suitable hydrogen bond donor and acceptors are well understood in medicinal chemistry (G. C. Pimentel and A. L. McClellan, The Hydrogen Bond, Freeman, San Francisco, 1960; R. Taylor and O. Kennard, "Hydrogen Bond Geometry in Organic Crystals", Accounts of Chemical Research, 17, pp. 320-326 (1984)).

[0058] As used herein the terms "group", "radical" or "fragment" are synonymous and are intended to indicate functional groups or fragments of molecules attachable to a bond or other fragments of molecules.

[0059] The term "active agent" is used to indicate a chemical entity which has biological activity. In certain embodiments, an "active agent" is a compound having pharmaceutical utility. For example an active agent may be an anti-cancer therapeutic.

[0060] The term "therapeutically effective amount" of a chemical entity of this invention means an amount effective, when administered to a human or non-human patient, to provide a therapeutic benefit such as amelioration of symptoms, slowing of disease progression, or prevention of disease e.g., a therapeutically effective amount may be an amount sufficient to decrease the symptoms of a disease responsive to inhibition of Btk activity. In some embodiments, a therapeutically effective amount is an amount sufficient to reduce cancer symptoms, the symptoms of bone disorders, the symptoms of an allergic disorder, the symptoms of an autoimmune and/or inflammatory disease, or the symptoms of an acute inflammatory reaction. In some embodiments a therapeutically effective amount is an amount sufficient to decrease the number of detectable cancerous cells in an organism, detectably slow, or stop the growth of a cancerous tumor. In some embodiments, a therapeutically effective

amount is an amount sufficient to shrink a cancerous tumor. In certain circumstances a patient suffering from cancer may not present symptoms of being affected. In some embodiments, a therapeutically effective amount of a chemical entity is an amount sufficient to prevent a significant increase or significantly reduce the detectable level of cancerous cells or cancer markers in the patient's blood, serum, or tissues. In methods described herein for treating allergic disorders and/or autoimmune and/or inflammatory diseases and/or acute inflammatory reactions, a therapeutically effective amount may also be an amount sufficient, when administered to a patient, to detectably slow progression of the disease, or prevent the patient to whom the chemical entity is given from presenting symptoms of the allergic disorders and/or autoimmune and/or inflammatory disease, and/or acute inflammatory response. In certain methods described herein for treating allergic disorders and/or autoimmune and/or inflammatory diseases and/or acute inflammatory reactions, a therapeutically effective amount may also be an amount sufficient to produce a detectable decrease in the amount of a marker protein or cell type in the patient's blood or serum. For example, in some embodiments a therapeutically effective amount is an amount of a chemical entity described herein sufficient to significantly decrease the activity of B-cells. In another example, in some embodiments a therapeutically effective amount is an amount of a chemical entity described herein sufficient to significantly decrease the number of B-cells. In another example, in some embodiments a therapeutically effective amount is an amount of a chemical entity described herein sufficient to decrease the level of anti- acetylcholine receptor antibody in a patient's blood with the disease myasthenia gravis.

[0061] The term "inhibition" indicates a significant decrease in the baseline activity of a biological activity or process. "Inhibition of Btk activity" refers to a decrease in Btk activity as a direct or indirect response to the presence of at least one chemical entity described herein, relative to the activity of Btk in the absence of the at least one chemical entity. The decrease in activity may be due to the direct interaction of the compound with Btk, or due to the interaction of the chemical entity(ies) described herein with one or more other factors that in turn affect Btk activity. For example, the presence of the chemical entity(ies) may decrease Btk activity by directly binding to the Btk, by causing (directly or indirectly) another factor to

decrease Btk activity, or by (directly or indirectly) decreasing the amount of Btk present in the cell or organism.

[0062] Inhibition of Btk activity also refers to observable inhibition of Btk activity in a standard biochemical assay for Btk activity, such as the ATP hydrolysis assay described below. In some embodiments, the chemical entity described herein has an IC_{50} value less than or equal to 1 micromolar. In some embodiments, the chemical entity has an IC_{50} value less than or equal to less than 100 nanomolar. In some embodiments, the chemical entity has an IC_{50} value less than or equal to 10 nanomolar.

[0063] "Inhibition of B-cell activity" refers to a decrease in B-cell activity as a direct or indirect response to the presence of at least one chemical entity described herein, relative to the activity of B-cells in the absence of the at least one chemical entity. The decrease in activity may be due to the direct interaction of the compound with Btk or with one or more other factors that in turn affect B-cell activity.

[0064] Inhibition of B-cell activity also refers to observable inhibition of CD86 expression in a standard assay such as the assay described below. In some embodiments, the chemical entity described herein has an IC_{50} value less than or equal to 10 micromolar. In some embodiments, the chemical entity has an IC_{50} value less than or equal to less than 1 micromolar. In some embodiments, the chemical entity has an IC_{50} value less than or equal to 500 nanomolar.

[0065] "B cell activity" also includes activation, redistribution, reorganization, or capping of one or more various B cell membrane receptors, e.g., CD40, CD86 and Toll-like receptors TLRs (in particular TLR4), or membrane-bound immunoglobulins, e.g, IgM, IgG, and IgD. Most B cells also have membrane receptors for Fc portion of IgG in the form of either antigen-antibody complexes or aggregated IgG. B cells also carry membrane receptors for the activated components of complement, e.g., C3b, C3d, C4, and Clq. These various membrane receptors and membrane-bound immunoglobulins have membrane mobility and can undergo redistribution and capping that can initiate signal transduction.

[0066] B cell activity also includes the synthesis or production of antibodies or immunoglobulins. Immunoglobulins are synthesized by the B cell series and have common structural features and structural units. Five immunoglobulin classes, i.e.,

IgG, IgA, IgM, IgD, and IgE, are recognized on the basis of structural differences of their heavy chains including the amino acid sequence and length of the polypeptide chain. Antibodies to a given antigen may be detected in all or several classes of immunoglobulins or may be restricted to a single class or subclass of immunoglobulin. Autoantibodies or autoimmune antibodies may likewise belong to one or several classes of immunoglobulins. For example, rheumatoid factors (antibodies to IgG) are most often recognized as an IgM imnnunoglobulin, but can also consist of IgG or IgA.

[0067] In addition, B cell activity also is intended to include a series of events leading to B cell clonal expansion (proliferation) from precursor B lymphocytes and differentiation into antibody-synthesizing plasma cells which takes place in conjunction with antigen-binding and with cytokine signals from other cells.

[0068] "Inhibition of B-cell proliferation" refers to inhibition of proliferation of abnormal B-cells, such as cancerous B-cells, e.g. lymphoma B-cells and/ or inhibition of normal, non-diseased B-cells. The term "inhibition of B-cell proliferation" indicates no increase or any significant decrease in the number of B-cells, either *in vitro* or *in vivo*. Thus an inhibition of B-cell proliferation *in vitro* would be any significant decrease in the number of B-cells in an *in vitro* sample contacted with at least one chemical entity described herein as compared to a matched sample not contacted with the chemical entity(ies).

[0069] Inhibition of B-cell proliferation also refers to observable inhibition of B-cell proliferation in a standard thymidine incorporation assay for B-cell proliferation, such as the assay described herein. In some embodiments, the chemical entity has an IC_{50} value less than or equal to 10 micromolar. In some embodiments, the chemical entity has an IC_{50} value less than or equal to less than 1 micromolar. In some embodiments, the chemical entity has an IC_{50} value less than or equal to 500 nanomolar.

[0070] An "allergy" or "allergic disorder" refers to acquired hypersensitivity to a substance (allergen). Allergic conditions include eczema, allergic rhinitis or coryza, hay fever, bronchial asthma, urticaria (hives) and food allergies, and other atopic conditions.

[0071] "Asthma" refers to a disorder of the respiratory system characterized

by inflammation, narrowing of the airways and increased reactivity of the airways to inhaled agents. Asthma is frequently, although not exclusively associated with atopic or allergic symptoms.

[0072] By "significant" is meant any detectable change that is statistically significant in a standard parametric test of statistical significance such as Student's T-test, where $p < 0.05$.

[0073] A "disease responsive to inhibition of Btk activity" is a disease in which inhibiting Btk kinase provides a therapeutic benefit such as an amelioration of symptoms, decrease in disease progression, prevention or delay of disease onset, or inhibition of aberrant activity of certain cell-types (monocytes, osteoclasts, B-cells, mast cells, myeloid cells, basophils, macrophages, neutrophils, and dendritic cells).

[0074] "Treatment or treating means any treatment of a disease in a patient, including:

a) preventing the disease, that is, causing the clinical symptoms of the disease not to develop;

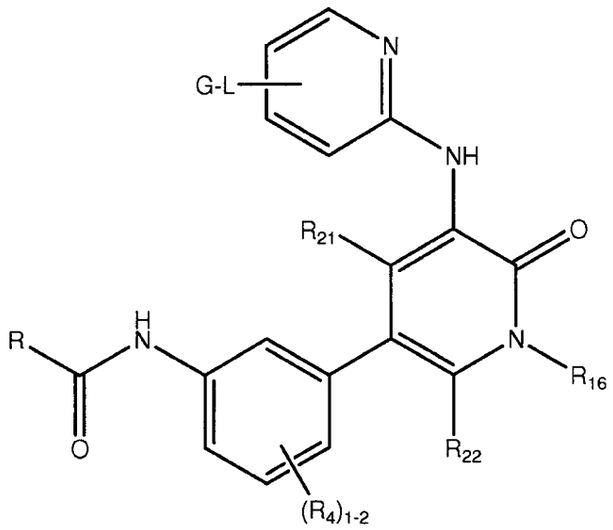
b) inhibiting the disease;

c) slowing or arresting the development of clinical symptoms; and/or

d) relieving the disease, that is, causing the regression of clinical symptoms.

[0075] "Patient" refers to an animal, such as a mammal, that has been or will be the object of treatment, observation or experiment. The methods of the invention can be useful in both human therapy and veterinary applications. In some embodiments, the patient is a mammal; in some embodiments the patient is human; and in some embodiments the patient is chosen from cats and dogs.

[0076] Provided is at least one chemical entity chosen from compounds of Formula 1:



(Formula 1)

and pharmaceutically acceptable salts, solvates, chelates, non-covalent complexes, prodrugs, and mixtures thereof, wherein

R is chosen from optionally substituted aryl and optionally substituted heteroaryl;

R_4 is chosen from hydrogen, optionally substituted lower alkyl, optionally substituted lower alkoxy, halo, and hydroxy.

R_{21} and R_{22} are independently chosen from hydrogen and optionally substituted lower alkyl;

R_{16} is chosen from hydrogen, cyano, optionally substituted cycloalkyl, and optionally substituted lower alkyl;

L is chosen from optionally substituted C_0-C_4alkylene, -O-optionally substituted C_0-C_4alkylene, -(C_0-C_4alkylene)(SO)-, -(C_0-C_4alkylene)(SO_2)-; and -(C_0-C_4alkylene)(C=O)-; and

G is chosen from hydrogen, halo, hydroxy, alkoxy, nitro, optionally substituted alkyl, optionally substituted amino, optionally substituted carbamimidoyl, optionally substituted heterocycloalkyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted aryl, and optionally substituted heteroaryl.

[0077] In certain embodiments, R is chosen from 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-2-yl and substituted 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-2-yl chosen from mono-, di-, and tri-substituted 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-2-yl wherein the substituents are independently chosen from hydroxy, lower alkyl,

sulfonyl, halo, lower alkoxy, and heteroaryl.

[0078] In certain embodiments, R is chosen from 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-2-yl and substituted 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-2-yl chosen from mono-, di-, and tri-substituted 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-2-yl wherein the substituents are independently chosen from lower alkyl.

[0079] In certain embodiments, R is chosen from 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b] thiophen-2-yl.

[0080] In certain embodiments, R is chosen from 5,6,7,8-tetrahydro-4H-cyclohepta[b]thiophen-2-yl and substituted 5,6,7,8-tetrahydro-4H-cyclohepta[b]thiophen-2-yl chosen from mono-, di-, and tri-substituted 5,6,7,8-tetrahydro-4H-cyclohepta[b]thiophen-2-yl wherein the substituents are independently chosen from lower alkyl.

[0081] In certain embodiments, R is chosen from 5,6,7,8-tetrahydro-4H-cyclohepta[b]thiophen-2-yl.

[0082] In certain embodiments, R is chosen from pyrazin-2-yl and substituted pyrazin-2-yl chosen from mono-, di-, and tri-substituted pyrazin-2-yl wherein the substituents are independently chosen from lower alkyl.

[0083] In certain embodiments, R is chosen from 5-tert-butyl-pyrazin-2-yl.

[0084] In certain embodiments, R is substituted phenyl chosen from mono-, di-, and tri-substituted phenyl wherein the substituents are independently chosen from hydroxy, lower alkyl, sulfanyl, sulfonyl, optionally substituted amino, lower alkoxy, lower alkyl substituted with one or more halo, lower alkoxy substituted with one or more halo, lower alkyl substituted with hydroxy, lower alkyl substituted with lower alkoxy, and heteroaryl.

[0085] In certain embodiments, R is substituted phenyl chosen from mono-, di-, and tri-substituted phenyl wherein the substituents are independently chosen from heterocycloalkyl (e.g., piperidin-1-yl), and lower alkyl substituted with cycloalkyl (e.g., cyclopropyl).

[0086] In certain embodiments, R is substituted phenyl chosen from mono-, di-, and tri-substituted phenyl wherein the substituents are independently chosen from hydroxy, lower alkyl, sulfonyl, halo, lower alkoxy, and heteroaryl.

[0087] In certain embodiments, R is 4-lower alkyl-phenyl-. In certain

embodiments, R is 4-*tert*-butyl-phenyl.

[0088] In certain embodiments, R_4 is chosen from hydrogen, optionally substituted lower alkyl, optionally substituted lower alkoxy, cyano, halo, and hydroxy. In certain embodiments, R_4 is chosen from hydrogen, optionally substituted lower alkyl, optionally substituted lower alkoxy, halo, and hydroxy. In certain embodiments, R_4 is chosen from methyl, trifluoromethyl, difluoromethyl, methoxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy, and fluoro. In certain embodiments, R_4 is methyl.

[0089] In certain embodiments, R_{22} is chosen from hydrogen and lower alkyl. In certain embodiments, R_{22} is chosen from hydrogen and methyl. In certain embodiments, R_{22} is hydrogen.

[0090] In certain embodiments, R_{21} is chosen from hydrogen and lower alkyl. In certain embodiments, R_{21} is chosen from hydrogen and methyl. In certain embodiments, R_{21} is hydrogen.

[0091] In certain embodiments, R_{16} is chosen from hydrogen, lower alkyl, and lower alkyl substituted with a group chosen from optionally substituted alkoxy, optionally substituted amino, and optionally substituted acyl. In certain embodiments, R_{16} is chosen from hydrogen and lower alkyl. In certain embodiments, R_{16} is lower alkyl. In certain embodiments, R_{16} is chosen from hydrogen, methyl, and ethyl. In certain embodiments, R_{16} is chosen from methyl and ethyl. In certain embodiments, R_{16} is methyl. In certain embodiments, R_{16} is hydrogen.

[0092] In certain embodiments, L is chosen from optionally substituted C_0-C_4alkylene, -O-optionally substituted C_0-C_4alkylene, -(C_0-C_4alkylene)(SO_2)-; and -(C_0-C_4alkylene)(C=O)-. In certain embodiments, L is chosen from optionally substituted C_0-C_4alkylene and -(C_0-C_4alkylene)(C=O)-. In certain embodiments, L is a covalent bond. In certain embodiments, L is -(C=O)-.

[0093] In certain embodiments, G is chosen from

hydrogen,

hydroxy,

-NR_7R_8 wherein R_7 and R_8 are independently chosen from hydrogen, optionally substituted acyl, and optionally substituted (C_1-C_6)alkyl; or wherein R_7 and R_8, together with the nitrogen to which they are bound, form an optionally substituted 5- to 7-membered nitrogen containing

heterocycloalkyl which optionally further includes one or two additional heteroatoms chosen from N, O, and S;

optionally substituted 5,6-dihydro-8H-imidazo[1,2-a]pyrazin-7-yl,

lower alkoxy, and

1H-tetrazol-5-yl.

[0094] In certain embodiments, G is chosen from

hydrogen,

amino;

hydroxy,

N-methylethanolamino,

optionally substituted morpholin-4-yl,

optionally substituted piperazin-1-yl,

optionally substituted piperidin-1-yl, and

optionally substituted homopiperazin-1-yl.

[0095] In certain embodiments, G is chosen from

hydrogen,

amino,

morpholin-4-yl,

4-acyl-piperazin-1-yl,

4-lower alkyl-piperazin-1-yl,

4-lower alkyl-piperidin-1-yl,

4-hydroxy-4-lower alkyl-piperidin-1-yl,

3-oxo-piperazin-1-yl,

homopiperazin-1-yl, and

4-lower alkyl-homopiperazin-1-yl.

[0096] In certain embodiments, G is chosen from

4-lower alkyl-piperazin-1-yl wherein said alkyl is substituted with one or more substituents chosen from CN, lower alkoxy, halo, and SO_2-lower alkyl, and

4-lower alkoxy-piperidin-1-yl.

[0097] In certain embodiments, G is chosen from

hydrogen,

amino,

morpholin-4-yl,

4-methyl-piperazin-1-yl,

4-methyl-piperidin-1-yl, and

4-hydroxy-4-methyl-piperidin-1-yl.

[0098] In certain embodiments, G is chosen from

4-CN-piperidin-1-yl,

4-cyclopropyl-piperazin-1-yl,

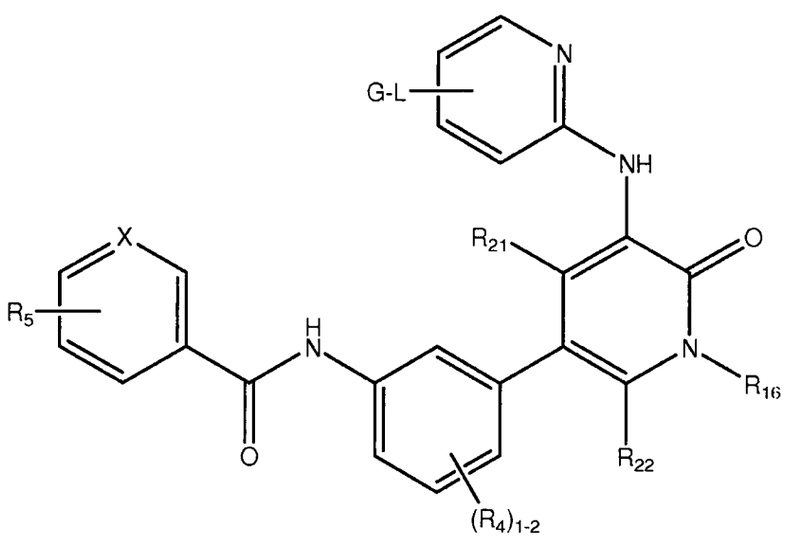
4-(4-methylpiperazin-1-yl)-piperidin-1-yl,

4-morpholinopiperidin-1-yl,

oxazepan-4-yl, and

1,1-dioxo-thiomorpholin-4-yl.

[0099] Also provided is at least one chemical entity chosen from compounds of Formula 2:



(Formula 2)

and pharmaceutically acceptable salts, solvates, chelates, non-covalent complexes, prodrugs, and mixtures thereof, wherein R_4, R_{16}, R_{21}, R_{22}, L, and G are as described for compounds of Formula 1 or as defined in any one of the preceding embodiments, and wherein

R_5 is chosen from hydrogen, hydroxy, lower alkyl, sulfonyl, optionally substituted amino, lower alkoxy, lower alkyl substituted with one or more halo, lower alkoxy substituted with one or more halo, lower alkyl substituted with

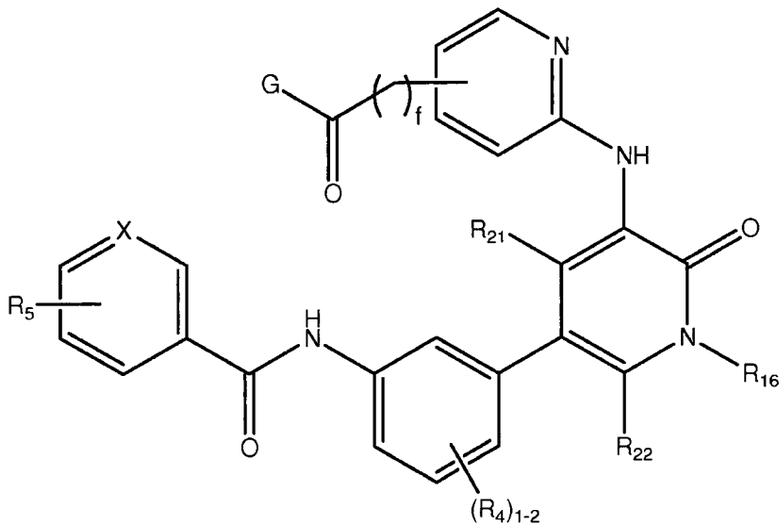
hydroxy, optionally substituted heterocycloalkyl, and optionally substituted heteroaryl; and

X is chosen from N and CH.

[00100] In certain embodiments, X is CH. In certain embodiments, X is N.

[00101] In certain embodiments, R_5 is chosen from hydrogen, optionally substituted piperidinyl, and lower alkyl. In certain embodiments, R_5 is chosen from hydrogen, optionally substituted piperidinyl, *iso*-propyl, and *tert*-butyl. In certain embodiments, R_5 is *tert*-butyl.

[00102] Also provided is at least one chemical entity chosen from compounds of Formula 3:



(Formula 3)

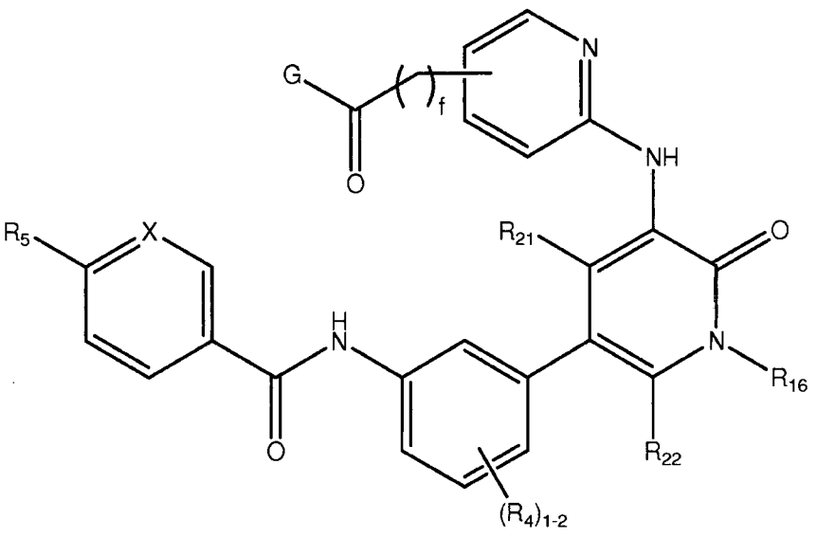
and pharmaceutically acceptable salts, solvates, chelates, non-covalent complexes, prodrugs, and mixtures thereof, wherein R_4, R_{16}, R_{21}, R_{22}, and G are as described for compounds of Formula 1 or as defined in any one of the preceding embodiments; X and R_5 are as described for compounds of Formula 2 or as defined in any one of the preceding embodiments; and wherein f is chosen from 0, 1 and 2.

[00103] In certain embodiments, the group G-C(O)-$(CH_2)_f$- is attached to the 3 position of the ring. In certain embodiments, the group G-C(O)-$(CH_2)_f$- is attached to the 4 position of the ring.

[00104] In certain embodiments, *f* is 0.

[00105] Also provided is at least one chemical entity chosen from compounds

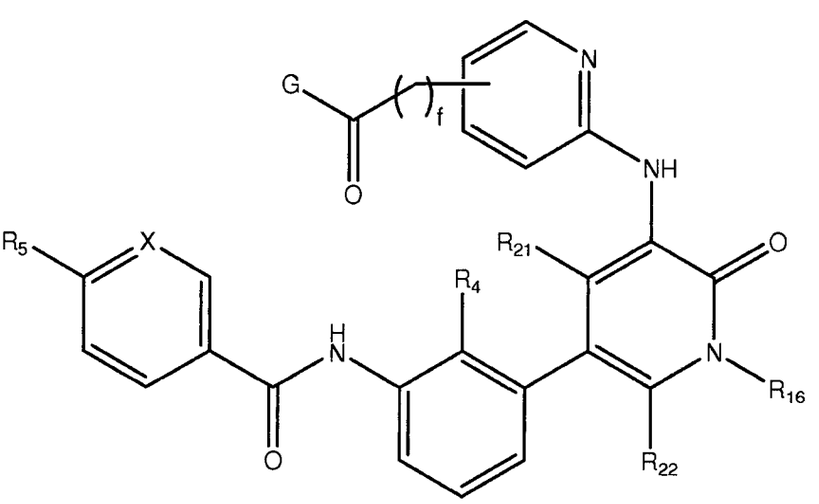
of Formula 4:



(Formula 4)

and pharmaceutically acceptable salts, solvates, chelates, non-covalent complexes, prodrugs, and mixtures thereof, wherein R_4, R_{16}, R_{21}, R_{22}, and G are as described for compounds of Formula 1 or as defined in any one of the preceding embodiments; X and R_5 are as described for compounds of Formula 2 or as defined in any one of the preceding embodiments; and f is as described for compounds of Formula 3 or as defined in any one of the preceding embodiments.

[00106] Also provided is at least one chemical entity chosen from compounds of Formula 5:



(Formula 5)

and pharmaceutically acceptable salts, solvates, chelates, non-covalent complexes, prodrugs, and mixtures thereof, wherein R_4, R_{16}, R_{21}, R_{22}, and G are as described for compounds of Formula 1 or as defined in any one of the preceding embodiments; X and R_5 are as described for compounds of Formula 2 or as defined in any one of the preceding embodiments; and f is as described for compounds of Formula 3 or as defined in any one of the preceding embodiments.

[00107] In certain embodiments, the compound of Formula 1 is chosen from

N-{3-[5-(6-Amino-pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-yl]-2-methyl-phenyl}-4-tert-butyl-benzamide;

4-tert-Butyl-N-(2-methyl-3-{1-methyl-5-[5-(morpholine-4-carbonyl)-pyridin-2-ylamino]-6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-yl}-phenyl)-benzamide;

N-{3-[5-(4-Amino-pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-yl]-2-methyl-phenyl}-4-tert-butyl-benzamide;

4-tert-Butyl-N-{2-methyl-3-[1-methyl-6-oxo-5-(pyridin-2-ylamino)-1,6-dihydro-pyridin-3-yl]-phenyl}-benzamide;

4,5,6,7-Tetrahydro-benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid (2-methyl-3-{1-methyl-5-[5-(morpholine-4-carbonyl)-pyridin-2-ylamino]-6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-yl}-phenyl)-amide;

4-tert-Butyl-N-(2-methyl-3-{5-[5-(morpholine-4-carbonyl)-pyridin-2-ylamino]-6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-yl}-phenyl)-benzamide;

4-tert-Butyl-N-{2-methyl-3-[1-methyl-5-(5-morpholin-4-yl-pyridin-2-ylamino)-6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-yl]-phenyl}-benzamide;

4,5,6,7-Tetrahydro-benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid (2-methyl-3-{5-[5-(morpholine-4-carbonyl)-pyridin-2-ylamino]-6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-yl}-phenyl)-amide;

4,5,6,7-Tetrahydro-benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid {2-methyl-3-[1-methyl-6-oxo-5-(pyridin-2-ylamino)-1,6-dihydro-pyridin-3-yl]-phenyl}-amide;

4,5,6,7-Tetrahydro-benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid {2-methyl-3-[1-methyl-5-(5-morpholin-4-yl-pyridin-2-ylamino)-6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-yl]-phenyl}-amide;

4-tert-Butyl-N-{3-[5-(4-hydroxy-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipyridinyl-6'-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-yl]-2-methyl-phenyl}-benzamide;

4-tert-Butyl-N-(2-fluoro-3-{1-methyl-5-[5-(morpholine-4-carbonyl)-pyridin-2-ylamino]-6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-yl}-phenyl)-benzamide;

4,5,6,7-Tetrahydro-benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid {3-[5-(4-hydroxy-4-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,3']bipyridinyl-6'-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-yl]-2-methyl-phenyl}-amide;

4,5,6,7-Tetrahydro-benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid (2-methyl-3-{1-methyl-5-[5-(4-methyl-piperazine-1-carbonyl)-pyridin-2-ylamino]-6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-yl}-phenyl)-amide;

4-tert-Butyl-N-[3-(5-{5-[1-hydroxy-2-(isopropyl-methyl-amino)-ethyl]-pyridin-2-ylamino}-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-yl)-2-methyl-phenyl]-benzamide;

N-{3-[5-(6-Amino-pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-yl]-2-methyl-phenyl}-4-*tert*-butyl-benzamide;

N-(2-Methyl-3-(5-(5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridine-2-ylamino)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]thiophene-2-carboxamide;

4-*tert*-Butyl-N-(2-methyl-3-(1-methyl-5-(5-(4-methyl piperazine-1-carbonyl)pyridin-2-ylamino)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)benzamide;

N-(3-(5-(4-Amino-5-(4-hydroxy-4-methyl piperidin-1-yl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl) -2-methylphenyl)-4-tert-butyl benzamide;

4-*tert*-Butyl-N-(2-methyl-3-(1-methyl-6-oxo-5-(5-(piperidine-1-carbonyl) pyridin-2-ylamino)-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)benzamide;

4-*tert*-Butyl-N-(2-methyl-3-(1-methyl-6-oxo-5-(5-(2-(pyrrolidin-1-ylmethyl) morpholine-4-carbonyl)pyridin-2-ylamino)-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl) benzamide;

N-(2-Methyl-3-(1-methyl-5-(5-(morpholine-4-carbonyl)pyridin-2-ylamino)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-4-(piperidin-1-yl)benzamide;

N-(3-(5-(5-(1-Hydroxy-2-(isopropyl(methyl)amino)ethyl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro benzo[b]thiophene-2-carboxamide;

6-(5-(3-(4-tert-Butylbenzamido)-2-methylphenyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-ylamino)-N,N-dimethylnicotinamide;

N-(2-Methyl-3-(1-methyl-6-oxo-5-(5-(piperidine-1-carbonyl)pyridin-2-ylamino)-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene-2-carboxamide;

N-(2-Methyl-3-(1-methyl-5-(5-(4-methyl-1,4-diazepane-1-carbonyl)pyridin-2-ylamino)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo [b]thiophene-2-carboxamide;

4-tert-Butyl-N-(5-fluoro-2-methyl-3-(1-methyl-5-(5-(morpholine-4-carbonyl)pyridin-2-ylamino)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)benzamide;

4-tert-Butyl-N-(3-(5-(5-(4-hydroxypiperidine-1-carbonyl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methylphenyl)benzamide;

N-(3-(5-(5-(4-Hydroxypiperidine-1-carbonyl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene-2-carboxamide;

N-(3-(5-(5-(4-Hydroxypiperidine-1-carbonyl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methylphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cyclohepta[b]thiophene-2-carboxamide;

4-tert-Butyl-N-(2-methyl-3-(1-methyl-5-(5-(morpholinomethyl)pyridin-2-ylamino)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)benzamide;

N-(2-Hydroxyethyl)-N-methyl-6-(1-methyl-5-(2-methyl-3-(5,6,7,8-tetrahydro-4H-cyclohepta[b]thiophene-2-carboxamido)phenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-ylamino)nicotinamide;

N-(2-Methyl-3-(1-methyl-5-(5-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)pyridin-2-ylamino)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cyclohepta[b]thiophene-2-carboxamide;

6-(5-(3-(4-tert-Butylbenzamido)-2-methylphenyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-ylamino)-N-(2-hydroxyethyl)-N-methylnicotinamide;

N-(2-Methyl-3-(1-methyl-5-(5-(morpholine-4-carbonyl)pyridin-2-ylamino)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cyclohepta[b]thiophene-2-carboxamide;

N-(3-(5-(5-(1,4-Oxazepane-4-carbonyl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methylphenyl)-4-tert-butylbenzamide;

4-tert-Butyl-N-(2-methyl-3-(1-methyl-6-oxo-5-(5-((tetrahydro-2H-pyran-4-ylamino) methyl)pyridin-2-ylamino)-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)benzamide;

6-(5-(3-(4-tert-Butylbenzamido)-2-methylphenyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-ylamino)-N,N-bis(2-methoxyethyl)nicotinamide;

N,N-bis(2-Methoxyethyl)-6-(1-methyl-5-(2-methyl-3-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b] thiophene-2-carboxamido)phenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-ylamino)nicotinamide;

N,N-bis(2-Methoxyethyl)-6-(1-methyl-5-(2-methyl-3-(5,6,7,8-tetrahydro-4H-cyclohepta[b]thiophene-2-carboxamido)phenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-ylamino)nicotinamide;

4-tert-Butyl-N-(2-chloro-5-fluoro-3-(1-methyl-5-(5-(morpholine-4-carbonyl)pyridin-2-ylamino)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)benzamide;

4-tert-Butyl-N-(3-(5-(5-(4-isopropylpiperazine-1-carbonyl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methylphenyl)benzamide;

N-(3-(5-(5-(4-Isopropylpiperazine-1-carbonyl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b] thiophene-2-carboxamide;

N-(3-(5-(5-(4-Isopropylpiperazine-1-carbonyl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methylphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cyclohepta [b]thiophene-2-carboxamide;

N-(2-Methyl-3-(1-methyl-5-(5-(morpholinomethyl)pyridin-2-ylamino)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene-2-carboxamide;

4-tert-Butyl-N-(3-(5-(5-(hydroxymethyl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methylphenyl)benzamide;

N-(3-(5-(5-(Hydroxymethyl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene-2-carboxamide;

4-tert-Butyl-N-(3-(5-(5-((isopropyl(methyl)amino)methyl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methylphenyl)benzamide;

N-(3-(5-(5-((Isopropyl(methyl)amino)methyl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene-2-carboxamide;

N-(3-(5-(5-((Isopropyl(methyl)amino)methyl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methylphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cyclohepta[b] thiophene-2-carboxamide;

4-tert-Butyl-N-(3-(5-(5-(4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-carbonyl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methylphenyl)benzamide;

N-(3-(5-(5-(4-(2-Hydroxyethyl)piperazine-1-carbonyl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b] thiophene-2-carboxamide;

N-(3-(5-(5-(4-(2-Hydroxyethyl)piperazine-1-carbonyl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methylphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cyclohepta[b]thiophene-2-carboxamide;

5-Methyl-N-(2-methyl-3-(1-methyl-5-(5-(morpholine-4-carbonyl)pyridin-2-ylamino)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene-2-carboxamide;

N-(2-Chloro-3-(1-methyl-5-(5-(morpholine-4-carbonyl)pyridin-2-ylamino)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene-2-carboxamide;

6-(5-(3-(4-tert-Butylbenzamido)-2-methylphenyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-ylamino)nicotinamide;

N-(3-(5-(5-(4-Acetylpiperazine-1-carbonyl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methylphenyl)-4-tert-butylbenzamide;

N-(3-(5-(5-(4-Acetylpiperazine-1-carbonyl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene-2-carboxamide;

N-(3-(5-(5-(4-Acetylpiperazine-1-carbonyl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methylphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cyclohepta[b] thiophene-2-carboxamide;

4-tert-Butyl-N-(2-methyl-3-(1-methyl-6-oxo-5-(5-(3-oxopiperazine-1-carbonyl)pyridin-2-ylamino)-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)benzamide;

N-(2-Methyl-3-(1-methyl-6-oxo-5-(5-(3-oxopiperazine-1-carbonyl)pyridin-2-ylamino)-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b] thiophene-2-carboxamide;

N-(2-Methyl-3-(1-methyl-6-oxo-5-(5-(3-oxopiperazine-1-carbonyl)pyridin-2-ylamino)-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cyclohepta[b]thiophene-2-carboxamide;

6-(5-(3-(4-tert-Butylbenzamido)-2-methylphenyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-ylamino)-N-(2-methoxyethyl)-N-methylnicotinamide;

N-(2-Methoxyethyl)-N-methyl-6-(1-methyl-5-(2-methyl-3-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo [b]thiophene-2-carboxamido)phenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-ylamino) nicotinamide;

N-(2-Methoxyethyl)-N-methyl-6-(1-methyl-5-(2-methyl-3-(5,6,7,8-tetrahydro-4H-cyclohepta[b]thiophene-2-carboxamido)phenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-ylamino)nicotinamide;

6-(5-(3-(4-tert-Butylbenzamido)-2-methylphenyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-ylamino)-N-ethyl-N-methylnicotinamide;

N-Ethyl-N-methyl-6-(1-methyl-5-(2-methyl-3-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene-2-carboxamido)phenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-ylamino)nicotinamide;

N-Ethyl-N-methyl-6-(1-methyl-5-(2-methyl-3-(5,6,7,8-tetrahydro-4H-cyclohepta[b] thiophene-2-carboxamido)phenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-ylamino)nicotinamide;

N-(5-Fluoro-2-methyl-3-(1-methyl-5-(5-(morpholine-4-carbonyl)pyridin-2-ylamino)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cyclohepta[b] thiophene-2-carboxamide;

N-(5-Fluoro-2-methyl-3-(1-methyl-5-(5-(morpholine-4-carbonyl)pyridin-2-ylamino)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene-2-carboxamide;

6-(5-(3-(4-tert-Butylbenzamido)-2-methylphenyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-ylamino)-N-ethylnicotinamide;

6-(5-(3-(4-tert-Butylbenzamido)-2-methylphenyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-ylamino)nicotinic acid;

6-(1-Methyl-5-(2-methyl-3-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene-2-carboxamido)phenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-ylamino)nicotinic acid;

6-(1-Methyl-5-(2-methyl-3-(5,6,7,8-tetrahydro-4H-cyclohepta[b]thiophene-2-carboxamido)phenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-ylamino)nicotinic acid;

4-tert-Butyl-N-(2-methyl-3-(1-methyl-6-oxo-5-(5-(4-oxopiperidine-1-carbonyl)pyridin-2-ylamino)-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)benzamide;

N-(2-Methyl-3-(1-methyl-6-oxo-5-(5-(4-oxopiperidine-1-carbonyl)pyridin-2-ylamino)-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene-2-carboxamide;

N-(2-Methyl-3-(1-methyl-6-oxo-5-(5-(4-oxopiperidine-1-carbonyl)pyridin-2-ylamino)-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cyclohepta[b]thiophene-2-carboxamide;

4-tert-Butyl-N-(3-(5-(5-(4-(methoxymethyl)piperidine-1-carbonyl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methylphenyl)benzamide;

N-(3-(5-(5-(4-(Methoxymethyl)piperidine-1-carbonyl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene-2-carboxamide;

N-(3-(5-(5-(4-(Methoxymethyl)piperidine-1-carbonyl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methylphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cyclohepta[b]thiophene-2-carboxamide;

4-tert-Butyl-N-(3-(5-(5-(4-cyanopiperidine-1-carbonyl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methylphenyl)benzamide;

N-(3-(5-(5-(4-Cyanopiperidine-1-carbonyl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene-2-carboxamide;

4-tert-Butyl-N-(3-(5-(4-chloro-5-(morpholine-4-carbonyl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methylphenyl)benzamide;

4-tert-Butyl-N-(2-methyl-3-(1-methyl-5-(5-(4-morpholinopiperidin-1-yl)pyridin-2-ylamino)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)benzamide;

N-(2-Methyl-3-(1-methyl-5-(5-(4-morpholinopiperidin-1-yl)pyridin-2-ylamino)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene-2-carboxamide;

N-(2-Methyl-3-(1-methyl-5-(5-(4-morpholinopiperidin-1-yl)pyridin-2-ylamino)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cyclohepta[b] thiophene-2-carboxamide;

4-tert-Butyl-N-(2-methyl-3-(1-methyl-5-(5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-2-ylamino)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)benzamide;

N-(2-Methyl-3-(1-methyl-5-(5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-2-ylamino)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene-2-carboxamide;

N-(2-Methyl-3-(1-methyl-5-(5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-2-ylamino)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cyclohepta[b] thiophene-2-carboxamide;

4-tert-Butyl-N-(3-(5-(5-(4-methoxypiperidin-1-yl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methylphenyl)benzamide;

N-(3-(5-(5-(4-Methoxypiperidin-1-yl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene-2-carboxamide;

4-tert-Butyl-N-(3-(5-(5-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methylphenyl)benzamide;

N-(5-Fluoro-2-methyl-3-(1-methyl-5-(5-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)pyridin-2-ylamino)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene-2-carboxamide;

N-(3-(5-(5-(4-Cyanopiperidine-1-carbonyl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-5-fluoro-2-methylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene-2-carboxamide;

N-Ethyl-6-(5-(5-fluoro-2-methyl-3-(4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene-2-carboxamido)phenyl)-1-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-ylamino)-N-methylnicotinamide;

N-(3-(5-(5-(4-(Dimethylamino)piperidin-1-yl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene-2-carboxamide;

4-tert-Butyl-N-(2-methyl-3-(1-methyl-5-(5-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)pyridin-2-ylamino)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)benzamide;

4-tert-Butyl-N-(2-methyl-5-(1-methyl-5-(5-(morpholine-4-carbonyl)pyridin-2-ylamino)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)benzamide;

N-(2-Methyl-3-(1-methyl-5-(5-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)pyridin-2-ylamino)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene-2-carboxamide;

4-tert-Butyl-N-(5-fluoro-2-methyl-3-(1-methyl-5-(5-morpholinopyridin-2-ylamino)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)benzamide;

4-tert-Butyl-N-(5-fluoro-2-methyl-3-(1-methyl-5-(5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-2-ylamino)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)benzamide;

4-tert-Butyl-N-(5-fluoro-2-methyl-3-(1-methyl-5-(5-(4-morpholinopiperidin-1-yl)pyridin-2-ylamino)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)benzamide;

4-tert-Butyl-N-(5-fluoro-3-(5-(5-(4-hydroxy-4-methylpiperidin-1-yl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methylphenyl) benzamide;

4-tert-Butyl-N-(3-(5-(5-(4-ethylpiperazin-1-yl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methylphenyl)benzamide;

N-(3-(5-(5-(4-Ethylpiperazin-1-yl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene-2-carboxamide;

4-tert-Butyl-N-(3-(5-(5-(4-isopropylpiperazin-1-yl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methylphenyl)benzamide;

N-(3-(5-(5-(4-Isopropylpiperazin-1-yl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene-2-carboxamide;

N-(2-Methyl-3-(1-methyl-5-(5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-2-ylamino)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)benzo[b]thiophene-2-carboxamide;

5-tert-Butyl-N-(2-methyl-3-(1-methyl-5-(5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-2-ylamino)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)pyrazine-2-carboxamide;

4-tert-Butyl-N-(3-(5-(5-(4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methylphenyl)benzamide;

N-(2-Methyl-3-(1-methyl-5-(5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-2-ylamino)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-4-(piperidin-1-yl)benzamide;

N-(3-(5-(5-(4-(2-Hydroxyethyl)piperazin-1-yl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b] thiophene-2-carboxamide;

4-tert-Butyl-N-(2-methyl-3-(1-methyl-6-oxo-5-(5-(piperazin-1-yl)pyridin-2-ylamino)-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)benzamide;

N-(3-(5-(5-(4-Hydroxy-4-methylpiperidin-1-yl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methylphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cyclohepta[b]thiophene-2-carboxamide;

N-(3-(5-(5-(4-Ethylpiperazin-1-yl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methylphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cyclohepta[b]thiophene-2-carboxamide;

N-(3-(5-(5-(4-Isopropylpiperazin-1-yl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methylphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cyclohepta[b]thiophene-2-carboxamide;

4-(Ethyl-methyl-amino)-N-(2-methyl-3-{1-methyl-5-[5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-yl}-phenyl)-benzamide;

4,5,6,7-Tetrahydro-benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid (2,5-difluoro-3-{1-methyl-5-[5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-yl}-phenyl)-amide;

5,6,7,8-Tetrahydro-4H-cyclohepta[b]thio-phene-2-carboxylic acid (2,5-difluoro-3-{1-methyl-5-[5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-yl}-phenyl)-amide;

4-(1-Methyl-cyclopropyl)-N-(2-methyl-3-{1-methyl-5-[5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-yl}-phenyl)-benzamide;

4,5,6,7-Tetrahydro-benzo[b]thiophene-2-carboxylic acid (2-methyl-3-{5-[5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-yl}-phenyl)-amide;

5,6,7,8-Tetrahydro-4H-cyclohepta[b]thio-phene-2-carboxylic acid [2-fluoro-3-(5-{5-[4-(2-methoxy-ethyl)-piperazin-1-yl]-pyridin-2-ylamino}-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-yl)-phenyl]-amide;

4-(1-Ethyl-cyclopropyl)-N-(2-methyl-3-{1-methyl-5-[5-(4-methyl-piperazin-1-yl)-pyridin-2-ylamino]-6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-yl}-phenyl)-benzamide;

N-(3-(5-(5-(4-Cyclopropylpiperazin-1-yl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-fluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cyclohepta[b]thiophene-2-carboxamide;

N-(3-(5-(5-(4-(2-Cyanoethyl)piperazin-1-yl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-fluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cyclohepta[b]thiophene-2-carboxamide;

N-(2-Fluoro-3-(5-(5-(4-(2-methoxyethyl)piperazin-1-yl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cyclohepta[b] thiophene-2-carboxamide;

N-(2-Fluoro-3-(5-(5-(4-(2-fluoroethyl)piperazin-1-yl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cyclohepta[b]thiophene-2-carboxamide;

N-(2-Fluoro-3-(1-methyl-5-(5-(4-(2-(methylsulfonyl)ethyl)piperazin-1-yl)pyridin-2-ylamino)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cyclohepta[b] thiophene-2-carboxamide;

N-(2-Fluoro-3-(1-methyl-5-(5-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)pyridin-2-ylamino)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cyclohepta[b] thiophene-2-carboxamide;

N-(3-(5-(5-(1,4-Oxazepan-4-yl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydro pyridin-3-yl)-2-fluorophenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cyclohepta[b]thiophene-2-carboxamide;

N-(2-Fluoro-3-(1-methyl-6-oxo-5-(5-(1,1-dioxo-1λ^6-thiomorpholin-4-yl)-pyridin-2-ylamino)-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cyclohepta [b]thiophene-2-carboxamide;

N-(3-(5-(5-(4-Cyclopropylpiperazin-1-yl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methylphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cyclohepta[b]thiophene-2-carboxamide;

N-(3-(5-(5-(4-(2-Cyanoethyl)piperazin-1-yl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methylphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cyclohepta[b]thiophene-2-carboxamide;

N-(3-(5-(5-(4-(2-Methoxyethyl)piperazin-1-yl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methylphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cyclohepta[b]thiophene-2-carboxamide;

N-(3-(5-(5-(4-(2-Fluoroethyl)piperazin-1-yl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methylphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cyclohepta[b]thiophene-2-carboxamide;

N-(2-Methyl-3-(1-methyl-5-(5-(4-(2-(methylsulfonyl)ethyl)piperazin-1-yl)pyridin-2-ylamino)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cyclohepta[b]thiophene-2-carboxamide;

N-(2-Methyl-3-(1-methyl-5-(5-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)pyridin-2-ylamino)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cyclohepta[b]thiophene-2-carboxamide;

N-(3-(5-(5-(1,4-Oxazepan-4-yl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydro pyridin-3-yl)-2-methylphenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cyclohepta[b]thiophene-2-carboxamide;

N-(2-Methyl-3-(1-methyl-6-oxo-5-(5-(5-(1,1-dioxo-1λ^6-thiomorpholin-4-yl)-pyridin-2-ylamino)-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-cyclohepta[b]thiophene-2-carboxamide;

N-(3-(5-(5-(4-Cyclopropylpiperazin-1-yl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene-2-carboxamide;

N-(3-(5-(5-(4-(2-Cyanoethyl)piperazin-1-yl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene-2-carboxamide;

N-(3-(5-(5-(4-(2-Methoxyethyl)piperazin-1-yl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b] thiophene-2-carboxamide;

N-(3-(5-(5-(4-(2-Fluoroethyl)piperazin-1-yl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene-2-carboxamide;

N-(2-Methyl-3-(1-methyl-5-(5-(4-(2-(methylsulfonyl)ethyl)piperazin-1-yl)pyridin-2-ylamino)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b] thiophene-2-carboxamide;

N-(2-Methyl-3-(1-methyl-5-(5-(4-methyl-1,4-diazepan-1-yl)pyridin-2-ylamino)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene-2-carboxamide;

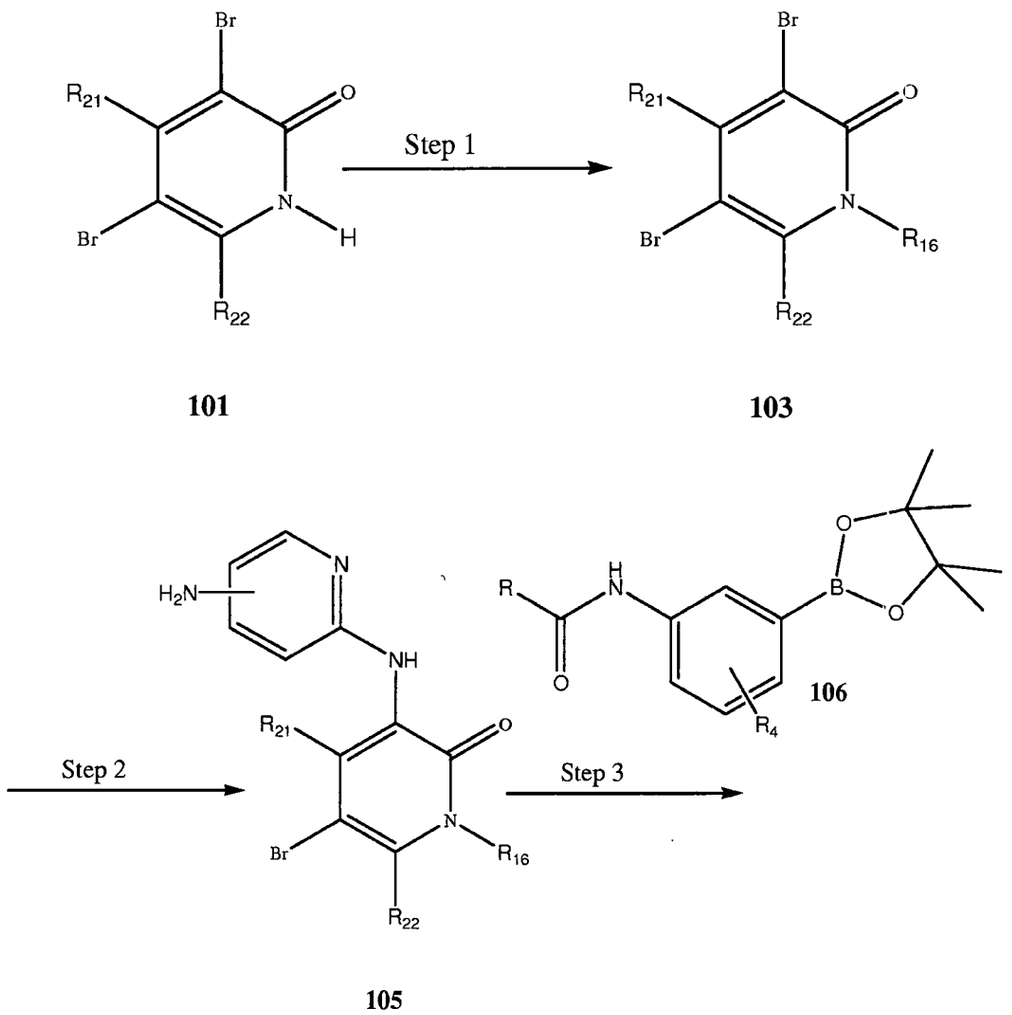
N-(3-(5-(5-(1,4-Oxazepan-4-yl)pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydro pyridin-3-yl)-2-methylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene-2-carboxamide; and

N-(2-Methyl-3-(1-methyl-6-oxo-5-(5 -(5-(1,1-dioxo-1λ^6-thiomorpholin-4-yl)-pyridin-2-ylamino)-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b] thiophene-2-carboxamide.

[00108] The chemical entities described herein are potent inhibitors of Btk. While not being bound by any theory, that increased potency may result from the combination of a 2-aminopyridine head group with a pyridone core. In other words, the chemical entities described herein are more potent Btk inhibitors than similar compounds having a pyrazinone core or a different head group. For example, a compound having a 6-pyridone core with a phenylamino head group showed IC_{50} of 273 nM in a Btk biochemical assay (in the presence of 10 micromolar ATP) (see, Example 6), while a compound that is otherwise structurally identical except for the replacement of the phenylamino head group by 2-aminopyridyl showed IC_{50} of 12nM in the same assay. A compound having a 5-pyrazinone core with a 2-aminopyridyl head group showed IC_{50} of 193 nM in a Bkt biochemical assay (in the present of 10 micromolar ATP) as decribed in Example 6, while a compound that is otherwise structurally identical except for the replacement of the 5-pyrazinone core by 6-pyridone showed IC_{50} of 12nM in the same assay.

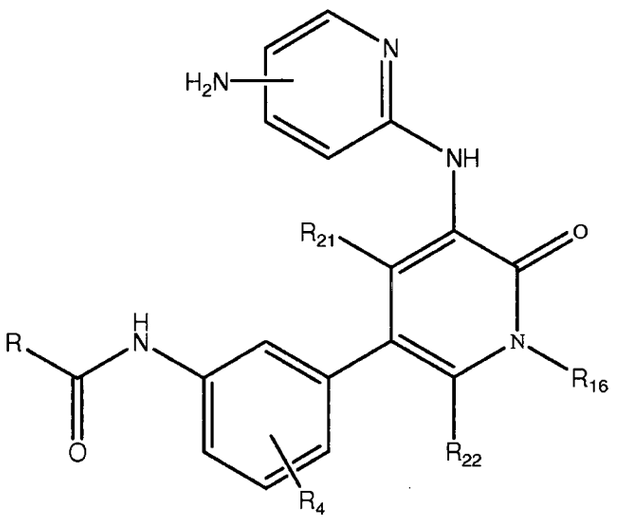
[00109] Methods for obtaining the novel compounds described herein will be apparent to those of ordinary skill in the art, suitable procedures being described, for example, in the reaction scheme and examples below, and in the references cited herein.

Reaction Scheme 1



101 **103**

105



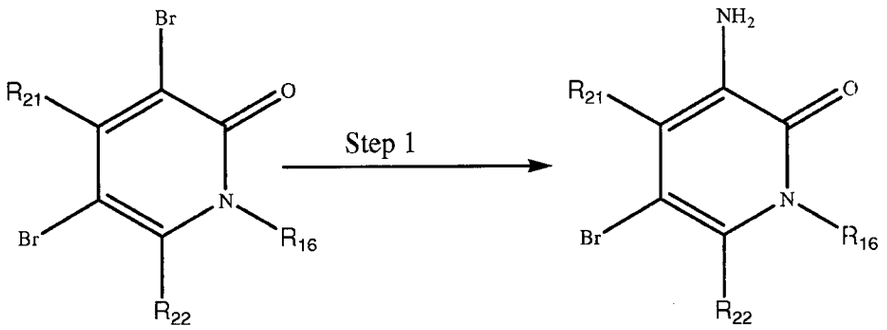
107

[00110] Referring to Reaction Scheme 1, Step 1, a compound of Formula 101 in a suitable solvent, such as anhydrous DMF, and an excess (such as at least 2 equivalents) of powdered potassium carbonate is stirred for about 15 minutes. An excess (such as about 1.1 equivalents) of a compound of Formula $R_{16}X$ where X is a leaving group, such as iodide, is added. The mixture is stirred at room temperature. The product, a compound of Formula 103 is isolated and optionally purified.

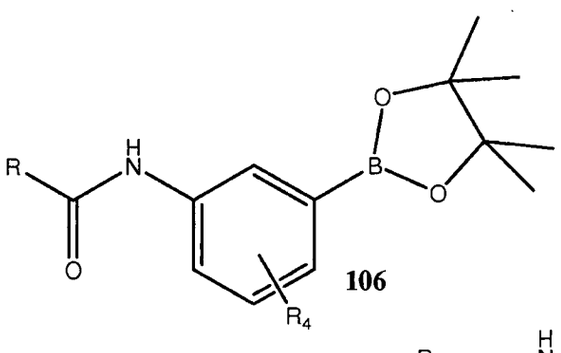
[00111] Referring to Reaction Scheme 1, Step 2, to a solution of an excess (such as about 1.2 equivalents) of diaminopyridine, a compound of Formula 103, 0.05 equivalent of $Pd_2(dba)_3$, about 0.15 equivalent of 9,9-dimethyl-4,5-bis(diphenylphosphino)xanthene, and an excess (such as about 1.5 equivalents) of Cs_2CO_3 in dioxane is heated at about 95 °C for about 16 h. The product, a compound of Formula 105 was isolated and optionally purified.

[00112] Referring to Reaction Scheme 1, Step 3, a mixture of a compound of Formula 105, an excess (such as about 1.2 equivalents) of a compound of Formula 106, and about 0.05 equivalent of $Pd(PPh_3)_4$ in a suitable solvent such as DMF is heated at about 95 °C for about 16 h. The product, a compound of Formula 107, is isolated and optionally purified.

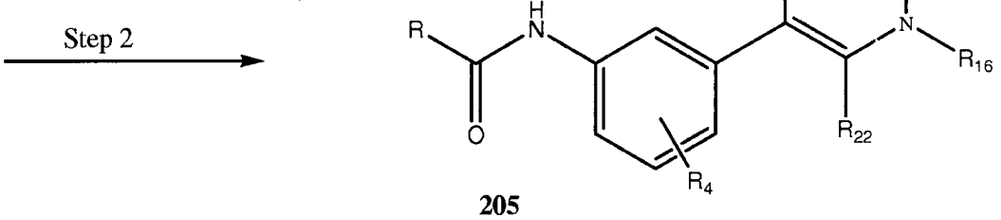
Reaction Scheme 2



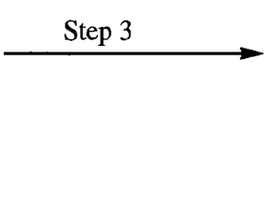
103 **203**

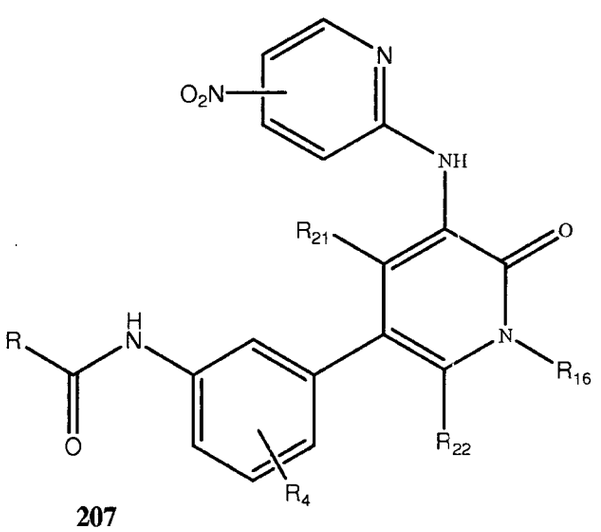


106

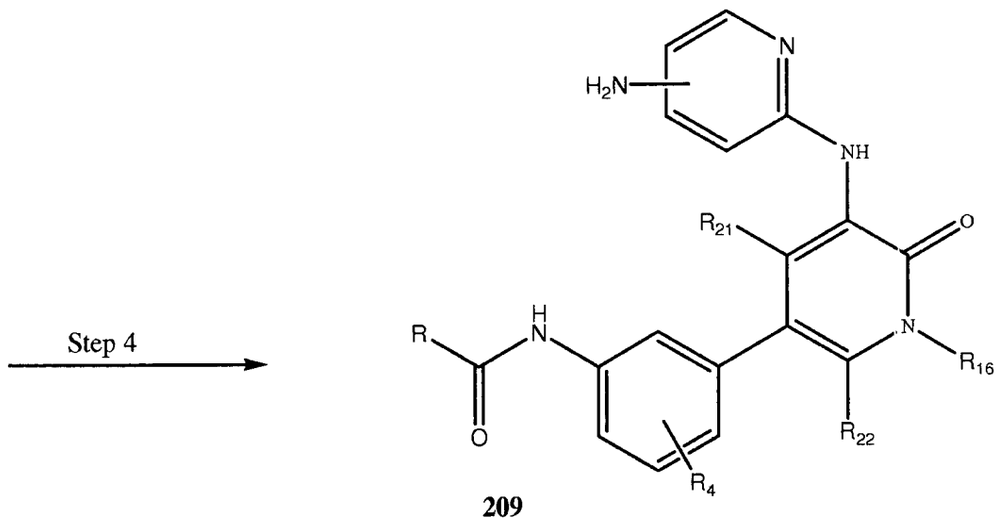


205





207



209

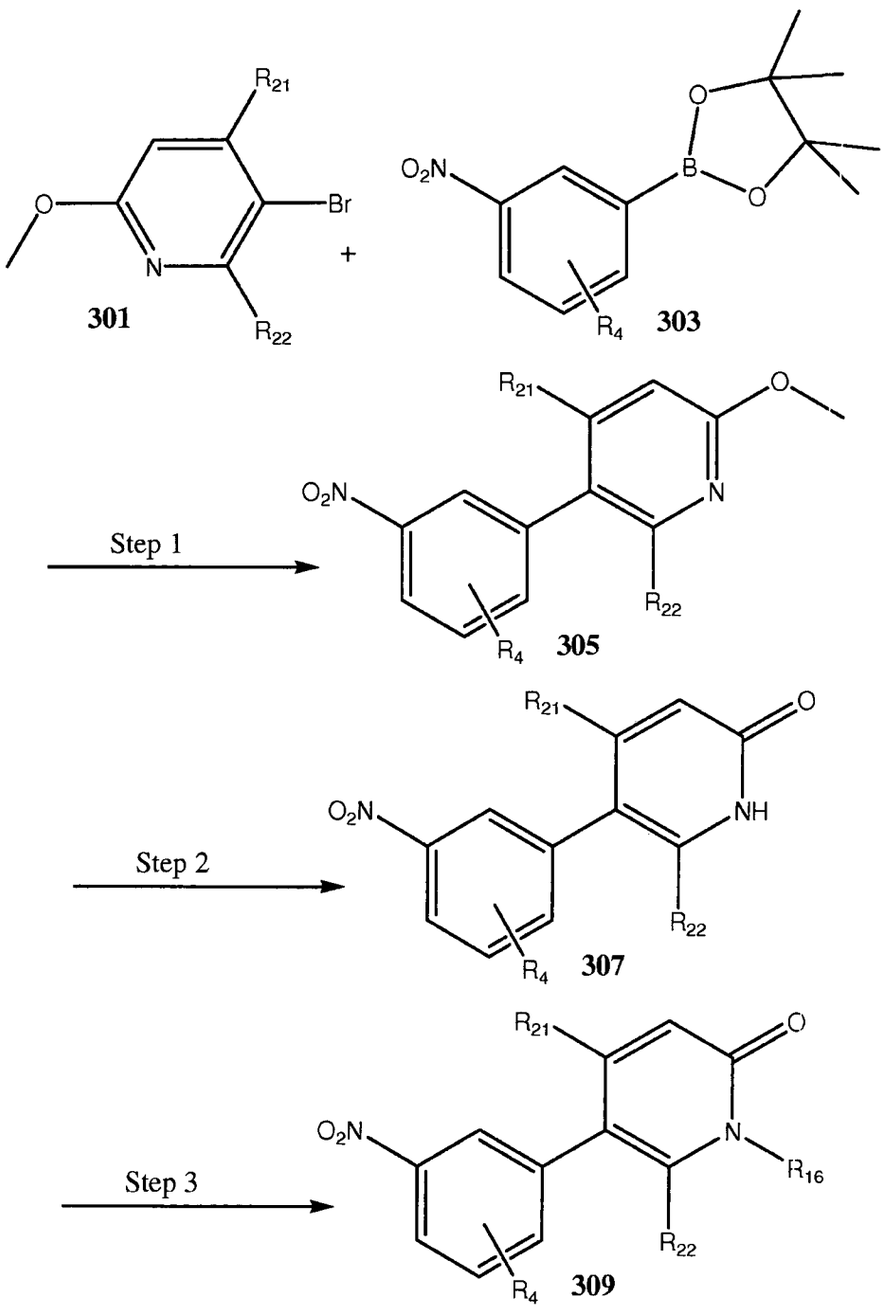
[00113] Referring to Reaction Scheme 2, Step 1, a mixture of an excess (such as about 1.2 equivalents) of benzophenone imine, a compound of Formula 103, about 0.6 equivalent of $Pd(OAc)_2$, 0.07 equivalent of 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (rac-BINAP), and an excess (such as about 1.4 equivalents) of Cs_2CO_3 in a suitable solvent such as dioxane is heated at about 95 °C for about 16 h. The product, a compound of Formula 203, is isolated and optionally purified.

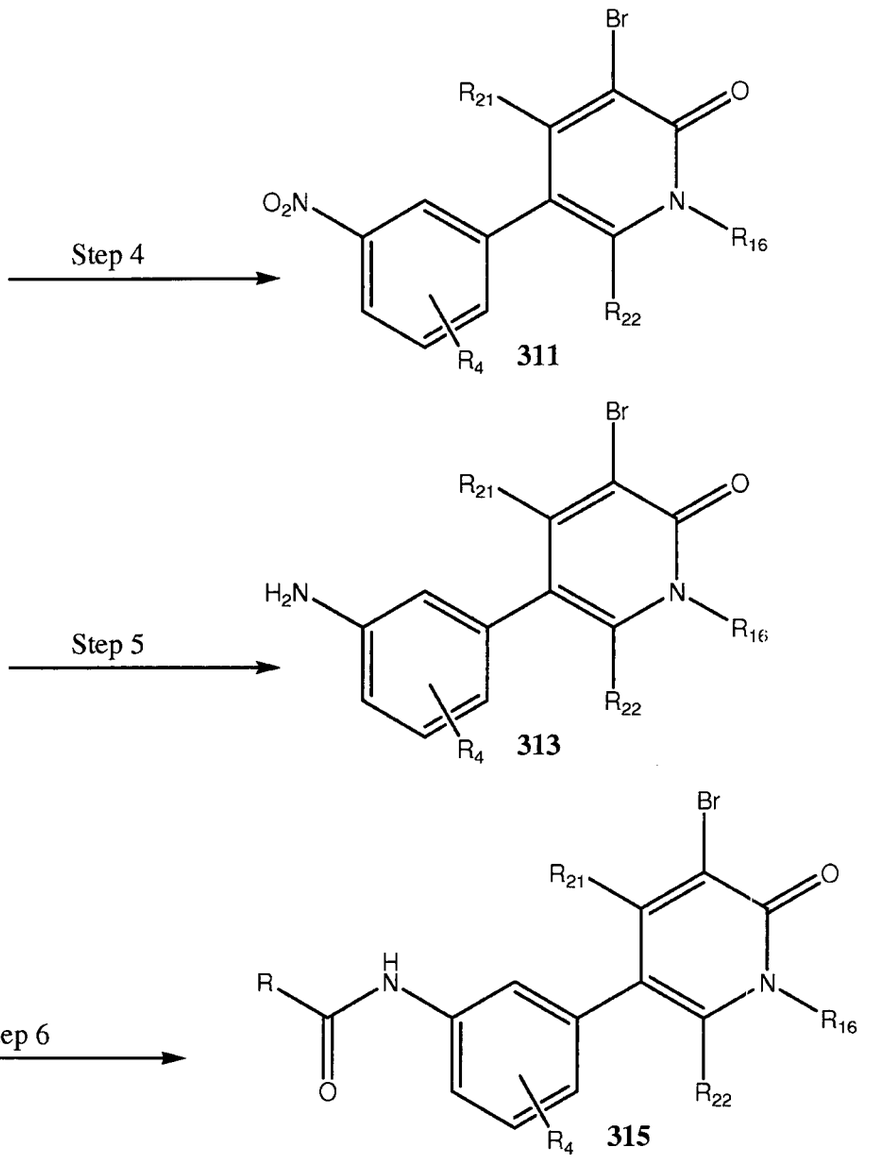
[00114] Referring to Reaction Scheme 2, Step 2, a mixture of a compound of Formula 203, an excess (such as about 1.4 equivalents) of a compound of Formula 106, and 0.05 equivalent of $Pd(PPh_3)_4$ in a suitable solvent such as DME with aqueous base, such as 1N Na_2CO_3 is heated at about 95 °C for about 16 h. The product, a compound of Formula 205, is isolated and optionally purified.

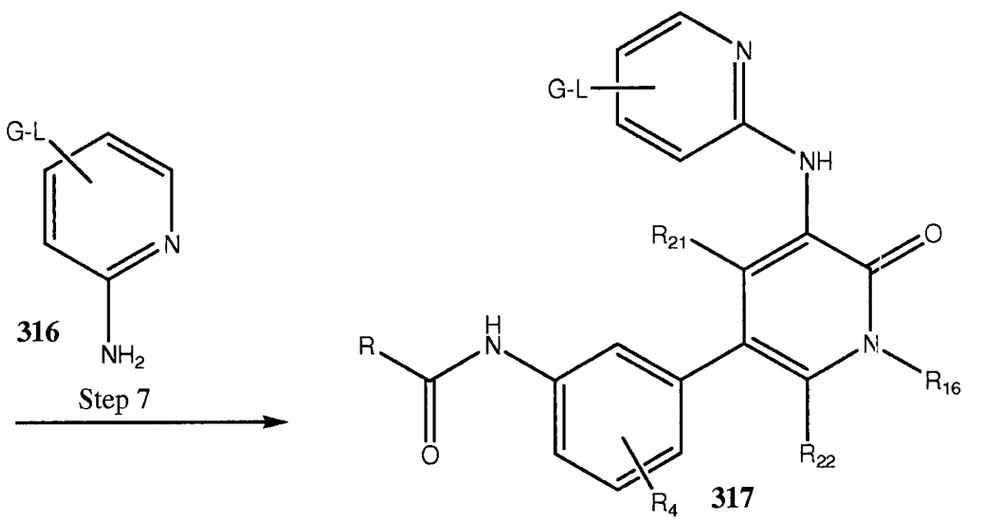
[00115] Referring to Reaction Scheme 2, Step 3, a mixture of a compound of Formula 205, an excess (such as about 1.09 equivalents) of 2-chloronitropyridine, about 0.09 equivalent of $Pd_2(dba)_3$, about 0.1 equivalent of 9,9-dimethyl-4,5-bis(diphenylphosphino)xanthene and an excess (such as about 2 equivalents) of Cs_2CO_3 in a suitable solvent such as dioxane is heated at about 95 °C for about 16 h. The product, a compound of Formula 207, is isolated and optionally purified.

[00116] Referring to Reaction Scheme 2, Step 4, a compound of Formula 207, 10% Pd/C, and cyclohexene in a suitable solvent such as EtOAc:MeOH is microwaved using 300 W of power at about 135 °C for about 10 min. The product, a compound of Formula 209, is isolated and optionally purified.

Reaction Scheme 3




Step 4
Br
R21
O
O2N
N
R16
R22
R4
311
Step 5
Br
R21
O
H2N
N
R16
R22
R4
313
Step 6
Br
R21
O
R
H
N
N
R16
O
R22
R4
315



[00117] Referring to Reaction Scheme 3, Step 1, to a compound of Formula 301, an excess (such as about 1.2 equivalents) of a compound of Formula 303 and aqueous base such as 2 M sodium carbonate in a suitable solvent such as 1,4-dioxane is added about 0.1 equivalent of tetrakis(triphenylphosphine)palladium and the reaction mixture is stirred at reflux for about 18 h. The product, a compound of Formula 305, is isolated and optionally purified.

[00118] Referring to Reaction Scheme 3, Step 2, a compound of Formula 305 and an eaxcess (such as about 4 equivalents) of pyridine hydrochloride is placed for about five min into an oil bath preheated to about 165 °C . The product, a compound of Formula 307, is isolated and optionally purified.

[00119] Referring to Reaction Scheme 3, Step 2, a compound of Formula 307, an excess (such as about 1.1 equivalents) of a compound of Formula $R_{16}X$ where X is a leaving group, such as iodide, and a base such as potassium carbonate in a suitable solvent such as DMF is stirred at room temperature for about 2 h. The product, a compound of Formula 309, is isolated and optionally purified.

[00120] Referring to Reaction Scheme 3, Step 4, to a solution of a compound of Formula 309 and glacial acetic acid is added an excess (such as about 1.5 equivalents) of bromine. The reaction is stirred for about 18 h at roora temperature. The product, a compound of Formula 311, is isolated and optionally purified.

[00121] Referring to Reaction Scheme 3, Step 5, a mixture of a compound of Formula 311, iron powder and aqueous hydrochloric acid such as 2N hydrochloric

acid is stirred at reflux for about 4 h. The product, a compound of Formula 313, is isolated and optionally purified.

[00122] Referring to Reaction Scheme 3, Step 6, a compound of Formula 313, a base such as triethylamine, and an excess (such as about 1.1 equivalents) of a compound of formula RCOCl is stirred at room temperature for about 18 h. The product, a compound of Formula 315, is isolated and optionally purified.

[00123] Referring to Reaction Scheme 3, Step 7, a compound of Formula 315, a compound of Formula 316, about 0.09 equivalent of $Pd_2(dba)_3$,0.14 equivalent of 9,9-dimethyl-4,5-bis(diphenylphosphino)xanthene, and an eaxcess (such as about 1.9 equivalents) of Cs_2CO_3 in a suitable solvent such as dioxane is heated at about 95 °C for about 16 h. Then, the reaction mixture was cooled to room temperature and poured into H_2O (10 mL). The product, a compound of Formula 317, is isolated and optionally purified.

[00124] In some embodiments, the chemical entities described herein are administered as a pharmaceutical composition or formulation. Accordingly, the invention provides pharmaceutical formulations comprising at least one chemical entity chosen from compounds of Formula 1 and pharmaceutically acceptable salts, solvates, chelates, non-covalent complexes, prodrugs, and mixtures thereof, together with at least one pharmaceutically acceptable vehicle chosen from carriers, adjuvants, and excipients.

[00125] Pharmaceutically acceptable vehicles must be of sufficiently high purity and sufficiently low toxicity to render them suitable for administration to the animal being treated. The vehicle can be inert or it can possess pharmaceutical benefits. The amount of vehicle employed in conjunction with the chemical entity is sufficient to provide a practical quantity of material for administration per unit dose of the chemical entity.

[00126] Exemplary pharmaceutically acceptable carriers or components thereof are sugars, such as lactose, glucose and sucrose; starches, such as corn starch and potato starch; cellulose and its derivatives, such as sodium carboxymethyl cellulose, ethyl cellulose, and methyl cellulose; powdered tragacanth; malt; gelatin; talc; solid lubricants, such as stearic acid and magnesium stearate; calcium sulfate; synthetic oils; vegetable oils, such as peanut oil, cottonseed oil, sesame oil, olive oil, and corn

oil; polyols such as propylene glycol, glycerine, sorbitol, mannitol, and polyethylene glycol; alginic acid; phosphate buffer solutions; emulsifiers, such as the TWEENS; wetting agents, such as sodium lauryl sulfate; coloring agents; flavoring agents; tableting agents; stabilizers; antioxidants; preservatives; pyrogen-free water; isotonic saline; and phosphate buffer solutions.

[00127] Optional active agents may be included in a pharmaceutical composition, which do not substantially interfere with the activity of the chemical entity of the present invention.

[00128] Effective concentrations of at least one chemical entity chosen from compounds of Formula 1 and pharmaceutically acceptable salts, solvates, chelates, non-covalent complexes, prodrugs, and mixtures thereof, are mixed with a suitable pharmaceutical acceptable vehicle. In instances in which the chemical entity exhibits insufficient solubility, methods for solubilizing compounds may be used. Such methods are known to those of skill in this art, and include, but are not limited to, using cosolvents, such as dimethylsulfoxide (DMSO), using surfactants, such as TWEEN, or dissolution in aqueous sodium bicarbonate.

[00129] Upon mixing or addition of the chemical entity described herein, the resulting mixture may be a solution, suspension, emulsion or the like. The form of the resulting mixture depends upon a number of factors, including the intended mode of administration and the solubility of the chemical entity in the chosen vehicle. The effective concentration sufficient for ameliorating the symptoms of the disease treated may be empirically determined.

[00130] Chemical entities described herein may be administered orally, topically, parenterally, intravenously, by intramuscular injection, by inhalation or spray, sublingually, transdermally, via buccal administration, rectally, as an ophthalmic solution, or by other means, in dosage unit formulations.

[00131] Dosage formulations suitable for oral use, include, for example, tablets, troches, lozenges, aqueous or oily suspensions, dispersible powders or granules, emulsions, hard or soft capsules, or syrups or elixirs. Compositions intended for oral use may be prepared according to any method known to the art for the manufacture of pharmaceutical compositions and such compositions may contain one or more agents, such as sweetening agents, flavoring agents, coloring agents and

preserving agents, in order to provide pharmaceutically elegant and palatable preparations. In some embodiments, oral formulations contain from 0.1 to 99% of at least one chemical entity described herein. In some embodiments, oral formulations contain at least 5% (weight %) of at least one chemical entity described herein. Some embodiments contain from 25% to 50% or from 5% to 75 % of at least one chemical entity described herein.

[00132] Orally administered compositions also include liquid solutions, emulsions, suspensions, powders, granules, elixirs, tinctures, syrups, and the like. The pharmaceutically acceptable carriers suitable for preparation of such compositions are well known in the art. Oral formulations may contain preservatives, flavoring agents, sweetening agents, such as sucrose or saccharin, taste-masking agents, and coloring agents.

[00133] Typical components of carriers for syrups, elixirs, emulsions and suspensions include ethanol, glycerol, propylene glycol, polyethylene glycol, liquid sucrose, sorbitol and water. Syrups and elixirs may be formulated with sweetening agents, for example glycerol, propylene glycol, sorbitol, or sucrose. Such formulations may also contain a demulcent.

[00134] Chemical entities described herein can be incorporated into oral liquid preparations such as aqueous or oily suspensions, solutions, emulsions, syrups, or elixirs, for example. Moreover, formulations containing these chemical entities can be presented as a dry product for constitution with water or other suitable vehicle before use. Such liquid preparations can contain conventional additives, such as suspending agents (e.g., sorbitol syrup, methyl cellulose, glucose/sugar, syrup, gelatin, hydroxyethyl cellulose, carboxymethyl cellulose, aluminum stearate gel, and hydrogenated edible fats), emulsifying agents (e.g., lecithin, sorbitan monsoleate, or acacia), non-aqueous vehicles, which can include edible oils (e.g., almond oil, fractionated coconut oil, silyl esters, propylene glycol and ethyl alcohol), and preservatives (e.g., methyl or propyl p-hydroxybenzoate and sorbic acid).

[00135] For a suspension, typical suspending agents include methylcellulose, sodium carboxymethyl cellulose, AVICEL RC-591, tragacanth and sodium alginate; typical wetting agents include lecithin and polysorbate 80; and typical preservatives include methyl paraben and sodium benzoate.

[00136] Aqueous suspensions contain the active material(s) in admixture with excipients suitable for the manufacture of aqueous suspensions. Such excipients include suspending agents, for example sodium carboxymethylcellulose, methylcellulose, hydropropylmethylcellulose, sodium alginate, polyvinylpyrrolidone, gum tragacanth and gum acacia; dispersing or wetting agents; naturally-occurring phosphatides, for example, lecithin, or condensation products of an alkylene oxide with fatty acids, for example polyoxyethylene stearate, or condensation products of ethylene oxide with long chain aliphatic alcohols, for example heptadecaethyleneoxycetanol, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and a hexitol such as polyoxyethylene sorbitol substitute, or condensation products of ethylene oxide with partial esters derived from fatty acids and hexitol anhydrides, for example polyethylene sorbitan substitute. The aqueous suspensions may also contain one or more preservatives, for example ethyl, or n- propyl p-hydroxybenzoate.

[00137] Oily suspensions may be formulated by suspending the active ingredients in a vegetable oil, for example peanut oil, olive oil, sesame oil or coconut oil, or in a mineral oil such as liquid paraffin. The oily suspensions may contain a thickening agent, for example beeswax, hard paraffin or cetyl alcohol. Sweetening agents such as those set forth above, and flavoring agents may be added to provide palatable oral preparations. These compositions may be preserved by the addition of an anti-oxidant such as ascorbic acid.

[00138] Pharmaceutical compositions of the invention may also be in the form of oil-in-water emulsions. The oily phase may be a vegetable oil, for example olive oil or peanut oil, or a mineral oil, for example liquid paraffin or mixtures of these. Suitable emulsifying agents may be naturally-occurring gums, for example gum acacia or gum tragacanth, naturally-occurring phosphatides, for example soy bean, lecithin, and esters or partial esters derived from fatty acids and hexitol, anhydrides, for example sorbitan monoleate, and condensation products of the said partial esters with ethylene oxide, for example polyoxyethylene sorbitan monoleate.

[00139] Dispersible powders and granules suitable for preparation of an aqueous suspension by the addition of water provide the active ingredient in admixture with a dispersing or wetting agent, suspending agent and one or more

preservatives. Suitable dispersing or wetting agents and suspending agents are exemplified by those already mentioned above.

[00140] Tablets typically comprise conventional pharmaceutically acceptable adjuvants as inert diluents, such as calcium carbonate, sodium carbonate, mannitol, lactose and cellulose; binders such as starch, gelatin and sucrose; disintegrants such as starch, alginic acid and croscarmelose; lubricants such as magnesium stearate, stearic acid and talc. Glidants such as silicon dioxide can be used to improve flow characteristics of the powder mixture. Coloring agents, such as the FD&C dyes, can be added for appearance. Sweeteners and flavoring agents, such as aspartame, saccharin, menthol, peppermint, and fruit flavors, can be useful adjuvants for chewable tablets. Capsules (including time release and sustained release formulations) typically comprise one or more solid diluents disclosed above. The selection of carrier components often depends on secondary considerations like taste, cost, and shelf stability.

[00141] Such compositions may also be coated by conventional methods, typically with pH or time-dependent coatings, such that the chemical entity is released in the gastrointestinal tract in the vicinity of the desired topical application, or at various times to extend the desired action. Such dosage forms typically include, but are not limited to, one or more of cellulose acetate phthalate, polyvinylacetate phthalate, hydroxypropyl methylcellulose phthalate, ethyl cellulose, Eudragit coatings, waxes and shellac.

[00142] Formulations for oral use may also be presented as hard gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with an inert solid diluent, for example, calcium carbonate, calcium phosphate or kaolin, or as soft gelatin capsules wherein the active ingredient is mixed with water or an oil medium, for example peanut oil, liquid paraffin or olive oil.

[00143] Pharmaceutical compositions may be in the form of a sterile injectable aqueous or oleaginous suspension. This suspension may be formulated according to the known art using those suitable dispersing or wetting agents and suspending agents that have been mentioned above. The sterile injectable preparation may also be sterile injectable solution or suspension in a non-toxic parentally acceptable vehicle, for example as a solution in 1,3-butanediol. Among the acceptable vehicles that may be

employed are water, Ringer's solution, and isotonic sodium chloride solution. In addition, sterile, fixed oils are conventionally employed as a solvent or suspending medium. For this purpose any bland fixed oil may be employed including synthetic mono- or diglycerides. In addition, fatty acids such as oleic acid can be useful in the preparation of injectables.

[00144] Chemical entities described herein may be administered parenterally in a sterile medium. Parenteral administration includes subcutaneous injections, intravenous, intramuscular, intrathecal injection or infusion techniques. Chemical entities described herein, depending on the vehicle and concentration used, can either be suspended or dissolved in the vehicle. Advantageously, adjuvants such as local anesthetics, preservatives and buffering agents can be dissolved in the vehicle. In many compositions for parenteral administration the carrier comprises at least 90% by weight of the total composition. In some embodiments, the carrier for parenteral administration is chosen from propylene glycol, ethyl oleate, pyrrolidone, ethanol, and sesame oil.

[00145] Chemical entites described herein may also be administered in the form of suppositories for rectal administration of the drug. These compositions can be prepared by mixing the drug with a suitable non-irritating excipient that is solid at ordinary temperatures but liquid at rectal temperature and will therefore melt in the rectum to release the drug. Such materials include cocoa butter and polyethylene glycols.

[00146] Chemical entities described herein may be formulated for local or topical application, such as for topical application to the skin and mucous membranes, such as in the eye, in the form of gels, creams, and lotions and for application to the eye. Topical compositions may be in any form including, for example, solutions, creams, ointments, gels, lotions, milks, cleansers, moisturizers, sprays, skin patches, and the like.

[00147] Such solutions may be formulated as 0.01% -10% isotonic solutions, pH 5-7, with appropriate salts. Chemical entities described herein may also be formulated for transdermal administration as a transdermal patch.

[00148] Topical compositions comprising at least one chemical entity described herein can be admixed with a variety of carrier materials well known in the art, such

as, for example, water, alcohols, aloe vera gel, allantoin, glycerine, vitamin A and E oils, mineral oil, propylene glycol, PPG-2 myristyl propionate, and the like.

[00149] Other materials suitable for use in topical carriers include, for example, emollients, solvents, humectants, thickeners and powders. Examples of each of these types of materials, which can be used singly or as mixtures of one or more materials, are as follows:

[00150] Representative emollients include stearyl alcohol, glyceryl monoricinoleate, glyceryl monostearate, propane-1,2-diol, butane-1,3-diol, mink oil, cetyl alcohol, iso-propyl isostearate, stearic acid, iso-butyl palmitate, isocetyl stearate, oleyl alcohol, isopropyl laurate, hexyl laurate, decyl oleate, octadecan-2-ol, isocetyl alcohol, cetyl palmitate, dimethylpolysiloxane, di-n-butyl sebacate, iso-propyl myristate, iso-propyl palmitate, iso-propyl stearate, butyl stearate, polyethylene glycol, triethylene glycol, lanolin, sesame oil, coconut oil, arachis oil, castor oil, acetylated lanolin alcohols, petroleum, mineral oil, butyl myristate, isostearic acid, palmitic acid, isopropyl linoleate, lauryl lactate, myristyl lactate, decyl oleate, and myristyl myristate; propellants, such as propane, butane, iso-butane, dimethyl ether, carbon dioxide, and nitrous oxide; solvents, such as ethyl alcohol, methylene chloride, iso-propanol, castor oil, ethylene glycol monoethyl ether, diethylene glycol monobutyl ether, diethylene glycol monoethyl ether, dimethyl sulphoxide, dimethyl formamide, tetrahydrofuran; humectants, such as glycerin, sorbitol, sodium 2-pyrrolidone-5-carboxylate, soluble collagen, dibutyl phthalate, and gelatin; and powders, such as chalk, talc, fullers earth, kaolin, starch, gums, colloidal silicon dioxide, sodium polyacrylate, tetra alkyl ammonium smectites, trialkyl aryl ammonium smectites, chemically modified magnesium aluminium silicate, organically modified montmorillonite clay, hydrated aluminium silicate, fumed silica, carboxyvinyl polymer, sodium carboxymethyl cellulose, and ethylene glycol monostearate.

[00151] Chemical entities described herein may also be topically administered in the form of liposome delivery systems, such as small unilamellar vesicles, large unilamellar vesicles, and multilamellar vesicles. Liposomes can be formed from a variety of phospholipids, such as cholesterol, stearylamine and phosphatidylcholines.

[00152] Other compositions useful for attaining systemic delivery of the

chemical entity include sublingual, buccal and nasal dosage forms. Such compositions typically comprise one or more of soluble filler substances such as sucrose, sorbitol and mannitol, and binders such as acacia, microcrystalline cellulose, carboxymethyl cellulose, and hydroxypropyl methylcellulose. Glidants, lubricants, sweeteners, colorants, antioxidants and flavoring agents disclosed above may also be included.

[00153] Compositions for inhalation typically can be provided in the form of a solution, suspension or emulsion that can be administered as a dry powder or in the form of an aerosol using a conventional propellant (e.g., dichlorodifluoromethane or trichlorofluoromethane).

[00154] The compositions of the present invention may also optionally comprise an activity enhancer. The activity enhancer can be chosen from a wide variety of molecules that function in different ways to enhance or be independent of therapeutic effects of the chemical entities described herein. Particular classes of activity enhancers include skin penetration enhancers and absorption enhancers.

[00155] Pharmaceutical compositions of the invention may also contain additional active agents that can be chosen from a wide variety of molecules, which can function in different ways to enhance the therapeutic effects of at least one chemical entity described herein. These optional other active agents, when present, are typically employed in the compositions of the invention at a level ranging from 0.01% to 15%. Some embodiments contain from 0.1% to 10% by weight of the composition. Other embodiments contain from 0.5% to 5% by weight of the composition.

[00156] The invention includes packaged pharmaceutical formulations. Such packaged formulations include a pharmaceutical composition comprising at least one chemical entity chosen from compounds of Formula 1 and pharmaceutically acceptable salts, solvates, chelates, non-covalent complexes, prodrugs, and mixtures thereof, and instructions for using the composition to treat a mammal (typically a human patient). In some embodiments, the instructions are for using the pharmaceutical composition to treat a patient suffering from a disease responsive to inhibition of Btk activity and/ or inhibition of B-cell and/or myeloid-cell activity. The invention can include providing prescribing information; for example, to a patient or

health care provider, or as a label in a packaged pharmaceutical formulation. Prescribing information may include for example efficacy, dosage and administration, contraindication and adverse reaction information pertaining to the pharmaceutical formulation.

[00157] In all of the foregoing the chemical entities can be administered alone, as mixtures, or in combination with other active agents.

[00158] Accordingly, the invention includes a method of treating a patient, for example, a mammal, such as a human, having a disease responsive to inhibition of Btk activity, comprising administrating to the patient having such a disease, an effective amount of at least one chemical entity chosen from compounds of Formula 1 and pharmaceutically acceptable salts, solvates, chelates, non-covalent complexes, prodrugs, and mixtures thereof.

[00159] To the extent that Btk is implicated in disease, alleviation of the disease, disease symptoms, preventative, and prophylactic treatment is within the scope of this invention. In some embodiments, the chemical entities described herein may also inhibit other kinases, such that alleviation of disease, disease symptoms, preventative, and prophylactic treatment of conditions associated with these kinases is also within the scope of this invention.

[00160] Methods of treatment also include inhibiting Btk activity and/ or inhibiting B-cell and/or myeloid-cell activity, by inhibiting ATP binding or hydrolysis by Btk or by some other mechanism, *in vivo*, in a patient suffering from a disease responsive to inhibition of Btk activity, by administering an effective concentration of at least one chemical entity chosen from compounds of Formula 1 and pharmaceutically acceptable salts, solvates, chelates, non-covalent complexes, prodrugs, and mixtures thereof. An example of an effective concentration would be that concentration sufficient to inhibit Btk activity *in vitro*. An effective concentration may be ascertained experimentally, for example by assaying blood concentration of the chemical entity, or theoretically, by calculating bioavailability.

[00161] In some embodiments, the condition responsive to inhibition of Btk activity and/ or B-cell and/or myeloid-cell activity is cancer, a bone disorder, an allergic disorder and/or an autoimmune and/or inflammatory disease, and/or an acute inflammatory reaction.

[00162] The invention includes a method of treating a patient having cancer, a bone disorder, an allergic disorder and/or an autoimmune and/or inflammatory disease, and/or an acute inflammatory reaction, by administering an effective amount of at least one chemical entity chosen from compounds of Formula 1 and pharmaceutically acceptable salts, solvates, chelates, non-covalent complexes, prodrugs, and mixtures thereof.

[00163] In some embodiments, the conditions and diseases that can be affected using chemical entities described herein, include, but are not limited to:

allergic disorders, including but not limited to eczema, allergic rhinitis or coryza, hay fever, bronchial asthma, urticaria (hives) and food allergies, and other atopic conditions;

autoimmune and/or inflammatory diseases, including but not limited to psoriasis, Crohn's disease, irritable bowel syndrome, Sjogren's disease, tissue graft rejection, and hyperacute rejection of transplanted organs, asthma, systemic lupus erythematosus (and associated glomerulonephritis), dermatomyositis, multiple sclerosis, scleroderma, vasculitis (ANCA-associated and other vasculitides), autoimmune hemolytic and thrombocytopenic states, Goodpasture's syndrome (and associated glomerulonephritis and pulmonary hemorrhage), atherosclerosis, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, chronic Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), Addison's disease, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, Diabetes mellitus (type 1), septic shock, myasthenia gravis, Ulcerative Colitis, Aplastic anemia, Coeliac disease, Wegener's granulomatosis and other diseases in which the cells and antibodies arise from and are directed against the individual's own tissues;

acute inflammatory reactions, including but not limited to skin sunburn, inflammatory pelvic disease, inflammatory bowel disease, urethritis, uvitis, sinusitis, pneumonitis, encephalitis, meningitis, myocarditis, nephritis, osteomyelitis, myositis, hepatitis, gastritis, enteritis, dermatitis, gingivitis, appendicitis, pancreatitis, and cholocystitis, and

cancer, including but not limited to hematological malignancies, such as B-cell lymphoma, andacute lymphoblastic leukemia, acute myelogenous leukemia, chronic myelogenous leukemia, chronic and acute lymphocytic leukemia, hairy cell leukemia,

Hodgkin's disease, Non-Hodgkin lymphoma, multiple myeloma, and other diseases that are characterized by cancer of the blood or lymphatic system, bone disorders, including but not limited to osteoporosis.

[00164] Btk is a known inhibitor of apoptosis in lymphoma B-cells. Defective apoptosis contributes to the pathogenesis and drug resistance of human leukemias and lymphomas. Thus, further provided is a method of promoting or inducing apoptosis in cells expressing Btk comprising contacting the cell with at least one chemical entity chosen from compounds of Formula 1 pharmaceutically acceptable salts, solvates, chelates, non-covalent complexes, prodrugs, and mixtures thereof.

[00165] The invention provides methods of treatment in which at least one chemical entity chosen from compounds of Formula 1 pharmaceutically acceptable salts, solvates, chelates, non-covalent complexes, prodrugs, and mixtures thereof, is the only active agent given to a patient and also includes methods of treatment in which at least one chemical entity chosen from compounds of Formula 1 and pharmaceutically acceptable salts, solvates, chelates, non-covalent complexes, prodrugs, and mixtures thereof, is given to a patient in combination with one or more additional active agents.

[00166] Thus in one embodiment the invention provides a method of treating cancer, a bone disorder, an allergic disorder and/or an autoimmune and/or inflammatory disease, and/or an acute inflammatory reaction, which comprises administering to a patient in need thereof an effective amount of at least one chemical entity chosen from compounds of Formula 1 and pharmaceutically acceptable salts, solvates, chelates, non-covalent complexes, prodrugs, and mixtures thereof, together with a second active agent, which can be useful for treating a cancer, a bone disorder, an allergic disorder and/or an autoimmune and/or inflammatory disease, and/or an acute inflammatory reaction. For example the second agent may be an anti-inflammatory agent. Treatment with the second active agent may be prior to, concomitant with, or following treatment with at least one chemical entity chosen from compounds of Formula 1 and pharmaceutically acceptable salts, solvates, chelates, non-covalent complexes, prodrugs, and mixtures thereof. In certain embodiments, at least one chemical entity chosen from compounds of Formula 1 and pharmaceutically acceptable salts, solvates, chelates, non-covalent complexes,

prodrugs, and mixtures thereof, is combined with another active agent in a single dosage form. Suitable antitumor therapeutics that may be used in combination with at least one chemical entity described herein include, but are not limited to, chemotherapeutic agents, for example mitomycin C, carboplatin, taxol, cisplatin, paclitaxel, etoposide, doxorubicin, or a combination comprising at least one of the foregoing chemotherapeutic agents. Radiotherapeutic antitumor agents may also be used, alone or in combination with chemotherapeutic agents.

[00167] Chemical entities described herein can be useful as chemosensitizing agents, and, thus, can be useful in combination with other chemotherapeutic drugs, in particular, drugs that induce apoptosis.

[00168] A method for increasing sensitivity of cancer cells to chemotherapy, comprising administering to a patient undergoing chemotherapy a chemotherapeutic agent together with at least one chemical entity chosen from compounds of Formula 1 and pharmaceutically acceptable salts, solvates, chelates, non-covalent complexes, prodrugs, and mixtures thereof, in an amount sufficient to increase the sensitivity of cancer cells to the chemotherapeutic agent is also provided herein.

[00169] Examples of other chemotherapeutic drugs that can be used in combination with chemical entities described herein include topoisomerase I inhibitors (camptothesin or topotecan), topoisomerase II inhibitors (e.g. daunomycin and etoposide), alkylating agents (e.g. cyclophosphamide, melphalan and BCNU), tubulin directed agents (e.g. taxol and vinblastine), and biological agents (e.g. antibodies such as anti CD20 antibody (e.g., Rituxan®), IDEC 8, immunotoxins, and cytokines), tyrosine kinase inhibitors (e.g., Gleevec®), and the like.

[00170] Included herein are methods of treatment in which at least one chemical entity chosen from compounds of Formula 1 and pharmaceutically acceptable salts, solvates, chelates, non-covalent complexes, prodrugs, and mixtures thereof, is administered in combination with an anti-inflammatory agent. Anti-inflammatory agents include but are not limited to NSAIDs, non-specific and COX- 2 specific cyclooxgenase enzyme inhibitors, gold compounds, corticosteroids, methotrexate, tumor necrosis factor receptor (TNF) receptors antagonists, immunosuppressants and methotrexate.

[00171] Examples of NSAIDs include, but are not limited to ibuprofen,

flurbiprofen, naproxen and naproxen sodium, diclofenac, combinations of diclofenac sodium and misoprostol, sulindac, oxaprozin, diflunisal, piroxicam, indomethacin, etodolac, fenoprofen calcium, ketoprofen, sodium nabumetone, sulfasalazine, tolmetin sodium, and hydroxychloroquine. Examples of NSAIDs also include COX-2 specific inhibitors (i.e., a compound that inhibits COX-2 with an IC_{50} that is at least 50-fold lower than the IC_{50} for COX-1) such as celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib, etoricoxib and/or rofecoxib.

[00172] In a further embodiment, the anti-inflammatory agent is a salicylate. Salicylates include but are not limited to acetylsalicylic acid or aspirin, sodium salicylate, and choline and magnesium salicylates.

[00173] The anti-inflammatory agent may also be a corticosteroid. For example, the corticosteroid may be chosen from cortisone, dexamethasone, methylprednisolone, prednisolone, prednisolone sodium phosphate, and prednisone.

[00174] In additional embodiments the anti-inflammatory therapeutic agent is a gold compound such as gold sodium thiomalate or auranofin.

[00175] The invention also includes embodiments in which the anti-inflammatory agent is a metabolic inhibitor such as a dihydrofolate reductase inhibitor, such as methotrexate or a dihydroorotate dehydrogenase inhibitor, such as leflunomide.

[00176] Other embodiments of the invention pertain to combinations in which at least one anti-inflammatory compound is an anti-C5 monoclonal antibody (such as eculizumab or pexelizumab), a TNF antagonist, such as entanercept, infliximab and adalimumab (Humira®) which are anti-TNF alpha monoclonal antibodies.

[00177] Still other embodiments of the invention pertain to combinations in which at least one active agent is an immunosuppressant compound such as methotrexate, leflunomide, cyclosporine, tacrolimus, azathioprine, or mycophenolate mofetil.

[00178] Dosage levels of the order, for example, of from 0.1 mg to 140 mg per kilogram of body weight per day can be useful in the treatment of the above-indicated conditions (0.5 mg to 7 g per patient per day). The amount of active ingredient that may be combined with the vehicle to produce a single dosage form will vary depending upon the host treated and the particular mode of administration. Dosage

unit forms will generally contain from 1 mg to 500 mg of an active ingredient.

[00179] Frequency of dosage may also vary depending on the compound used and the particular disease treated. In some embodiments, for example, for the treatment of an allergic disorder and/or autoimmune and/or inflammatory disease, a dosage regimen of 4 times daily or less is used. In some embodiments, a dosage regimen of 1 or 2 times daily is used. It will be understood, however, that the specific dose level for any particular patient will depend upon a variety of factors including the activity of the specific compound employed, the age, body weight, general health, sex, diet, time of administration, route of administration, and rate of excretion, drug combination and the severity of the particular disease in the patient undergoing therapy.

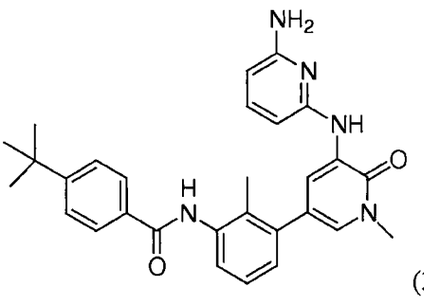
[00180] A labeled form of a compound of the invention can be used as a diagnostic for identifying and/or obtaining compounds that have the function of modulating an activity of a kinase as described herein. The compounds of the invention may additionally be used for validating, optimizing, and standardizing bioassays.

[00181] By "labeled" herein is meant that the compound is either directly or indirectly labeled with a label which provides a detectable signal, e.g., radioisotope, fluorescent tag, enzyme, antibodies, particles such as magnetic particles, chemiluminescent tag, or specific binding molecules, etc. Specific binding molecules include pairs, such as biotin and streptavidin, digoxin and antidigoxin etc. For the specific binding members, the complementary member would normally be labeled with a molecule which provides for detection, in accordance with known procedures, as outlined above. The label can directly or indirectly provide a detectable signal.

[00182] The invention is further illustrated by the following non-limiting examples.

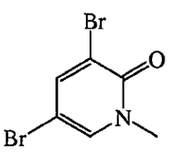
Example 1

***N*-{3-[5-(6-Amino-pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-yl]-2-methyl-phenyl}-4-*tert*-butyl-benzamide (3)**



(3)

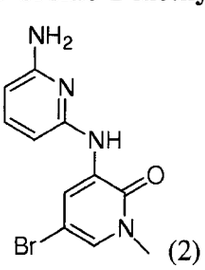
3,5-Dibromo-1-methyl-1H-pyridin-2-one (1)



(1)

[00183] A 1-L round-bottomed flask equipped with a magnetic stirrer was charged with 3,5-dibromo-1H-pyridin-2-one (7.0 g, 27.7 mmol), anhydrous DMF (280 mL) and powdered potassium carbonate (-350 mesh, 8.4 g, 61.1 mmol), and the suspension stirred for 15 min at ambient temperature. After this time, methyl iodide (4.3 g, 30.5 mmol) was added, and the mixture was stirred at room temperature under nitrogen for an additional 18 h. The reaction mixture was then diluted with water (200 mL), extracted with ethyl acetate (3 x 250 mL), dried over sodium sulfate and concentrated in vacuo. The resulting residue was purified by flash chromatography on silica to give an 84% yield (6.2 g) of 3,5-dibromo-1-methyl-1H-pyridin-2-one (**1**) as an off-white solid; mp 87-88 °C; MS (ESI+) *m/z* 266 (M+H).

3-(6-Amino-pyridin-2-ylamino)-5-bromo-1-methyl-1*H*-pyridin-2-one (2)

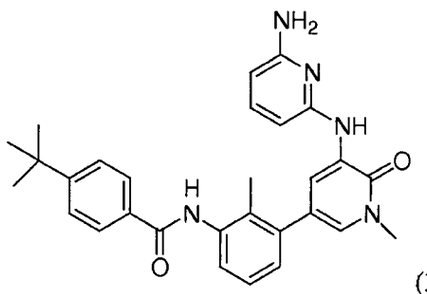


(2)

[00184] A 48-mL sealed tube equipped with a magnetic stirring bar was charged with 2,6-diaminopyridine (0.27 g, 1.2 mmol), 3,5-dibromo-1-methyl-1*H*-pyridin-2-one (**1**) (0.27 g, 1 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0.046 g, 0.05 mmol), 9,9-dimethyl-4,5-bis(diphenylphosphino)xanthene (0.089 g, 0.15 mmol), and Cs_2CO_3 (0.49 g, 1.5 mmol) in dioxane (10 mL). After the mixture was degassed for 15 min., it was heated

at 95 °C for 16 h. Then, the reaction mixture was cooled to room temperature and poured into H_2O (10 mL). To this was added dichloromethane (10 mL) and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 10 mL), and the combined organic extracts were washed with H_2O (5 mL) and brine (5 mL), dried (Na_2SO_4), and concentrated. The crude mixture was purified by column chromatography, gradient 0-10 %, MeOH in dichlormethane/Ether (1/1), to give 0.054 g (18 %) of 3-(6-amino-pyridin-2-ylamino)-5-bromo-1-methyl-1*H*-pyridin-2-one **(2)** as a solid.

***N*-{3-[5-(6-Amino-pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-yl]-2-methyl-phenyl}-4-*tert*-butyl-benzamide (3)**

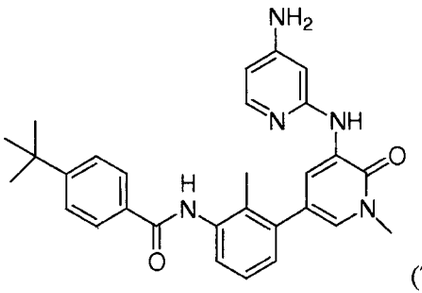


(3)

[00185] A 48-mL sealed tube equipped with a magnetic stirring bar was charged with 3-(6-amino-pyridin-2-ylamino)-5-bromo-1-methyl-1*H*-pyridin-2-one (**2**) (0.054 g, 0.18 mmol), 4-tert-butyl-*N*-[2-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-benzamide (0.086 g, 0.22 mmol), and $Pd(PPh_3)_4$ (0.010 g, 0.010 mmol) in DME (10 mL) and 1N Na_2CO_3 (5 mL). After the mixture was degassed for 15 min., it was heated at 95 °C for 16 h. Then, the reaction mixture was cooled to room temperature and poured into H_2O (10 mL). To this was added dichloromethane (10 mL) and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 10 mL), and the combined organic extracts were washed with H_2O (5 mL) and brine (5 mL), dried (Na_2SO_4), and concentrated. The crude mixture was purified by column chromatography, gradient 0-10 %, MeOH in dichloromethane/ether (1/1), to afford 0.035 g (40 %) of *N*-{3-[5-(6-amino-pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-yl]-2-methyl-phenyl}-4-*tert*-butyl-benzamide (**3**) as a solid; LCMS m/z 482.2018 (M^+).

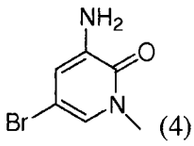
Example 2

***N*-{3-[5-(4-Amino-pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-yl]-2-methyl-phenyl}-4-*tert*-butyl-benzamide (7)**



(7)

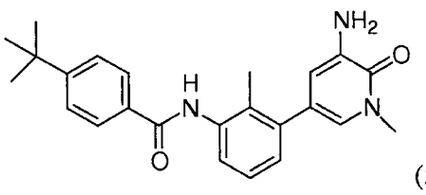
3-Amino-5-bromo-1-methyl-1*H*-pyridin-2-one (4)



(4)

[00186] A 48-mL sealed tube equipped with a magnetic stirring bar was charged with benzophenone imine (0.43 g, 2.4 mmol), 3,5-dibromo-1-methyl-1*H*-pyridin-2-one (1) (0.51 g, 2.0 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0.025 g, 0.040 mmol), rac-BINAP (0.082 g, 0.13 mmol), and Cs_2CO_3 (0.92 g, 2.8 mmol) in dioxane (15 mL). After the mixture was degassed for 15 min., it was heated at 95 °C for 16 h. Then, the reaction mixture was cooled to room temperature and poured into H_2O (10 mL). To this was added dichloromethane and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 10 mL), and the combined organic extracts were washed with H_2O (5 mL) and brine (5 mL), dried (Na_2SO_4), and concentrated. The crude product was dissolved in 1 N HCl/MeOH (3 mL) and stirred for 1 h at room temperature. Then, to the reaction mixture was added sat. $NaHCO_3$ (10 mL) and dichloromethane (10 mL), and the phases were separated. The aqueous layer was extracted with dichloromethane, and the combined organic layers were washed with H_2O (5 mL) and brine (5 mL), dried (Na_2SO_4), and concentrated. The crude mixture was purified by column chromatography, gradient 0-10 % MeOH in dichloromethane/ether (1/1), to afford 0.22 g (54 %) of 3-amino-5-bromo-1-methyl-1*H*-pyridin-2-one (4) as a solid.

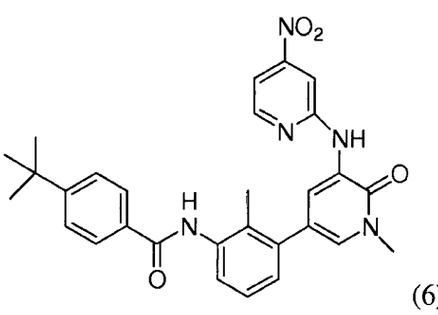
***N*-[3-(5-Amino-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-yl)-2-methyl-phenyl]-4-*tert*-butyl-benzamide (5)**



(5)

[00187] A 48-mL sealed tube equipped with a magnetic stirring bar was charged with 3-amino-5-bromo-1-methyl-1*H*-pyridin-2-one (4) (0.10 g, 0.50 mmol), 4-tert-butyl-*N*-[2-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-benzamide (0.24 g, 0.70 mmol), and $Pd(PPh_3)_4$ (0.030 g, 0.025 mmol) in DME (10 mL) and 1N Na_2CO_3 (5 mL). After the mixture was degassed for 15 min., it was heated at 95 °C for 16 h. Then, the reaction mixture was cooled to room temperature and poured into H_2O (10 mL). To this was added dichloromethane and the phases were separated. The aqueous layer was extracted with dichloromethane, and the combined organic layers were washed with H_2O (5 mL) and brine (5 mL), dried (Na_2SO_4), and concentrated. The crude mixture was purified by column chromatography, gradient 0-10 % MeOH in dichloromethane/ether (1/1), to afford 0.14 g (68 %) of *N*-[3-(5-amino-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-yl)-2-methyl-phenyl]-4-*tert*-butyl-benzamide (5) as a solid.

4-*tert*-Butyl-*N*-{2-methyl-3-[1-methyl-5-(4-nitro-pyridin-2-ylamino)-6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-2-yl]-phenyl}-benzamide (6)

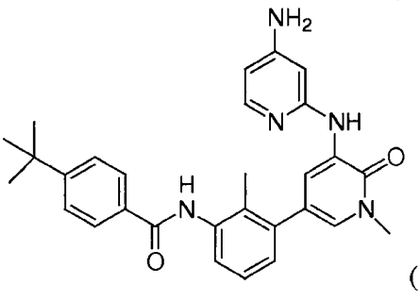


(6)

[00188] A 48-mL sealed tube equipped with a magnetic stirring bar was charged with *N*-[3-(5-amino-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-yl)-2-methyl-phenyl]-4-*tert*-butyl-benzamide (5) (0.14 g, 0.34 mmol), 2-chloro-4-nitropyridine (0.058 g, 0.37 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0.027 g, 0.030 mmol), 9,9-dimethyl-4,5-bis(diphenylphosphino)xanthene (0.020 g, 0.034 mmol), and Cs_2CO_3 (0.25 g, 0.70 mmol) in dioxane (10 mL). After the mixture was degassed for 15 min., it was heated at 95 °C for 16 h. Then, the reaction mixture was cooled to room temperature and

poured into H_2O (10 mL). To this was added dichloromethane (10 mL) and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 10 mL), and the combined organic extracts were washed with H_2O (5 mL) and brine (5 mL), dried (Na_2SO_4), and concentrated. The crude mixture was purified by column chromatography, gradient 0-10 %, MeOH in dichloromethane/ether (1/1), to afford 0.15 g (85 %) of 4-*tert*-butyl-*N*-{2-methyl-3-[1-methyl-5-(4-nitro-pyridin-2-ylamino)-6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-2-yl]-phenyl}-benzamide (6) as a solid.

N-{3-[5-(4-Amino-pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-yl]-2-methyl-phenyl}-4-*tert*-butyl-benzamide (7)

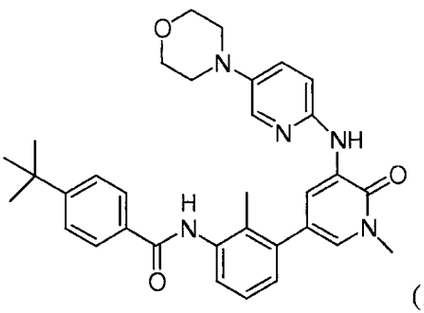


(7)

[00189] A 10-mL vial equipped with a magnetic stirring bar was charged with 4-*tert*-butyl-*N*-{2-methyl-3-[1-methyl-5-(4-nitro-pyridin-2-ylamino)-6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-2-yl]-phenyl}-benzamide **(6)** (0.10 g, 0.20 mmol), 10% Pd/C (0.10 g), and cyclohexene (2 mL) in EtOAc:MeOH (1:1, 4 mL). After the mixture was degassed for 5 min., it was microwaved using 300 W of power at 135 °C for 10 min. Then, the reaction mixture was cooled to room temperature and filtered through a pad of Celite. The filtrate was concentrated and purified by column chromatography, gradient 0-10 % MeOH in dichloromethane/ether (1/1), to afford 0.015 g (15 %) of *N*-{3-[5-(4-amino-pyridin-2-ylamino)-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-yl]-2-methyl-phenyl}-4-*tert*-butyl-benzamide **(7)** as a solid; LCMS m/z 482.2635 (M^+).

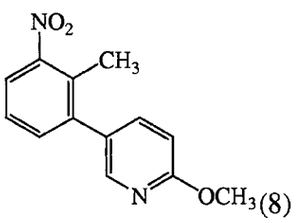
Example 3

4-*tert*-Butyl-*N*-{2-methyl-3-[1-methyl-5-(5-morpholin-4-yl-pyridin-2-ylamino)-6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-yl]-phenyl}-benzamide (14)



(14)

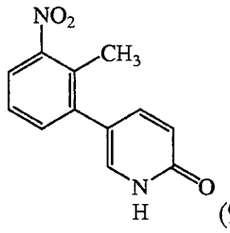
2-Methoxy-5-(2-methyl-3-nitrophenyl)pyridine (8)



(8)

[00190] A 100-mL single-neck round-bottomed flask equipped with a magnetic stirrer, reflux condenser and nitrogen inlet was charged with 1,4-dioxane (40 mL), aqueous 2 M sodium carbonate (8.0 mL, 16.0 mmol), 5-bromo-2-methoxy-pyridine (1.00 g, 5.32 mmol), and 4,4,5,5-tetramethyl-2-(2-methyl-3-nitro-phenyl)-[1,3,2]dixoaborolane (1.68 g, 6.40 mmol). After bubbling nitrogen through the resulting mixture for 30 min, tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0.61 g, 0.53 mmol) was added and the reaction mixture then stirred at reflux for 18 h. After this time the reaction was cooled to room temperature and partitioned between ethyl acetate (150 mL) and water (75 mL). The organic layer was separated and washed with water (2 × 50 mL) followed by brine (100 mL) and dried over magnesium sulfate. The drying agent was then removed by filtration through a pad of Celite 521, and the filtrate concentrated under reduced pressure. The resulting residue was subjected to flash chromatography to afford 1.20 g (92 %) of 2-methoxy-5-(2-methyl-3-nitrophenyl)pyridine **(8)** as a white solid: mp 81–83 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ8.11 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.82 (dd, 1H, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.53 (dd, 1H, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.44 (dd, 1H, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.39 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.84 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 4.00 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 245 (M+H).

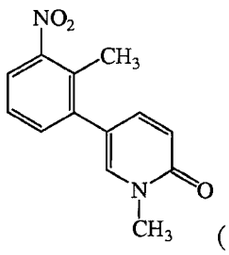
5-(2-Methyl-3-nitrophenyl)pyridin-2-one (9)



(9)

[00191] A 10-mL single-neck round-bottomed flask equipped with a magnetic stirrer, and nitrogen inlet was charged with 2-methoxy-5-(2-methyl-3-nitrophenyl) pyridine **(8)** (1.00 g, 4.10 mmol) and pyridine hydrochloride (1.90 g, 16.4 mmol) and purged with nitrogen. The flask was place for five min into an oil bath preheated to 165 °C. After this time the reaction was cooled to room temperature, and water (70 mL) was added. The resulting suspension was filtered, and the filter cake was washed with water (2 × 25 mL) and then dried in a 43 °C vacuum oven for 3 h to afford 0.97 g (99 %) of 5-(2-methyl-3-nitrophenyl)pyridin-2-one **(9)** as a white solid: mp 214–216 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO–d_6) δ11.87 (br s, 1H),7.85 (dd, 1H, J = 8.1, 1.2 Hz), 7.56 (dd, 1H, J = 7.8, 1.5 Hz), 7.54 (dd, 1H, J = 8.4, 2.4 Hz), 7.53 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 7.46 (dd, 1H, J = 7.8, 1.5 Hz), 6.41 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 2.30 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 231 (M+H).

1-Methyl-5-(2-methyl-3-nitrophenyl)pyridin-2-one (10)

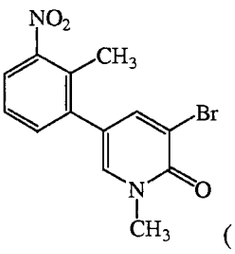


(10)

[00192] A 250-mL single-neck round-bottomed flask equipped with a magnetic stirrer and nitrogen inlet was charged with 5-(2-methyl-3-nitrophenyl)pyridin-2-one **(9)** (0.92 g, 4.0 mmol), DMF (40 mL), potassium carbonate (1.21 g, 8.80 mmol) and iodomethane (625 mg, 4.40 mmol) and purged with nitrogen. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. After this time the reaction was cooled to room temperature and partitioned between ethyl acetate (150 mL) and water (75 mL). The organic layer was separated and washed with water (2 × 50 mL) followed by brine (100 mL) and dried over magnesium sulfate. The drying agent was then removed by filtration and the filtrate concentrated under reduced pressure to afford

0.92 g (94 %) of 1-methyl-5-(2-methyl-3-nitrophenyl)pyridin-2-one **(10)** as a white solid: mp 157–159 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ7.81 (dd, 1H, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.41 (dd, 1H, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.38(d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.53 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 7.32 (dd, 1H, J = 9.3, 2.7 Hz), 7.27 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 6.68 (d, 1H, J = 9.3 Hz), 3.62 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 245 (M+H).

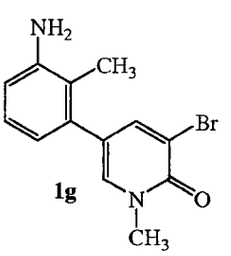
3-Bromo-1-methyl-5-(2-methyl-3-nitrophenyl)pyridin-2-one (11).



(11)

[00193] A 10-mL single-neck round-bottomed flask equipped with a magnetic stirrer and nitrogen inlet was purged with nitrogen and charged with 1-methyl-5-(2-methyl-3-nitrophenyl)pyridin-2-one **(10)** (0.60 mg, 2.46 mmol) and glacial acetic acid (5 mL). To the resulting solution bromine (0.59 g, 3.70 mmol) was added. The reaction was stirred for 18 h at room temperature. After this time the reaction was partitioned between water (25 mL) and ethyl acetate (75 mL). The organic layer was separated and washed with saturated aqueous sodium bicarbonate (2 × 25 mL), brine (50 mL) and dried over magnesium sulfate. The drying agent was removed by filtration and the filtrate concentrated to a constant weight under reduced pressure to afford 0.075 g (93 %) of 3-bromo-1-methyl-5-(2-methyl-3-nitrophenyl)pyridin-2-one **(11)** as a yellow oil: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ7.83 (dd, 1H, J = 7.2, 2.1 Hz), 7.75 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.42 (dd, 1H, J = 7.8, 2.4 Hz), 7.38 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 7.29 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 3.70 (s, 3H), 2.40 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 323 (M+H).

5-(3-Amino-2-methylphenyl)-3-bromo-1-methylpyridin-2-one (12).

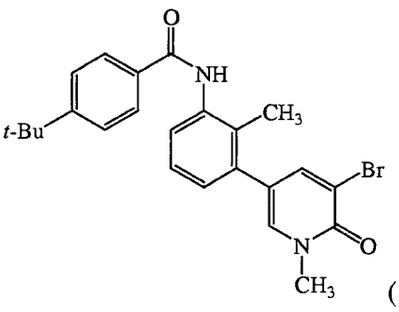


1g

[00194] A 50-mL single-neck round-bottomed flask equipped with a

mechanical stirrer was charged with 3-bromo-1-methyl-5-(2-methyl-3-nitrophenyl) pyridin-2-one **(11)** (0.70 g, 2.17 mmol), ethanol (15 mL), iron powder (-325 mesh, 1.20 g, 21.7 mmol), 2N hydrochloric acid (1.09 mL, 2.17 mmol) and stirred at reflux for 4 h. After this time the reaction was cooled to room temperature and solid potassium carbonate (0.738 g, 5.35 mmol) was added. The suspension was stirred for 0.5 h and then filtered through a pad of Celite 521. The filter cake was washed with ethanol (3 × 15 mL) and the combined filtrates were concentrated to a constant weight under reduced pressure to afford 0.71 g (88 %) of 5-(3-amino-2-methylphenyl)-3-bromo-1-methylpyridin-2-one **(12)** as a yellow oil: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ7.75 (dd, 1H, J = 2.1 Hz), 7.23 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.05 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 6.72 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.60 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 3.75 (br s, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.07 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 293 (M+H).

_N_-(3-(5-Bromo-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methylphenyl)-4-*tert*-butylbenzamide (13)

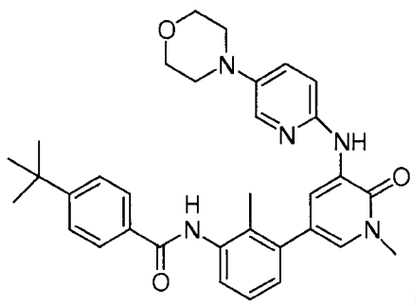


(13)

[00195] A 25-mL round bottomed flask was cooled to 0 °C with an ice/water bath and charged with 5-(3-amino-2-methylphenyl)-3-bromo-1-methylpyridin-2-one **(12)** (0.71 g, 2.20 mmol), triethylamine (489 mg, 4.84 mmol), methylene chloride (10 mL) and 4-*tert*-butyl-benzoyl chloride (0.48 g, 2.42 mmol) and the reaction mixture stirred at room temperature for 18 h. After this time the reaction was partitioned between water (25 mL) and ethyl acetate (50 mL). The organic layer was separated and washed with saturated aqueous sodium bicarbonate (2 × 25 mL), brine (50 mL) and dried over magnesium sulfate. The drying agent was removed by filtration and the filtrate concentrated under reduced pressure. The resulting residue was subjected to flash chromatography to afford 0.75 g (75 %) of *N*-(3-(5-bromo-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-methylphenyl)-4-*tert*-butylbenzamide **(13)** as a white

solid: mp 149–151 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ7.87 (dd, 1H, J = 2.4 Hz), 7.86 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.71 (br s, 1H), 7.54 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.30 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.27 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 3.75 (br s, 2H), 7.05 (dd, 1H, J = 7.8, 1.5 Hz), 3.67 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.37 (s, 9H); MS (ESI+) *m/z* 453 (M+H).

4-*tert*-Butyl-*N*-{2-methyl-3-[1-methyl-5-(5-morpholin-4-yl-pyridin-2-ylamino)-6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-yl]-phenyl}-benzamide (14)

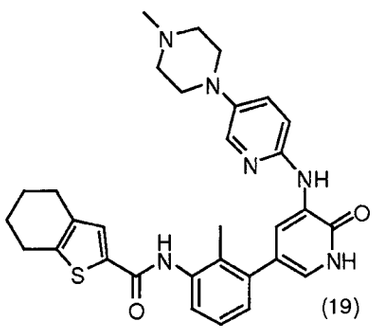


(14)

[00196] A 48-mL sealed tube equipped with a magnetic stirring bar was charged with 5-morpholin-4-yl-pyridin-2-ylamine (0.065 g, 0.36 mmol), *N*-[3-(5-bromo-1-methyl-6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-yl)-2-methyl-phenyl]-4-*tert*-butyl-benzamide (13) (0.16 g, 0.35 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0.030 g, 0.030 mmol), 9,9-dimethyl-4,5-bis(diphenylphosphino)xanthene (0.030 g, 0.050 mmol), and Cs_2CO_3 (0.22 g, 0.66 mmol) in dioxane (10 mL). After the mixture was degassed for 15 min., it was heated at 95 °C for 16 h. Then, the reaction mixture was cooled to room temperature and poured into H_2O (10 mL). To this was added dichloromethane (10 mL) and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 10 mL), and the combined organic extracts were washed with H_2O (5 mL) and brine (5 mL), dried (Na_2SO_4), and concentrated. The crude mixture was purified by column chromatography, gradient 0-10 % MeOH in dichloromethane/ether (1/1), to afford 0.080 g (41 %) of 4-*tert*-butyl-*N*-{2-methyl-3-[1-methyl-5-(5-morpholin-4-yl-pyridin-2-ylamino)-6-oxo-1,6-dihydro-pyridin-3-yl]-phenyl}-benzamide (8) as a solid; LCMS m/z 552.2342 (M^+).

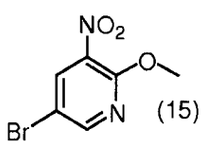
Example 4

N-(2-Methyl-3-(5-(5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridine-2-ylamino)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]thiophene-2-carboxamide (19)



(19)

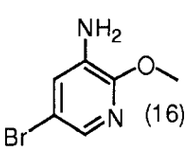
5-Bromo-2-methoxy-3-nitropyridine (15)



(15)

[00197] In a 1 L, round-bottomed, single-necked flask equipped with a magnetic stirring bar was placed 5-bromo-3-nitropyridin-2-ol (50.0 g, 0.23 mol) in $CHCl_3$ (500 mL) under nitrogen in the dark (wrapped in aluminum foil.) To this solution was added Ag_2CO_3 (75.5 g, 0.28 mol) and MeI (142.0 mL, 2.3 mol). After the mixture was stirred for 48 h at room temperature, it was filtered through a pad of Celite, washed with CH_2Cl_2, and concentrated. The crude mixture was purified by column chromatography (EtOAc:Hexane, 1:4) to give 24.0 g (45%) of 5-bromo-2-methoxy-3-nitropyridine (**15**) as a solid.

5- Bromo-2-methoxypyridin-3-amine (16)

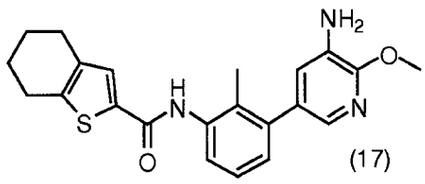


(16)

[00198] In a 500 mL, round-bottomed, single-necked flask equipped with a magnetic stirring bar was placed 5-bromo-2-methoxy-3-nitropyridine (**15**) (20.0 g, 0.086 mol), Fe (20.0 g, 0.36 mol), and NH_4Cl (20.0 g, 0.36 mol) in $EtOH/H_2O$ (150 mL, 1:1). After heating at 95 °C for 1 h, the reaction mixture was filtered through a pad of Celite. The filtrate was concentrated to give 16.5 g (95 %) of 5- bromo-2-

methoxypyridin-3-amine (**16**) as a solid.

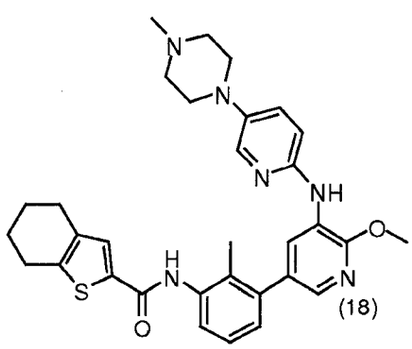
***N*-(3-(5-Amino-6-methoxypyridin-3-yl)-2-methylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]thiophene-2-carboxamide (17)**



(17)

[00199] In a 48 mL sealed tube equipped with a magnetic stirring bar was placed 5- bromo-2-methoxypyridin-3-amine (**16**) (1.0 g, 4.0 mmol), *N*-(2-methyl-3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*] thiophene-2-carboxamide (1(2.4 g, 6.7 mmol), and $Pd(PPh_3)_4$ (0.30 g, 0.20 mmol) in DME/1N Na_2CO_3 (10 mL, 1/1). After the reaction mixture was degassed for 15 min., it was heated at 95 °C for 16 h. Then, the mixture was cooled to room temperature and diluted with dichloromethane (10 mL) and H_2O (10 mL), and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 10 mL), and the combined organic extracts were washed with H_2O (5 mL) and brine (5 mL), dried (Na_2SO_4), and concentrated. The crude mixture was purified by column chromatography, gradient 0-25% MeOH in dichloromethane, to afford 1.0 g (65 %) of *N*-(3-(5-amino-6-methoxypyridin-3-yl)-2-methylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*] thiophene-2-carboxamide (**17**) as a solid.

***N*-(3-(6-Methoxy-5-(5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-2-ylamino)pyridine-3-yl)-2-methylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]thiophen-2-carboxamide (18)**

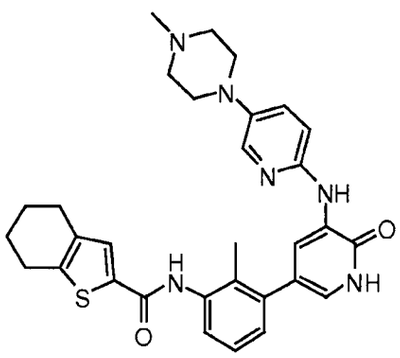


(18)

[00200] In a 48-mL seal tube equipped with a magnetic stirring bar was placed *N*-(3-(5-Amino-6-methoxypyridin-3-yl)-2-methylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*] thiophene-2-carboxamide (**17**) (0.20 g, 0.5 mmol), 1-(6-chloro-pyridin-3-yl)-4-

methyl-piperazine (0.11 g, 0.5 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0.046 g, 0.050 mmol), 9,9-dimethyl-4,5-bis(diphenylphosphino)xanthene (0.040 g, 0.070 mmol), and Cs_2CO_3 (0.33 g, 1.0 mmol) in dioxane (10 mL). After the mixture was degassed for 15 min., it was heated at 95 °C for 16 h. Then, the reaction mixture was cooled to room temperature and poured into H_2O (10 mL). To this was added dichloromethane (10 mL) and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 10 mL), and the combined organic extracts were washed with H_2O (5 mL) and brine (5 mL), dried (Na_2SO_4), and concentrated. The crude mixture was purified by column chromatography, gradient 0-33 % MeOH in dichloromethane, to afford 0.140 g (50 %) of *N*-(3-(6-Methoxy-5-(5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-2-ylamino)pyridine-3-yl)-2-methylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]thiophen-2-carboxamide (**18**) as a solid.

_N_-(2-Methyl-3-(5-(5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridine-2-ylamino)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]thiophene-2-carboxamide (19)

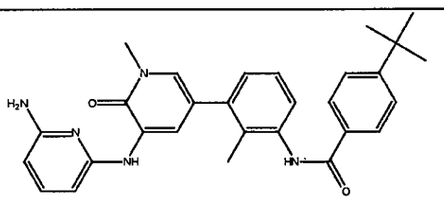
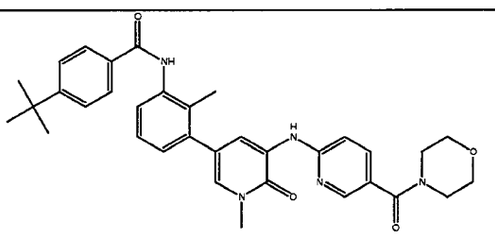
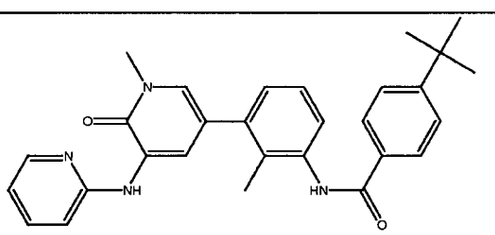
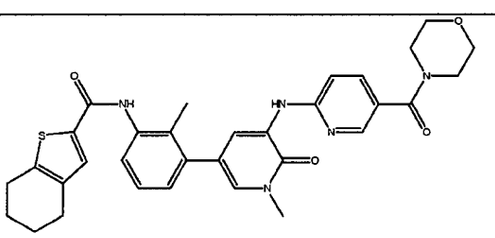


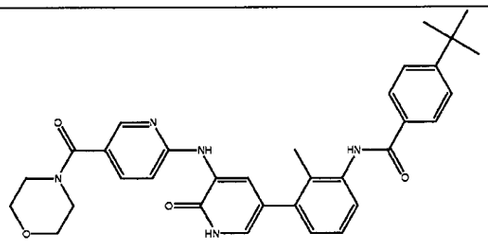
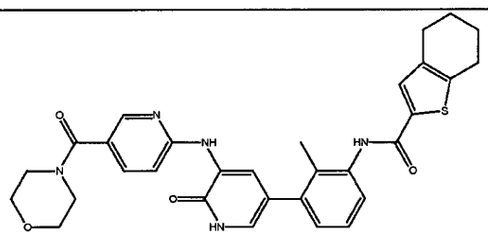
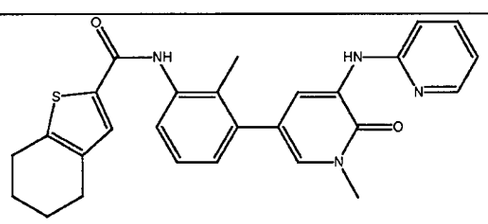
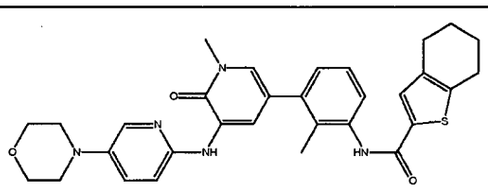
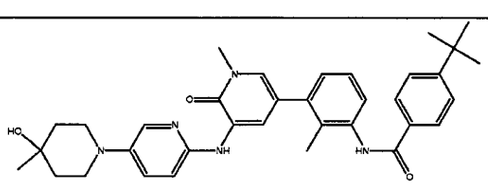
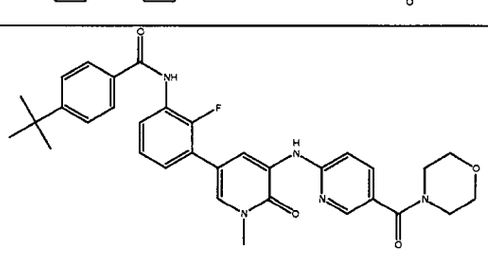
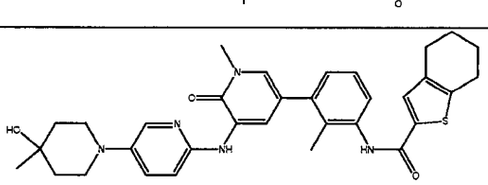
[00201] In a 25 mL, round-bottomed, single-necked flask equipped with a magnetic stirring bar and a condenser was placed *N*-(3-(6-methoxy-5-(5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-2-ylamino)pyridine-3-yl)-2-methylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]thiophen-2-carboxamide (**18**) (0.070 g, 0.13 mmol) and 3 N HCl (1 mL) in dioxane (3 mL). The reaction mixture was heated at 100 °C for 2 h. To this was added dichloromethane (10 mL) and H_2O (10 mL), and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 5 mL), and the combined organic extracts were washed with H_2O (5 mL) and brine (5 mL), dried (Na_2SO_4), and concentrated. The crude mixture was purified by column chromatography, gradient 0-33 % MeOH in dichloromethane, to afford 0.053 g (80%) of *N*-(2-methyl-3-(5-(5-

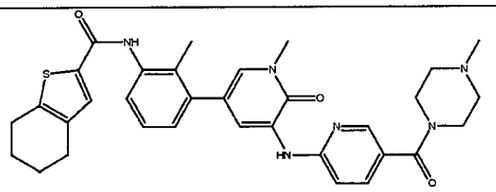
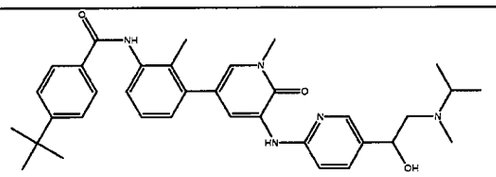
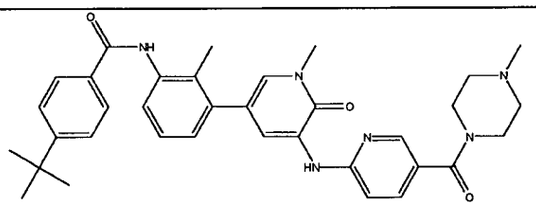
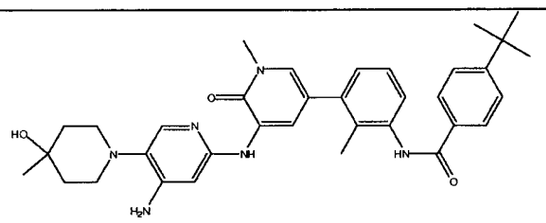
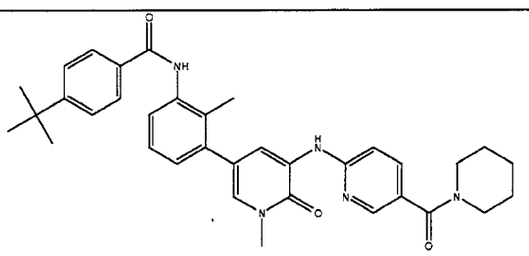
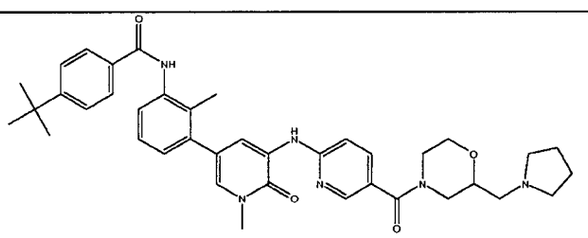
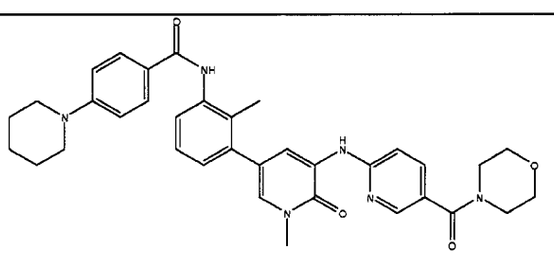
(4-methylpiperazin-1-yl)pyridine-2-ylamino)-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[*b*]thiophene-2-carboxamide (**19**); Exact mass *m/z* 554.25; M=H *m/z* 555.20.

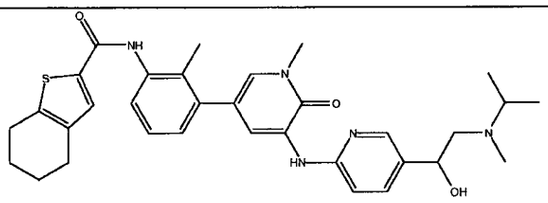
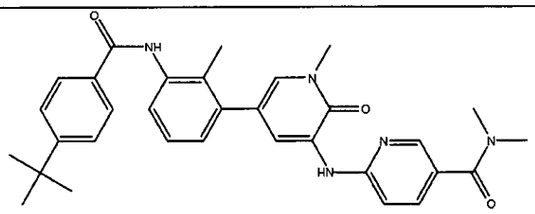
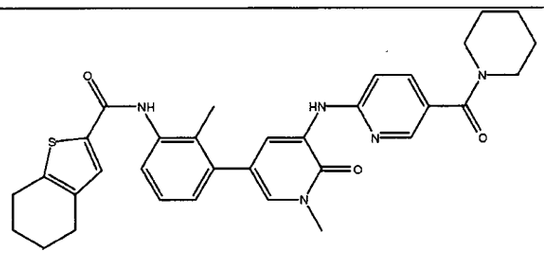
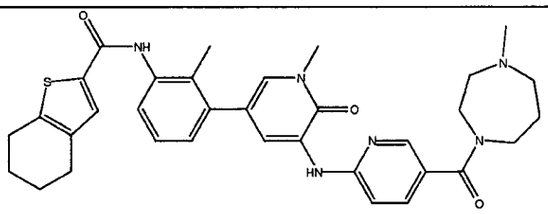
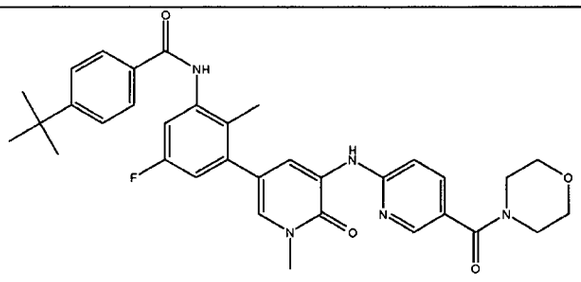
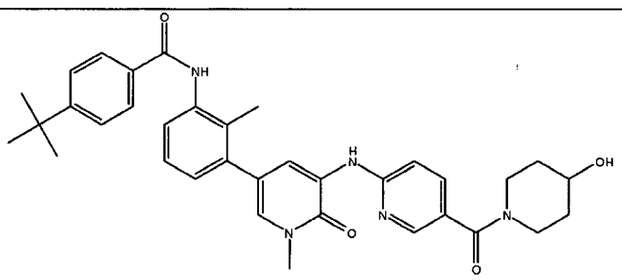
Example 5

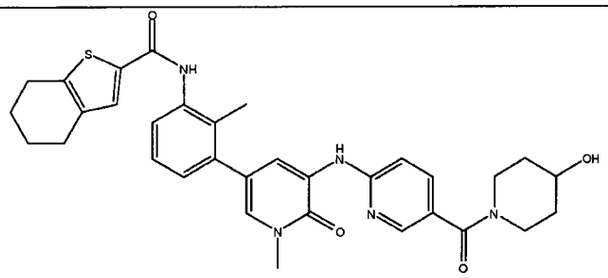
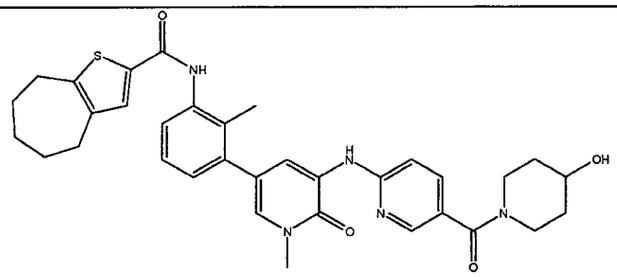
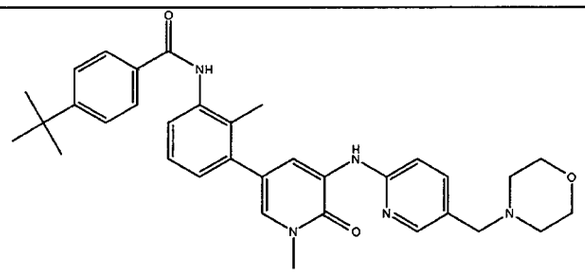
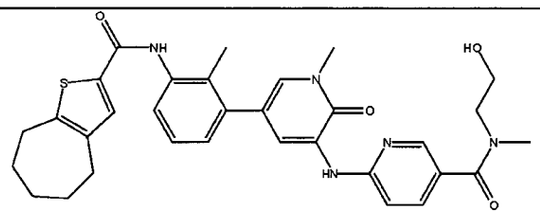
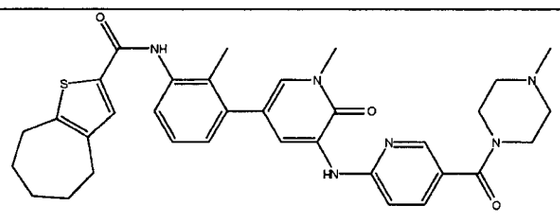
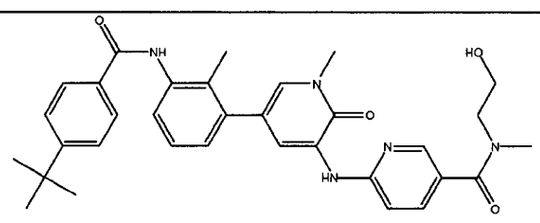
[00202] The following compounds were prepared using procedures similar to those described in Examples 1, 2, 3 and 4.

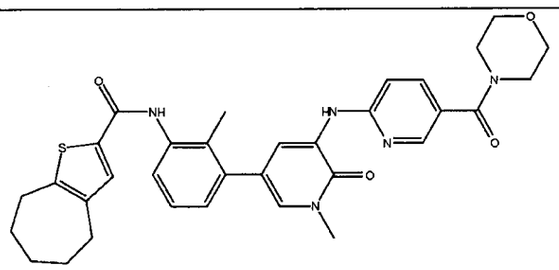
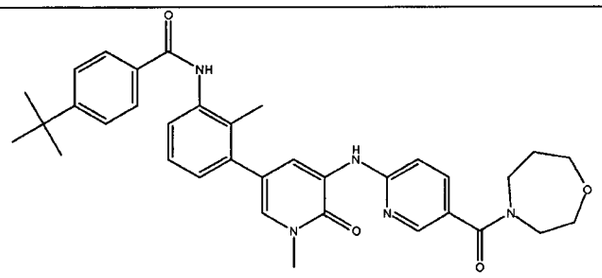
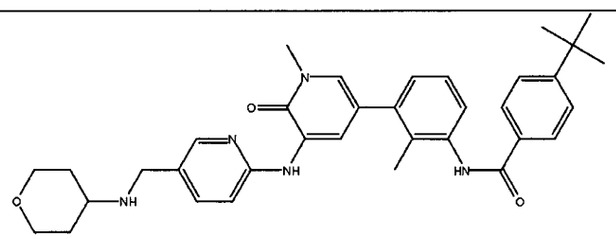
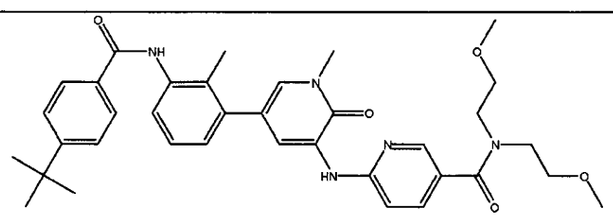
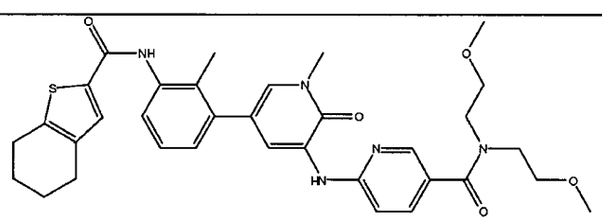
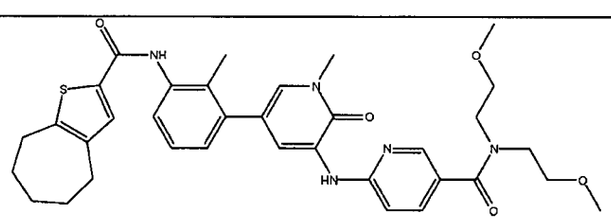
Structure	MW	MH+ m/z
	481.25	482.20
	579.28	580.33
	466.24	467.22
	583.23	584.17

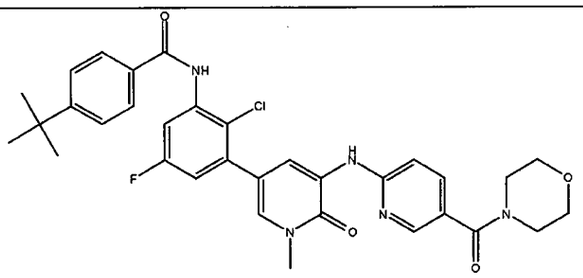
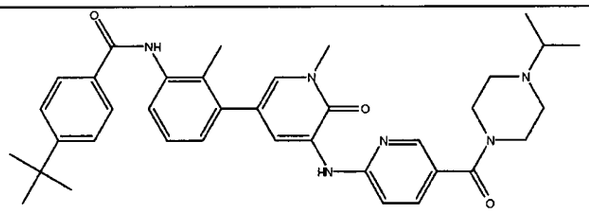
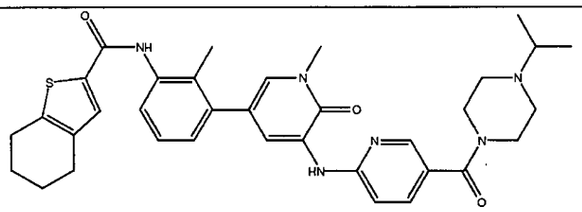
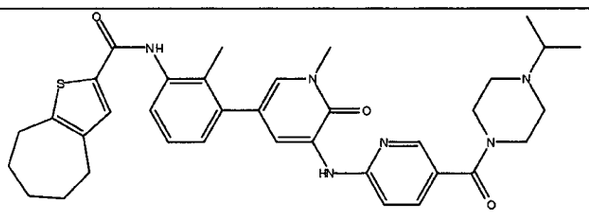
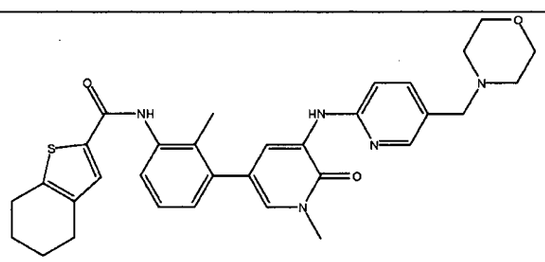
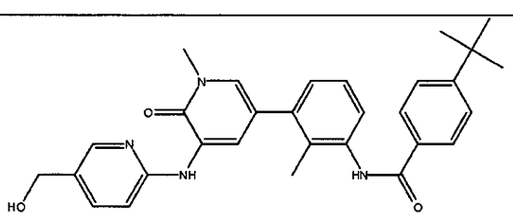
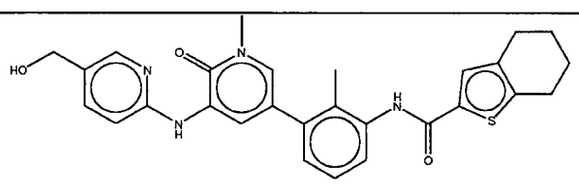
	565.27	566.26
	569.21	570.16
	470.18	471.15
	555.23	556.20
	579.32	580.36
	583.26	584.22
	583.26	584.23

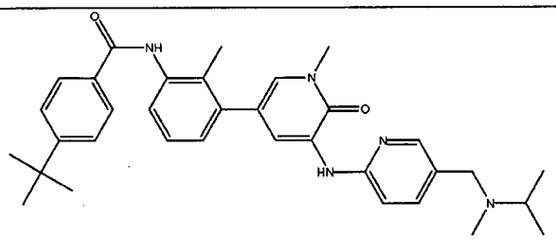
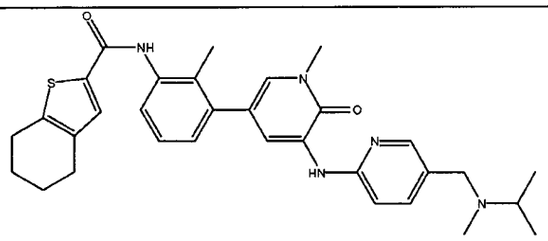
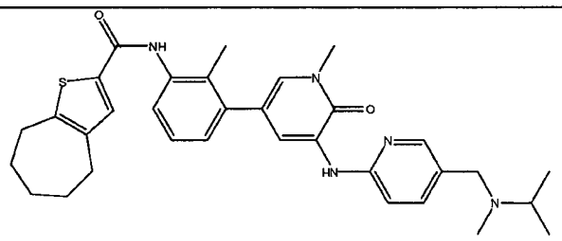
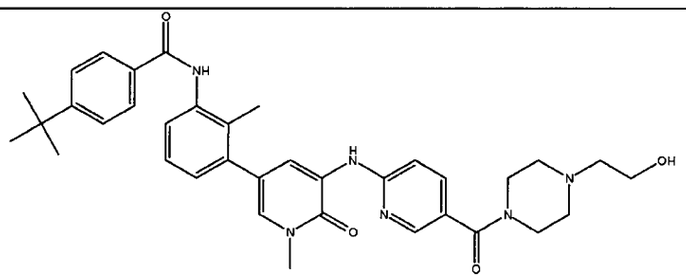
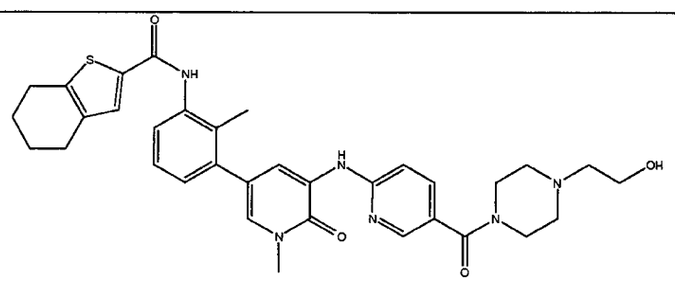
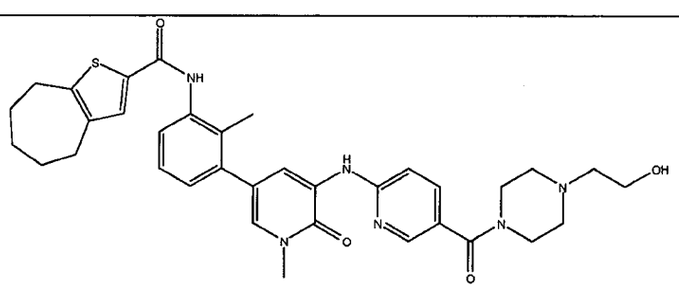
	596.26	596.99
	581.34	582.09
	592.3	593.13
	594.3	595.54
	577.3	578.16
	662.4	663.16
	606.3	607.1481

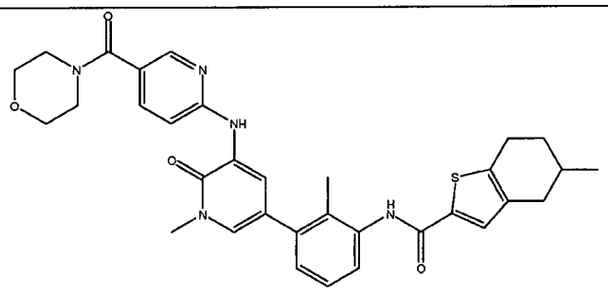
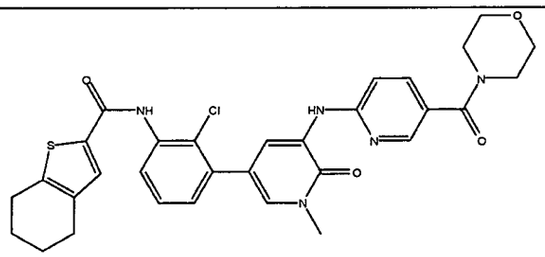
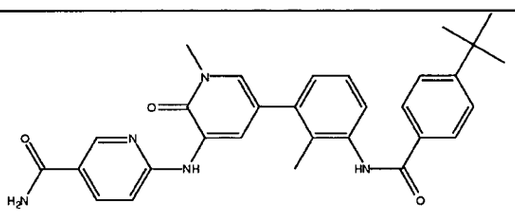
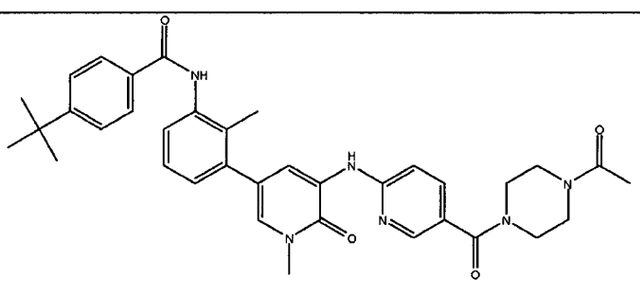
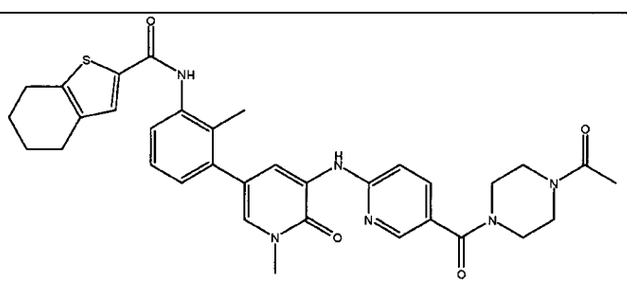
	585.3	586.15
	537.3	538.1
	581.2	582.08
	610.3	611.09
	597.3	598.49
	593.3	594.13

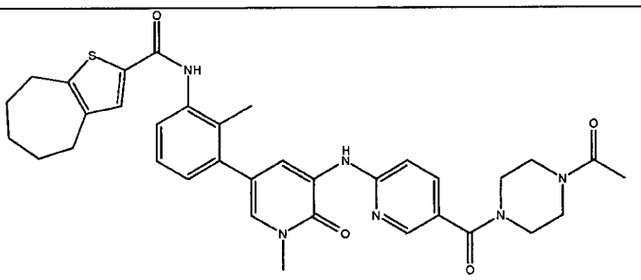
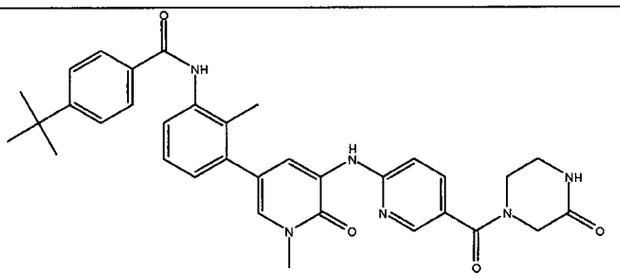
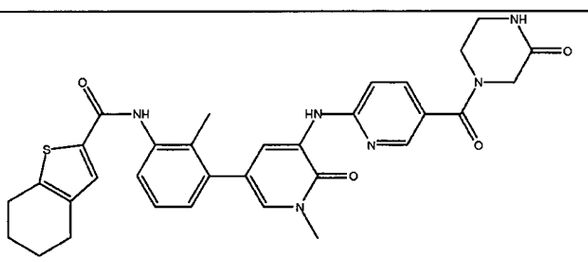
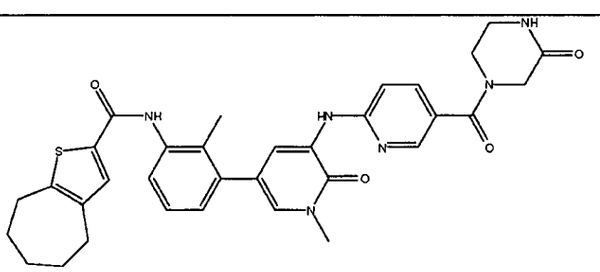
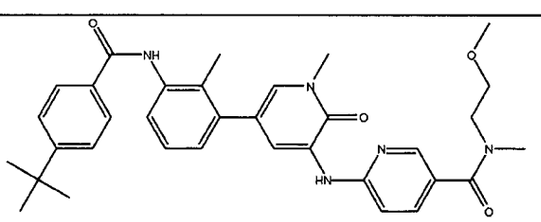
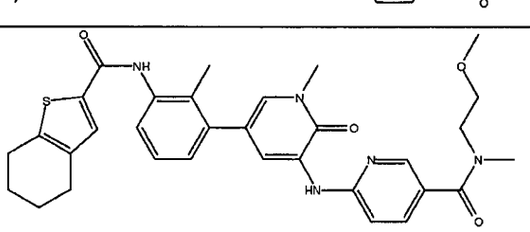
	597.2	598.08
	611.3	612.19
	565.3	566.14
	585.2	586.08
	610.3	611.12
	567.3	568.12

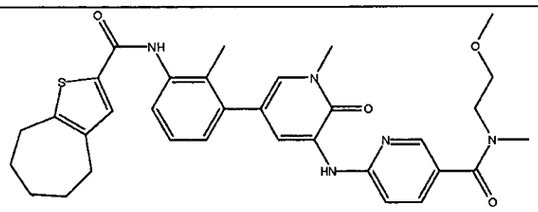
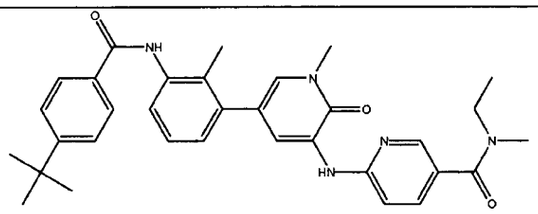
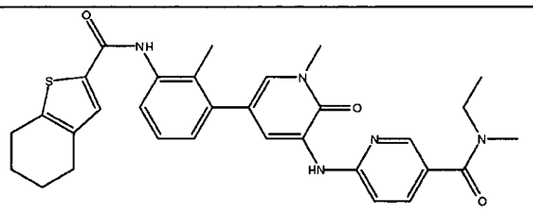
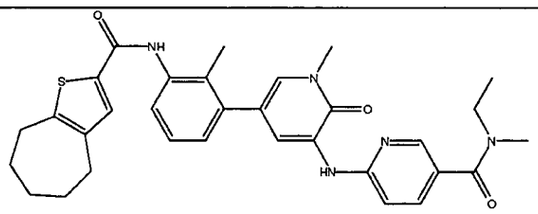
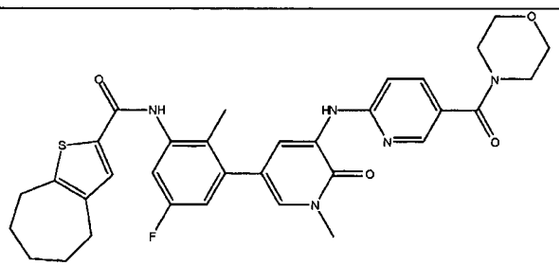
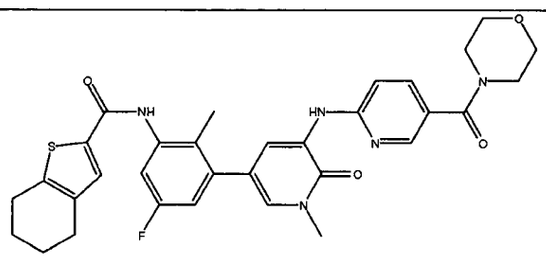
	597.2	598.14
	593.3	594.18
	579.3	580.15
	625.3	626.28
	629.3	630.06
	643.3	644.09

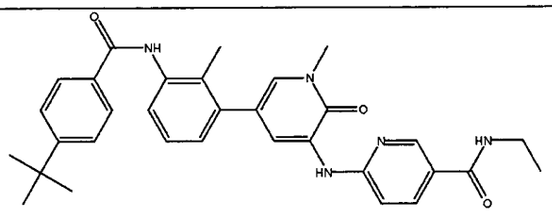
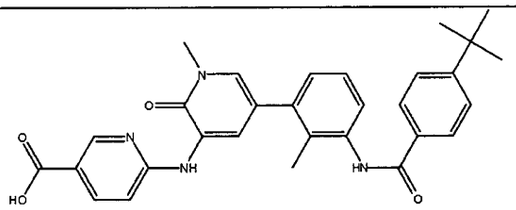
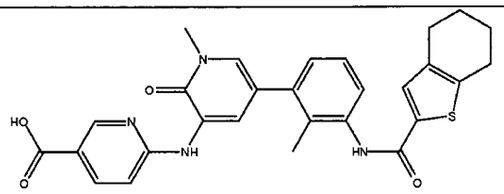
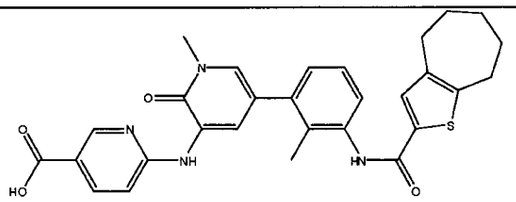
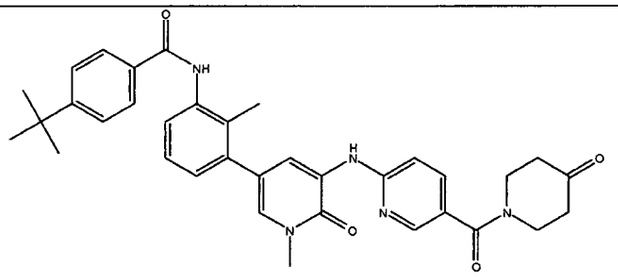
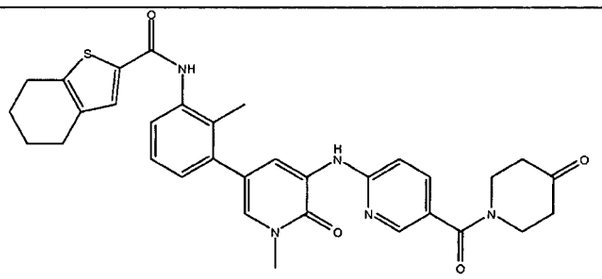
	617.2	618.41
	620.3	620.96
	624.3	624.91
	638.3	638.92
	569.2	570.07
	496.2	497.71
	500.2	501.17

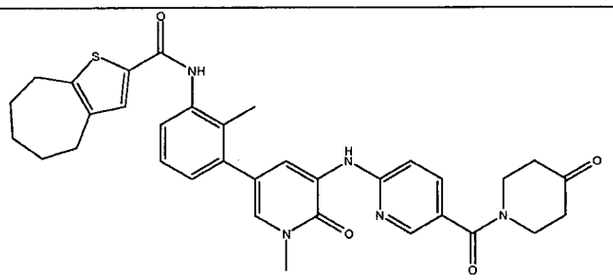
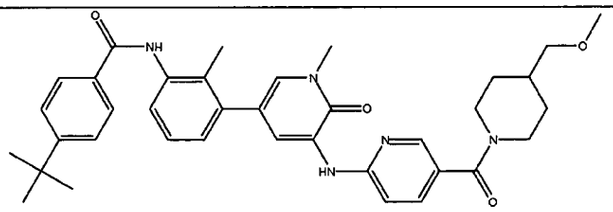
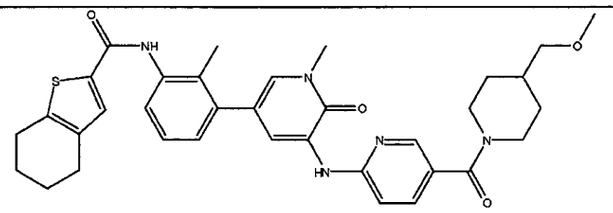
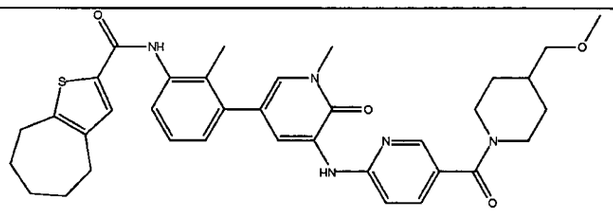
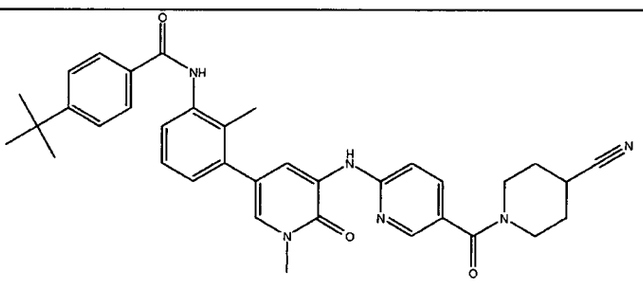
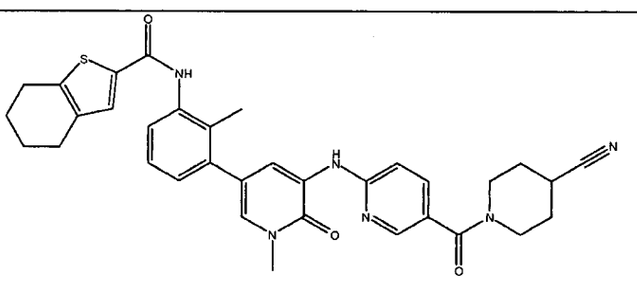
	551.3	551.99
	555.3	555.96
	569.3	569.95
	622.3	623.31
	626.3	627.25
	640.3	641.29

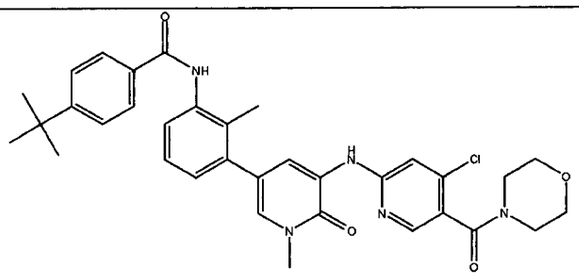
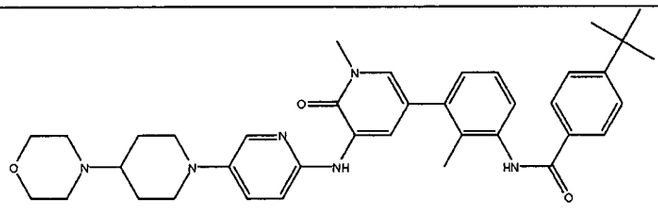
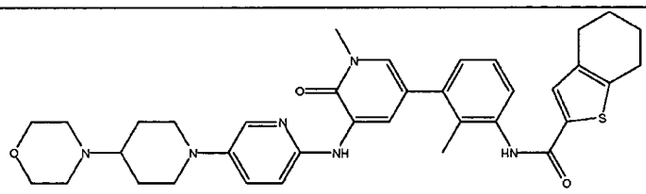
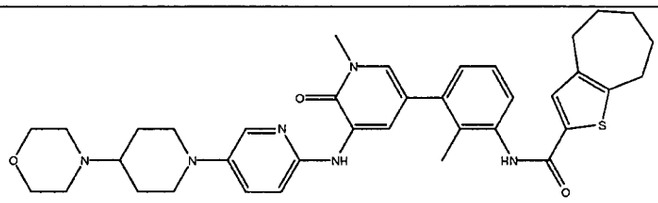
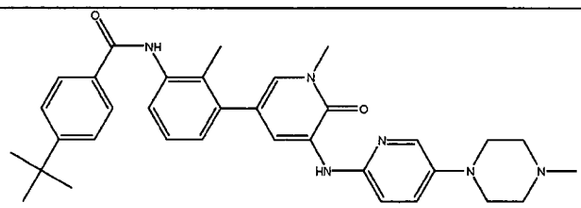
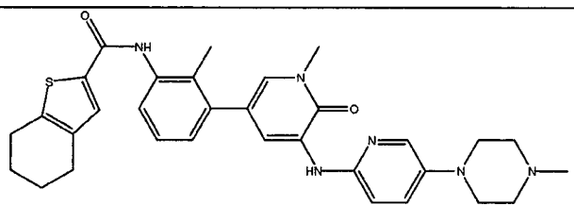
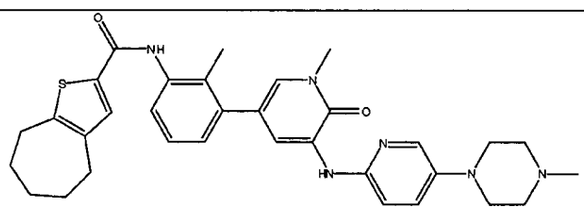
	597.2	598.27
	603.2	604.33
	509.2	510.26
	620.3	621.31
	624.3	625.24

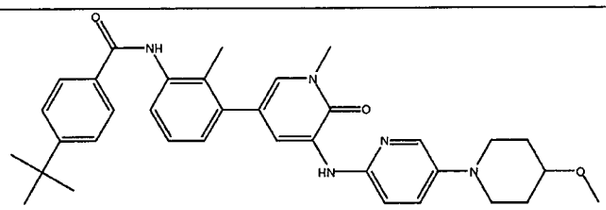
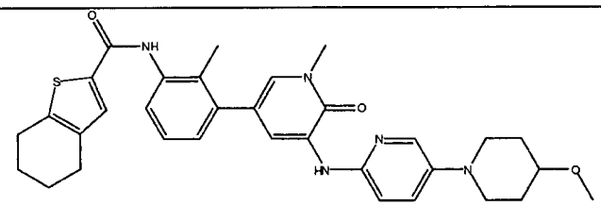
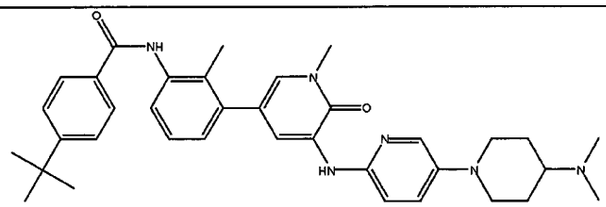
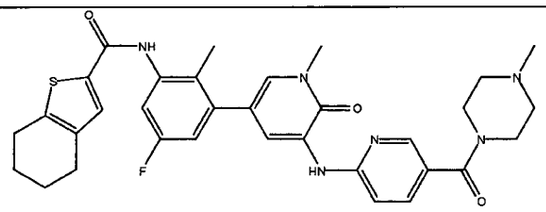
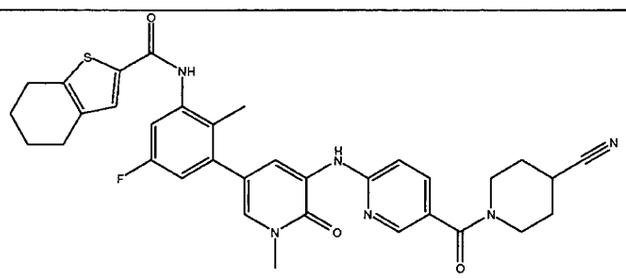
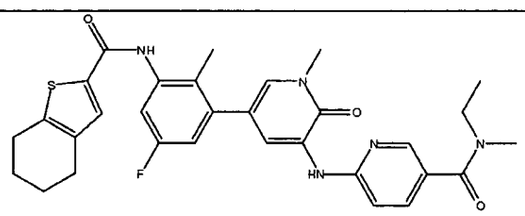
	638.3	639.29
	592.3	593.31
	596.2	597.25
	610.2	611.27
	581.3	582.29
	585.2	586.42

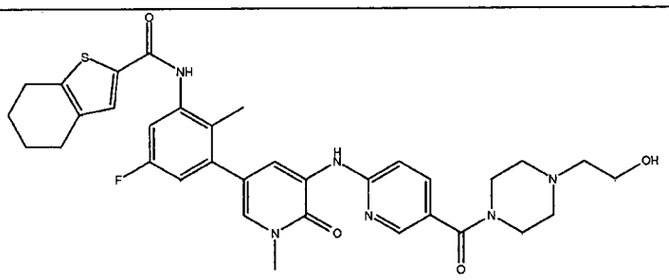
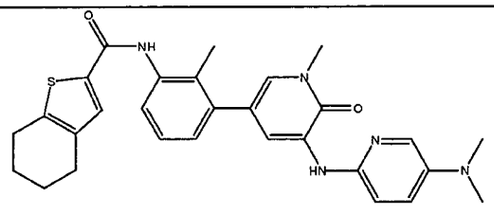
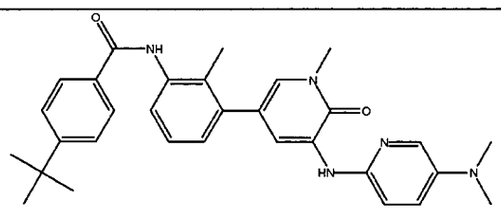
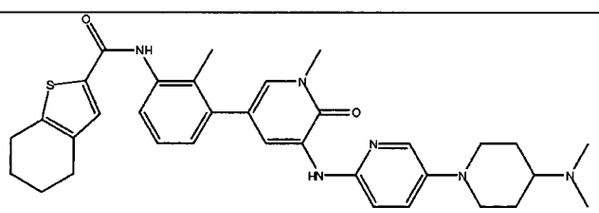
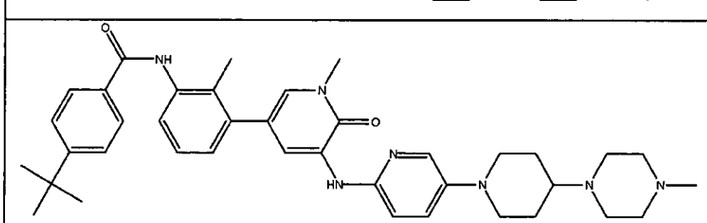
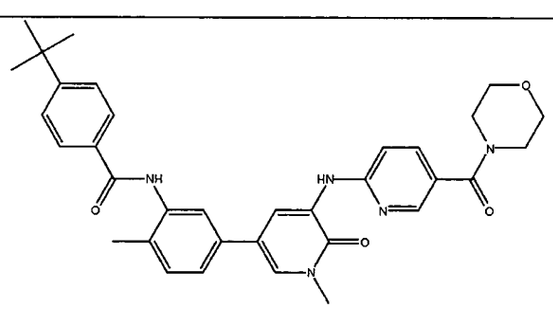
	599.3	600.26
	551.3	552.29
	555.2	556.25
	569.2	570.25
	615.2	616.32
	601.2	602.22

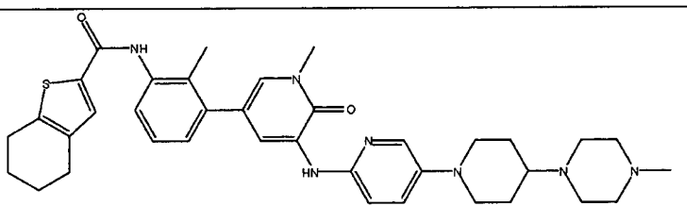
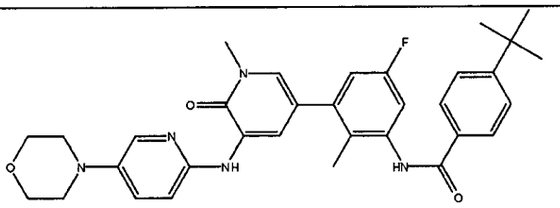
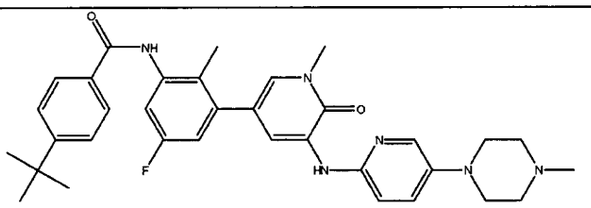
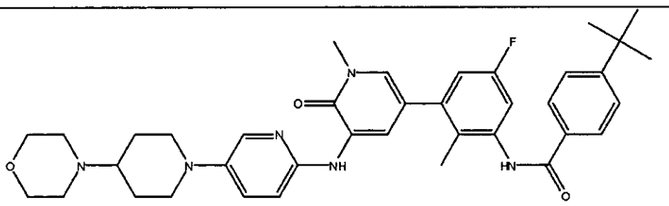
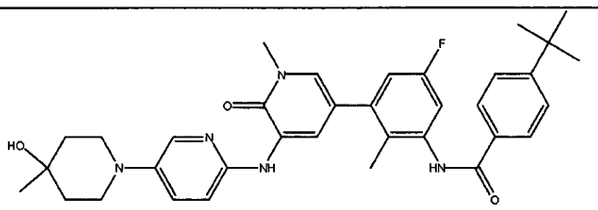
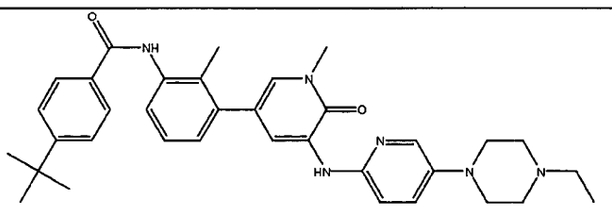
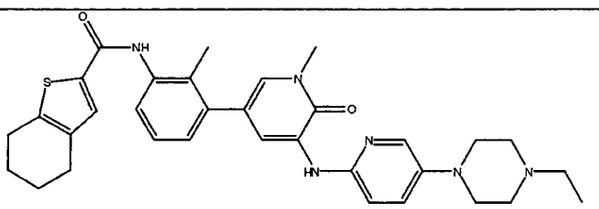
	537.3	538.28
	510.2	511.13
	514.2	515.21
	528.2	529.38
	591.3	592.33
	595.2	596.25

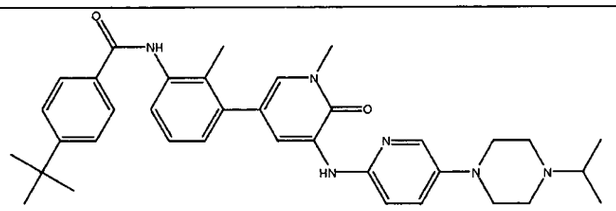
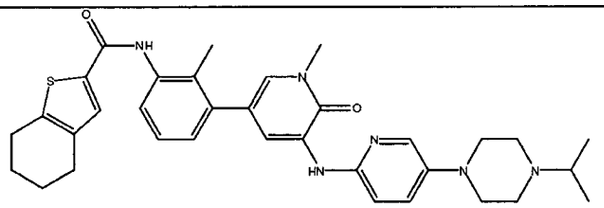
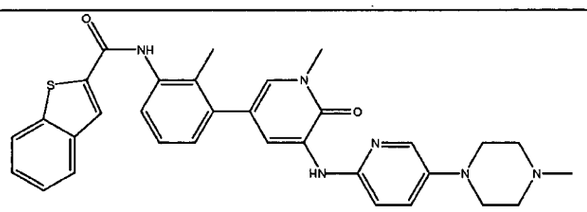
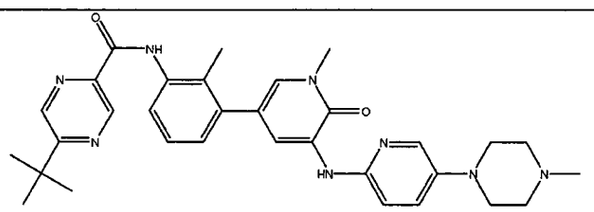
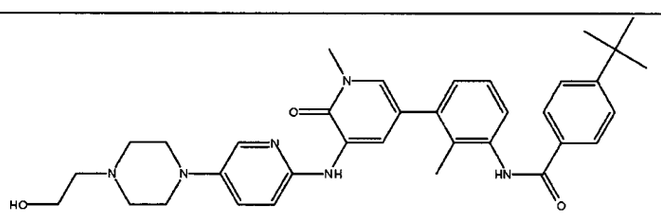
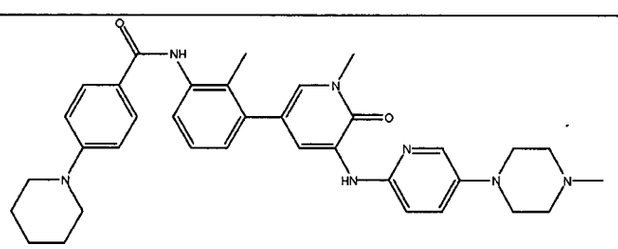
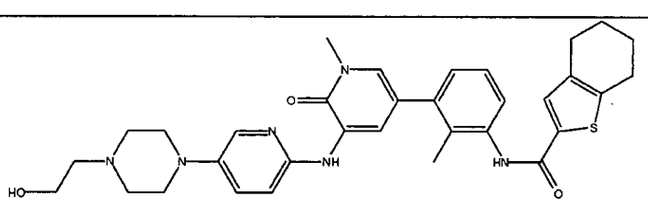
	609.2	610.26
	621.3	622.40
	625.3	626.22
	639.3	640.24
	602.3	603.27
	606.2	607.20

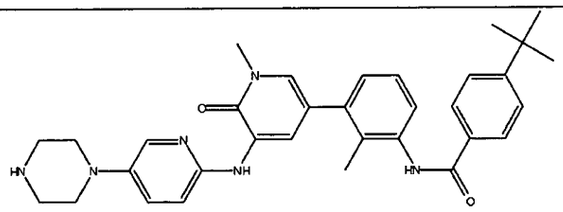
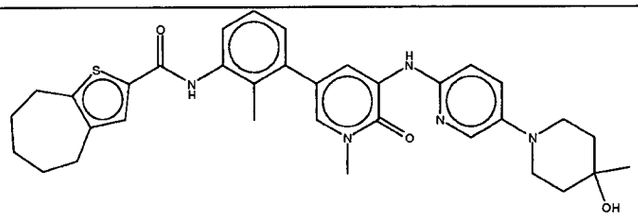
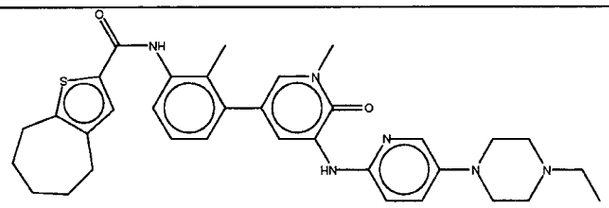
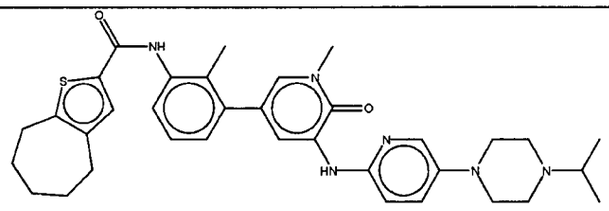
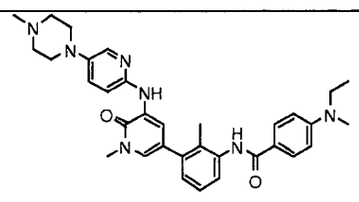
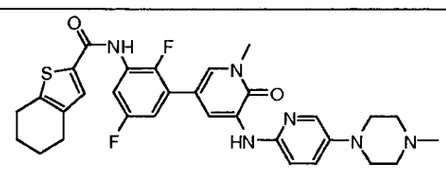
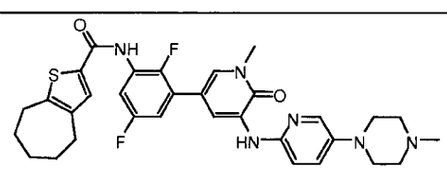
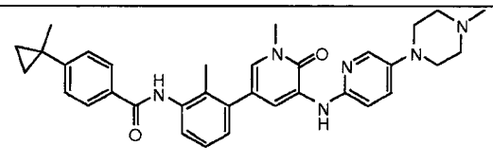
	613.2	613.90
	634.4	635.56
	638.3	639.53
	652.3	653.28
	564.3	565.28
	568.3	569.29
	582.3	583.29

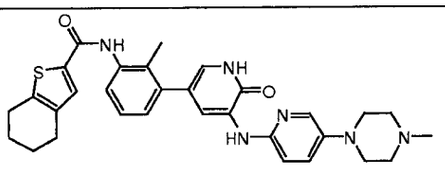
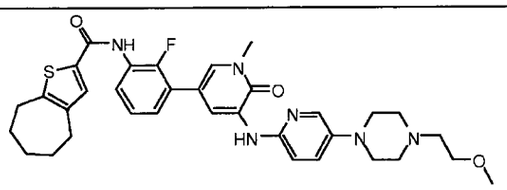
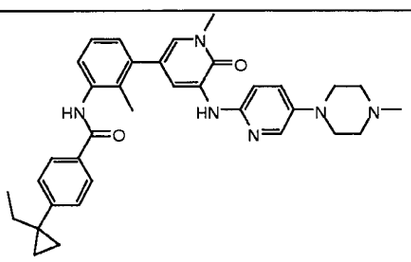
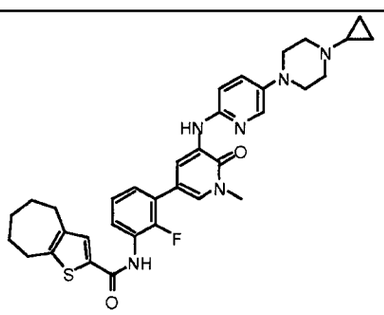
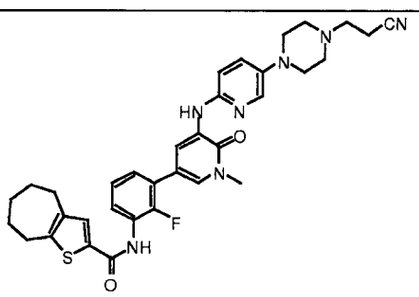
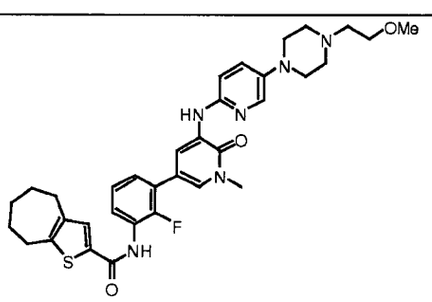
	579.3	580.36
	583.3	584.27
	592.4	593.50
	614.2	615.40
	624.2	625.47
	573.2	574.35

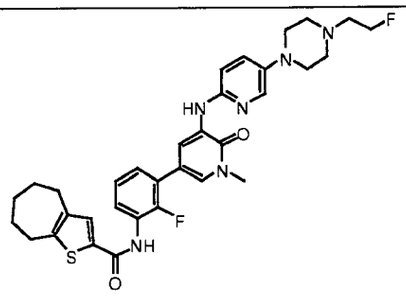
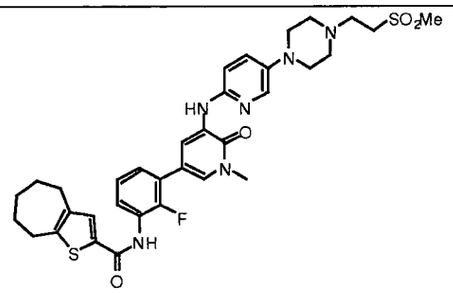
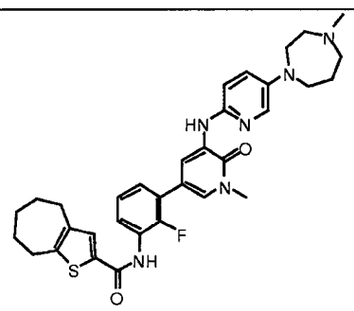
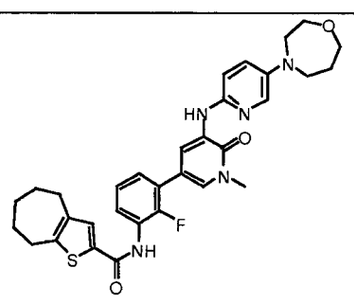
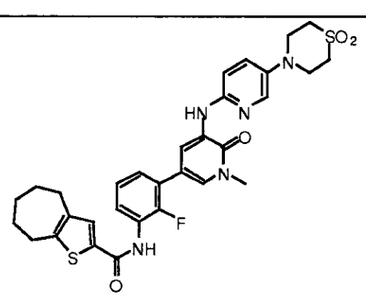
	644.3	645.364
	513.2	514.294
	509.3	510.304
	596.3	597.440
	647.4	648.610
	579.3	580.210

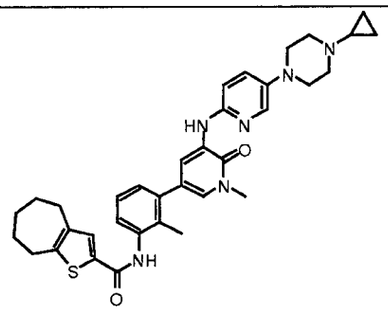
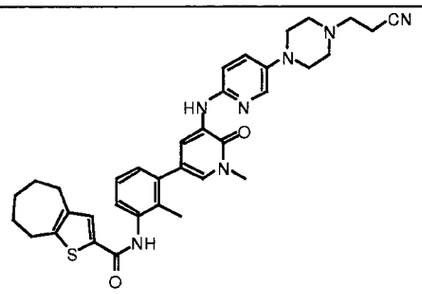
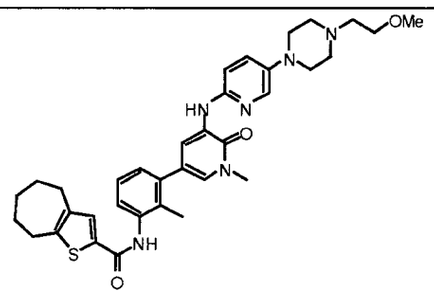
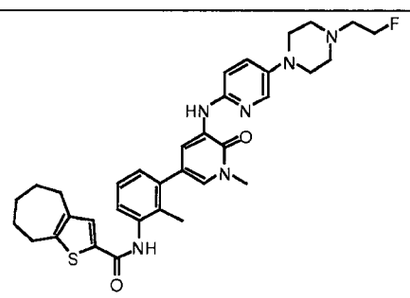
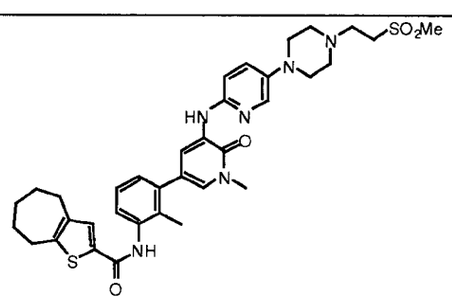
	651.3	652.536
	569.3	570.363
	582.3	583.358
	652.4	653.468
	597.3	598.363
	578.3	579.34
	582.3	583.31

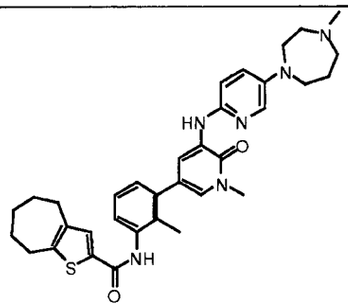
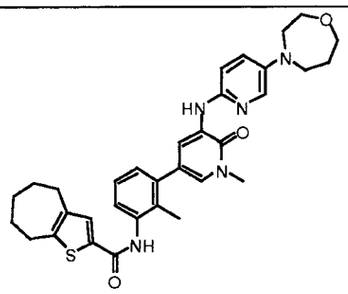
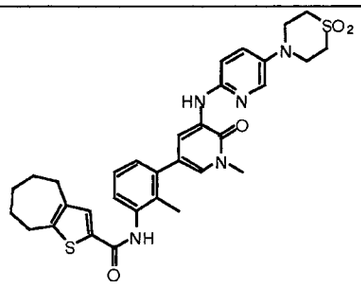
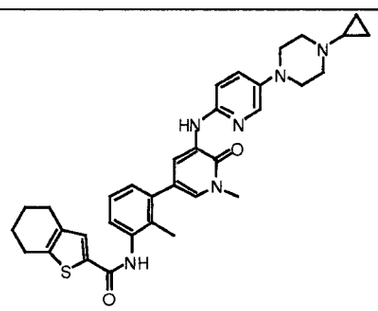
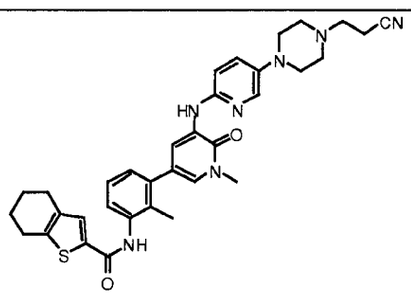
	592.4	593.38
	596.3	597.42
	564.2	565.71
	566.3	567.29
	594.3	595.36
	591.3	592.33
	598.3	599.31

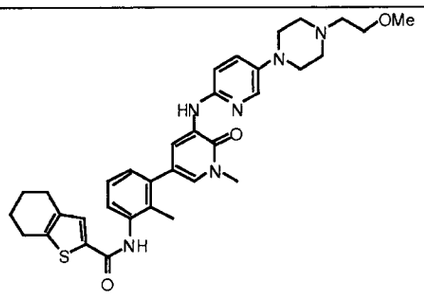
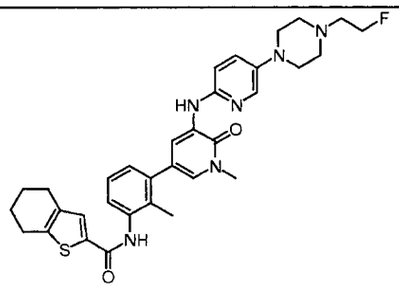
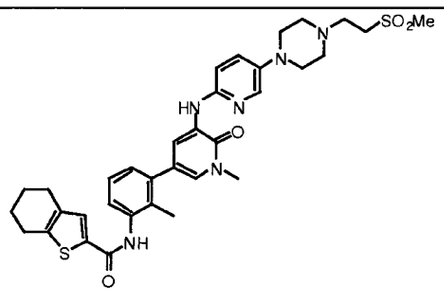
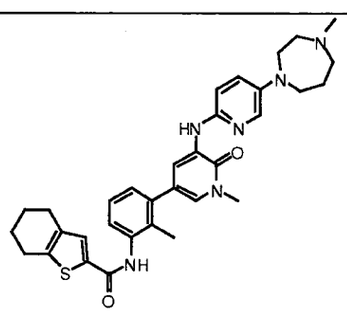
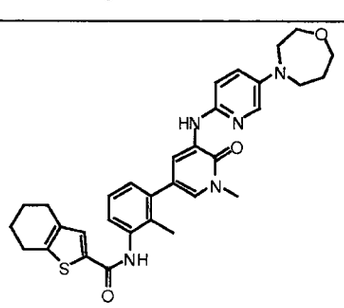
	550.3	551.25
	597.3	598.17
	596.3	597.26
	610.3	611.32
	565.32	566.40
	590.23	591.3
	604.24	605.2
	562.31	563.3

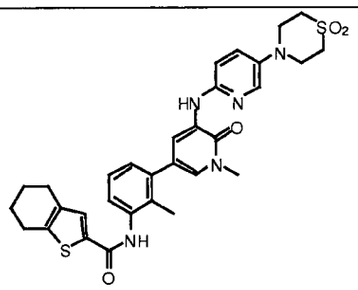
	554.25	555.2
	630.28	631.18
	576.32	577.4
	612.27	613.4
	625.26	626.3
	630.28	631.3

	618.26	619.4
	678.25	679.2
	600.27	601.2
	587.24	588.3
	621.19	622.2

	608.29	609.5
	621.29	622.3
	626.3	627.4
	614.28	615.3
	674.27	675.3

	596.29	597.3
	583.26	584.3
	617.21	618.3
	594.28	595.3
	607.27	608.3

	612.29	613.2
	600.27	601.3
	660.26	661.3
	582.28	583.3
	569.25	570.2

	603.2	604.2

Example 6

Biochemical Btk Assay

[00203] A generalized procedure for one standard biochemical Btk Kinase Assay that can be used to test compounds disclosed in this application is as follows.

[00204] A master mix minus Btk enzyme is prepared containing 1X Cell Signaling kinase buffer (25 mM Tris-HCl, pH 7.5, 5 mM beta-glycerophosphate, 2 mM dithiothreitol, 0.1 mM Na_3VO_4, 10 mM $MgCl_2$), 0.5 μM Promega PTK Biotinylated peptide substrate 2, and 0.01% BSA. A master mix plus Btk enzyme is prepared containing 1X Cell Signaling kinase buffer, 0.5 μM PTK Biotinylated peptide substrate 2, 0.01% BSA, and 100 ng/well (0.06 mU/well) Btk enzyme. Btk enzyme is prepared as follows: full length human wildtype Btk (accession number NM-000061) with a C-terminal V5 and 6x His tag was subcloned into pFastBac vector for making baculovirus carrying this epitope-tagged Btk. Generation of baculovirus is done based on Invitrogen's instructions detailed in its published protocol "Bac-toBac Baculovirus Expression Systems" (Cat. Nos. 10359-016 and 10608-016). Passage 3 virus is used to infect Sf9 cells to overexpress the recombinant Btk protein. The Btk protein is then purified to homogeneity using Ni-NTA column. The purity of the final protein preparation is greater than 95% based on the sensitive Sypro-Ruby staining. A solution of 200 μM ATP is prepared in water and adjusted to pH7.4 with 1N NaOH. A quantity of 1.25 μL of compounds in 5%DMSO is transferred to a 96-well ½ area Costar polystyrene plate Compounds are tested singly and with an 11-point dose-responsive curve (starting concentration is 10 μM; 1:2 dilution). A quantity of 18.75 μL of master mix minus enzyme (as a negative control) and master mix plus enzyme is transferred to appropriate wells in 96-well ½ area costar polystyrene plate. 5 μL of 200 μM ATP is added to that mixture in the 96-

well ½ area Costar polystyrene plate for final ATP concentration of 40 μM. The reaction is allowed to incubate for 1 hour at room temperature. The reaction is stopped with Perkin Elmer 1X detection buffer containing 30 mM EDTA, 20 nM SA-APC, and 1 nM PT66 Ab. The plate is read using time-resolved fluorescence with a Perkin Elmer Envision using excitation filter 330 nm, emission filter 665 nm, and 2nd emission filter 615 nm. IC_{50} values are subsequently calculated.

Example 7

Biochemical Btk Assay

[00205] A generalized procedure for another standard biochemical Btk Kinase Assay that can be used to test compounds disclosed in this application is as follows.

[00206] A master mix minus Btk enzyme is prepared containing 1X Lanthascreen buffer (50 mM Hepes, pH 7.5, 2 mM dithiothreitol, 0.2 mM Na_3VO_4, 2 mM $MnCl_2$, 10 mM $MgCl_2$), 0.4 μM Fluorescein poly-Glu-Ala-Tyr peptide substrate, and 0.01% BSA. A master mix plus Btk enzyme is prepared containing 1X Lanthascreen buffer , 0.4 μM Fluorescein poly-Glu-Ala-Tyr peptide substrate, 0.01% BSA, and 100 pg/well Btk enzyme. Btk enzyme is prepared as follows: full length human wildtype Btk (accession number NM-000061) with a C-terminal V5 and 6x His tag was subcloned into pFastBac vector for making baculovirus carrying this epitope-tagged Btk. Generation of baculovirus is done based on Invitrogen's instructions detailed in its published protocol "Bac-toBac Baculovirus Expression Systems" (Cat. Nos. 10359-016 and 10608-016). Passage 3 virus is used to infect Sf9 cells to overexpress the recombinant Btk protein. The Btk protein is then purified to homogeneity using Ni-NTA column. The purity of the final protein preparation is greater than 95% based on the sensitive Sypro-Ruby staining. A solution of 50 μM ATP is prepared in water and adjusted to pH7.4 with 1N NaOH. A quantity of 1.25 μL of compounds in 5%DMSO is transferred to a 96-well ½ area Costar polystyrene plate. Compounds are tested singly and with an 11-point dose-responsive curve (starting concentration is 10 μM; 1:2 dilution). A quantity of 18.75 μL of master mix minus enzyme (as a negative control) and master mix plus enzyme is transferred to appropriate wells in 96-well ½ area costar polystyrene plate. 5 μL of 50 μM ATP is added to that mixture in the 96-well ½ area Costar polystyrene plate for a final ATP

concentration of 10 μM. The reaction is allowed to incubate for 1 hour at room temperature. The reaction is stopped with 1X Lanthascreen TR-FRET dilution buffer containing 60 mM EDTA and 2 nM Tb-PY20 Ab. The plate is read using time-resolved fluorescence with a Perkin Elmer Envision using excitation filter 495 nm, emission filter 520 nm. IC_{50} values are subsequently calculated.

Example 8

Ramos Cell Btk Assay

[00207] Another generalized procedure for a standard cellular Btk Kinase Assay that can be used to test compounds disclosed in this application is as follows.

[00208] Ramos cells are incubated at a density of $0.5x10^7$ cells/ml in the presence of test compound for 1 hr at 37 °C. Cells are then stimulated by incubating with 10 μg/ml anti-human IgM $F(ab)_2$ for 5 minutes at 37 °C. Cells are pelleted, lysed, and a protein assay is performed on the cleared lysate. Equal protein amounts of each sample are subject to SDS-PAGE and western blotting with either anti-phosphoBtk(Tyr223) antibody (Cell Signaling Technology #3531) to assess Btk autophosphorylation or an anti-Btk antibody (BD Transduction Labs #611116) to control for total amounts of Btk in each lysate.

Example 9

B-Cell Proliferation Assay

[00209] A generalized procedure for a standard cellular B-cell proliferation assay that can be used to test compounds disclosed in this application is as follows.

[00210] B-cells are purified from spleens of 8-16 week old Balb/c mice using a B-cell isolation kit (Miltenyi Biotech, Cat # 130-090-862). Testing compounds are diluted in 0.25% DMSO and incubated with 2.5×10^5 purified mouse splenic B-cells for 30 min prior to addition of 10μg/ml of an anti-mouse IgM antibody (Southern Biotechnology Associates Cat # 1022-01) in a final volume of 100 μl. Following 24 hr incubation, 1 μCi ^{3}H-thymidine is added and plates are incubated an additional 36 hr prior to harvest using the manufacturer's protocol for SPA[^{3}H] thymidine uptake assay system (Amersham Biosciences # RPNQ 0130). SPA-bead based fluorescence is counted in a microbeta counter (Wallace Triplex 1450, Perkin Elmer).

Example 10

T Cell Proliferation Assay

[00211] A generalized procedure for a standard T cell proliferation assay that can be used to test compounds disclosed in this application is as follows.

[00212] T cells are purified from spleens of 8-16 week old Balb/c mice using a Pan T cell isolation kit (Miltenyi Biotech, Cat # 130-090-861). Testing compounds are diluted in 0.25% DMSO and incubated with 2.5 x 10^5 purified mouse splenic T cells in a final volume of 100 µl in flat clear bottom plates precoated for 90 min at 37°C with 10 µg/ml each of anti-CD3 (BD # 553057) and anti-CD28 (BD # 553294) antibodies. Following 24 hr incubation, 1 µCi ^{3}H-thymidine is added and plates incubated an additional 36 hr prior to harvest using the manufacturer's protocol for SPA[^{3}H] thymidine uptake assay system (Amersham Biosciences # RPNQ 0130). SPA-bead based fluorescence was counted in a microbeta counter (Wallace Triplex 1450, Perkin Elmer).

Example 11

CD86 Inhibition Assay

[00213] A generalized procedure for a standard assay for the inhibition of B cell activity that can be used to test compounds disclosed in this application is as follows.

[00214] Total mouse splenocytes are purified from spleens of 8-16 week old Balb/c mice by red blood cell lysis (BD Pharmingen #555899). Testing compounds are diluted to 0.5% DMSO and incubated with 1.25 x 10^6 splenocytes in a final volume of 200 µl in flat clear bottom plates (Falcon 353072) for 60 min at 37°C. Cells are then stimulated with the addition of 15 µ[g/ml IgM (Jackson ImmunoResearch 115-006-020), and incubated for 24 hr at 37°C, 5% CO_2. Following the 24 hr incubation, cells are transferred to conical bottom clear 96-well plates and pelleted by centrifugation at 1200 x g x 5 min. Cells are preblocked by CD16/CD32 (BD Pharmingen #553142), followed by triple staining with CD19-FITC (BD Pharmingen #553785), CD86-PE (BD Pharmingen #553692), and 7AAD (BD Pharmingen #51-68981E). Cells are sorted on a BD FACSCalibur and gated on the

$CD19^+/7AAD^-$ population. The levels of CD86 surface expression on the gated population is measured versus test compound concentration.

Example 12

B-ALL Cell Survival Assay

[00215] The following is a procedure for a standard B-ALL cell survival study using an XTT readout to measure the number of viable cells. This assay can be used to test compounds disclosed in this applicationfor their ability to inhibit the survival of B-ALL cells in culture. One human B-cell acute lymphoblastic leukemia line that can be used is SUP-B15, a human Pre-B-cell ALL line that is available from the ATCC.

[00216] SUP-B15 pre-B-ALL cells are plated in multiple 96-well microtiter plates in 100 µl of Iscove's media + 20% FBS at a concentration of 5×10^5 cells/ml. Test compounds are then added with a final conc. of 0.4% DMSO. Cells are incubated at 37°C with 5% CO_2 for up to 3 days. After 3 days cells are split 1:3 into fresh 96-well plates containing the test compound and allowed to grow up to an additional 3 days. After each 24h period, 50 ul of an XTT solution (Roche) is added to one of the replicate 96-well plates and absorbance readings are taken at 2, 4 and 20 hours following manufacturer's directions. The reading taken with an OD for DMSO only treated cells within the linear range of the assay (0.5- 1.5) is then taken and the percentage of viable cells in the compound treated wells are measured versus the DMSO only treated cells.

Example 13

[00217] The compounds disclosed in the examples above were tested in the Btk biochemical assay described herein (Example 6 or 7) and certain of those compounds exhibited an IC_{50} value less than or equal to 1 micromolar. Certain of those compounds exhibited an IC_{50} value less than or equal to 100 nM. Certain of those compounds exhibited an IC_{50} value less than or equal to 10 nM.

[00218] Some of the compounds disclosed in synthetic Examples 1-5 were tested in the B-cell proliferation assay (as described in Example 9) and exhibited an IC_{50} value less than or equal to 10 micromolar. Certain of those compounds exhibited

an IC_{50} value less than or equal to 1 micromolar. Certain of those compounds exhibited an IC_{50} value less than or equal to 500 nM in this assay.

[00219] Certain of those compounds did not inhibit T-cell proliferation and had IC_{50} values greater than or equal to 5 micromolar when assayed under conditions described herein (as described in Example 10).

[00220] Certain compounds disclosed herein exhibited IC_{50} values for inhibition of T-cell proliferation that were at least 3-fold, and in some instances 5-fold, or even 10-fold greater than the IC_{50} values of those compounds for inhibition of B-cell proliferation.

[00221] Some of the compounds disclosed herein were tested in an assay for inhibition of B cell activity (under the conditions described in Example 11), and exhibited an IC_{50} value less than or equal to 10 micromolar. Certain of those compounds exhibited an IC_{50} value less than or equal to 1 micromolar. Certain of those compounds exhibited an IC_{50} value less than or equal to 500 nM in this assay.

[00222] Some of the compounds disclosed herein were tested in a B-cell leukemia cell survival assay (under the conditions described in Example 12), and exhibit an IC_{50} value less than or equal to 10 micromolar.

[00223] Some of the compounds disclosed in disclosed herein exhibited both biochemical and cell-based activity. For example, some of the compounds disclosed herein exhibited an IC_{50} value less than or equal to 10 micromolar in the Btk biochemical assay described herein (Example 6 or 7) and an IC_{50} value less than or equal to 10 micromolar in at least one of the cell-based assays (other than the T-cell assay) described herein (Examples 8, 9, 11 or 12). Certain of those compounds exhibited an IC_{50} value less than or equal to 1 micromolar in the Btk biochemical assay described herein (Example 6 or 7) and an IC_{50} value less than or equal to 10 micromolar in at least one of the cell-based assays (other than the T-cell assay) described herein (Examples 8, 9, 11 or 12). Certain of those compounds exhibited an IC_{50} value less than or equal to 0.1 micromolar and an IC_{50} value less than or equal to 10 micromolar in at least one of the cell-based assays (other than the T-cell assay) described herein (Examples 7, 8, 10 or 11).

[00224] While some embodiments have been shown and described, various modifications and substitutions may be made thereto without departing from the spirit

and scope of the invention. For example, for claim construction purposes, it is not intended that the claims set forth hereinafter be construed in any way narrower than the literal language thereof, and it is thus not intended that exemplary embodiments from the specification be read into the claims. Accordingly, it is to be understood that the present invention has been described by way of illustration and not limitations on the scope of the claims.

Without further elaboration, it is believed that one skilled in the art can, using the preceding description, utilize the present invention to its fullest extent. The preceding preferred specific embodiments are, therefore, to be construed as merely illustrative, and not limitative of the remainder of the disclosure in any way whatsoever.

In the foregoing and in the examples, all temperatures are set forth uncorrected in degrees Celsius and, all parts and percentages are by weight, unless otherwise indicated.

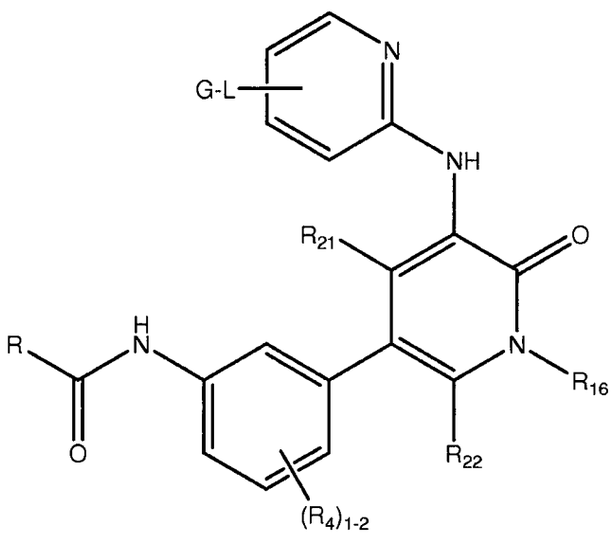
The entire disclosures of all applications, patents and publications, cited herein and of corresponding U.S. Provisional Application Serial No. 60/843,959, filed September 11, 2006, are incorporated by reference herein.

The preceding examples can be repeated with similar success by substituting the generically or specifically described reactants and/or operating conditions of this invention for those used in the preceding examples.

From the foregoing description, one skilled in the art can easily ascertain the essential characteristics of this invention and, without departing from the spirit and scope thereof, can make various changes and modifications of the invention to adapt it to various usages and conditions.

What is claimed is:

1. A compound chosen from compounds of Formula 1:



(Formula 1)

and pharmaceutically acceptable salts, solvates, chelates, non-covalent complexes, prodrugs, and mixtures thereof, wherein

R is chosen from optionally substituted aryl and optionally substituted heteroaryl;

R_4 is chosen from hydrogen, optionally substituted lower alkyl, optionally substituted lower alkoxy, halo, and hydroxy.

R_{21} and R_{22} are independently chosen from hydrogen and optionally substituted lower alkyl;

R_{16} is chosen from hydrogen, cyano, optionally substituted cycloalkyl, and optionally substituted lower alkyl;

L is chosen from optionally substituted C_0-C_4alkylene, -O-optionally substituted C_0-C_4alkylene, -(C_0-C_4alkylene)(SO)-, -(C_0-C_4alkylene)(SO_2)-; and -(C_0-C_4alkylene)(C=O)-; and

G is chosen from hydrogen, halo, hydroxy, alkoxy, nitro, optionally substituted alkyl, optionally substituted amino, optionally substituted carbamimidoyl, optionally substituted heterocycloalkyl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted aryl, and optionally substituted heteroaryl.

2. The compound of claim 1 wherein R is chosen from 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-2-yl and substituted 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-2-yl chosen from mono-, di-, and tri-substituted 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-2-yl wherein the substituents are independently chosen from hydroxy, lower alkyl, sulfonyl, halo, lower alkoxy, and heteroaryl.

3. The compound of claim 2 wherein R is chosen from 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-2-yl and substituted 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-2-yl chosen from mono-, di-, and tri-substituted 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-2-yl wherein the substituents are independently chosen from lower alkyl.

4. The compound of claim 3 wherein R is chosen from 4,5,6,7-tetrahydrobenzo [b]thiophen-2-yl.

5. The compound of claim 1 wherein R is chosen from 5,6,7,8-tetrahydro-4H-cyclohepta[b]thiophen-2-yl and substituted 5,6,7,8-tetrahydro-4H-cyclohepta[b] thiophen-2-yl chosen from mono-, di-, and tri-substituted 5,6,7,8-tetrahydro-4H-cyclohepta[b]thiophen-2-yl wherein the substituents are independently chosen from lower alkyl.

6. The compound of claim 5 wherein R is chosen from 5,6,7,8-tetrahydro-4H-cyclohepta[b]thiophen-2-yl.

7. The compound of claim 1 wherein R is pyrazin-2-yl and substituted pyrazin-2-yl chosen from mono-, di-, and tri-substituted pyrazin-2-yl wherein the substituents are independently chosen from lower alkyl.

8. The compound of claim 7 wherein R is 5-tert-butyl-pyrazin-2-yl.

9. The compound of claim 1 wherein R is substituted phenyl chosen from mono-, di-, and tri-substituted phenyl wherein the substituents are independently chosen from

hydroxy, lower alkyl, sulfanyl, sulfonyl, optionally substituted amino, lower alkoxy, lower alkyl substituted with one or more halo, lower alkoxy substituted with one or more halo, lower alkyl substituted with hydroxy, lower alkyl substituted with lower alkoxy, and heteroaryl.

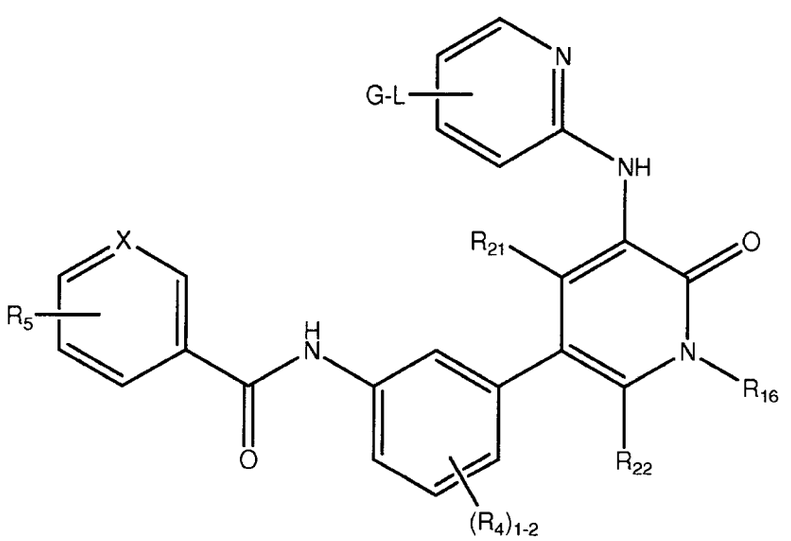
10. The compound of claim 1 wherein R is substituted phenyl chosen from mono-, di-, and tri-substituted phenyl wherein the substituents are independently chosen from heterocycloalkyl, and lower alkyl substituted with cycloalkyl.

11. The compound of claim 9 wherein R is substituted phenyl chosen from mono-, di-, and tri-substituted phenyl wherein the substituents are independently chosen from hydroxy, lower alkyl, sulfonyl, halo, lower alkoxy, and heteroaryl.

12. The compound of claim 11 wherein R is 4-lower alkyl-phenyl-.

13. The compound of claim 12 wherein R is 4-*tert*-butyl-phenyl.

14. The compound of claim 1 wherein the compound of Formula 1 is chosen form compounds of Formula 2:



(Formula 2)

wherein

R_5 is chosen from hydrogen, hydroxy, lower alkyl, sulfonyl, optionally substituted amino, lower alkoxy, lower alkyl substituted with one or more halo, lower alkoxy substituted with one or more halo, lower alkyl substituted with hydroxy, optionally substituted heterocycloalkyl, and optionally substituted heteroaryl; and

X is chosen from N and CH.

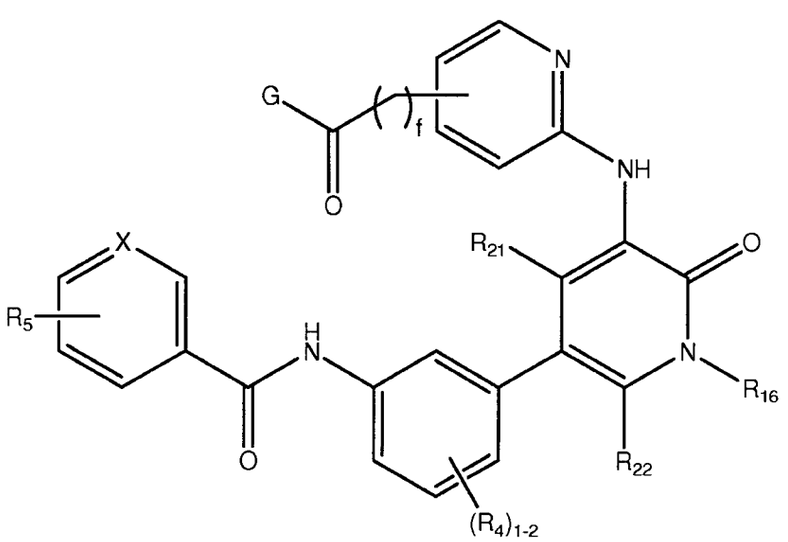
15. The compound of any one of claims 1 to 14 wherein L is chosen from optionally substituted C_0-C_4alkylene, -O-optionally substituted C_0-C_4alkylene, -(C_0-C_4alkylene)(SO_2)-; and -(C_0-C_4alkylene)(C=O)-.

16. The compound of claim 15 wherein L is chosen from optionally substituted C_0-C_4alkylene and -(C_0-C_4alkylene)(C=O)-.

17. The compound of claim 16 wherein L is a covalent bond.

18. The compound of claim 16 wherein L is -(C=O)-.

19. The compound of claim 14 wherein the compound of Formula 2 is chosen from compounds of Formula 3:

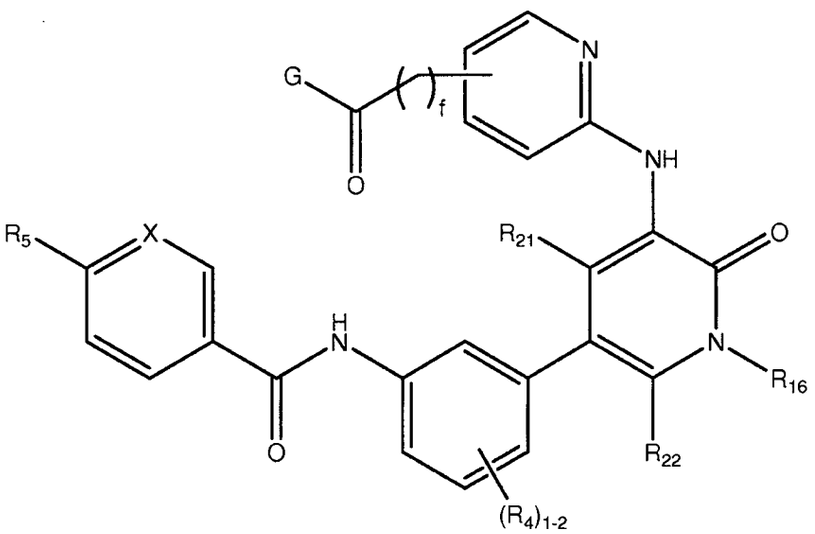


(Formula 3)

wherein

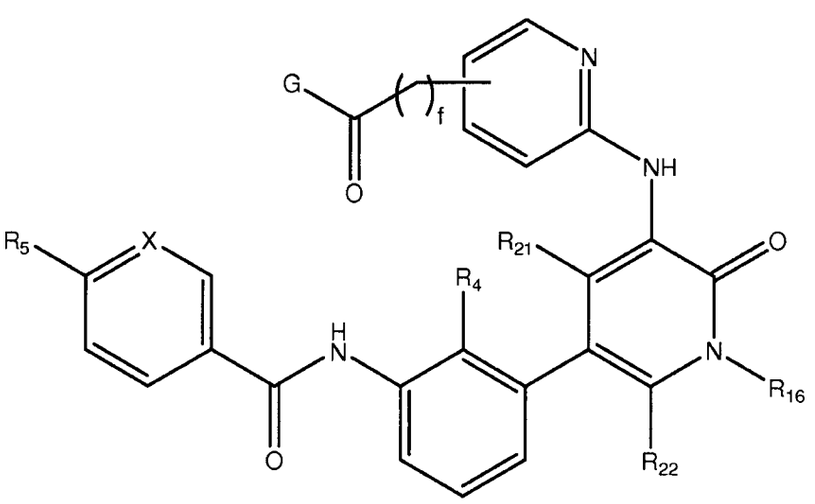
f is chosen from 0, 1 and 2.

20. The compound of claim 19 wherein the compound of Formula 3 is chosen from compounds of Formula 4:



(Formula 4).

21. The compound of claim 20 wherein the compound of Formula 4 is chosen from compounds of Formula 5:



(Formula 5).

22. The compound of claim 19, 20 or 21 wherein the group G-C(O)-$(CH_2)_f$- is attached to the 3 position of the ring.

23. The compound of claim 19, 20 or 21 wherein the group G-C(O)-$(CH_2)_f$- is attached to the 4 position of the ring.

24. The compound of any one of claims 19 to 23 wherein *f* is 0.

25. The compound of any one of claims 1 to 24 wherein G is chosen from
hydrogen,
hydroxy,
-NR_7R_8 wherein R_7 and R_8 are independently chosen from hydrogen, optionally substituted acyl, and optionally substituted (C_1-C_6)alkyl; or wherein R_7 and R_8, together with the nitrogen to which they are bound, form an optionally substituted 5- to 7-membered nitrogen containing heterocycloalkyl which optionally further includes one or two additional heteroatoms chosen from N, O, and S;
optionally substituted 5,6-dihydro-8H-imidazo[1,2-a]pyrazin-7-yl,
lower alkoxy, and
1H-tetrazol-5-yl.

26. The compound of claim 25 wherein G is chosen from
hydrogen,
amino;
hydroxy,
N-methylethanolamino,
optionally substituted morpholin-4-yl,
optionally substituted piperazin-1-yl,
optionally substituted piperidin-1-yl, and
optionally substituted homopiperazin-1-yl.

27. The compound of claim 26 wherein G is chosen from

hydrogen,
amino,
morpholin-4-yl,
4-acyl-piperazin-1-yl,
4-lower alkyl-piperazin-1-yl,
4-lower alkyl-piperidin-1-yl,
4-hydroxy-4-lower alkyl-piperidin-1-yl,
3-oxo-piperazin-1-yl,
homopiperazin-1-yl, and
4-lower alkyl-homopiperazin-1-yl.

28. The compound of claim 26 wherein G is chosen from
4-lower alkyl-piperazin-1-yl wherein said alkyl is substituted with one or more substituents chosen from CN, lower alkoxy, halo, and SO_2-lower alkyl, and
4-lower alkoxy-piperidin-1-yl.

29. The compound of claim 27 wherein G is chosen from
hydrogen,
amino,
morpholin-4-yl,
4-methyl-piperazin-1-yl,
4-methyl-piperidin-1-yl, and
4-hydroxy-4-methyl-piperidin-1-yl.

30. The compound of claim 25 wherein G is chosen from
4-CN-piperidin-1-yl,
4-cyclopropyl-piperazin-1-yl,
4-(4-methylpiperazin-1-yl)-piperidin-1-yl,
4-morpholinopiperidin-1-yl,
oxazepan-4-yl, and
1,1-dioxo-thiomorpholin-4-yl.

31. The compound of any one of claims 1 to 30 wherein R_4 is chosen from hydrogen, optionally substituted lower alkyl, optionally substituted lower alkoxy, cyano, halo, and hydroxy.

32. The compound of claim 31 wherein R_4 is chosen from hydrogen, optionally substituted lower alkyl, optionally substituted lower alkoxy, halo, and hydroxy.

33. The compound of claim 32 wherein R_4 is chosen from methyl, trifluoromethyl, difluoromethyl, methoxy, trifluoromethoxy, difluoromethoxy, and fluoro.

34. The compound of claim 33 wherein R_4 is methyl.

35. The compound of any one of claims 1 to 34 wherein R_{22} is chosen from hydrogen and lower alkyl.

36. The compound of claim 35 wherein R_{22} is chosen from hydrogen and methyl.

37. The compound of claim 36 wherein R_{22} is hydrogen.

38. The compound of any one of claims 1 to 37 wherein R_{16} is chosen from hydrogen, lower alkyl, and lower alkyl substituted with a group chosen from optionally substituted alkoxy, optionally substituted amino, and optionally substituted acyl.

39. The compound of claim 38 wherein R_{16} is chosen from hydrogen and lower alkyl.

40. The compound of claim 39 wherein R_{16} is lower alkyl.

41. The compound of claim 40 wherein R_{16} is chosen from methyl and ethyl.

42. The compound of any one of claims 1 to 41 wherein R_{21} is chosen from

hydrogen and lower alkyl.

43. The compound of claim 42 wherein R_{21} is chosen from hydrogen and methyl.

44. The compound of claim 43 wherein R_{21} is hydrogen.

45. The compound of any one of claims 14 to 44 wherein X is CH.

46. The compound of any one of claims 14 to 44 wherein X is N.

47. The compound of any one of claims 14 to 46 wherein R_5 is chosen from hydrogen, optionally substituted piperidinyl, and lower alkyl.

48. The compound of claim 47 wherein R_5 is chosen from hydrogen, optionally substituted piperidinyl, *iso*-propyl, and *tert*-butyl.

49. The compound of claim 48 wherein R_5 is *tert*-butyl.

50. The compound of any one of claims 1 to 49, wherein the compound exhibits an IC_{50} of 10 micromolar or less in an in vitro biochemical assay of Btk activity.

51. The compound of claim 50, wherein the compound exhibits an IC_{50} of 1 micromolar or less in an in vitro biochemical assay of Btk activity.

52. The compound of claim 51, wherein the compound exhibits an IC_{50} of 0.1 micromolar or less in an in vitro biochemical assay of Btk activity.

53. The compound of any one of claims 1 to 52 wherein the compound exhibits an IC_{50} of 10 micromolar or less in an assay for inhibition of B-cell activity.

54. The compound of claim 53 wherein the compound exhibits an IC_{50} of 1 micromolar or less in an assay for inhibition of B-cell activity.

55. The compound of claim 54 wherein the compound exhibits an IC_{50} of 500 nanomolar or less in an assay for inhibition of B-cell activity.

56. The compound of any one of claims 1 to 55 wherein the compound exhibits an IC_{50} value in an assay for inhibition of T-cell proliferation that is at least 3-fold greater than an IC_{50} value exhibited by the compound exhibits in an assay for inhibition of B-cell proliferation.

57. The compound of claim 56, wherein the compound exhibits an IC_{50} value in an assay for inhibition of T-cell proliferation that is at least 5-fold greater than an IC_{50} value that the compound exhibits in an assay for inhibition of B-cell proliferation.

58. The compound of claim 57, wherein the compound exhibits an IC_{50} value in an assay for inhibition of T-cell proliferation that is at least 10-fold greater than an IC_{50} value that the compound exhibits in an assay for inhibition of B-cell proliferation.

59. The compound of any one of claims 1 to 58 wherein the compound exhibits an IC_{50} of 10 micromolar or less in a B-ALL cell survival assay.

60. The compound of claim 1 wherein the compound of Formula 1 is chosen from title compounds in Examples 1-4 and compounds of Example 5.

61. A pharmaceutical composition, comprising a compound of any one of claims 1 to 60, together with at least one pharmaceutically acceptable vehicle chosen from carriers, adjuvants, and excipients.

62. A pharmaceutical composition of claim 61, wherein the composition is formulated in a form chosen from injectable fluids, aerosols, creams, gels, tablets, pills, capsules, syrups, ophthalmic solutions, and transdermal patches.

63. A packaged pharmaceutical composition, comprising

a pharmaceutical composition of claim 61 or 62; and

instructions for using the composition to treat a patient suffering from a disease responsive to inhibition of Btk activity.

64. The packaged pharmaceutical composition of claim 63 wherein the disease responsive to inhibition of Btk activity is cancer.

65. The packaged pharmaceutical composition of claim 63 wherein the disease responsive to inhibition of Btk activity is chosen from allergic disorders, autoimmune diseases, inflammatory diseases, and acute inflammatory reactions.

66. A method for treating a patient having a disease responsive to inhibition of Btk activity, comprising administering to the patient an effective amount of a compound of any of claims 1 to 60.

67. The method of claim 66, wherein the patient is a human.

68. The method of claim 66, wherein the patient is chosen from cats and dogs.

69. The method of any one of claims 66 to 68 wherein the disease responsive to inhibition of Btk activity is cancer.

70. The method of claim 69 wherein the disease responsive to inhibition of Btk activity is B-cell lymphoma and leukemia.

71. The method of any one of claims 66 to 68 wherein an effective amount of said compound is administered by a method chosen from intravenously, intramuscularly, and parenterally.

72. The method of any of claims 66 to 68 wherein an effective amount of said compound is administered orally.

73. A method for treating a patient having a disease chosen from cancer, autoimmune diseases, inflammatory diseases, acute inflammatory reactions, and allergic disorders comprising administering to the patient an effective amount of a compound of any of claims 1 to 60.

74. The method of claim 73 wherein the patient is a human.

75. The method of claim 73 wherein the patient is chosen from cats and dogs.

76. The method of any one of claims 73 to 75 wherein an effective amount of said compound is administered by a method chosen from intravenously, intramuscularly, and parenterally.

77. The method of any of claims 73 to 75 wherein an effective amount of said compound is administered orally.

78. A method for increasing sensitivity of cancer cells to chemotherapy, comprising administering to a patient undergoing chemotherapy with a chemotherapeutic agent an amount of a compound of any of claims 1 to 60, sufficient to increase the sensitivity of cancer cells to the chemotherapeutic agent.

79. A method of reducing medication error and enhancing therapeutic compliance of a patient being treated for a disease responsive to inhibition of Btk activity, the method comprising providing a packaged pharmaceutical preparation of claim 61 wherein the instructions additionally include contraindication and adverse reaction information pertaining to the packaged pharmaceutical composition.

80. A method for inhibiting ATP hydrolysis, the method comprising contacting cells expressing Btk with a compound of any one of claims 1 to 60 in an amount sufficient to detectably decrease the level of ATP hydrolysis *in vitro*.

81. The method of claim 80 wherein the cells are present in a mammal.

82. The method of claim 81 wherein the mammal is a human.

83. The method of claim 81 wherein the mammal is chosen from cats and dogs.

84. A method for determining the presence of Btk in a sample, comprising contacting the sample with a compound of any one of claims 1 to 60 under conditions that permit detection of Btk activity, detecting a level of Btk activity in the sample, and therefrom determining the presence or absence of Btk in the sample.

85. A method for inhibiting B-cell activity comprising contacting cells expressing Btk with at least one chemical entity, of any one of claims 1 to 60, in an amount sufficient to detectably decrease B-cell activity *in vitro*.

86. Use of a compound or composition of any preceding claim in the manufacture of a medicament for the treatment of a disease responsive to inhibition of Btk activity.

87. Use of claim 86 for the treatment of cancer.

88. Use of claim 86 for the treatment of autoimmune diseases, inflammatory diseases, acute inflammatory reactions or allergic disorders.

89. A compound or composition of any preceding claim for treating a disease responsive to inhibition of Btk activity.

90. Use of a compound or composition of any preceding claim in the manufacture of a medicament for increasing sensitivity of cancer cells to chemotherapy in a patient undergoing chemotherapy.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/078181

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/12 C07D401/14 C07D405/14 C07D409/14 C07D413/14
C07D417/14 A61K31/444 A61P29/00

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

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, BEILSTEIN Data, WPI Data, 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 2006/065946 A (VERTEX PHARMA [US]; CHARRIER JEAN-DAMIEN [GB]; DURRANT STEVEN [GB]; RA) 22 June 2006 (2006-06-22) claim 1 and page 4 paragraph [0111]	1-90
P,X	WO 2006/099075 A (CGI PHARMACEUTICALS INC [US]; BRITTELLI DAVID R [US]; CURRIE KEVIN S [) 21 September 2006 (2006-09-21) claim 1, claims 50 (Formula 8) and 96	1-90
P,X	WO 2007/027729 A (VERTEX PHARMA [US]; CHARRIER JEAN-DAMIEN [GB]; RAMAYA SHARN [GB]; DURR) 8 March 2007 (2007-03-08) claim 1 and par. [0006]	1-90

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] 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.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
28 January 2008	05/02/2008

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	SAHAGUN KRAUSE, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/078181

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/43373 A (KINETIX PHARMACEUTICALS INC [US]; ARMISTEAD DAVID M [US]; BEMIS JEAN E) 27 July 2000 (2000-07-27) compound 66 in page 42 and page 31 lines 9-14	1-90

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claims 66-85 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: -

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/078181

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.: –
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search reportcovers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International application No
PCT/US2007/078181

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006065946 A	22-06-2006	AU 2005316540 A1	22-06-2006
		CA 2591413 A1	22-06-2006
		EP 1831168 A1	12-09-2007
		KR 20070095952 A	01-10-2007
		NO 20073628 B	16-07-2007
		US 2006183911 A1	17-08-2006
WO 2006099075 A	21-09-2006	AU 2006223409 A1	21-09-2006
		CA 2601628 A1	21-09-2006
		EP 1863766 A2	12-12-2007
WO 2007027729 A	08-03-2007	NONE	
WO 0043373 A	27-07-2000	AU 768201 B2	04-12-2003
		AU 2734400 A	07-08-2000
		CA 2359680 A1	27-07-2000
		EP 1144390 A2	17-10-2001
		JP 2002535318 T	22-10-2002

DETERMINADAS AMIDAS SUSTITUIDAS, MÉTODO DE ELABORACIÓN Y MÉTODO DE USO DE LAS MISMAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de la fecha de presentación de la solicitud provisional estadounidense No. 60/843.959, presentada el 11 de septiembre de 2006.

[0001] En la presente se proveen determinadas amidas sustituidas y compuestos relacionados, composiciones que comprenden dichos compuestos y métodos de uso de los mismos.

[0002] Las proteína quinasas, la familia más grande de enzimas humanas, abarca más de 500 proteínas. La tirosina quinasa de Bruton (Btk) es un miembro de la familia de las tirosina quinasas Tec, y es un regulador del desarrollo temprano de los linfocitos B, y también de la activación, la señalización y la supervivencia de los linfocitos B maduros.

[0003] La señalización de linfocitos B a través del receptor de linfocitos B (BCR) puede conducir a un amplio rango de resultados biológicos, que a su vez dependen de la etapa del desarrollo del linfocito B. La magnitud y duración de las señales de BCR deben ser reguladas con precisión. Una señalización mediada por BCR aberrante puede provocar una activación desregulada de los linfocitos B, y/o la formación de auto-anticuerpos patogénicos productores de múltiples enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias. En los seres humanos,

la mutación de Btk resulta en agammaglobulinemia unida a X (XLA). Esta enfermedad está asociada con la maduración alterada de los linfocitos B, la producción reducida de inmunoglobulina, las respuestas inmunes independientes de células T comprometidas y la atenuación marcada de la señalización de calcio sostenida ante una estimulación de BCR.

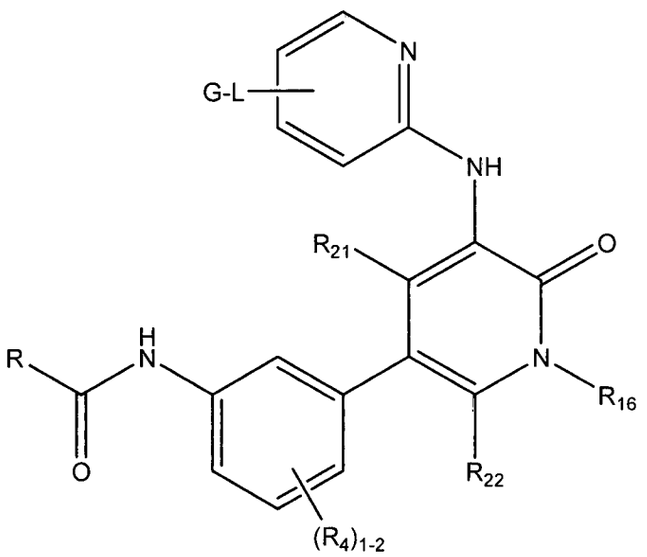
[0004] Las evidencias de la participación de Btk en trastornos alérgicos, enfermedades autoinmunes y/o enfermedades inflamatorias han sido establecidas en modelos de ratones con deficiencias de Btk. Por ejemplo, en modelos murinos preclínicos de lupus eritematoso sistémico (SLE) se ha demostrado que la deficiencia de Btk resulta en una mejora marcada de la progresión de la enfermedad. Más aún, los ratones deficientes en Btk también pueden ser resistentes al desarrollo de artritis inducida por colágeno y pueden ser menos susceptibles a una artritis inducida por *Staphylococcus*.

[0005] Hay una gran cantidad de evidencia que apoya la participación de los linfocitos B y el sistema inmune humoral en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias. Las terapias basadas en proteínas (tales como Rituxan) desarrolladas para eliminar los linfocitos B representan un enfoque importante para el tratamiento de una cantidad de enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias. Debido a la participación de Btk en la activación de los linfocitos B, los inhibidores de Btk pueden ser útiles como inhibidores de la actividad patogénica mediada por los linfocitos B (tal como la producción de auto-anticuerpos).

[0006] Btk también se expresa en los osteoclastos, los mastocitos y los monocitos, y se ha demostrado que es importante para la función de estas células. Por ejemplo, la deficiencia de Btk en ratones está asociada con la activación alterada de los mastocitos mediada por IgE (disminución marcada de la liberación de TNF-alfa y otras citoquinas inflamatorias), y la deficiencia de Btk en los seres humanos está asociada con una producción de TNF-alfa muy reducida por los monocitos activados.

[0007] Por consiguiente, la inhibición de la actividad Btk puede ser de utilidad para el tratamiento de trastornos alérgicos y/o enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias tales como: SLE, artritis reumatoide, vasculitis múltiple, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), miastenia gravis, rinitis alérgica y asma. Además, se ha informado que Btk cumple un rol en la apoptosis; por consiguiente, la inhibición de la actividad Btk puede ser de utilidad para el cáncer, así como en el tratamiento de linfoma y leucemia de linfocitos B. Asimismo, dado el rol de la Btk en la función del osteoclasto, la inhibición de la actividad Btk puede ser útil en el tratamiento de trastornos óseos tales como osteoporosis.

[0008] Se provee al menos una entidad química seleccionada entre compuestos de la Fórmula 1:



(Fórmula 1)

y sales, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, prodrogas y mezclas de los mismos aceptables para uso farmacéutico, en donde

R se selecciona entre arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_4 se selecciona entre hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, halo e hidroxi.

R_{21} y R_{22} se seleccionan de manera independiente entre hidrógeno y alquilo inferior opcionalmente sustituido;

R_{16} se selecciona entre hidrógeno, ciano, cicloalquilo opcionalmente sustituido y alquilo inferior opcionalmente sustituido;

L se selecciona entre C_0-C_4alquileno opcionalmente sustituido, -O-C_0-C_4alquileno opcionalmente sustituido, -(C_0-C_4alquileno)(SO)-, -(C_0-C_4alquileno)(SO_2)-; y -(C_0-C_4alquileno)(C=O)-; y

G se selecciona entre hidrógeno, halo, hidroxi, alcoxi, nitro, alquilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamimidoílo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

[0009] También se provee una composición farmacéutica que comprende al menos una entidad química según se describe en la presente, junto con al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico seleccionado entre vehículos, coadyuvantes y excipientes.

[0010] Se provee una composición farmacéutica envasada, que comprende

una composición farmacéutica descrita en la presente; e

instrucciones para usar la composición para tratar a un paciente afectado por una enfermedad que responde a la inhibición de la actividad de la Btk.

[0011] También se provee un método para tratar a un paciente que tiene una enfermedad que responde a la inhibición de la actividad de la Btk, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de al menos una entidad química según se describe en la presente.

[0012] También se provee un método para tratar a un paciente que sufre de una enfermedad seleccionada entre cáncer, trastornos óseos, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, reacciones

inflamatorias agudas y trastornos alérgicos, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de al menos una entidad química según se describe en la presente.

[0013] También se provee a método para aumentar la sensibilidad de células cancerosas a la quimioterapia, que comprende administrar a un paciente bajo quimioterapia con un agente quimioterapéutico una cantidad de al menos una entidad química según se describe en la presente, suficiente para aumentar la sensibilidad de células cancerosas a dicho agente quimioterapéutico.

[0014] También se provee un método para reducir el error de medicación y mejorar el cumplimiento terapéutico de un paciente bajo tratamiento por una enfermedad que responde a la inhibición de la actividad de la Btk, donde el método comprende proveer una preparación farmacéutica envasada según se describe en la presente en donde las instrucciones también incluyen información sobre contraindicaciones y reacciones adversas relacionadas con la composición farmacéutica envasada.

[0015] También se provee un método para inhibir la hidrólisis de ATP, donde el método comprende poner en contacto células que expresan la Btk con al menos una entidad química según se describe en la presente en una cantidad suficiente para disminuir en una medida detectable el nivel de hidrólisis de ATP *in vitro*.

[0016] También se provee un método para determinar la presencia de Btk en una muestra, que comprende poner en contacto la muestra con al menos una entidad química según se describe en la presente bajo condiciones que permiten la detección de la actividad de la Btk, detectar un nivel de actividad de la Btk en la muestra y sobre esa base determinar la presencia o ausencia de Btk en la muestra.

[0017] También se provee un método para inhibir la actividad de los linfocitos B que comprende poner células que expresan la Btk en contacto con al menos una entidad química según se describe en la presente, en una cantidad suficiente para disminuir en una medida detectable la actividad *in vitro* de los linfocitos B.

[0018] Según se utiliza en la presente memoria descriptiva, las siguientes palabras y frases tienen en general el significado indicado más adelante, excepto si el contexto en que se usan indique de otra manera. Las siguientes abreviaturas y términos tienen el significado indicado en la presente:

[0019] Según se utiliza en la presente, cuando una variable aparece más de una vez en una fórmula química, su definición en cada caso es independiente de sus definición en los demás casos. De acuerdo con el significado habitual de "un /una" y "el/la" en las patentes, cuando se hace referencia, por ejemplo, a "una" quinasa o "la" quinasa se incluyen una o más quinasas.

[0020] Un guión ("-") que no está entre dos letras o símbolos se utiliza para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, $-CONH_2$ se une a través del átomo de carbono.

[0021] Según se utiliza en la presente, el término "al menos una entidad química" se utiliza indistintamente con el término "un compuesto".

[0022] "Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia descrito a continuación puede ocurrir o no, y que la descripción incluye instancias donde el evento o circunstancia ocurre e instancias donde no ocurre. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" abarca tanto a "alquilo" como a "alquilo sustituido" según se define más adelante. Los especialistas en la técnica comprenderán, con respecto a cualquier grupo que contiene uno o más sustituyentes, que dichos grupos no pretenden introducir ninguna sustitución ni patrones de sustitución que no sean adecuados estéricamente, no factibles desde el punto de vista de la síntesis y/o que sean inherentemente inestables.

[0023] "Alquilo" abarca cadenas lineales y cadenas ramificadas con el número indicado de átomos de carbono, habitualmente entre 1 y 20 átomos de carbono, por ejemplo entre 1 y 8 átomos de carbono, como por ejemplo entre 1 y 6 átomos de carbono. Por ejemplo, un alquilo C_1-C_6 abarca un alquilo de cadena tanto lineal como ramificada de entre 1 y 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-

hexilo, 3-metilpentilo, etcétera. Alquileno es otro subconjunto de alquilo, que se refiere a los mismos residuos que alquilo, pero con dos puntos de unión. Los grupos alquileno habitualmente tendrán entre 2 y 20 átomos de carbono, por ejemplo entre 2 y 8 átomos de carbono, como por ejemplo entre 2 y 6 átomos de carbono. Por ejemplo, alquileno C_0 indica un enlace covalente y alquileno C_1 es un grupo metileno. Cuando se nombra un residuo alquilo con un número de carbonos específico, se pretende abarcar todos los isómeros geométricos con dicho número de carbonos; por lo tanto, por ejemplo, el significado de "butilo" incluye n-butilo, sec-butilo, isobutilo y t-butilo; "propilo" incluye n-propilo e isopropilo. "Alquilo inferior" se refiere un grupos alquilo con entre uno y cuatro carbonos.

[0024] "Cicloalquilo" significa un grupo en anillo de hidrocarbonos saturado, que tiene el número especificado de átomos de carbono, habitualmente entre 3 y 7 átomos de carbono del anillo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, y ciclohexenilo, así como grupos de anillos saturados con uniones puente y formando jaulas tales como el norbornano.

[0025] "Alcoxi" significa un grupo alquilo con el número indicado de átomos de carbono unidos a través de una unión puente oxígeno tal como, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, ter-butoxi, pentoxi, 2-pentiloxi, isopentoxi, neopentoxi, hexoxi, 2-hexoxi, 3-hexoxi, 3-metilpentoxi, etcétera. Los grupos alcoxi habitualmente tendrán entre 1 y 6

átomos de carbono unidos a través de la unión puente oxígeno. "Alcoxi inferior" se refiere un grupos alcoxi con entre uno y cuatro carbonos.

[0026] "Acilo" se refiere a los grupos (alquil)-C(O)-; (cicloalquil)-C(O)-; (aril)-C(O)-; (heteroaril)-C(O)-; y (heterocicloalquil)-C(O)-, donde el grupo está unido a la estructura principal a través de la funcionalidad carbonilo y en donde alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo son según se describen aquí. Los grupos acilo tienen el número indicado de átomos de carbono, donde el carbono del grupo ceto está incluido en los átomos de carbono numerados. Por ejemplo un grupo acilo C_2 es un grupo acetilo con la fórmula $CH_3(C=O)$-.

[0027] "Alcoxicarbonilo" significa un grupo éster con la fórmula (alcoxi)(C=O)- unido a través del carbono del carbonilo en donde el grupo alcoxi tiene el número indicado de átomos de carbono. Por lo tanto, un grupo alcoxicarbonilo C_1-C_6 es un grupo alcoxi con entre 1 y 6 átomos de carbono unidos a través de su oxígeno a un conector carbonilo.

[0028] "Amino" significa el grupo $-NH_2$.

[0029] El término "aminocarbonilo" se refiere al grupo $-CONR^bR^c$, donde

R^b se selecciona entre H, C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R^c se selecciona en forma independiente entre hidrógeno y C_1-C_4 alquilo opcionalmente sustituido; o

R^b y R^c tomados junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un heterocicloalquilo que contiene nitrógeno de entre 5 y 7 miembros opcionalmente sustituido, que opcionalmente incluye 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N, y S en el anillo heterocicloalquilo;

donde cada grupo sustituido está sustituido en forma independiente con uno o más sustituyentes seleccionados en forma independiente entre alquilo C_1-C_4, arilo, heteroarilo, arilalquilo C_1-C_4 -, heteroarilalquilo C_1-C_4-, haloalquilo C_1-C_4-, -O-alquilo C_1-C_4, -O-alquilfenilo C_1-C_4, -alquilo C_1-C_4-OH, -O-haloalquilo C_1-C_4, halo, -OH, $-NH_2$, -alquilo C_1-C_4-NH_2, -N(alquilo C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), -NH(alquilo C_1-C_4), -N(alquilo C_1-C_4)(alquilfenilo C_1-C_4), -NH(alquilfenilo C_1-C_4), ciano, nitro, oxo (como sustituyente de cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo), $-CO_2H$, -C(O)O-alquilo C_1-C_4, -CON(alquilo C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4), -CONH(alquilo C_1-C_4), $-CONH_2$, -NHC(O)(alquilo C_1-C_4), -NHC(O)(fenilo), -N(alquilo C_1-C_4)C(O)(alquilo C_1-C_4), -N(alquilo C_1-C_4)C(O)(fenilo), -C(O)alquilo C_1-C_4, -C(O)fenilo C_1-C_4, -C(O)haloalquilo C_1-C_4, -OC(O)alquilo C_1-C_4, $-SO_2$(alquilo C_1-C_4), $-SO_2$(fenilo), $-SO_2$(haloalquilo C_1-C_4), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$(alquilo C_1-C_4), $-SO_2NH$(fenilo), $-NHSO_2$(alquilo C_1-C_4), $-NHSO_2$(fenilo) y $-NHSO_2$(haloalquilo C_1-C_4).

[0030] "Arilo" abarca:

anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros, por ejemplo, benceno;

sistemas de anillos bicíclicos en donde al menos un anillo es carbocíclico

y aromático, por ejemplo, naftaleno, indano y tetralina; y

sistemas de anillos tricíclicos en donde al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, fluoreno.

Por ejemplo, un arilo incluye anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros fusionados a un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que contiene 1 o más heteroátomos seleccionados entre N, O y S. Para dichos sistemas de anillos bicíclicos fusionados, en donde solamente uno de los anillos es un anillo aromático carbocíclico, el punto de unión puede estar en el anillo aromático carbocíclico o en el anillo heterocicloalquilo. Los radicales bivalentes que se forman a partir de derivados de benceno sustituidos y que tienen libres las valencias de los átomos del anillo se denominan radicales fenileno sustituido. Los radicales bivalentes derivados de radicales hidrocarburo policíclico univalente cuyos nombres terminan en "-ilo" por eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo de carbono con la valencia libre se denominan agregando "-ideno" al nombre del correspondiente radical univalente, por ejemplo, un grupo naftilo con dos puntos de unión se denomina naftilideno. Sin embargo, un arilo no abarca o ni se superpone en modo alguno con un heteroarilo, definido separadamente más adelante. Por ende, si se fusiona uno o más anillos aromáticos carbocíclicos con un anillo aromático heterocicloalquilo, el sistema de anillos resultantes es un heteroarilo, no un arilo, según se define en la presente.

[0031] El término "ariloxi" se refiere al grupo -O-arilo.

[0032] El término "halo" incluye flúor, cloro, bromo y yodo, y el término "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

[0033] "Haloalquilo" indica alquilo según se definió antes con el número especificado de átomos de carbono, sustituido con 1 o más átomos de halógeno, hasta el máximo número permitido de átomos de halógeno. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero sin carácter taxativo, trifluorometilo, difluorometilo, 2-fluoroetilo y penta-fluoroetilo.

[0034] "Heteroarilo" abarca:

anillos aromáticos monocíclicos de entre 5 y 7 miembros que contienen uno o más, por ejemplo, entre 1 y 4, o en determinadas realizaciones, entre 1 y 3, heteroátomos que se seleccionan entre N, O y S, donde el resto de los átomos del anillo son de carbono; y

anillos heterocicloalquilo bicíclicos que contienen uno o más, por ejemplo, entre 1 y 4, o en determinadas realizaciones, entre 1 y 3, heteroátomos que se seleccionan entre N, O y S, donde el resto de los átomos del anillo son de carbono y en donde hay al menos un heteroátomo en un anillo aromático.

Por ejemplo, heteroarilo incluye a un anillo aromático heterocicloalquilo de entre 5 y 7 miembros, fusionado a un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo de entre 5 y 7 miembros. Para tales sistemas de anillos de heteroarilo bicíclicos fusionados, en donde solamente uno de los anillos contiene uno o más heteroátomos, el punto de unión puede ser en el anillo heteroaromático o

en el anillo cicloalquilo. Cuando el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo supera a 1, dichos heteroátomos no son adyacentes entre sí. En algunas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo no es mayor de 2. En algunas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es mayor de 1. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin carácter taxativo, (según se numeran desde la posición de la conexión a la que se le asigna la prioridad 1), 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2,3-pirazinilo, 3,4-pirazinilo, 2,4-pirimidinilo, 3,5-pirimidinilo, 2,3-pirazolinilo, 2,4-imidazolinilo, isoxazolinilo, oxazolinilo, tiazolinilo, tiadiazolinilo, tetrazolilo, tienilo, benzotiofenilo, furanilo, benzofuranilo, benzoimidazolinilo, indolinilo, piridizinilo, triazolilo, quinolinilo, pirazolilo y 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina. Los radicales bivalentes derivados de radicales heteroarilo univalentes cuyos nombres terminan en "-ilo" por eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo con la valencia libre se nombran agregando "-ideno" al nombre del correspondiente radical univalente, por ejemplo, un grupo piridilo con dos puntos de unión es un piridilideno. Un heteroarilo no abarca o ni se superpone con un arilo definido previamente.

[0035] Heteroarilo sustituido también incluye sistemas de anillos sustituidos con uno o más sustituyentes óxido ($-O^-$), como por ejemplo N-óxidos de piridinilo.

[0036] "Heterocicloalquilo" significa un anillo único, no aromático, habitualmente con entre 3 y 7 átomos en el anillo, que contiene al menos 2

átomos de carbono además de 1-3 heteroátomos que se seleccionan independientemente entre oxígeno, azufre y nitrógeno, así como combinaciones que comprenden al menos uno de los anteriores heteroátomos. Los grupos heterocicloalquilo apropiados incluyen, por ejemplo (según se numeran desde la posición de la conexión a la que se le asigna la prioridad 1), 2-pirrolinilo, 2,4-imidazolidinilo, 2,3-pirazolidinilo, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo y 2,5-piperazinilo. También se contemplan grupos morfolinilo, incluso 2-morfolinilo y 3-morfolinilo (numerados de manera que al oxígeno se le asigna la prioridad 1). Un heterocicloalquilo sustituido también incluye sistemas de anillos sustituidos con uno o más grupos oxo, tal como N-óxido de piperidinilo, N-óxido de morfolinilo, 1-oxo-1-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-1-tiomorfolinilo y sistemas de anillos que comprenden uno o más grupos -SO- o $-SO_2-$.

[0037] "Carbamimidoílo" se refiere al grupo $-C(=NH)-NH_2$.

[0038] Un "carbamimidoílo sustituido" se refiere al grupo $-C(=NR^e)-NR^fR^g$ donde R^e, R^f y R^g se selecciona en forma independiente entre: hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, con la salvedad de que al menos uno de R^e, R^f y R^g no es hidrógeno. y en donde alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo sustituidos se refieren respectivamente a alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo en donde uno o más (tal como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) átomos de hidrógeno se reemplazan por un

sustituyente seleccionado en forma independiente entre:

$-R^a$, $-OR^b$, $-O(C_1-C_2$ alquil$)O-$ (por ejemplo, metilendioxi-), $-SR^b$, guanidina, guanidina en donde uno o más de los hidrógenos de la guanidina se reemplazan con un grupo alquilo inferior, $-NR^bR^c$, halo, ciano, nitro, $-COR^b$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^bR^c$ y $-NR^cSO_2R^a$,

donde R^a se selecciona entre C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^b se selecciona entre H, C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R^c se selecciona en forma independiente entre hidrógeno y C_1-C_4 alquilo opcionalmente sustituido; o

R^b y R^c, y el nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

donde cada grupo opcionalmente sustituido no está sustituido o está sustituido en forma independiente con uno o más, tal como uno, dos o tres, sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_1-C_4 alquilo, arilo, heteroarilo, aril-C_1-C_4 alquil-, heteroaril-C_1-C_4 alquil-, C_1-C_4 haloalquil-,

-OC_1-C_4 alquilo, -OC_1-C_4 alquilfenilo, -C_1-C_4 alquil-OH, -OC_1-C_4 haloalquilo, halo, -OH, -NH_2, -C_1-C_4 alquil-NH_2, -N(C_1-C_4 alquil)(C_1-C_4 alquilo), -NH(C_1-C_4 alquilo), -N(C_1-C_4 alquil)(C_1-C_4 alquilfenilo), -NH(C_1-C_4 alquilfenilo), ciano, nitro, oxo (como sustituyente de cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo), -CO_2H, -C(O)OC_1-C_4 alquilo, -CON(C_1-C_4 alquil)(C_1-C_4 alquilo), -CONH(C_1-C_4 alquilo), -$CONH_2$, -NHC(O)(C_1-C_4 alquilo), -NHC(O)(fenilo), -N(C_1-C_4 alquil)C(O)(C_1-C_4 alquilo), -N(C_1-C_4 alquil)C(O)(fenilo), -C(O)C_1-C_4 alquilo, -C(O)C_1-C_4 fenilo, -C(O)C_1-C_4 haloalquilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -SO_2(C_1-C_4 alquilo), -SO_2(fenilo), -SO_2(C_1-C_4 haloalquilo), -SO_2NH_2, -SO_2NH(C_1-C_4 alquilo), -SO_2NH(fenilo), -$NHSO_2$(C_1-C_4 alquilo), -$NHSO_2$(fenilo) y -$NHSO_2$(C_1-C_4 haloalquilo); y

[0039] Según se utiliza en la presente, "modulación" se refiere a un cambio de la actividad quinasa como respuesta directa o indirecta a la presencia de compuestos de la Fórmula 1, con relación a la actividad de la quinasa en ausencia del compuesto. El cambio puede ser un aumento de actividad o una disminución de actividad, y puede deberse a la interacción directa del compuesto con la quinasa, o debido a la interacción del compuesto con uno o más factores adicionales que a su vez afectan la actividad quinasa. Por ejemplo, la presencia del compuesto puede aumentar o disminuir la actividad quinasa uniéndose directamente a la quinasa, haciendo (directa o indirectamente) que otro factor aumente o disminuya la actividad quinasa, o haciendo (directa o indirectamente) que aumente o disminuya la cantidad de

quinasa presente en la célula u organismo.

[0040] El término "sulfanilo" incluye los grupos: -S-(alquilo (C1-C6) opcionalmente sustituido), -S-(arilo opcionalmente sustituido), -S-(heteroarilo opcionalmente sustituido) y -S-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido). De esa manera, sulfanilo incluye el grupo alquilsulfanilo C_1-C_3.

[0041] El término "sulfinilo" incluye los grupos: -S(O)-H, -S(O)-((C_1-C_6)alquilo) opcionalmente sustituido, -S(O)-arilo opcionalmente sustituido), -S(O)-heteroarilo opcionalmente sustituido), -S(O)-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido); y -S(O)-(amino opcionalmente sustituido).

[0042] El término "sulfonilo" incluye los grupos: -S(O_2)-H, -S(O_2)-((C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido), -S(O_2)-arilo opcionalmente sustituido), -S(O_2)-heteroarilo opcionalmente sustituido), -S(O_2)-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido) ,-S(O_2)-(alcoxi opcionalmente sustituido), -S(O_2)-ariloxi opcionalmente sustituido), -S(O_2)-heteroariloxi opcionalmente sustituido), -S(O_2)-(heterocicliloxi opcionalmente sustituido); y -S(O_2)-(amino opcionalmente sustituido).

[0043] Según se utiliza en la presente, el término "sustituido", indica que uno o más de cualquiera de los hidrógenos en el átomo o grupo designado se reemplaza por uno que se selecciona entre el grupo indicado, con la salvedad de que no se debe exceder la valencia normal del átomo designado. Cuando un sustituyente es oxo (es decir, =O) entonces se reemplazan 2 hidrógenos del átomo. Se permiten combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo si

dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables o intermediarios útiles para la síntesis. Un compuesto estable o una estructura estable pretende incluir un compuesto que es suficientemente robusto como para sobrellevar el aislamiento a partir de una mezcla de reacción y la subsiguiente formulación como un agente que al menos será de utilidad práctica. A menos que se especifique de otra manera, los sustituyentes se nombran con respecto a la estructura central. Por ejemplo, se debe entender que cuando se menciona al (cicloalquil)alquilo como un posible sustituyente, el punto de unión de este sustituyente al núcleo de la estructura es en la porción alquilo. Los heteroátomos presentes en los heteroarilos o heterocicloalquilos que se describen en la presente incluyen las formas oxidadas de dichos heteroátomos, tal como $N^{+?}O^{-}$, S(O) y $S(O)_2$.

[0044] Los términos alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo "sustituido", salvo que se defina expresamente de otro modo, se refieren respectivamente a alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo, en donde uno o más (tal como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) átomos de hidrógeno se reemplazan por un sustituyente seleccionado en forma independiente entre:

$-R^a$, $-OR^b$, $-O(C_1-C_2$ alquil$)O-$ (por ejemplo, metilendioxi-), $-SR^b$, guanidina, guanidina en donde uno o más de los hidrógenos de la guanidina se reemplazan con un grupo alquilo inferior, $-NR^bR^c$, halo, ciano, nitro, $-COR^b$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$,

$-NR^cCONR^bR^c$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^bR^c$ y $-NR^cSO_2R^a$,

donde R^a se selecciona entre C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^b se selecciona entre H, C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R^c se selecciona en forma independiente entre hidrógeno y C_1-C_4 alquilo opcionalmente sustituido; o

R^b y R^c, y el nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

donde cada grupo opcionalmente sustituido no está sustituido o está sustituido en forma independiente con uno o más, tal como uno, dos o tres, sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_1-C_4 alquilo, arilo, heteroarilo, aril-C_1-C_4 alquil-, heteroaril-C_1-C_4 alquil-, C_1-C_4 haloalquil-, $-OC_1$-C_4 alquilo, $-OC_1$-C_4 alquilfenilo, $-C_1$-C_4 alquil-OH, $-OC_1$-C_4 haloalquilo, halo, -OH, $-NH_2$, $-C_1$-C_4 alquil-NH_2, $-N(C_1$-C_4 alquil)(C_1-C_4 alquilo), $-NH(C_1$-C_4 alquilo), $-N(C_1$-C_4 alquil)(C_1-C_4 alquilfenilo), $-NH(C_1$-C_4 alquilfenilo), ciano, nitro, oxo (como sustituyente de cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo), $-CO_2H$, $-C(O)OC_1$-C_4 alquilo, $-CON(C_1$-C_4 alquil)(C_1-C_4 alquilo),

-CONH(C_1-C_4 alquilo), -$CONH_2$, -NHC(O)(C_1-C_4 alquilo), -NHC(O)(fenilo), -N(C_1-C_4 alquil)C(O)(C_1-C_4 alquilo), -N(C_1-C_4 alquil)C(O)(fenilo), -C(O)C_1-C_4 alquilo, -C(O)C_1-C_4 fenilo, -C(O)C_1-C_4 haloalquilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -SO_2(C_1-C_4 alquilo), -SO_2(fenilo), -SO_2(C_1-C_4 haloalquilo), -SO_2NH_2, -SO_2NH(C_1-C_4 alquilo), -SO_2NH(fenilo), -$NHSO_2$(C_1-C_4 alquilo), -$NHSO_2$(fenilo) y -$NHSO_2$(C_1-C_4 haloalquilo); y

[0045] El término "acilo sustituido" se refiere a los grupos (alquilo sustituido)-C(O)-; (cicloalquilo sustituido)-C(O)-; (arilo sustituido)-C(O)-; (heteroarilo sustituido)-C(O)-; y (heterocicloalquilo sustituido)-C(O)-, en donde el grupo esta unido a la estructura principal a través de la funcionalidad carbonilo y en donde alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo sustituido, se refieren respectivamente a alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo en donde uno o más (tal como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) átomos de hidrógeno se reemplazan por un sustituyente seleccionado en forma independiente entre:

-R^a, -OR^b, -O(C_1-C_2 alquil)O- (por ejemplo, metilendioxi-), -SR^b, guanidina, guanidina en donde uno o más de los hidrógenos de la guanidina se reemplazan con un grupo alquilo inferior, -NR^bR^c, halo, ciano, nitro, -COR^b, -CO_2R^b, -$CONR^bR^c$, -$OCOR^b$, -OCO_2R^a, -$OCONR^bR^c$, -NR^cCOR^b, -$NR^cCO_2R^a$, -$NR^cCONR^bR^c$, -CO_2R^b, -$CONR^bR^c$, -NR^cCOR^b, -SOR^a, -SO_2R^a, -$SO_2NR^bR^c$ y -$NR^cSO_2R^a$,

donde R^a se selecciona entre C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^b se selecciona entre H, C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R^c se selecciona en forma independiente entre hidrógeno y C_1-C_4 alquilo opcionalmente sustituido; o

R^b y R^c, y el nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

donde cada grupo opcionalmente sustituido no está sustituido o está sustituido en forma independiente con uno o más, tal como uno, dos o tres, sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_1-C_4 alquilo, arilo, heteroarilo, aril-C_1-C_4 alquil-, heteroaril-C_1-C_4 alquil-, C_1-C_4 haloalquil-, -OC_1-C_4 alquilo, -OC_1-C_4 alquilfenilo, -C_1-C_4 alquil-OH, -OC_1-C_4 haloalquilo, halo, -OH, -NH_2, -C_1-C_4 alquil-NH_2, -N(C_1-C_4 alquil)(C_1-C_4 alquilo), -NH(C_1-C_4 alquilo), -N(C_1-C_4 alquil)(C_1-C_4 alquilfenilo), -NH(C_1-C_4 alquilfenilo), ciano, nitro, oxo (como sustituyente de cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo), -CO_2H, -C(O)OC_1-C_4 alquilo, -CON(C_1-C_4 alquil)(C_1-C_4 alquilo), -CONH(C_1-C_4 alquilo), -$CONH_2$, -NHC(O)(C_1-C_4 alquilo), -NHC(O)(fenilo), -N(C_1-C_4 alquil)C(O)(C_1-C_4 alquilo), -N(C_1-C_4 alquil)C(O)(fenilo),

-C(O)C_1-C_4 alquilo, -C(O)C_1-C_4 fenilo, -C(O)C_1-C_4 haloalquilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -SO_2(C_1-C_4 alquilo), -SO_2(fenilo), -SO_2(C_1-C_4 haloalquilo), -SO_2NH_2, -SO_2NH(C_1-C_4 alquilo), -SO_2NH(fenilo), -$NHSO_2$(C_1-C_4 alquilo), -$NHSO_2$(fenilo) y -$NHSO_2$(C_1-C_4 haloalquilo); y

[0046] El término "alcoxi sustituido" se refiere a alcoxi en donde el componente alquilo está sustituido (es decir, -O-(alquilo sustituido)) en donde "alquilo sustituido" se refiere a alquilo en donde uno o más (tal como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) átomos de hidrógeno se reemplazan por un sustituyente seleccionado en forma independiente entre:

-R^a, -OR^b, -O(C_1-C_2 alquil)O- (por ejemplo, metilendioxi-), -SR^b, guanidina, guanidina en donde uno o más de los hidrógenos de la guanidina se reemplazan con un grupo alquilo inferior, -NR^bR^c, halo, ciano, nitro, -COR^b, -CO_2R^b, -$CONR^bR^c$, -$OCOR^b$, -OCO_2R^a, -$OCONR^bR^c$, -NR^cCOR^b, -$NR^cCO_2R^a$, -$NR^cCONR^bR^c$, -CO_2R^b, -$CONR^bR^c$, -NR^cCOR^b, -SOR^a, -SO_2R^a, -$SO_2NR^bR^c$ y -$NR^cSO_2R^a$,

donde R^a se selecciona entre C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^b se selecciona entre H, C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R^c se selecciona en forma independiente entre hidrógeno y C_1-C_4 alquilo opcionalmente sustituido; o

R^b y R^c, y el nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

donde cada grupo opcionalmente sustituido no está sustituido o está sustituido en forma independiente con uno o más, tal como uno, dos o tres, sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_1-C_4 alquilo, arilo, heteroarilo, aril-C_1-C_4 alquil-, heteroaril-C_1-C_4 alquil-, C_1-C_4 haloalquil-, -OC_1-C_4 alquilo, -OC_1-C_4 alquilfenilo, -C_1-C_4 alquil-OH, -OC_1-C_4 haloalquilo, halo, -OH, $-NH_2$, -C_1-C_4 alquil-NH_2, -N(C_1-C_4 alquil)(C_1-C_4 alquilo), -NH(C_1-C_4 alquilo), -N(C_1-C_4 alquil)(C_1-C_4 alquilfenilo), -NH(C_1-C_4 alquilfenilo), ciano, nitro, oxo (como sustituyente de cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo), $-CO_2H$, -C(O)OC_1-C_4 alquilo, -CON(C_1-C_4 alquil)(C_1-C_4 alquilo), -CONH(C_1-C_4 alquilo), $-CONH_2$, -NHC(O)(C_1-C_4 alquilo), -NHC(O)(fenilo), -N(C_1-C_4 alquil)C(O)(C_1-C_4 alquilo), -N(C_1-C_4 alquil)C(O)(fenilo), -C(O)C_1-C_4 alquilo, -C(O)C_1-C_4 fenilo, -C(O)C_1-C_4 haloalquilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, $-SO_2$(C_1-C_4 alquilo), $-SO_2$(fenilo), $-SO_2$(C_1-C_4 haloalquilo), $-SO_2NH_2$, $-SO_2$NH(C_1-C_4 alquilo), $-SO_2$NH(fenilo), -NHSO_2(C_1-C_4 alquilo), -NHSO_2(fenilo) y -NHSO_2(C_1-C_4 haloalquilo); y En algunas realizaciones, un grupo alcoxi sustituido es "polialcoxi" o -O-(alquileno opcionalmente sustituido)-(alcoxi opcionalmente sustituido), e incluye grupos tales como $-OCH_2CH_2OCH_3$, y residuos de glicoléteres tal como polietilenglicol, y

$-O(CH_2CH_2O)_xCH_3$, donde x es un número entero de 2-20, tal como 2-10, y por ejemplo, 2-5. Otro grupo alcoxi sustituido es hidroxialcoxi o $-OCH_2(CH_2)_yOH$, donde y es un número entero de 1-10, tal como 1-4.

[0047] El término "amino sustituido" se refiere al grupo $-NHR^d$ o $-NR^dR^e$ en donde R^d se selecciona entre: hidroxi, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo, sulfinilo y sulfonilo, con la condición que solamente un R^d puede ser hidroxilo y dos R^d de $-NR^dR^d$ opcionalmente se pueden tomar juntos con el nitrógeno al cual están unidos para formar un heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido que contiene nitrógeno, que opcionalmente incluye 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N y S en el anillo heterocicloalquilo; y en donde los términos alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo sustituidos se refieren respectivamente a alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo en donde uno o más (tal como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) átomos de hidrógeno están reemplazados por un sustituyente seleccionado de manera independiente entre:

$-R^a$, $-OR^b$, $-O(C_1-C_2$ alquil$)O-$ (por ejemplo, metilendioxi-), $-SR^b$, guanidina, guanidina en donde uno o más de los hidrógenos de la guanidina se reemplazan con un grupo alquilo inferior, $-NR^bR^c$, halo, ciano, nitro, $-COR^b$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$,

$-NR^cCONR^bR^c$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^bR^c$ y $-NR^cSO_2R^a$,

donde R^a se selecciona entre C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^b se selecciona entre H, C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R^c se selecciona en forma independiente entre hidrógeno y C_1-C_4 alquilo opcionalmente sustituido; o

R^b y R^c, y el nitrógeno al cual están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y

donde cada grupo opcionalmente sustituido no está sustituido o está sustituido en forma independiente con uno o más, tal como uno, dos o tres, sustituyentes seleccionados en forma independiente entre C_1-C_4 alquilo, arilo, heteroarilo, aril-C_1-C_4 alquil-, heteroaril-C_1-C_4 alquil-, C_1-C_4 haloalquil-, $-OC_1$-C_4 alquilo, $-OC_1$-C_4 alquilfenilo, $-C_1$-C_4 alquil-OH, $-OC_1$-C_4 haloalquilo, halo, -OH, $-NH_2$, $-C_1$-C_4 alquil-NH_2, $-N(C_1$-C_4 alquil$)(C_1$-C_4 alquilo), $-NH(C_1$-C_4 alquilo), $-N(C_1$-C_4 alquil$)(C_1$-C_4 alquilfenilo), $-NH(C_1$-C_4 alquilfenilo), ciano, nitro, oxo (como sustituyente de cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo), $-CO_2H$, $-C(O)OC_1$-C_4 alquilo, $-CON(C_1$-C_4 alquil$)(C_1$-C_4 alquilo),

-CONH(C_1-C_4 alquilo), -$CONH_2$, -NHC(O)(C_1-C_4 alquilo), -NHC(O)(fenilo), -N(C_1-C_4 alquil)C(O)(C_1-C_4 alquilo), -N(C_1-C_4 alquil)C(O)(fenilo), -C(O)C_1-C_4 alquilo, -C(O)C_1-C_4 fenilo, -C(O)C_1-C_4 haloalquilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -SO_2(C_1-C_4 alquilo), -SO_2(fenilo), -SO_2(C_1-C_4 haloalquilo), -SO_2NH_2, -SO_2NH(C_1-C_4 alquilo), -SO_2NH(fenilo), -$NHSO_2$(C_1-C_4 alquilo), -$NHSO_2$(fenilo) y -$NHSO_2$(C_1-C_4 haloalquilo); y

en donde acilo opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo, sulfinilo y sulfonilo son tal como se definen en la presente.

[0048] El término "amino sustituido" también se refiere a N-óxidos de los grupos –NHR^d, y NR^dR^d son cada uno según se ha descrito. Los N-óxidos se pueden preparar por tratamiento del grupo amino correspondiente con, por ejemplo, peróxido de hidrógeno o ácido m-cloroperoxibenzoico. Los especialistas estarán familiarizados con las condiciones de reacción para conducir la N-oxidación.

[0049] Los compuestos de la Fórmula 1 incluyen, pero sin carácter taxativo, isómeros ópticos de compuestos de la Fórmula 1, racematos y otras mezclas de los mismos. En esos casos, los únicos enantiómeros o diastereómeros, es decir, formas ópticamente activas, se pueden obtener por síntesis asimétrica o por resolución de los racematos. La resolución de los racematos se puede efectuar, por ejemplo, por métodos convencionales tales como cristalización en presencia de un agente de resolución, o cromatografía, usando, por ejemplo una columna quiral de cromatografía líquida de alta

presión (HPLC). Además, los compuestos de la Fórmula 1 incluyen las formas Z- y E- (o formas *cis- y trans-*) de compuestos con dobles uniones carbono-carbono. Donde los compuestos de la Fórmula 1 existen en diversas formas tautoméricas, las entidades químicas de la presente invención incluyen todas las formas tautoméricas del compuesto. Los compuestos de la Fórmula 1 también incluyen las formas cristalinas incluyendo polimorfos y clatratos.

[0050] Las entidades químicas de la presente invención incluyen, pero sin carácter taxativo compuestos de la Fórmula 1 y todas las formas de los mismos aceptables para uso farmacéutico. Las formas aceptables para uso farmacéutico de los compuestos indicados en la presente incluyen sales, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, prodrogas y mezclas de los mismos aceptables para uso farmacéutico. En determinadas realizaciones, los compuestos que se describen en la presente se encuentran en la forma de sales aceptables para uso farmacéutico. De esa manera, los términos "entidad química" y "entidades químicas" también abarcan a las sales, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, prodrogas y mezclas aceptables para uso farmacéutico.

[0051] Las "sales aceptables para uso farmacéutico" incluyen, pero sin carácter taxativo, sales con ácidos inorgánicos, como por ejemplo clorhidrato, fosfato, difosfato, bromhidrato, sulfato, sulfinato, nitrato, y sales semejantes; así como sales con un ácido orgánico, como por ejemplo malato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, acetato, lactato, metansulfonato, p-

toluensulfonato, 2-hidroxietilsulfonato, benzoato, salicilato, estearato y alcanoato, tales como acetato, HOOC-$(CH_2)_n$-COOH donde n es 0-4, y sales semejantes. De manera similar, los cationes aceptable para uso farmacéutico incluyen, pero sin carácter taxativo sodio, potasio, calcio, aluminio, litio y amonio.

[0052] Además, si el compuesto de la Fórmula 1 se obtiene como una sal de adición ácida, la base libre se puede obtener llevando a pH básico una solución de la sal ácida. A la inversa, si el producto es una base libre, una sal de adición, en particular una sal de adición aceptable para uso farmacéutico, se puede producir disolviendo la base libre en un solvente orgánico apropiado y tratando la solución con un ácido, de acuerdo con procedimientos convencionales para preparar sales de adición ácida a partir de compuestos básicos. Los especialistas en la técnica reconocerán diversos metodologías de síntesis que se pueden utilizar para preparar sales de adición no tóxicas aceptables para uso farmacéutico.

[0053] Según se hizo notar anteriormente, las prodrogas también entran dentro del alcance de las entidades químicas, por ejemplo derivados éster o amida de los compuestos de la Fórmula 1. El término "prodrogas" incluye a todos los compuestos que se convierten en compuestos de la Fórmula 1 cuando se administran a un paciente, por ejemplo, después de someter a la prodroga a los procesos metabólicos. Los ejemplos de prodrogas incluyen, pero sin carácter taxativo, acetato, formiato y benzoato y derivados de ese tipo

de grupos funcionales (tales como grupos alcohol o amina) en los compuestos de la Fórmula 1.

[0054] El término "solvato" se refiere a la entidad química formada por interacción de un solvente y un compuesto. Los solvatos apropiados son los solvatos aceptables para uso farmacéutico, como por ejemplo hidratos, que incluyen monohidratos y hemi-hidratos.

[0055] El término "quelato" se refiere a la entidad química formada por la coordinación entre un compuesto y un ión de metal en dos (o más) puntos.

[0056] El término "complejo no covalente" se refiere a la entidad química formada por la interacción de un compuesto y otras moléculas en donde no se forma un enlace covalente entre el compuesto y las moléculas. Por ejemplo, la complejación puede ocurrir a través de interacciones de van der Waals, uniones por puente hidrógeno e interacciones electrostáticas (que también se denominan unión iónica).

[0057] El término "puente de hidrógeno" se refiere a una forma de asociación entre un átomo electronegativo (también conocido como puente de hidrógeno aceptor) y un átomo de hidrógeno unido a un segundo átomo, relativamente electronegativo (también conocido como puente de hidrógeno donante). Los puentes de hidrógeno donantes y aceptores adecuados son bien conocidos en la química medicinal (G. C. Pimentel y A. L. McClellan, *The Hydrogen Bond*, Freeman, San Francisco, 1960; R. Tailor y O. Kennard,

"Hydrogen Bond Geometry in Organic Crystals", Accounts of Chemical Research, 17, págs. 320-326 (1984)).

[0058] Según se utiliza en la presente, los términos "grupo", "radical" o "fragmento" son sinónimos y pretenden indicar grupos funcionales o fragmentos de moléculas que se pueden unir a un puente o a otros fragmentos de moléculas.

[0059] El término "agente activo" se utiliza para indicar una entidad química que tiene actividad biológica. En determinadas realizaciones, un "agente activo" es un compuesto con utilidad farmacéutica. Por ejemplo, un agente activo puede ser un terapéutico anti-cáncer.

[0060] El término "cantidad eficaz para uso terapéutico" de una entidad química de la presente invención significa una cantidad que, cuando se administra a un paciente humano o no humano es efectiva, para proveer un beneficio terapéutico tal como la mejora de los síntomas, demorar el progreso de la enfermedad o prevenir una enfermedad, por ejemplo, una cantidad eficaz para uso terapéutico puede ser una cantidad suficiente para disminuir los síntomas de una enfermedad que responde a la inhibición de Btk. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz para uso terapéutico es una cantidad suficiente para reducir los síntomas de cáncer, los síntomas de trastornos óseos, los síntomas de un trastorno alérgico, los síntomas de una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria o los síntomas de una reacción inflamatoria aguda. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz para uso terapéutico es una

cantidad suficiente para disminuir el número de células cancerosas detectables en un organismo, demorar detectablemente o detener el crecimiento de un tumor canceroso. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz para uso terapéutico es una cantidad suficiente para contraer un tumor canceroso. En determinadas circunstancias, un paciente que padece de cáncer puede no presentar síntomas de estar siendo afectado. En algunas realizaciones, una cantidad eficaz para uso terapéutico de una entidad química es una cantidad suficiente para impedir un aumento significativo o reducir significativamente el nivel detectable de células cancerosas o marcadores de cáncer en la sangre, suero o tejidos del paciente. En los métodos que se describen en la presente para tratar trastornos alérgicos y/o autoinmunes y/o enfermedades inflamatorias y/o reacciones inflamatorias agudas, una cantidad eficaz para uso terapéutico también puede ser una cantidad suficiente para que, cuando se administra a un paciente, demore detectablemente el progreso de la enfermedad o impida que el paciente a quien se le suministra la entidad química presente síntomas de los trastornos alérgicos y/o enfermedad autoinmune y/o inflamatoria y/o respuesta inflamatoria aguda. En determinados métodos para tratar trastornos alérgicos y/o enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias y/o reacciones inflamatorias agudas que se describen en la presente, una cantidad eficaz para uso terapéutico también puede ser una cantidad suficiente para producir una disminución detectable en la cantidad de una proteína marcadora o tipo de célula en la sangre o suero del

paciente. Por ejemplo, en algunas realizaciones una cantidad eficaz para uso terapéutico es una cantidad de una entidad química descrita en la presente que es suficiente para disminuir significativamente la actividad de los linfocitos B. En otro ejemplo, en algunas realizaciones una cantidad eficaz para uso terapéutico es una cantidad de una entidad química descrita en la presente suficiente para disminuir significativamente el número de linfocitos B. En otro ejemplo, en algunas realizaciones una cantidad eficaz para uso terapéutico es una cantidad de una entidad química descrita en la presente suficiente para disminuir el nivel de anticuerpo anti-receptor de acetilcolina en la sangre de un paciente con que sufre de la enfermedad, miastenia gravis.

[0061] El término "inhibición" indica una disminución significativa de la línea de base de actividad de una actividad o proceso biológico. "Inhibición de la actividad de la Btk" se refiere a una disminución de la actividad de Btk como respuesta directa o indirecta a la presencia de al menos una entidad química según se describe en la presente, con relación a la actividad de Btk en ausencia de dicha al menos una entidad química. La disminución de la actividad puede deberse a la interacción directa del compuesto con Btk, o a la interacción de la(s) entidad(es) química(s) que se describe(n) en la presente, con uno o más factores adicionales que a su vez afectan la actividad de la Btk. Por ejemplo, la presencia de la(s) entidad(es) química(s) puede disminuir la actividad de Btk uniéndose directamente a la Btk, haciendo (directa o indirectamente) que otro factor disminuya la actividad de Btk, o disminuyendo

(directa o indirectamente) la cantidad de Btk presente en la célula u organismo.

[0062] La inhibición de la actividad de la Btk también se refiere a una inhibición observable de la actividad de la Btk en un ensayo bioquímico estándar de actividad de Btk, como por ejemplo el ensayo de hidrólisis de ATP que se describe más adelante. En algunas realizaciones, la entidad química según se describe en la presente tiene un valor IC_{50} menor o igual que 1 micromolar. En algunas realizaciones, la entidad química tiene un valor IC_{50} menor o igual que 100 micromolar. En algunas realizaciones, la entidad química tiene un valor de IC_{50} menor o igual que 10 nanomolar.

[0063] "Inhibición de la actividad de linfocitos B" se refiere a una disminución de la actividad de los linfocitos B como respuesta directa o indirecta a la presencia de al menos una entidad química según se describe en la presente, con relación a la actividad de los linfocitos B en ausencia de dicha al menos una entidad química. La disminución de la actividad puede deberse a la interacción directa del compuesto con Btk o con uno o más factores adicionales que a su vez afectan la actividad de los linfocitos B.

[0064] La inhibición de la actividad de linfocitos B también se refiere a la inhibición observable de la expresión de CD86 en un ensayo estándar tal como el ensayo que se describe más adelante. En algunas realizaciones, la entidad química según se describe en la presente tiene un valor IC_{50} menor o igual que 10 micromolar. En algunas realizaciones, la entidad química tiene un valor IC_{50} menor o igual que 1 micromolar. En algunas realizaciones, la entidad química

tiene un valor de IC_{50} menor o igual que 500 nanomolar.

[0065] "Actividad de los linfocitos B" también incluye activación, redistribución, reorganización o finalización de uno o más receptores diferentes en la membrana de los linfocitos B, por ejemplo, CD40, CD86 y receptores del tipo Toll, TLRs, (en particular, TLR4), o inmunoglobulinas unidas a membrana, como por ejemplo, IgM, IgG e IgD. La mayoría de los linfocitos B también tienen receptores en la membrana para la porción Fc de la IgG en la forma ya sea de complejos antígeno-anticuerpo o bien de IgG agregada. Los linfocitos B también llevan receptores en la membrana para los componentes de complementos activados, por ejemplo, C3b, C3d, C4 y Clq. Dichos diversos receptores en la membrana e inmunoglobulinas unidas a membrana tienen una movilidad en la membrana y pueden sufrir una redistribución y finalización que puede iniciar la transducción de una señal.

[0066] La actividad de los linfocitos B también incluye la síntesis o producción de anticuerpos o inmunoglobulinas. Las células de la serie B sintetizan las inmunoglobulinas y tienen características estructurales y unidades estructurales en común. Se conocen cinco clases de inmunoglobulinas, es decir, IgG, IgA, IgM, IgD e IgE, sobre la base de las diferencias estructurales de sus cadenas pesadas que incluye la secuencia de aminoácidos y la longitud de la cadena polipeptídica. Los anticuerpos para un determinado antígeno se pueden detectar en todas o varias clases de inmunoglobulinas o se pueden restringir a una única clase o subclase de

inmunoglobulinas. De la misma manera, los auto-anticuerpos o anticuerpos autoinmunes pueden pertenecer a una o varias clases de inmunoglobulinas. Por ejemplo, los factores reumatoides (anticuerpos contra IgG) se reconocen más a menudo como una inmunoglobulina IgM, pero también pueden consistir en IgG o IgA.

[0067] Además, se considera que la actividad de los linfocitos B también incluye una serie de eventos que llevan a la expansión clonal de los linfocitos B (proliferación) a partir de los precursores de linfocitos B y diferenciación en células plasmáticas que sintetizan anticuerpos que tienen lugar junto con señales de unión a antígeno y citoquinas de otras células.

[0068] "Inhibición de la proliferación de linfocitos B" se refiere a la inhibición de la proliferación de linfocitos B anormales, como por ejemplo linfocitos B cancerosas, por ejemplo linfoma de linfocitos B y/o inhibición de linfocitos B normales, no enfermas. El término "inhibición de la proliferación de linfocitos B" indica la falta de incremento o bien cualquier disminución significativa del número de linfocitos B, ya sea *in vitro* o *in vivo*. Por lo tanto, la inhibición de la proliferación de linfocitos B *in vitro* podría ser cualquier disminución significativa del número de linfocitos B en una muestra *in vitro* que se pone en contacto con al menos una entidad química según se describe en la presente en comparación con una muestra de comparación que no se pone en contacto con la(s) entidad(es) química(s).

[0069] La inhibición de la proliferación de linfocitos B también se refiere a

una inhibición observable de la proliferación de linfocitos B en un ensayo de incorporación de timidina estándar para la proliferación de linfocitos B, como por ejemplo el ensayo según se describe en la presente. En algunas realizaciones, la entidad química tiene un valor IC_{50} menor o igual que 10 micromolar. En algunas realizaciones, la entidad química tiene un valor IC_{50} menor o igual que 1 micromolar. En algunas realizaciones, la entidad química tiene un valor de IC_{50} menor o igual que 500 nanomolar.

[0070] Una "alergia" o "trastorno alérgico" se refiere a una hipersensibilidad adquirida a una sustancia (alergeno). Las condiciones alérgicas incluyen eccema, rinitis alérgica o rinitis, fiebre del heno, asma bronquial, urticaria y alergias a alimentos y otras condiciones atópicas.

[0071] "Asma" se refiere a un trastorno del sistema respiratorio caracterizado por inflamación, estrechamiento de las vías respiratorias y aumento de la reactividad de las vías respiratorias a los agentes inhalados. El asma se asocia frecuentemente, aunque no exclusivamente, con síntomas atópicos o alérgicos.

[0072] El término "significativo" se refiere a cualquier cambio detectable que sea estadísticamente significativa en una prueba paramétrica estándar de significancia estadística, tal como la prueba t de Student, donde $p < 0,05$.

[0073] Una "enfermedad que responde a la inhibición de la actividad de la Btk" es una enfermedad donde la inhibición de la quinasa Btk provee un beneficio terapéutico tal como una mejora de los síntomas, una disminución del

progreso de la enfermedad, prevención o retardo del principio de la enfermedad o inhibición de la actividad aberrante de determinados tipos celulares (monocitos, osteoclastos, linfocitos B, mastocitos, células mieloides, basófilos, macrófagos, neutrófilos y células denríticas).

[0074] "Tratamiento" o "tratar" significa cualquier tratamiento de una enfermedad en un paciente, incluyendo:

a) prevenir la enfermedad, es decir, hacer que no se desarrollen los síntomas clínicos de la enfermedad;

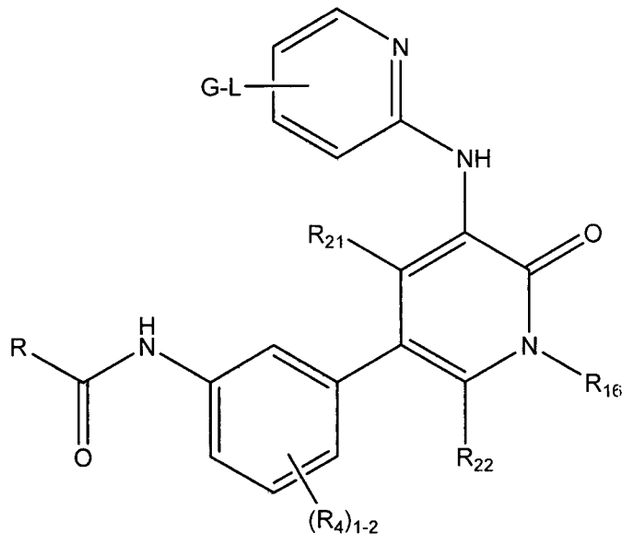
b) inhibir la enfermedad;

c) demorar o detener el desarrollo de síntomas clínicos; y/o

d) aliviar la enfermedad, es decir, hacer que los síntomas clínicos remitan.

Un "paciente" se refiere a un animal, como por ejemplo un mamífero, que ha sido o será objeto de un tratamiento, observación o experimento. Los métodos de la invención pueden ser útiles en terapias en humanos y en aplicaciones veterinarias. En algunas realizaciones, el paciente es un mamífero; en algunas realizaciones el paciente es humano; y en algunas realizaciones el paciente se selecciona entre gatos y perros.

[0075] Se provee al menos una entidad química seleccionada entre los compuestos de Fórmula 1:



(Fórmula 1)

y sales aceptables para uso farmacéutico, quelatos, complejos no covalentes, prodrogas y mezclas de los mismos, en donde

R se selecciona entre arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_4 se selecciona entre hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, halo, y hidroxi.

R_{21} y R_{22} se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno y alquilo inferior opcionalmente sustituido;

R_{16} se selecciona entre hidrógeno, ciano, cicloalquilo opcionalmente sustituido, y alquilo inferior opcionalmente sustituido;

L se selecciona entre C_0-C_4alquileno opcionalmente sustituido, -O-C_0-C_4alquileno opcionalmente sustituido, -(C_0-C_4alquileno)(SO)-, -(C_0-C_4alquileno)(SO_2)-; y -(C_0-C_4alquileno)(C=O)-; y

G se selecciona entre hidrógeno, halo, hidroxi, alcoxi, nitro, alquilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamimidoilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido.

[0076] En algunas realizaciones, R se selecciona entre 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo y 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo sustituido seleccionado entre mono-, di-, y tri-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre hidroxi, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo.

[0077] En algunas realizaciones, R se selecciona entre 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo y 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo sustituido seleccionado entre mono-, di-, y tri-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre alquilo inferior.

[0078] En algunas realizaciones, R se selecciona entre 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b] tiofen-2-ilo.

[0079] En algunas realizaciones, R se selecciona entre 5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilo y 5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilo sustituido seleccionado entre 5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilo mono-, di-, y tri-sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre alquilo inferior.

[0080] En algunas realizaciones, R se selecciona entre 5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilo.

[0081] En algunas realizaciones, R se selecciona entre pirazin-2-ilo y pirazin-2-ilo sustituido seleccionado entre mono-, di-, y tri-pirazin-2-ilo sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre alquilo inferior.

[0082] En algunas realizaciones, R se selecciona entre 5-ter-butil-pirazin-2-ilo.

[0083] En algunas realizaciones, R es fenilo sustituido seleccionado entre mono-, di-, y tri-fenilo sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre hidroxi, alquilo inferior, sulfanilo, sulfonilo, amino opcionalmente sustituido, alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido con uno o más halo, alcoxi inferior sustituido con uno o más halo, alquilo inferior sustituido con hidroxi, alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior, y heteroarilo.

[0084] En algunas realizaciones, R es fenilo sustituido seleccionado entre mono-, di-, y tri-fenilo sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre heterocicloalquilo (por ejemplo, piperidin-1-ilo), y alquilo inferior sustituido con cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo).

[0085] En algunas realizaciones, R es fenilo sustituido seleccionado entre mono-, di-, y tri-fenilo sustituido en donde los sustituyentes se

seleccionan en forma independiente entre hidroxi, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo.

[0086] En algunas realizaciones, R es 4-alquilo inferior-fenil-. En ciertas realizaciones, R es 4-*ter*-butil-fenilo.

[0087] En algunas realizaciones, R_4 se selecciona entre hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, ciano, halo, y hidroxi. En ciertas realizaciones, R_4 se selecciona entre hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, halo, y hidroxi. En ciertas realizaciones, R_4 se selecciona entre metilo, trifluorometilo, difluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, y fluoro. En ciertas realizaciones, R_4 es metilo.

[0088] En algunas realizaciones, R_{22} se selecciona entre hidrógeno y alquilo inferior. En ciertas realizaciones, R_{22} se selecciona entre hidrógeno y metilo. En ciertas realizaciones, R_{22} es hidrógeno.

[0089] En algunas realizaciones, R_{21} se selecciona entre hidrógeno y alquilo inferior. En ciertas realizaciones, R_{21} se selecciona entre hidrógeno y metilo. En ciertas realizaciones, R_{21} es hidrógeno.

[0090] En algunas realizaciones, R_{16} se selecciona entre hidrógeno, alquilo inferior, y alquilo inferior sustituido con un grupo seleccionado entre alcoxi opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, y acilo opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones, R_{16} se selecciona entre hidrógeno y alquilo inferior. En ciertas realizaciones, R_{16} es alquilo inferior. En

ciertas realizaciones, R_{16} se selecciona entre hidrógeno, metilo, y etilo. En ciertas realizaciones, R_{16} se selecciona entre metilo y etilo. En ciertas realizaciones, R_{16} es metilo. En ciertas realizaciones, R_{16} es hidrógeno.

[0091] En algunas realizaciones, L se selecciona entre C_0-C_4alquileno opcionalmente sustituido, -O-C_0-C_4alquileno opcionalmente sustituido, -(C_0-C_4alquileno)(SO_2)-; y -(C_0-C_4alquileno)(C=O)-. En ciertas realizaciones, L se selecciona entre C_0-C_4alquileno opcionalmente sustituido y -(C_0-C_4alquileno)(C=O)-. En ciertas realizaciones, L es una unión covalente. En ciertas realizaciones, L es -(C=O)-.

[0092] En algunas realizaciones, G se selecciona entre

hidrógeno,

hidroxi,

-NR_7R_8 en donde R_7 y R_8 se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno, acilo opcionalmente sustituido, y (C_1-C_6)alquilo opcionalmente sustituido; o en donde R_7 y R_8, junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido el cual adicionalmente incluye uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O, y S;

5,6-dihidro-8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-ilo opcionalmente sustituido,

alcoxi inferior, y

1H-tetrazol-5-ilo.

[0093] En algunas realizaciones, G se selecciona entre

hidrógeno,

amino;

hidroxi,

N-metiletanolamino,

morfolin-4-ilo opcionalmente sustituido,

piperazin-1-ilo opcionalmente sustituido,

piperidin-1-ilo opcionalmente sustituido, y

homopiperazin-1-ilo opcionalmente sustituido.

[0094] En algunas realizaciones, G se selecciona entre

hidrógeno,

amino,

morfolin-4-ilo,

4-acil-piperazin-1-ilo,

4-alquilo inferior-piperazin-1-ilo,

4-alquilo inferior-piperidin-1-ilo,

4-hidroxi-4-alquilo inferior-piperidin-1-ilo,

3-oxo-piperazin-1-ilo,

homopiperazin-1-ilo, y

4-alquilo inferior-homopiperazin-1-ilo.

[0095] En algunas realizaciones, G se selecciona entre

4-alquilo inferior-piperazin-1-ilo en donde dicho alquilo se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados entre CN, alcoxi inferior, halo, y SO_2-alquilo inferior, y

4-alcoxi inferior-piperidin-1-ilo.

[0096] En algunas realizaciones, G se selecciona entre

hidrógeno,

amino,

morfolin-4-ilo,

4-metil-piperazin-1-ilo,

4-metil-piperidin-1-ilo, y

4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-ilo.

[0097] En algunas realizaciones, G se selecciona entre

4-CN-piperidin-1-ilo,

4-ciclopropil-piperazin-1-ilo,

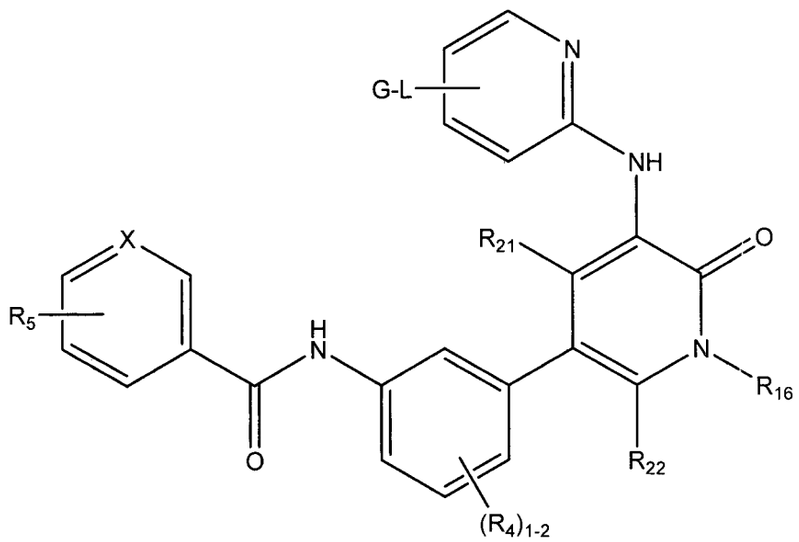
4-(4-metilpiperazin-1-il)-piperidin-1-ilo,

4-morfolinopiperidin-1-ilo,

oxazepan-4-ilo, y

1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo.

[0098] También se provee al menos una entidad química seleccionada entre los compuestos de Fórmula 2:



(Fórmula 2)

y sales aceptables para uso farmacéutico, quelatos, complejos no covalentes, prodrogas y mezclas de los mismos, en donde R_4, R_{16}, R_{21}, R_{22}, L, y G son como se describe para los compuestos de Fórmula 1 o como se define para cualquiera de las realizaciones precedentes, y en donde

R_5 se selecciona entre hidrógeno, hidroxi, alquilo inferior, sulfonilo, amino opcionalmente sustituido, alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido con uno o más halo, alcoxi inferior sustituido con uno o más halo, alquilo inferior sustituido con hidroxi, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

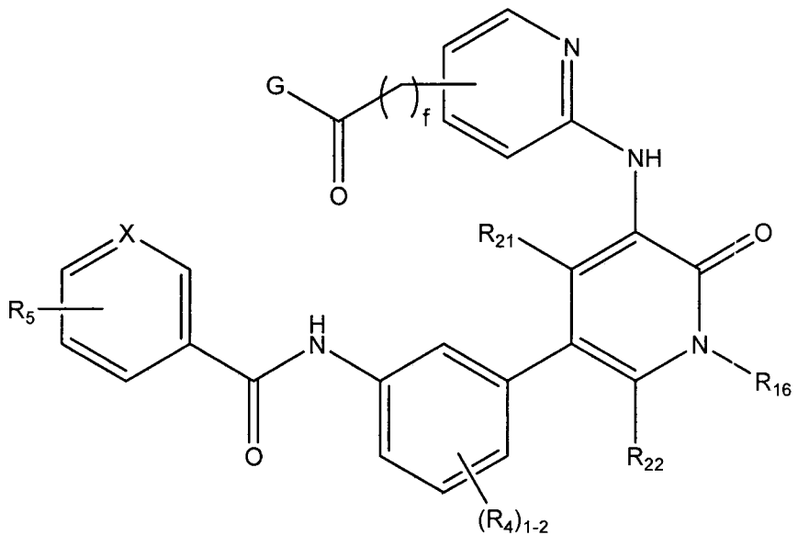
X se selecciona entre N y CH.

[0099] En algunas realizaciones, X es CH. En ciertas realizaciones, X es N.

[00100] En algunas realizaciones, R_5 se selecciona entre

hidrógeno, piperidinilo opcionalmente sustituido, y alquilo inferior. En ciertas realizaciones, R_5 se selecciona entre hidrógeno, piperidinilo opcionalmente sustituido, *iso*-propilo, y *ter*-butilo. En ciertas realizaciones, R_5 es *ter*-butilo.

[00101] También se provee al menos una entidad química seleccionada entre los compuestos de Fórmula 3:



(Fórmula 3)

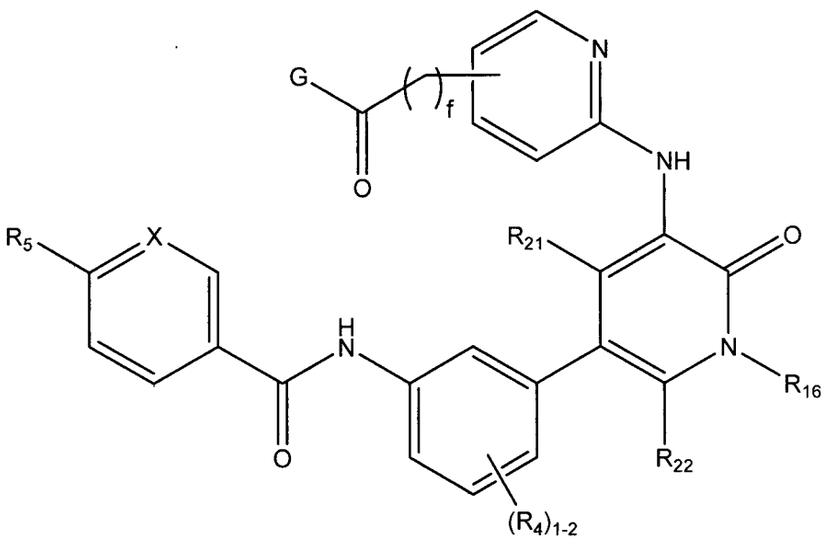
y sales aceptables para uso farmacéutico, quelatos, complejos no covalentes, prodrogas y mezclas de los mismos, en donde R_4, R_{16}, R_{21}, R_{22}, y G son como se describe para los compuestos de Fórmula 1 o como se define para cualquiera de las realizaciones precedentes; X y R_5 son como se describe para los compuestos de Fórmula 2 o como se define para cualquiera de las realizaciones precedentes; y en donde f se selecciona entre 0, 1 y 2.

[00102] En algunas realizaciones, el grupo G-C(O)-$(CH_2)_f$- se une en la posición 3 del anillo. En ciertas realizaciones, el grupo G-C(O)-$(CH_2)_f$- se

une en la posición 4 del anillo.

[00103] En algunas realizaciones, *f* es 0.

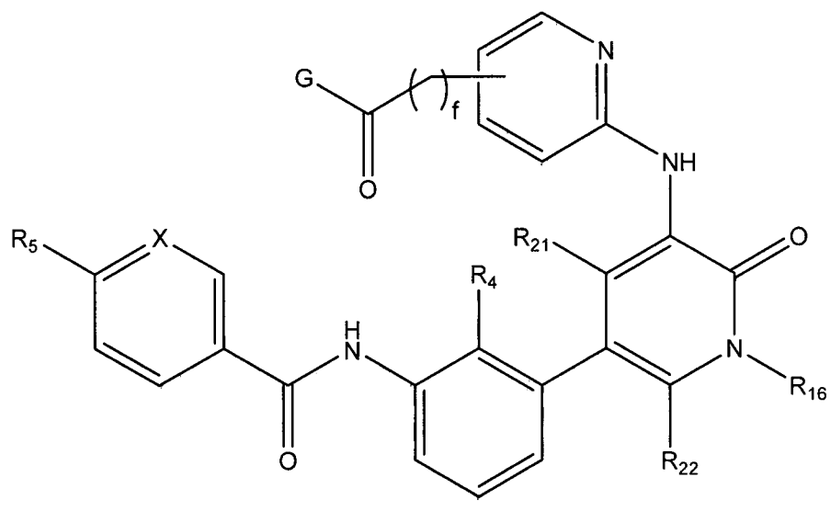
[00104] También se provee al menos una entidad química seleccionada entre los compuestos de Fórmula 4:



(Fórmula 4)

y sales aceptables para uso farmacéutico, quelatos, complejos no covalentes, prodrogas y mezclas de los mismos, en donde R_4, R_{16}, R_{21}, R_{22}, y G son como se describe para los compuestos de Fórmula 1 o como se define para cualquiera de las realizaciones precedentes; X y R_5 son como se describe para los compuestos de Fórmula 2 o como se define para cualquiera de las realizaciones precedentes; y f es como se describe para los compuestos de Fórmula 3 o como se define para cualquiera de las realizaciones precedentes.

[00105] También se provee al menos una entidad química seleccionada entre los compuestos de Fórmula 5:



(Fórmula 5)

y sales aceptables para uso farmacéutico, quelatos, complejos no covalentes, prodrogas y mezclas de los mismos, en donde R_4, R_{16}, R_{21}, R_{22}, y G son como se describe para los compuestos de Fórmula 1 o como se define para cualquiera de las realizaciones precedentes; X y R_5 son corno se describe para los compuestos de Fórmula 2 o como se define para cualquiera de las realizaciones precedentes; y f es como se describe para los compuestos de Fórmula 3 o como se define para cualquiera de las realizaciones precedentes.

[00106] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula 1 se selecciona entre

N-{3-[5-(6-Amino-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-metil-fenil}-4-ter-butil-benzamida;

4-ter-Butil-N-(2-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfoline-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-benzamida;

N-{3-[5-(4-Amino-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-metil-fenil}-4-ter-butil-benzamida;

4-ter-Butil-N-{2-metil-3-[1-metil-6-oxo-5-(piridin-2-ilamino)-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-benzamida;

(2-metil-3-{1-metil-5-[5-(morfoline-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-amida de ácido 4,5,6,7-Tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;

4-ter-Butil-N-(2-metil-3-{5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-benzamida;

4-ter-Butil-N-{2-metil-3-[1-metil-5-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-benzamida;

(2-metil-3-{5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-amida de ácido 4,5,6,7-Tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;

{2-metil-3-[1-metil-6-oxo-5-(piridin-2-ilamino)-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-amida de ácido 4,5,6,7-Tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;

{2-metil-3-[1-metil-5-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-amida de ácido 4,5,6,7-Tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;

4-ter-Butil-N-{3-[5-(4-hidroxi-4-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-metil-fenil}-benzamida;

4-ter-Butil-N-(2-fluoro-3-{1-metil-5-[5-(morfolin-4-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-benzamida;

{3-[5-(4-hidroxi-4-metil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,3']bipiridinil-6'-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-metil-fenil}-amida de ácido 4,5,6,7-Tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;

(2-metil-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazina-1-carbonil)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-amida de ácido 4,5,6,7-Tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;

4-ter-Butil-N-[3-(5-{5-[1-hidroxi-2-(isopropil-metil-amino)-etil]-piridin-2-ilamino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-metil-fenil]-benzamida;

N-{3-[5-(6-Amino-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-metil-fenil}-4-*ter*-butil-benzamida;

N-(2-Metil-3-(5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiofen-2-carboxamida;

4-*ter*-Butil-N-(2-metil-3-(1-metil-5-(5-(4-metilo piperazina-1-carbonil)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)benzamida;

N-(3-(5-(4-Amino-5-(4-hidroxi-4-metil piperidin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il) -2-metilfenil)-4-ter-butil benzamida;

4-*ter*-Butil-N-(2-metil-3-(1-metil-6-oxo-5-(5-(piperidin-1-carbonil) piridin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)benzamida;

4-*ter*-Butil-N-(2-metil-3-(1-metil-6-oxo-5-(5-(2-(pirrolidin-1-ilmetil) morfolin-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil) benzamida;

N-(2-Metil-3-(1-metil-5-(5-(morfolin-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-4-(piperidin-1-il)benzamida;

N-(3-(5-(5-(1-Hidroxi-2-(isopropil(metil)amino)etil)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidro benzo[b]tiofen-2-carboxamida;

6-(5-(3-(4-ter-Butilbenzamido)-2-metilfenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-N,N-dimetilnicotinamida;

N-(2-Metil-3-(1-metil-6-oxo-5-(5-(piperidin-1-carbonil)piridin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxarnida;

N-(2-Metil-3-(1-metil-5-(5-(4-metil-1,4-diazepane-1-carbonil)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo [b]tiofen-2-carboxamida;

4-ter-Butil-N-(5-fluoro-2-metil-3-(1-metil-5-(5-(morfolin-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)benzamida;

4-ter-Butil-N-(3-(5-(5-(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)benzamida;

N-(3-(5-(5-(4-Hidroxipiperidin-1-carbonil)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida;

N-(3-(5-(5-(4-Hidroxipiperidin-1-carbonil)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-carboxamida;

4-ter-Butil-N-(2-metil-3-(1-metil-5-(5-(morfolinometil)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)benzamida;

N-(2-Hidroxietil)-N-metil-6-(1-metil-5-(2-metil-3-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-carboxamido)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)nicotinamida;

N-(2-Metil-3-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazina-1-carbonil)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-carboxamida;

6-(5-(3-(4-ter-Butilbenzamido)-2-metilfenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-N-(2-hidroxietil)-N-metilnicotinamida;

N-(2-Metil-3-(1-metil-5-(5-(morfolin-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-carboxamida;

N-(3-(5-(5-(1,4-Oxazepan-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)-4-ter-butilbenzamida;

4-ter-Butil-N-(2-metil-3-(1-metil-6-oxo-5-(5-((tetrahidro-2H-piran-4-ilamino) metil)piridin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)benzamida;

6-(5-(3-(4-ter-Butilbenzamido)-2-metilfenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-N,N-bis(2-metoxietil)nicotinamida;

N,N-bis(2-Metoxietil)-6-(1-metil-5-(2-metil-3-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b] tiofen-2-carboxamido)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)nicotinamida;

N,N-bis(2-Metoxietil)-6-(1-metil-5-(2-metil-3-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-carboxamido)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)nicotinamida;

4-ter-Butil-N-(2-cloro-5-fluoro-3-(1-metil-5-(5-(morfolin-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)benzamida;

4-ter-Butil-N-(3-(5-(5-(4-isopropilpiperazina-1-carbonil)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)benzamida;

N-(3-(5-(5-(4-Isopropilpiperazina-1-carbonil)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b] tiofen-2-carboxamida;

N-(3-(5-(5-(4-Isopropilpiperazina-1-carbonil)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta [b]tiofen-2-carboxamida;

N-(2-Metil-3-(1-metil-5-(5-(morfolinometil)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida;

4-ter-Butil-N-(3-(5-(5-(hidroximetil)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)benzamida;

N-(3-(5-(5-(Hidroximetil)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida;

4-ter-Butil-N-(3-(5-(5-((isopropil(metil)amino)metil)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)benzamida;

N-(3-(5-(5-((Isopropil(metil)amino)metil)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida;

N-(3-(5-(5-((Isopropil(metil)amino)metil)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b] tiofen-2-carboxamida;

4-ter-Butil-N-(3-(5-(5-(4-(2-hidroxietil)piperazina-1-carbonil)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)benzamida;

N-(3-(5-(5-(4-(2-Hidroxietil)piperazina-1-carbonil)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b] tiofen-2-carboxamida;

N-(3-(5-(5-(4-(2-Hidroxietil)piperazina-1-carbonil)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-carboxamida;

5-Metil-N-(2-metil-3-(1-metil-5-(5-(morfolin-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida;

N-(2-Cloro-3-(1-metil-5-(5-(morfolin-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida;

6-(5-(3-(4-ter-Butilbenzamido)-2-metilfenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)nicotinamida;

N-(3-(5-(5-(4-Acetilpiperazina-1-carbonil)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)-4-ter-butilbenzamida;

N-(3-(5-(5-(4-Acetilpiperazina-1-carbonil)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida;

N-(3-(5-(5-(4-Acetilpiperazina-1-carbonil)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b] tiofen-2-carboxamida;

4-ter-Butil-N-(2-metil-3-(1-metil-6-oxo-5-(5-(3-oxopiperazina-1-carbonil)piridin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)benzamida;

N-(2-Metil-3-(1-metil-6-oxo-5-(5-(3-oxopiperazina-1-carbonil)piridin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b] tiofen-2-carboxamida;

N-(2-Metil-3-(1-metil-6-oxo-5-(5-(3-oxopiperazina-1-carbonil)piridin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-carboxamida;

6-(5-(3-(4-ter-Butilbenzamido)-2-metilfenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-N-(2-metoxietil)-N-metilnicotinamida;

N-(2-Metoxietil)-N-metil-6-(1-metil-5-(2-metil-3-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo [b]tiofen-2-carboxamido)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino) nicotinamida;

N-(2-Metoxietil)-N-metil-6-(1-metil-5-(2-metil-3-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-carboxamido)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)nicotinamida;

6-(5-(3-(4-ter-Butilbenzamido)-2-metilfenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-N-etil-N-metilnicotinamida;

N-Etil-N-metil-6-(1-metil-5-(2-metil-3-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamido)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)nicotinamida;

N-Etil-N-metil-6-(1-metil-5-(2-metil-3-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b] tiofen-2-carboxamido)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)nicotinamida;

N-(5-Fluoro-2-metil-3-(1-metil-5-(5-(morfolin-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b] tiofen-2-carboxamida;

N-(5-Fluoro-2-metil-3-(1-metil-5-(5-(morfolin-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida;

6-(5-(3-(4-ter-Butilbenzamido)-2-metilfenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin -3-ilamino)-N-etilnicotinamida;

ácido 6-(5-(3-(4-ter-Butilbenzamido)-2-metilfenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)nicotínico;

Ácido 6-(1-Metil-5-(2-metil-3-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamido)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)nicotínico;

Ácido6-(1-Metil-5-(2-metil-3-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-carboxamido)fenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)nicotínico;

4-ter-Butil-N-(2-metil-3-(1-metil-6-oxo-5-(5-(4-oxopiperidin-1-carbonil)piridin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)benzamida;

N-(2-Metil-3-(1-metil-6-oxo-5-(5-(4-oxopiperidin-1-carbonil)piridin-2-ilamino) -1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida;

N-(2-Metil-3-(1-metil-6-oxo-5-(5-(4-oxopiperidin-1-carbonil)piridin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-carboxamida;

4-ter-Butil-N-(3-(5-(5-(4-(metoximetil)piperidin-1-carbonil)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)benzamida;

N-(3-(5-(5-(4-(Metoximetil)piperidin-1-carbonil)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b] tiofen-2-carboxamida;

N-(3-(5-(5-(4-(Metoximetil)piperidin-1-carbonil)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-carboxamida;

4-ter-Butil-N-(3-(5-(5-(4-cianopiperidin-1-carbonil)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)benzamida;

N-(3-(5-(5-(4-Cianopiperidin-1-carbonil)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida;

4-ter-Butil-N-(3-(5-(4-cloro-5-(morfolin-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)benzamida;

4-ter-Butil-N-(2-metil-3-(1-metil-5-(5-(4-morfolinopiperidin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)benzamida;

N-(2-Metil-3-(1-metil-5-(5-(4-morfolinopiperidin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida;

N-(2-Metil-3-(1-metil-5-(5-(4-morfolinopiperidin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b] tiofen-2-carboxamida;

4-ter-Butil-N-(2-metil-3-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)benzamida;

N-(2-Metil-3-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida;

N-(2-Metil-3-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b] tiofen-2-carboxamida;

4-ter-Butil-N-(3-(5-(5-(4-metoxipiperidin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)benzamida;

N-(3-(5-(5-(4-Metoxipiperidin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida;

4-ter-Butil-N-(3-(5-(5-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)benzamida;

N-(5-Fluoro-2-metil-3-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazina-1-carbonil)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida;

N-(3-(5-(5-(4-Cianopiperidin-1-carbonil)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-5-fluoro-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida;

N-Etil-6-(5-(5-fluoro-2-metil-3-(4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamido)fenil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-ilamino)-N-metilnicotinamida;

N-(3-(5-(5-(4-(Dimetilamino)piperidin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida;

4-ter-Butil-N-(2-metil-3-(1-metil-5-(5-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)benzamida;

4-ter-Butil-N-(2-metil-5-(1-metil-5-(5-(morfolin-4-carbonil)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)benzamida;

N-(2-Metil-3-(1-metil-5-(5-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida;

4-ter-Butil-N-(5-fluoro-2-metil-3-(1-metil-5-(5-morfolinopiridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)benzamida;

4-ter-Butil-N-(5-fluoro-2-metil-3-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)benzamida;

4-ter-Butil-N-(5-fluoro-2-metil-3-(1-metil-5-(5-(4-morfolinopiperidin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)benzamida;

4-ter-Butil-N-(5-fluoro-3-(5-(5-(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil) benzamida;

4-ter-Butil-N-(3-(5-(5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)benzamida;

N-(3-(5-(5-(4-Etilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida;

4-ter-Butil-N-(3-(5-(5-(4-isopropilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)benzamida;

N-(3-(5-(5-(4-Isopropilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida;

N-(2-Metil-3-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)benzo[b]tiofen-2-carboxamida;

5-ter-Butil-N-(2-metil-3-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)pirazin-2-carboxamida;

4-ter-Butil-N-(3-(5-(5-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)benzamida;

N-(2-Metil-3-(1-metil-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-4-(piperidin-1-il)benzamida;

N-(3-(5-(5-(4-(2-Hidroxietil)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b] tiofen-2-carboxamida;

4-ter-Butil-N-(2-metil-3-(1-metil-6-oxo-5-(5-(piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)benzamida;

N-(3-(5-(5-(4-Hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-carboxamida;

N-(3-(5-(5-(4-Etilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-carboxamida;

N-(3-(5-(5-(4-Isopropilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-carboxamida;

4-(Etil-metil-amino)-N-(2-metil-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-benzamida;

(2,5-difluoro-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-amida de ácido 4,5,6,7-Tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;

(2,5-difluoro-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-amida de ácido 5,6,7,8-Tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-carboxílico;

4-(1-Metil-ciclopropil)-N-(2-metil-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-benzamida;

(2-metil-3-{5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-amida de ácido 4,5,6,7-Tetrahidro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico;

[2-fluoro-3-(5-{5-[4-(2-metoxi-etil)-piperazin-1-il]-piridin-2-ilamino}-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-fenil]-amida de ácido 5,6,7,8-Tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tio-fen-2-carboxílico;

4-(1-Etil-ciclopropil)-N-(2-metil-3-{1-metil-5-[5-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-2-ilamino]-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il}-fenil)-benzamida;

N-(3-(5-(5-(4-Ciclopropilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-carboxamida;

N-(3-(5-(5-(4-(2-Cianoetil)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-carboxamida;

N-(2-Fluoro-3-(5-(5-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b] tiofen-2-carboxamida;

N-(2-Fluoro-3-(5-(5-(4-(2-fluoroetil)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-carboxamida;

N-(2-Fluoro-3-(1-metil-5-(5-(4-(2-(metilsulfonil)etil)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b] tiofen-2-carboxamida;

N-(2-Fluoro-3-(1-metil-5-(5-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b] tiofen-2-carboxamida;

N-(3-(5-(5-(1,4-Oxazepan-4-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro piridin-3-il)-2-fluorofenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-carboxamida;

N-(2-Fluoro-3-(1-metil-6-oxo-5-(5-(1,1-dioxo-1□^{6}-tiomorfolin-4-il)-piridin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta [b]tiofen-2-carboxamida;

N-(3-(5-(5-(4-Ciclopropilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b] tiofen-2-carboxamida;

N-(3-(5-(5-(4-(2-Cianoetil)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b] tiofen-2-carboxamida;

N-(3-(5-(5-(4-(2-Metoxietil)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta [b]tiofen-2-carboxamida;

N-(3-(5-(5-(4-(2-Fluoroetil)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b] tiofen-2-carboxamida;

N-(2-Metil-3-(1-metil-5-(5-(4-(2-(metilsulfonil)etil)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-carboxamida;

N-(2-Metil-3-(1-metil-5-(5-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-carboxamida;

N-(3-(5-(5-(1,4-Oxazepan-4-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro piridin-3-il)-2-metilfenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-carboxamida;

N-(2-Metil-3-(1-metil-6-oxo-5-(5-(5-(1,1-dioxo-1□^{6}-tiomorfolin-4-il)-piridin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta [b]tiofen-2-carboxamida;

N-(3-(5-(5-(4-Ciclopropilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida;

N-(3-(5-(5-(4-(2-Cianoetil)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida;

N-(3-(5-(5-(4-(2-Metoxietil)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b] tiofen-2-carboxamida;

N-(3-(5-(5-(4-(2-Fluoroetil)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida;

N-(2-Metil-3-(1-metil-5-(5-(4-(2-(metilsulfonil)etil)piperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b] tiofen-2-carboxamida;

N-(2-Metil-3-(1-metil-5-(5-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida;

N-(3-(5-(5-(1,4-Oxazepan-4-il)piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro piridin-3-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-carboxamida; y

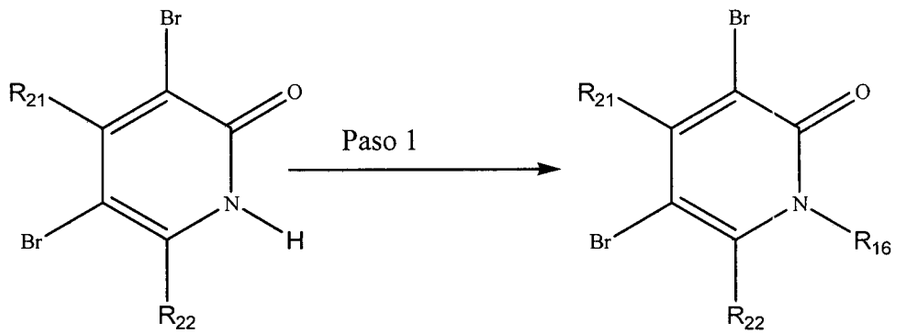
N-(2-Metil-3-(1-metil-6-oxo-5-(5 -(5-(1,1-dioxo-1□^{6}-tiomorfolin-4-il)-piridin-2-ilamino)-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b] tiofen-2-carboxamida.

[00107] Las entidades químicas descritas en la presente son potentes inhibidores de Btk. Sin tener en cuenta ninguna teoría, dicha mayor potencia puede ser el resultado de la combinación de un grupo principal de 2-aminopiridina con un centro de piridona. En otras palabras, las entidades químicas descritas en la presente son inhibidores Btk más potentes que los compuestos similares que tienen un centro de pirazinona o un grupo principal

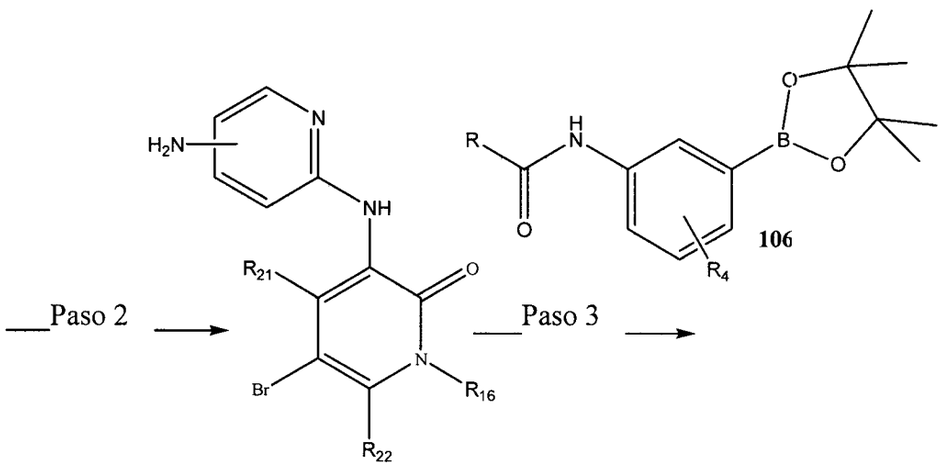
diferente. Por ejemplo, un compuesto que tiene un centro 6-piridona con un grupo principal de fenilamina mostró una IC_{50} de 273 nM en un ensayo bioquímico con Btk (en presencia de ATP 10 micromolar) (véase, el Ejemplo 6), en tanto un compuesto que por lo demás es estructuralmente idéntico excepto por el reemplazo del grupo principal de fenilamina por 2-aminopiridilo mostró una IC_{50} de 12 nM en el mismo ensayo. Un compuesto que contiene un núcleo 5-pirazinona con un grupo principal 2-aminopiridilo mostró una IC_{50} de 193 nM en un ensayo bioquímico con Bkt (en presencia de ATP 10 micromolar) descrito en el Ejemplo 6, en tanto un compuesto por lo demás estructuralmente idéntico excepto por el reemplazo del núcleo de 5-pirazinona por 6-piridona mostró una IC_{50} de 12 nM en el mismo ensayo.

[00108] Los métodos para obtener los nuevos compuestos que se describen en la presente serán evidentes para los especialistas en la técnica, describiéndose procedimientos adecuados, por ejemplo, en el siguiente esquema de reacción y los ejemplos más adelante, y en las referencias citadas en la presente.

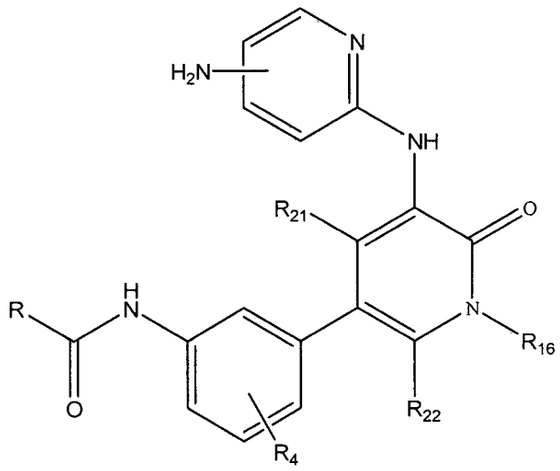
Esquema de reacción 1


Br
R21
O
Br
N
H
R22
Paso 1
Br
R21
O
Br
N
R16
R22

101 **103**


H2N
N
NH
R21
O
Br
N
R16
R22
Paso 2
Paso 3
R
H
N
O
O
B
O
R4
106

105



107

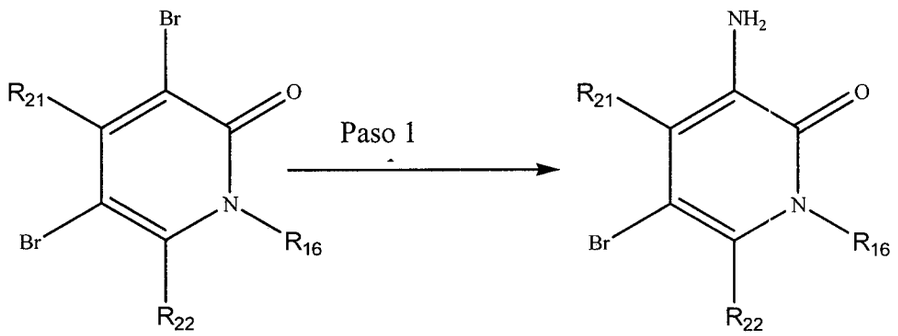
[00109] Con referencia al Esquema de reacción 1, Paso 1, se agita un compuesto de la Fórmula 101 en un solvente adecuado, tal como DMF anhidra, y un exceso (tal como al menos 2 equivalentes) de carbonato de potasio en polvo durante aproximadamente 15 minutos. Se agrega un exceso (tal como 1,1 equivalentes aproximadamente) de un compuesto de la Fórmula $R_{16}X$, donde X es un grupo saliente, tal como ioduro. La mezcla se agita a temperatura ambiente. El producto, un compuesto de la Fórmula 103, se aísla y opcionalmente se purifica.

[00110] Con referencia al Esquema de reacción 1, Paso 2, a una solución de un exceso (tal como 1,2 equivalentes aproximadamente) de diaminopiridina, se calienta un compuesto de la Fórmula 103, 0,05 equivalentes de $Pd_2(dba)_3$, 0,15 equivalentes aproximadamente de 9,9-dimetil-4,5-bi(difenilfosfin)xanteno y un exceso (tal como 1,5 equivalentes aproximadamente) de Cs_2CO_3 en dioxano a 95 °C aproximadamente durante 16 hs aproximadamente. El producto, un compuesto de la Fórmula 105, se

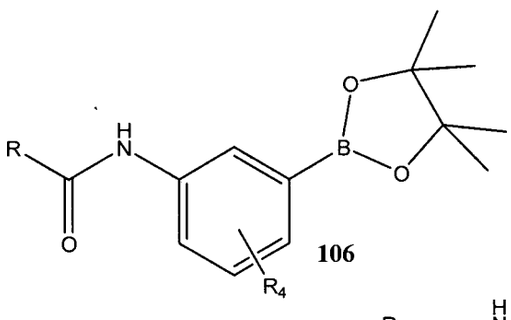
aisló y opcionalmente se purificó.

[00111] Con referencia al Esquema de reacción 1, Paso 3, se calienta una mezcla de un compuesto de la Fórmula 105, un exceso (tal como 1,2 equivalentes aproximadamente) de un compuesto de la Fórmula 106 y 0,05 equivalentes aproximadamente de $Pd(PPh_3)_4$ en un solvente adecuado, tal como DMF, a 95 °C aproximadamente durante 16 hs aproximadamente. El producto, un compuesto de la Fórmula 107, se aísla y opcionalmente se purifica.

Esquema de reacción 2

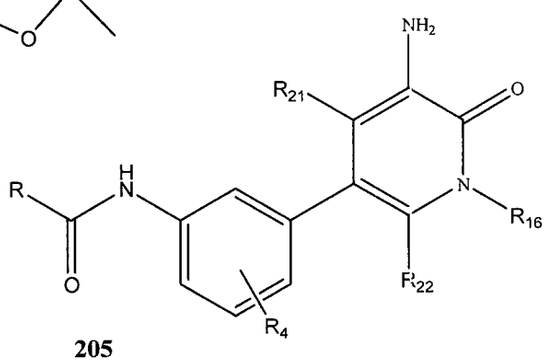


103 **203**



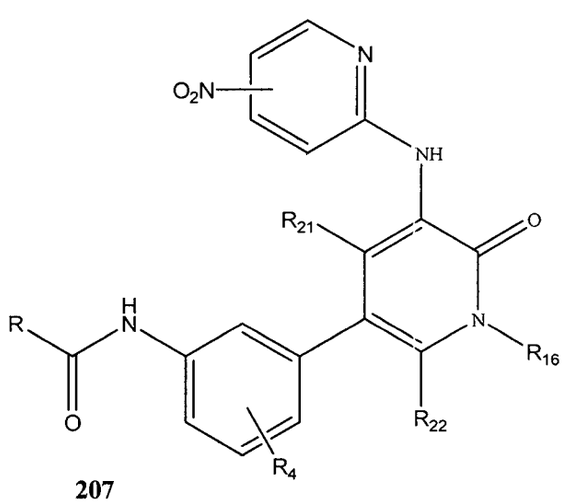
106

Paso 2



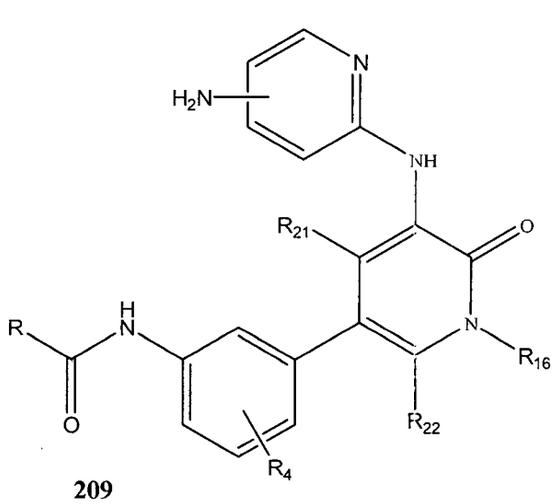
205

Paso 3



207

Paso 4



209

[00112] Con referencia al Esquema de reacción 2, Paso 1, se calienta una mezcla de un exceso (tal como 1,2 equivalentes aproximadamente) de benzofenonimina, un compuesto de la Fórmula 103, 0,6 equivalentes aproximadamente de $Pd(OAc)_2$, 0,07 equivalentes de 2,2'-bi(difenilfosfin)-1,1'-binaftilo (rac-BINAP) y un exceso (tal como 1,4 equivalentes aproximadamente) de Cs_2CO_3 en un solvente adecuado, tal como dioxano, a 95 °C aproximadamente durante 16 hs aproximadamente. El producto, un compuesto de la Fórmula 203, se aísla y opcionalmente se purifica.

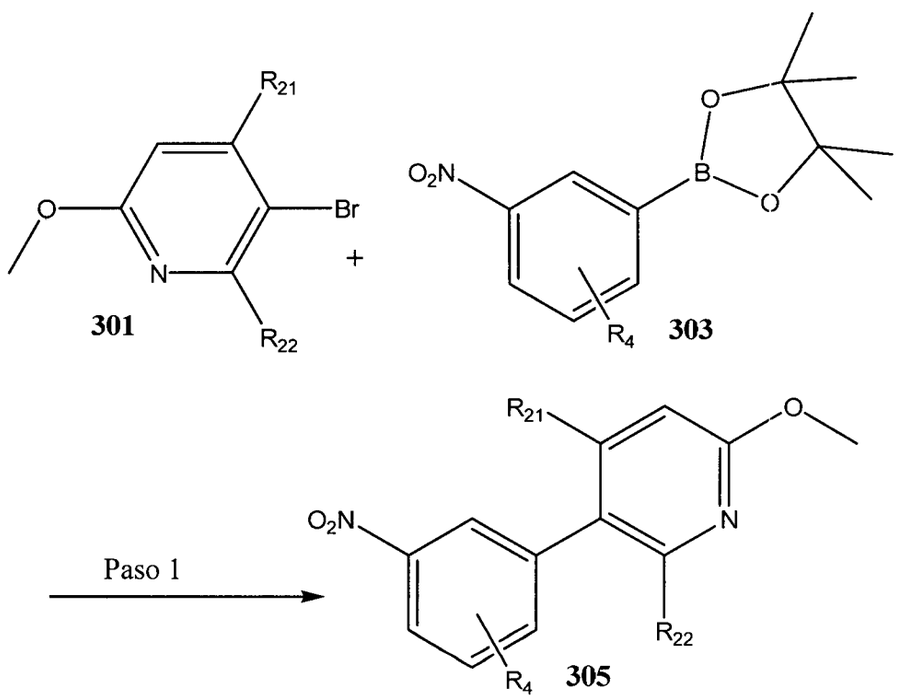
[00113] Con referencia al Esquema de reacción 2, Paso 2, se calienta una mezcla de un compuesto de la Fórmula 203, un exceso (tal como 1,4 equivalentes aproximadamente) de un compuesto de la Fórmula 106, y 0,05 equivalentes de $Pd(PPh_3)_4$ en un solvente adecuado, tal como DME con una base acuosa, tal como Na_2CO_3 1N, a 95 °C aproximadamente durante 16 hs aproximadamente. El producto, un compuesto de la Fórmula 205, se aísla y opcionalmente se purifica.

[00114] Con referencia al Esquema de reacción 2, Paso 3, se calienta una mezcla de un compuesto de la Fórmula 205, un exceso (tal como 1,09 equivalentes aproximadamente) de 2-cloronitropiridina, 0,09 equivalentes aproximadamente de $Pd_2(dba)_3$, 0,1 equivalentes aproximadamente de 9,9-dimetil-4,5-bi(difenilfosfin)xanteno y un exceso (tal como 2 equivalentes aproximadamente) de Cs_2CO_3 en un solvente adecuado, tal como dioxano, a 95 °C aproximadamente durante 16 hs aproximadamente. El producto, un

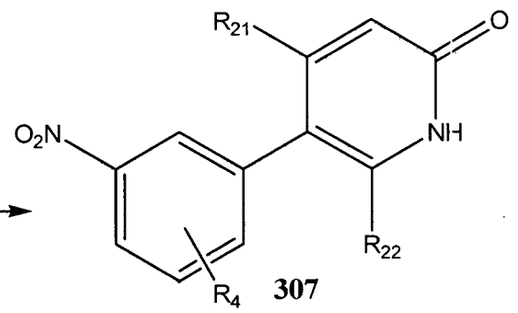
compuesto de la Fórmula 207, se aísla y opcionalmente se purifica.

[00115] Con referencia al Esquema de reacción 2, Paso 4, se calienta en microondas un compuesto de la Fórmula 207, Pd/C 10% y ciclohexeno en un solvente adecuado, tal como EtOAc:MeOH, usando 300 W de potencia a 135 °C aproximadamente durante 10 min aproximadamente. El producto, un compuesto de la Fórmula 209, se aísla y opcionalmente se purifica.

Esquema de reacción 3

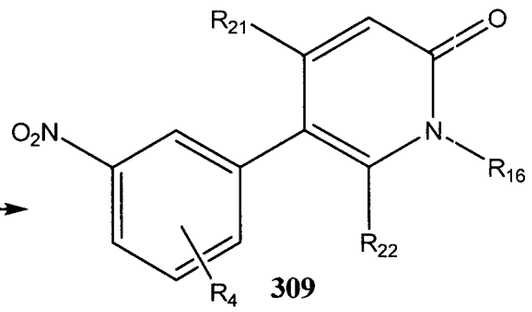


Paso 2



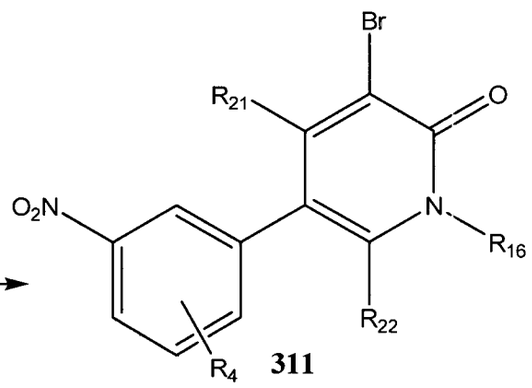
307

Paso 3



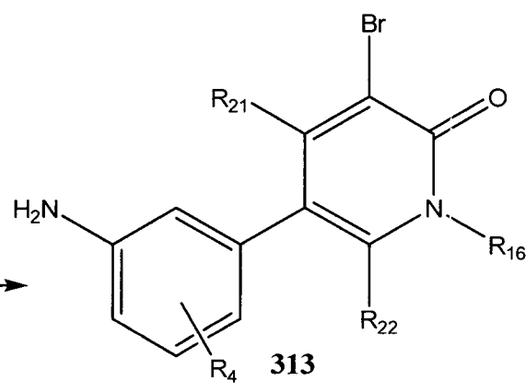
309

Paso 4

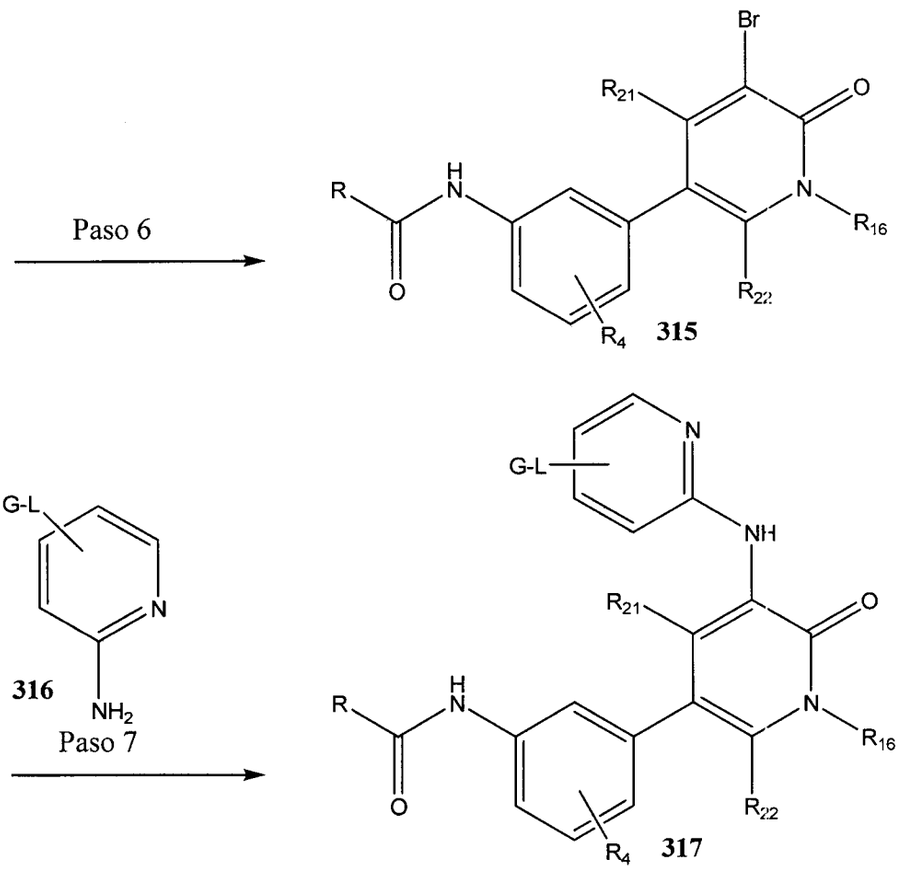


311

Paso 5



313



[00116] Con referencia al Esquema de reacción 3, Paso 1, a un compuesto de la Fórmula 301, un exceso (tal como 1,2 equivalentes aproximadamente) de un compuesto de la Fórmula 303 y una base acuosa tal como carbonato de sodio 2 M en un solvente adecuado, tal como 1,4-dioxano, se agrega 0,1 equivalente aproximadamente de tetrakis(trifenilfosfin)paladio y la mezcla de reacción se agita a reflujo durante 18 hs aproximadamente. El producto, un compuesto de la Fórmula 305, se aísla y opcionalmente se purifica.

[00117] Con referencia al Esquema de reacción 3, Paso 2, se

coloca un compuesto de la Fórmula 305 y un exceso (tal como 4 equivalentes aproximadamente) de clorhidrato de piridina en un baño de aceite precalentado a 165 °C aproximadamente durante aproximadamente cinco min. El producto, un compuesto de la Fórmula 307, se aísla y opcionalmente se purifica.

[00118] Con referencia al Esquema de reacción 3, Paso 2, se agita un compuesto de la Fórmula 307, un exceso (tal como 1,1 equivalentes aproximadamente) de un compuesto de la Fórmula $R_{16}X$, donde X es un grupo saliente, tal como ioduro, y una base tal como carbonato de potasio, en un solvente adecuado, tal como DMF, a temperatura ambiente durante 2 hs aproximadamente. El producto, un compuesto de la Fórmula 309, se aísla y opcionalmente se purifica.

[00119] Con referencia al Esquema de reacción 3, Paso 4, a una solución de un compuesto de la Fórmula 309 y ácido acético glacial se agrega un exceso (tal como 1,5 equivalentes aproximadamente) de bromo. La reacción se agita durante aproximadamente 18 hs a temperatura ambiente. El producto, un compuesto de la Fórmula 311, se aísla y opcionalmente se purifica.

[00120] Con referencia al Esquema de reacción 3, Paso 5, se agita una mezcla de un compuesto de la Fórmula 311, hierro en polvo y ácido clorhídrico acuoso, tal como ácido clorhídrico 2N, a reflujo durante aproximadamente 4 hs. El producto, un compuesto de la Fórmula 313, se aísla y opcionalmente se purifica.

[00121] Con referencia al Esquema de reacción 3, Paso 6, se agita un compuesto de la Fórmula 313, una base tal como trietilamina y un exceso (tal como 1,1 equivalentes aproximadamente) de un compuesto de la Fórmula RCOCl a temperatura ambiente durante aproximadamente 18 hs. El producto, un compuesto de la Fórmula 315, se aísla y opcionalmente se purifica.

[00122] Con referencia al Esquema de reacción 3, Paso 7, se calienta un compuesto de la Fórmula 315, un compuesto de la Fórmula 316, 0,09 equivalentes aproximadamente de $Pd_2(dba)_3$, 0,14 equivalentes de 9,9-dimetil-4,5-bi(difenilfosfin)xanteno y un exceso (tal como 1,9 equivalentes aproximadamente) de Cs_2CO_3 en un solvente adecuado, tal como dioxano, a 95 °C aproximadamente durante 16 hs aproximadamente. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en H_2O (10 ml). El producto, un compuesto de la Fórmula 317, se aísla y opcionalmente se purifica.

[00123] En algunas realizaciones, las entidades químicas descritas en la presente se administran como una composición o una formulación farmacéutica. Por consiguiente, en la invención se proveen formulaciones farmacéuticas que comprenden al menos una entidad química seleccionada entre los compuestos de la Fórmula 1, y las sales, los solvatos, las formas cristalinas, los quelatos, los complejos no covalentes, las prodrogas y las mezclas de los mismos aceptables para uso farmacéutico, junto con al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico seleccionado entre vehículos,

coadyuvantes y excipientes.

[00124] Los vehículos aceptables para uso farmacéutico deben tener una pureza suficientemente alta y una toxicidad suficientemente baja para que sean apropiados para administrárselos al animal a tratar. El vehículo puede ser inerte o puede presentar beneficios farmacéuticos. La cantidad de vehículo empleado en combinación con la entidad química es suficiente para proporcionar una cantidad práctica de material para la administración, por dosis de la entidad química.

[00125] Los ejemplos de vehículos aceptables para uso farmacéutico, o sus componentes, son los azúcares, tales como la lactosa, la glucosa y la sacarosa; los almidones, tales como el almidón de maíz y el almidón de papa; la celulosa y sus derivados, tales como la carboximetilcelulosa de sodio, la etilcelulosa y la metilcelulosa; el tragacanto en polvo; la malta; la gelatina; el talco; los lubricantes sólidos, tales como el ácido esteárico y el estearato de magnesio; el sulfato de calcio; los aceites sintéticos; los aceites vegetales, tales como el aceite de maní, el aceite de semilla de algodón, el aceite de sésamo, el aceite de oliva y el aceite de maíz; los polioles, tales como el propilenglicol, la glicerina, el sorbitol, el manitol y el polietilenglicol; el ácido algínico; las soluciones amortiguadoras de fosfato; los emulsionantes, tales como los TWEENS; los agentes humectantes, tales como el lauril sulfato de sodio; los agentes colorantes; los agentes saborizantes; los agentes para preparar tabletas; los estabilizadores; los

antioxidantes; los conservantes; el agua libre de pirógenos; la solución salina isotónica; y las soluciones amortiguadoras de fosfato.

[00126] En una composición farmacéutica pueden incluirse agentes activos adicionales que no interfieran sustancialmente con la actividad de la entidad química de la presente invención.

[00127] Las concentraciones eficaces de al menos una entidad química seleccionada entre compuestos de la Fórmula 1, y sales, solvatos, formas cristalinas, quelatos, complejos no covalentes, prodrogas y mezclas de los mismos aceptables para uso farmacéutico, se mezclan con un vehículo aceptable para uso farmacéutico. En los casos en que la entidad química presente una solubilidad insuficiente, es posible usar métodos para solubilizar los compuestos. Estos métodos son conocidos por los especialistas en la técnica, e incluyen, sin limitaciones, el uso de cosolventes, tales como dimetilsulfóxido (DMSO), el uso de agentes tensioactivos, tales como TWEEN, o la disolución en bicarbonato de sodio acuoso.

[00128] Al realizar la mezcla o la adición de la entidad química descrita en la presente, la mezcla resultante puede ser una solución, una suspensión, una emulsión o semejantes. La forma de la mezcla resultante depende de una cantidad de factores, incluyendo el modo de administración deseado y la solubilidad de la entidad química en el vehículo seleccionado. La concentración eficaz suficiente para mejorar los síntomas de la enfermedad a tratar puede ser determinada en forma empírica.

[00129] Las entidades químicas descritas en la presente pueden administrarse por vía oral, tópica, parenteral, intravenosa, por inyección intramuscular, por inhalación o rocío, por vía sublingual, transdérmica, por administración bucal, rectal, como una solución oftálmica o por otros medios, en formulaciones de dosificación individuales.

[00130] Las formas de dosificación apropiadas para el uso oral incluyen, por ejemplo, tabletas, pastillas, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elíxires. Las composiciones dirigidas al uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica de la fabricación de composiciones farmacéuticas, y estas composiciones pueden contener uno o más agentes, tales como agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes, con el fin de proporcionar preparaciones elegantes desde el punto de vista farmacéutico y del sabor. En algunas realizaciones, las formulaciones orales contienen entre 0,1 y 99% de al menos una entidad química descrita en la presente. En algunas realizaciones, las formulaciones orales contienen al menos 5% (% en peso) de al menos una entidad química descrita en la presente. Algunas realizaciones incluyen entre 25% y 50%, o entre 5% y 75%, de al menos una entidad química descrita en la presente.

[00131] Las composiciones administradas por vía oral también incluyen soluciones líquidas, emulsiones, suspensiones, polvos, gránulos,

elíxires, tinturas, jarabes y semejantes. Los vehículos aceptables para uso farmacéutico apropiados para la preparación de estas composiciones son bien conocidas en la técnica. Las formulaciones orales pueden contener conservantes, agentes saborizantes, agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina, agentes enmascaradores del sabor y agentes colorantes.

[00132] Los componentes típicos de los vehículos para jarabes, elíxires, emulsiones y suspensiones incluyen etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, sacarosa líquida, sorbitol y agua. Los jarabes y los elíxires pueden formularse con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Estas formulaciones también pueden contener un demulcente.

[00133] Las entidades químicas descritas en la presente pueden incorporarse en preparaciones líquidas orales, tales como suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes, o elíxires, por ejemplo. Más aún, las formulaciones que contienen estas entidades químicas se pueden presentar en la forma de un producto seco para su constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Estas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, metilcelulosa, glucosa/azúcar, jarabe, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio y grasas hidrogenadas comestibles), agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitano o acacia), vehículos no acuosos, que incluyen aceites

comestibles (por ejemplo, aceite de almendra, aceite de coco fraccionado, ésteres de sililo, propilenglicol y alcohol etílico) y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo, y ácido sórbico).

[00134] Para una suspensión, los agentes de suspensión típicos incluyen metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, AVICEL RC-591, tragacanto y alginato de sodio; los agentes típicos incluyen lecitina y polisorbato 80; y los conservantes típicos incluyen metil parabeno y benzoato de sodio.

[00135] Las suspensiones acuosas contienen el o los materiales activos combinados con excipientes apropiados para la fabricación de suspensiones acuosas. Estos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidropropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes dispersantes o humectantes; pueden ser un fosfátido natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileno con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, tales como un sustituto de polioxietilen sorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, sustitutos de polietilen sorbitano. Las suspensiones

acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo.

[00136] Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo los ingredientes activos en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, en un aceite mineral, tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Es posible agregar agentes edulcorantes, tales como los descritos con anterioridad, y agentes saborizantes, para proporcionar preparaciones orales de sabor agradable. Estas composiciones se pueden conservar agregando un antioxidante, tal como ácido ascórbico.

[00137] Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden tomar la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase acuosa puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de maní, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de los mismos. Los agentes emulsionantes apropiados pueden ser gomas naturales, por ejemplo, la goma acacia o la goma tragacanto, fosfátidos naturales, por ejemplo, la lecitina de soja, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitano, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietilen sorbitano.

[00138] Los polvos y los gránulos dispersables apropiados para la

preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en combinación con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los ejemplos de agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión apropiados se hallan entre los mencionados con anterioridad.

[00139] Las tabletas comprenden típicamente coadyuvantes aceptables para uso farmacéutico, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, manitol, lactosa y celulosa; aglutinantes, tales como almidón, gelatina y sacarosa; desintegradores, tales como almidón, ácido algínico y croscarmellosa; lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Se pueden usar deslizantes, tales como dióxido de silicio, para mejorar las características de fluidez de la mezcla en polvo. Se pueden agregar agentes colorantes, tales como los colorantes FD&C, para mejorar el aspecto. Los edulcorantes y los agentes saborizantes, tales como el aspartame, la sacarina, el mentol, la menta peperina y los sabores frutales, pueden ser coadyuvantes útiles para tabletas masticables. Las cápsulas (incluyendo las formulaciones de liberación demorada y liberación sostenida) típicamente comprenden uno o más de los diluyentes sólidos descritos con anterioridad. La selección de los componentes del vehículo comúnmente depende de consideraciones secundarias, tales como el sabor, el costo y la estabilidad al almacenamiento.

[00140] Estas composiciones también se pueden recubrir de

acuerdo con métodos convencionales, típicamente con recubrimientos dependientes del pH o del tiempo, de modo que la entidad química sea liberada en el tracto gastrointestinal, en las cercanías del sitio de aplicación tópica deseado, o en diversos momentos, para extender la acción deseada. Estas formas de dosificación incluyen típicamente, sin limitaciones, uno o más de los siguientes componentes: acetato de ftalato de celulosa, acetato de ftalato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, recubrimientos Eudragit, ceras y goma laca.

[00141] Las formulaciones de uso oral también se pueden presentar en la forma de cápsulas de gelatina dura, donde el ingrediente activo está mezclado en un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, donde el ingrediente activo está mezclado con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

[00142] Las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de una solución o una suspensión acuosa u oleosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida, usando agentes dispersantes o humectantes, y los agentes de suspensión apropiados mencionados con anterioridad. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o una suspensión inyectable estéril en un vehículo no tóxico aceptable para una aplicación parenteral, por ejemplo, como una solución en 1,3-butandiol. Entre los vehículos aceptables que se pueden

emplear se hallan el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos comúnmente se emplean como solventes o medios de suspensión. Para tal fin, se puede emplear cualquier aceite blando fijo, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos, tales como el ácido oleico, pueden ser útiles en la preparación de inyectables.

[00143] Las entidades químicas descritas en la presente se pueden administrar por vía parenteral en un medio estéril. La administración parenteral incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares o intratecales o técnicas de infusión. Dependiendo del vehículo y la concentración usada, las entidades químicas descritas en la presente se pueden suspender o disolver en el vehículo. Ventajosamente, en el vehículo se pueden disolver coadyuvantes, tales como agentes anestésicos locales, conservantes y amortiguadores. En muchas composiciones para administración parenteral, el vehículo comprende al menos 90% en peso de la composición total. En algunas realizaciones, el vehículo para la administración parenteral se selecciona entre propilenglicol, oleato de etilo, pirrolidona, etanol y aceite de sésamo.

[00144] Las entidades químicas descritas en la presente también se pueden administrar bajo la forma de supositorios, para efectuar la administración de la droga por vía rectal. Estas composiciones se pueden preparar mezclando la droga con un excipiente no irritante apropiado, que sea sólido a las temperaturas convencionales, pero líquido a la temperatura del

recto, por lo que podrá fundirse en el recto para liberar la droga. Estos materiales incluyen manteca de cacao y polietilenglicoles.

[00145] Las entidades químicas descritas en la presente pueden formularse para una administración local o tópica, tal como una aplicación tópica sobre la piel y las membranas mucosas, tal como sobre los ojos, bajo la forma de geles, cremas y lociones para aplicar sobre los ojos. Las composiciones tópicas pueden tomar cualquier forma, incluyendo, por ejemplo, soluciones, cremas, ungüentos, geles, lociones, soluciones lácteas, soluciones limpiadoras, humectantes, rocíos, parches para la piel y semejantes.

[00146] Estas soluciones se pueden formular como soluciones isotónicas al 0,01%-10%, pH 5-7, con sales apropiadas. Las entidades químicas descritas en la presente también se pueden formular para una administración transdérmica, bajo la forma de un parche transdérmico.

[00147] Las composiciones tópicas que comprenden al menos una entidad química descrita en la presente pueden mezclarse con una variedad de materiales vehículo bien conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, agua, alcoholes, gel de aloe vera, alantoína, glicerina, aceites de vitamina A y E, aceite mineral, propilenglicol, propionato de miristilo PPG-2 y semejantes.

[00148] Otros materiales apropiados para usar en vehículos tópicos incluyen, por ejemplo, emolientes, solventes, humectantes, espesantes y polvos. Los ejemplos de cada uno de estos tipos de materiales, que pueden usarse solos o como mezclas de uno o más materiales, son los siguientes:

[00149] Los emolientes representativos incluyen alcohol estearílico, monorricinoleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, propan-1,2-diol, butan-1,3-diol, aceite de visón, alcohol cetílico, isoestearato de isopropilo, ácido esteárico, palmitato de isobutilo, estearato de isocetilo, alcohol oleílico, laurato de isopropilo, laurato de hexilo, oleato de decilo, octadecan-2-ol, alcohol isocetílico, palmitato de cetilo, dimetilpolisiloxano, sebacato de di-n-butilo, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, estearato de isopropilo, estearato de butilo, polietilenglicol, trietilenglicol, lanolina, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de araquís, aceite de castor, alcoholes de lanolina acetilados, petróleo, aceite mineral, miristato de butilo, ácido isoesteárico, ácido palmítico, linoleato de isopropilo, lactato de laurilo, lactato de miristilo, oleato de decilo y miristato de miristilo; los propelentes incluyen propano, butano, isobutano, éter de dimetilo, dióxido de carbono y óxido nitroso; los solventes incluyen alcohol etílico, cloruro de metileno, isopropanol, aceite de castor, monoetil éter de etilenglicol, monobutil éter de dietilenglicol, monoetil éter de dietilenglicol, dimetil sulfóxido, dimetil formamida, tetrahidrofurano; los humectantes incluyen glicerina, sorbitol, 2-pirrolidon-5-carboxilato de sodio, colágeno soluble, ftalato de dibutilo y gelatina; y los polvos incluyen tiza, talco, tierra Fuller, caolín, almidón, gomas, dióxido de silicio coloidal, poliacrilato de sodio, esmectitas de tetraalquilamonio, esmectitas de trialquilarilamonio, silicato de magnesio y aluminio modificado químicamente, arcilla de montmorillonita modificada orgánicamente, silicato de aluminio hidratado, sílice ahumado,

polímero de carboxivinilo, carboximetilcelulosa de sodio y monoestearato de etilenglicol.

[00150] Las entidades químicas descritas en la presente también se pueden administrar por vía tópica, bajo la forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar con una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

[00151] Otras composiciones útiles para efectuar la administración sistémica de la entidad química incluyen formas de dosificación sublinguales, bucales y nasales. Estas composiciones típicamente comprenden una o más sustancias de relleno solubles, tales como sacarosa, sorbitol y manitol, y aglutinantes, tales como acacia, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. También se pueden incluir agentes deslizantes, lubricantes, edulcorantes, colorantes, antioxidantes y saborizantes, tales como los que se describieron con anterioridad.

[00152] Las composiciones para inhalación típicamente se pueden proporcionar bajo la forma de una solución, una suspensión o una emulsión que puede administrarse como un polvo seco, o bajo la forma de un aerosol, usando un propelente convencional (por ejemplo, diclorodifluorometano o triclorofluorometano).

[00153] Opcionalmente, las composiciones de la presente invención

también pueden comprender un potenciador de la actividad. El potenciador de la actividad se puede seleccionar entre una variedad de moléculas, las cuales mejoran de distintos modos o son independientes de los efectos terapéuticos de las entidades químicas descritas en la presente. Las clases particulares de potenciadores de la actividad incluyen potenciadores de la penetración de la piel y potenciadores de la absorción.

[00154] Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden contener agentes activos adicionales, que se pueden seleccionar entre una variedad de moléculas que pueden funcionar de distintas maneras para mejorar los efectos terapéuticos de al menos una entidad química descrita en la presente. Cuando están presentes en las composiciones de la invención, estos otros agentes activos opcionales típicamente se emplean en un nivel que varía entre 0,01% y 15%. Algunas realizaciones contienen entre 0,1% y 10% en peso de la composición. Otras realizaciones contienen entre 0,5% y 5% en peso de la composición.

[00155] En la invención se incluyen formulaciones farmacéuticas envasadas. Estas formulaciones envasadas incluyen una composición farmacéutica que comprende al menos una entidad química seleccionada entre los compuestos de la Fórmula 1, y las sales, los solvatos, las formas cristalinas, los quelatos, los complejos no covalentes, las prodrogas y las mezclas de los mismos aceptables para uso farmacéutico, e instrucciones para usar la composición para tratar un mamífero (típicamente un paciente humano). En

algunas realizaciones, las instrucciones indican la manera de usar la composición farmacéutica para tratar a un paciente que sufre de una enfermedad que responde a la inhibición de la actividad Btk y/o a la inhibición de la actividad de linfocitos B y/o células mieloides. La invención puede incluir la provisión de información de prescripción; por ejemplo, para un trabajador de la salud o médico, o como una etiqueta en una formulación farmacéutica envasada. La información de prescripción puede incluir, por ejemplo, la eficacia, la dosificación y la administración, las contraindicaciones y la información de reacciones adversas relacionadas con la formulación farmacéutica.

[00156] En todos los casos anteriores, las entidades químicas pueden administrarse solas, como mezclas o en combinación con otros agentes activos.

[00157] Por consiguiente, en la invención se incluye un método para tratar un mamífero, por ejemplo, un ser humano, que tiene una enfermedad que responde a la inhibición de la actividad de Btk, que comprende administrarle al mamífero que sufre de esta enfermedad una cantidad eficaz de al menos una entidad química seleccionada entre los compuestos de la Fórmula 1, y las sales, los solvatos, las formas cristalinas, los quelatos, los complejos no covalentes, las prodrogas y las mezclas de los mismos aceptables para uso farmacéutico.

[00158] Si la Btk está relacionada con un estado de enfermedad, el

alivio de la enfermedad, los síntomas de la enfermedad, un tratamiento preventivo y profiláctico se encuentra dentro del alcance de esta invención. En algunas realizaciones, las entidades químicas descritas en la presente también pueden inhibir otras quinasas, de modo que el alivio de la enfermedad, los síntomas de la enfermedad y el tratamiento preventivo y profiláctico de condiciones asociadas con estas quinasas también está dentro del alcance de esta invención.

[00159] Los métodos de tratamiento también incluyen la inhibición de la actividad de Btk y/o la inhibición de la actividad de los linfocitos B y/o células mieloides, mediante la inhibición *in vivo* de la unión o la hidrólisis del ATP por la Btk o por otro mecanismo diferente, en un paciente que sufre una enfermedad que responde a la inhibición de la actividad de Btk, y comprenden la administración de una concentración eficaz de al menos una entidad química seleccionada entre los compuestos de la Fórmula 1, y las sales, los solvatos, las formas cristalinas, los quelatos, los complejos no covalentes, las prodrogas y las mezclas de los mismos aceptables para uso farmacéutico, para inhibir la actividad de Btk *in vitro*. Un ejemplo de una concentración eficaz sería una concentración suficiente para inhibir la actividad Btk *in vitro*. La concentración eficaz se puede evaluar en forma experimental, por ejemplo, evaluando la concentración de la entidad química en sangre, o en forma teórica, calculando la biodisponibilidad.

[00160] En algunas realizaciones, la afección que responde a la

inhibición de la actividad Btk y/o la actividad de linfocitos B y/o células mieloides es cáncer, un trastorno óseo, un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria y/o una reacción inflamatoria aguda.

[00161] La invención incluye un método de tratamiento de un paciente que sufre de cáncer, un trastorno óseo, un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria y/o una reacción inflamatoria aguda, que comprende administrar una cantidad eficaz de al menos una entidad química seleccionada entre compuestos de la Fórmula 1 y sales, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, prodrogas y mezclas de los mismos aceptables para uso farmacéutico.

[00162] En algunas realizaciones, las condiciones y las enfermedades que pueden verse afectadas por el uso de las entidades químicas descritas en la presente incluyen sin limitaciones,

trastornos alérgicos, incluyendo en un sentido no limitativo eczema, rinitis alérgica o coriza, fiebre del heno, asma bronquial, urticaria (ronchas) y alergias alimenticias y otras afecciones atópicas;

enfermedades autoinmunes y/o inflamatorias, incluyendo en un sentido no limitativo psoriasis, enfermedad de Crohn, síndrome de intestino irritable, enfermedad de Sjogren, rechazo de injertos de tejido y rechazo hiperagudo de órganos transplantados, asma, lupus sistémica eritematosa (y glomerulonefritis asociada), dermatomiositis, esclerosis múltiple, esclerodermia, vasculitis (asociada a ANCA y otras vasculitis), estados hemolíticos autoinmunes y

trombocitopénicos, síndrome de Goodpasture (y glomerulonefritis y hemorragias pulmonares asociadas), aterosclerosis, artritis reumatoide, osteoartritis, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP) crónica, enfermedad de Addison, mal de Parkinson, mal de Alzheimer, diabetes mellitus (tipo 1), shock séptico, miastenia gravis, colitis ulcerosa, anemia aplástica, enfermedad celíaca, granulomatosis de Wegener y otras enfermedades en las cuales las células y los anticuerpos se originan y están dirigidos contra los propios tejidos del individuo;

reacciones inflamatorias agudas, incluyendo, sin limitaciones, quemaduras solares, enfermedad pélvica inflamatoria, enfermedad intestinal inflamatoria, uretritis, uveítis, sinusitis, neumonitis, encefalitis, meningitis, miocarditis, nefritis, osteomielitis, miositis, hepatitis, gastritis, enteritis, dermatitis, gingivitis, apendicitis, pancreatitis y colecistitis, y

cáncer, incluyendo en un sentido no limitativo formas malignas hematológicas, tal como linfoma de linfocitos B y leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielogénica aguda, leucemia mielogénica crónica, leucemia linfocítica crónica y aguda, leucemia de células pilosas, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple y otras enfermedades caracterizadas por cáncer de la sangre o del sistema linfático, trastornos óseos que incluyen mas no se limitan a osteoporosis.

[00163] La Btk es un inhibidor conocido de la apoptosis de linfocitos B de los linfomas. La apoptosis defectuosa contribuye a la patogénesis y la

resistencia a las drogas de las leucemias y los linfomas humanos. Por consiguiente, se provee además un método para promover o inducir la apoptosis en las células que expresan Btk, que comprende poner la célula en contacto con al menos una entidad química seleccionada entre los compuestos de la Fórmula 1, y las sales, los solvatos, las formas cristalinas, los quelatos, los complejos no covalentes, las prodrogas y las mezclas de los mismos aceptables para uso farmacéutico.

[00164] En la invención se proveen métodos de tratamiento en los que al menos una entidad química seleccionada entre los compuestos de la Fórmula 1, y las sales, los solvatos, las formas cristalinas, los quelatos, los complejos no covalentes, las prodrogas y las mezclas de los mismos aceptables para uso farmacéutico, es el único agente activo administrado a un paciente, y también se incluyen métodos de tratamiento en los que a un paciente se le administra al menos una entidad química seleccionada entre los compuestos de la Fórmula 1, y las sales, los solvatos, las formas cristalinas, los quelatos, los complejos no covalentes, las prodrogas y las mezclas de los mismos aceptables para uso farmacéutico, en combinación con uno o más agentes activos adicionales.

[00165] Por lo tanto, en una realización, la invención provee un método de tratamiento de cáncer, un trastorno óseo, un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria y/o una reacción inflamatoria aguda, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una cantidad

eficaz de al menos una entidad química seleccionada entre compuestos de la Fórmula 1 y sales, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, prodrogas y mezclas de los mismos aceptables para uso farmacéutico, junto con un segundo agente activo, que puede ser de utilidad para el tratamiento de cáncer, un trastorno óseo, un trastorno alérgico y/o una enfermedad autoinmune y/o inflamatoria y/o una reacción inflamatoria aguda. Por ejemplo, el segundo agente puede ser un agente antiinflamatorio. El tratamiento con el segundo agente activo puede efectuarse antes, simultáneamente o después del tratamiento con al menos una entidad química seleccionada entre los compuestos de la Fórmula 1, y las sales, los solvatos, las formas cristalinas, los quelatos, los complejos no covalentes, las prodrogas y las mezclas de los mismos aceptables para uso farmacéutico. En determinadas realizaciones, se combina al menos una entidad química seleccionada entre los compuestos de la Fórmula 1, y las sales, los solvatos, las formas cristalinas, los quelatos, los complejos no covalentes, las prodrogas y las mezclas de los mismos aceptables para uso farmacéutico, con otro agente activo en una misma forma de dosificación. Las sustancias terapéuticas antitumorales apropiadas que se pueden usar en combinación con al menos una entidad química descrita en la presente incluyen, sin limitaciones, agentes quimioterapéuticos, por ejemplo mitomicina C, carboplatina, taxol, cisplatina, paclitaxel, etopósido, doxorrubicina, o una combinación que comprende al menos uno de los agentes quimioterapéuticos precedentes. También se pueden usar agentes

antitumorales de radioterapia, solos o en combinación con agentes quimioterapéuticos.

[00166] Las entidades químicas descritas en la presente pueden ser útiles como agentes quimiosensibilizadores, por lo que pueden ser útiles en combinación con otras drogas quimioterapéuticas, en particular, drogas que inducen la apoptosis.

[00167] En la presente también se proporciona un método para incrementar la sensibilidad de las células cancerosas a la quimioterapia, que comprende administrarle al paciente sometido a quimioterapia un agente quimioterapéutico, junto con al menos una entidad química seleccionada entre los compuestos de la Fórmula 1, y las sales, los solvatos, las formas cristalinas, los quelatos, los complejos no covalentes, las prodrogas y las mezclas de los mismos aceptables para uso farmacéutico, en una cantidad suficiente para incrementar la sensibilidad de las células cancerosas al agente quimioterapéutico.

[00168] Los ejemplos de otras drogas quimioterapéuticas que se pueden usar en combinación con las entidades químicas descritas en la presente incluyen inhibidores de la topoisomerasa I (camptotesina o topotecan), inhibidores de la topoisomerasa II (por ejemplo, daunomicina y etopósido), agentes alquilantes (por ejemplo, ciclofosfamida, melfalán y BCNU), agentes dirigidos a la tubulina (por ejemplo, taxol y vinblastina) y agentes biológicos (por ejemplo, anticuerpos, tales como el anticuerpo CD20, IDEC 8,

inmunotoxinas y citoquinas).

[00169] En la presente se incluyen métodos de tratamiento en los que se administra al menos una entidad química seleccionada entre los compuestos de la Fórmula 1, y las sales, los solvatos, las formas cristalinas, los quelatos, los complejos no covalentes, las prodrogas y las mezclas de los mismos aceptables para uso farmacéutico, en combinación con un agente antiinflamatorio. Los agentes antiinflamatorios incluyen, sin limitaciones, NSAID, inhibidores de la enzima ciclooxigenasa no específicos y específicos para COX-2, compuestos de oro, corticosteroides, metotrexato, antagonistas de receptores del factor de necrosis tumoral (TNF), inmunosupresores y metotrexato.

[00170] Los ejemplos de NSAID incluyen, sin limitaciones, ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno y naproxeno sódico, diclofenac, combinaciones de diclofenac sódico y misoprostol, sulindac, oxaprozina, diflunisal, piroxicam, indometacina, etodolac, fenoprofen cálcico, ketoprofeno, nabumetona de sodio, sulfasalazina, tolmetina sódica, e hidroxicloroquina. Los ejemplos de NSAID también incluyen inhibidores específicos de COX-2 (es decir, un compuesto que inhibe COX-2 con una IC_{50} que es al menos 50 veces menor que la IC_{50} para COX-1), tales como celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib, etoricoxib y/o rofecoxib.

[00171] En otra realización, el agente antiinflamatorio es un salicilato. Los salicilatos incluyen, sin limitaciones, ácido acetilsalicílico o

aspirina, salicilato de sodio y salicilatos de colina y magnesio.

[00172] El agente antiinflamatorio también puede ser un corticosteroide. Por ejemplo, el corticosteroide se puede seleccionar entre cortisona, dexametasona, metilprednisolona, prednisolona, fosfato de sodio de prednisolona y prednisona.

[00173] Otras realizaciones del agente terapéutico antiinflamatorio incluyen un compuesto de oro, tal como tiomalato de oro y sodio, o auranofina.

[00174] En la invención también se incluyen realizaciones en las que el agente antiinflamatorio es un inhibidor metabólico, tal como un inhibidor de la dihidrofolato reductasa, tal como metotrexato, o un inhibidor de la dihidroorotato deshidrogenasa, tal como leflunomida.

[00175] Otras realizaciones de la invención se relacionan con combinaciones en las que al menos un compuesto antiinflamatorio es un anticuerpo monoclonal anti-C5 (tal como eculizumab o pexelizumab), un antagonista del TNF, tal como entanercept, infliximab y-adalimumab (Humira®), que son un anticuerpos monoclonales anti-TNF alfa.

[00176] Aún otras realizaciones de la invención se relacionan con combinaciones en las que al menos un agente activo es un compuesto inmunosupresor, tal como metotrexato, leflunomida, ciclosporina, tacrolimus, azatioprina o micofenolato de mofetilo.

[00177] Los niveles de dosificación en el orden, por ejemplo, de entre 0,1 mg y 140 mg por kilogramo de peso corporal por día, pueden ser

útiles en el tratamiento de las condiciones indicadas con anterioridad (entre 0,5 mg y 7 g por paciente por día). La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con el vehículo para producir una única forma de dosificación variará dependiendo del huésped a tratar y el modo de administración particular. Las formas de dosificación individuales generalmente contienen entre 1 mg y 500 mg de un ingrediente activo.

[00178] La frecuencia de dosificación también puede variar dependiendo del compuesto usado y la enfermedad particular a tratar. En algunas realizaciones, por ejemplo para el tratamiento de un trastorno alérgico y/o enfermedad autoinmune y/o inflamatoria, se usa un régimen de dosificación de 4 veces por día o menos. En algunas realizaciones, se usa un régimen de dosificación de 1 ó 2 veces al día. Sin embargo, se comprenderá que el nivel de dosificación específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la ruta de administración y la velocidad de excreción, la combinación de drogas y la severidad de la enfermedad particular del paciente que recibe la terapia.

[00179] Es posible usar una forma marcada de un compuesto de la invención como herramienta de diagnóstico para identificar y/u obtener compuestos que tienen la función de modular una actividad de una quinasa como las descritas en la presente. Además, los compuestos de la invención se

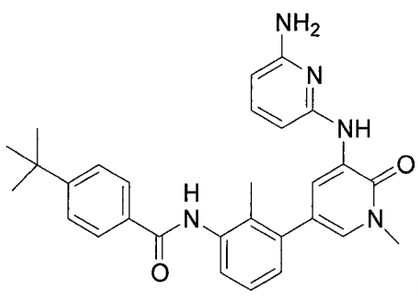
pueden usar para convalidar, optimizar y estandarizar ensayos biológicos.

[00180] En la presente, el término "marcado" indica que el compuesto está marcado directa o indirectamente con una marca que provee una señal detectable, por ejemplo, un radioisótopo, una marca fluorescente, una enzima, anticuerpos, partículas, tales como partículas magnéticas, una marca quimioluminiscente, o moléculas de unión específicas, etcétera. Las moléculas de unión específicas incluyen pares, tales como biotina y estreptavidina, digoxina y antidigoxina, etcétera. Para los miembros de unión específicos, el miembro complementario normalmente estará marcado con una molécula que permita la detección, de acuerdo con procedimientos conocidos, como se mencionó con anterioridad. La marca puede proporcionar una señal detectable de forma directa o indirecta.

La invención se ilustra además en los siguientes ejemplos no limitantes.

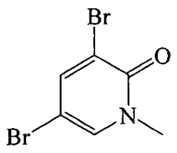
Ejemplo 1

***N*-{3-[5-(6-Amino-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-metil-fenil}-4-*ter*-butil-benzamida (3)**



(3)

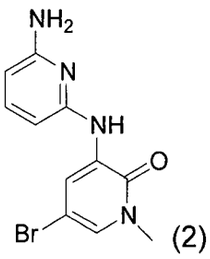
3,5-Dibromo-1-metil-1H-piridin-2-ona (1)



(1)

[00181] Un balón de 1 L equipado con un agitador magnético se cargó con 3,5-dibromo-1H-piridin-2-ona (7,0 g, 27,7 mmol), DMF anhidro (280 mL) y carbonato de potasio en polvo (malla de -350, 8,4 g, 61,1 mmol), y la suspensión se agitó por 15 min a temperatura ambiente. Después de este tiempo, se agregó yoduro de metilo (4,3 g, 30,5 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno por otras 18 h. La mezcla de reacción luego se diluyó con agua (200 mL), se extrajo con acetato de etilo (3 × 250 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía flash sobre sílice para dar un 84% de rendimiento (6,2 g) de 3,5-dibromo-1-metil-1H-piridin-2-ona **(1)** como un sólido blanco opaco; mp 87-88 °C; MS (ESI+) *m/z* 266 (M+H).

3-(6-Amino-piridin-2-ilamino)-5-bromo-1-metil-1*H*-piridin-2-ona (2)

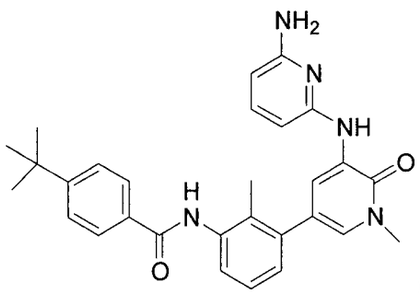


(2)

[00182] Un tubo sellado de 48 mL equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 2,6-diaminopiridina (0,27 g, 1,2 mmol), 3,5-dibromo-1-metil-1*H*-piridin-2-ona (**1**) (0,27 g, 1 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,046 g, 0,05

mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0,089 g, 0,15 mmol), y Cs_2CO_3 (0,49 g, 1,5 mmol) en dioxano (10 mL). después de desgasificarse la mezcla por 15 min., se calentó a 95 °C durante 16 h. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se volcó en H_2O (10 mL). A esto se agregó diclorometano (10 mL) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O (5 mL) y salmuera (5 mL), se secó (Na_2SO_4), y se concentró . La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía de columna, gradiente 0-10 %, MeOH en diclormetano/Éter (1/1), para dar 0,054 g (18 %) de 3-(6-amino-piridin-2-ilamino)-5-bromo-1-metil-1*H*-piridin-2-ona **(2)** como un sólido.

***N*-{3-[5-(6-Amino-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-metil-fenil}-4-*ter*-butil-benzamida (3)**



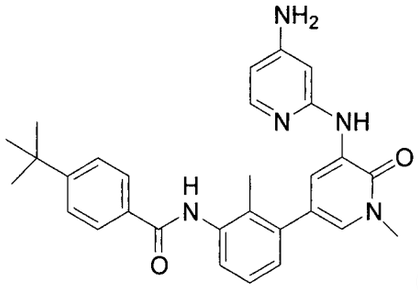
(3)

[00183] Un tubo sellado de 48 mL equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 3-(6-amino-piridin-2-ilamino)-5-bromo-1-metil-1*H*-piridin-2-ona (**2**) (0,054 g, 0,18 mmol), 4-ter-butil-*N*-[2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-benzamida (0,086 g, 0,22 mmol), y $Pd(PPh_3)_4$ (0,010 g, 0,010 mmol) en DME (10 mL) y Na_2CO_3 1N (5 mL). después de desgasificarse la mezcla por 15 min., se calentó a 95 °C durante 16

h. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se volcó en H_2O (10 mL). A esto se agregó diclorometano (10 mL) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O (5 mL) y salmuera (5 mL), se secó (Na_2SO_4), y se concentró . La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía de columna, gradiente 0-10 %, MeOH en diclorometano/éter (1/1), para dar 0,035 g (40 %) de *N*-{3-[5-(6-amino-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-metil-fenil}-4-*ter*-butil-benzamida (3) como un sólido; LCMS m/z 482,2018 (M^+).

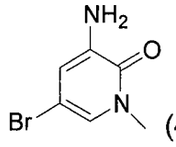
Ejemplo 2

***N*-{3-[5-(4-Amino-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-metil-fenil}-4-*ter*-butil-benzamida (7)**



(7)

3-Amino-5-bromo-1-metil-1*H*-piridin-2-ona (4)

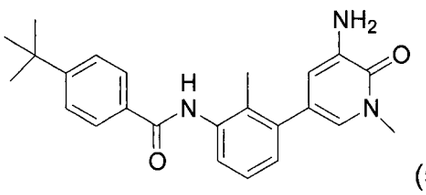


(4)

[00184] Un tubo sellado de 48 mL equipado con una barra de agitación magnética se cargó con benzofenona imina (0,43 g, 2,4 mmol), 3,5-

dibromo-1-metil-1*H*-piridin-2-ona (1) (0,51 g, 2,0 mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,025 g, 0,040 mmol), rac-BINAP (0,082 g, 0,13 mmol), y Cs_2CO_3 (0,92 g, 2,8 mmol) en dioxano (15 mL). Después de desgasificarse la mezcla por 15 min., se calentó a 95 °C durante 16 h. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se volcó en H_2O (10 mL). A esto se agregó diclorometano y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O (5 mL) y salmuera (5 mL), se secó (Na_2SO_4), y se concentró . El producto crudo se disolvió en HCl 1 N/MeOH (3 mL) y se agitó por 1 h a temperatura ambiente. Luego, a la mezcla de reacción se agregó $NaHCO_3$ saturado (10 mL) y diclorometano (10 mL), y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (5 mL) y salmuera (5 mL), se secó (Na_2SO_4), y se concentró . La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía de columna, gradiente 0-10 % MeOH en diclorometano/éter (1/1), para dar 0,22 g (54 %) de 3-amino-5-bromo-1-metil-1*H*-piridin-2-ona (4) como un sólido.

***N*-[3-(5-Amino-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-metil-fenil]-4-*ter*-butil-benzamida (5)**

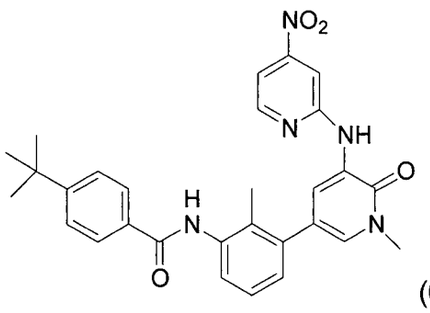


(5)

[00185] Un tubo sellado de 48 mL equipado con una barra de

agitación magnética se cargó con 3-amino-5-bromo-1-metil-1*H*-piridin-2-ona (4) (0,10 g, 0,50 mmol), 4-ter-butil-*N*-[2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-benzamida (0,24 g, 0,70 mmol), y $Pd(PPh_3)_4$ (0,030 g, 0,025 mmol) en DME (10 mL) y Na_2CO_3 1N (5 mL). Después de desgasificarse la mezcla por 15 min., se calentó a 95 °C durante 16 h. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se volcó en H_2O (10 mL). A esto se agregó diclorometano y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (5 mL) y salmuera (5 mL), se secó (Na_2SO_4), y se concentró . La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía de columna, gradiente 0-10 % MeOH en diclorometano/éter (1/1), para dar 0,14 g (68 %) de *N*-[3-(5-amino-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-metil-fenil]-4-*ter*-butil-benzamida (5) como un sólido.

4-*ter*-Butil-*N*-{2-metil-3-[1-metil-5-(4-nitro-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-2-il]-fenil}-benzamida (6)

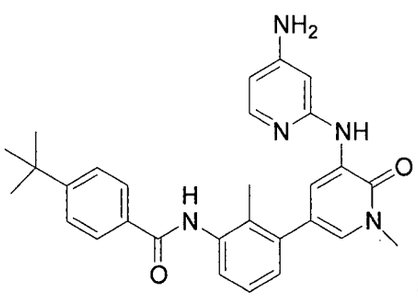


(6)

[00186] Un tubo sellado de 48 mL equipado con una barra de agitación magnética se cargó con *N*-[3-(5-amino-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-metil-fenil]-4-*ter*-butil-benzamida (5) (0,14 g, 0,34 mmol), 2-cloro-

4-nitropiridina (0,058 g, 0,37 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,027 g, 0,030 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0,020 g, 0,034 mmol), y Cs_2CO_3 (0,25 g, 0,70 mmol) en dioxano (10 mL). Después de desgasificarse la mezcla por 15 min., se calentó a 95 °C durante 16 h. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se volcó en H_2O (10 mL). A esto se agregó diclorometano (10 mL) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O (5 mL) y salmuera (5 mL), se secó (Na_2SO_4), y se concentró . La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía de columna, gradiente 0-10 %, MeOH en diclorometano/éter (1/1), para dar 0,15 g (85 %) de 4-*ter*-butil-*N*-{2-metil-3-[1-metil-5-(4-nitro-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-2-il]-fenil}-benzamida (6) como un sólido.

_N_-{3-[5-(4-Amino-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-metil-fenil}-4-*ter*-butil-benzamida (7)



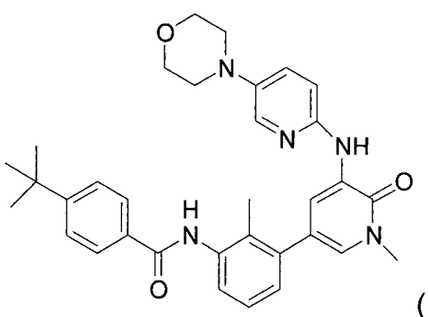
(7)

[00187] Un frasco de 10 mL equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 4-*ter*-butil-*N*-{2-metil-3-[1-metil-5-(4-nitro-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-2-il]-fenil}-benzamida **(6)** (0,10 g, 0,20 mmol), Pd/C 10% (0,10 g), y ciclohexeno (2 mL) en EtOAc:MeOH (1:1, 4 mL). Después

de desgasificarse la mezcla por 5 min., se sometió a microondas usando 300 W de potencia a 135 °C durante 10 min. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna, gradiente 0-10 % MeOH en diclorometano/éter (1/1), para dar 0,015 g (15 %) de *N*-{3-[5-(4-amino-piridin-2-ilamino)-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-2-metil-fenil}-4-*ter*-butil-benzamida **(7)** como un sólido; LCMS m/z 482,2635 (M^+).

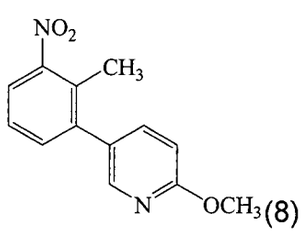
Ejemplo 3

4-*ter*-Butil-*N*-{2-metil-3-[1-metil-5-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-benzamida (14)



(14)

2-Metoxi-5-(2-metil-3-nitrofenil)piridina (8)

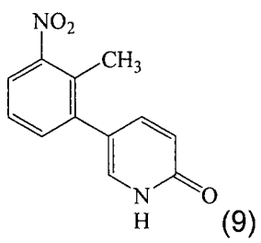


(8)

[00188] Un balón de cuello simple de 100 mL equipado con una barra de agitación magnética, condensador de reflujo y entrada de nitrógeno se cargó con 1,4-dioxano (40 mL), carbonato de sodio acuoso 2 M (8,0 mL, 16,0

mmol), 5-bromo-2-metoxi-piridina (1,00 g, 5,32 mmol), y 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metil-3-nitro-fenil)-[1,3,2]dixoaborolano (1,68 g, 6,40 mmol). Después de burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante por 30 min, se agregó tetrakis(trifenilfosfino)paladio (0,61 g, 0,53 mmol) y la mezcla de reacción luego se agitó a reflujo durante 18 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se particionó entre acetato de etilo (150 mL) y agua (75 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con agua (2 × 50 mL) seguido por salmuera (100 mL) y se secó sobre sulfato de magnesio. El agente de secado luego se eliminó por filtración a través de una almohadilla de Celite 521, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía flash para dar 1,20 g (92 %) de 2-metoxi-5-(2-metil-3-nitrofenil)piridina **(8)** como un sólido blanco: mp 81–83 °C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ8,11 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 7,82 (dd, 1H, *J* = 7,8, 1,5 Hz), 7,53 (dd, 1H, *J* = 8,4, 2,4 Hz), 7,44 (dd, 1H, *J* = 7,8, 1,5 Hz), 7,39 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 6,84 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 4,00 (s, 3H), 2,37 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 245 (M+H).

5-(2-Metil-3-nitrofenil)piridin-2-ona (9)

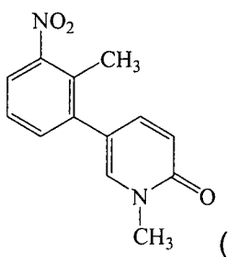


(9)

[00189] Un balón de cuello simple de 10 mL equipado con un agitador magnético, y entrada de nitrógeno se cargó con 2-metoxi-5-(2-metil-3-nitrofenil) piridina **(8)** (1,00 g, 4,10 mmol) y clorhidrato de piridina (1,90 g, 16,4

mmol) y se purgó con nitrógeno. El recipiente se colocó por cinco minutos en un baño de aceite precalentado a 165 °C. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se agregó agua (70 mL). La suspensión resultante se filtró, y la torta de filtrado se lavó con agua (2 × 25 mL) y luego se secó en un horno de vacío a 43 °C por 3 h para dar 0,97 g (99 %) de 5-(2-metil-3-nitrofenil)piridin-2-ona **(9)** como un sólido blanco: mp 214–216 °C; ^{1}H RMN (300 MHz, DMSO–d_6) δ11,87 (br s, 1H),7,85 (dd, 1H, *J* = 8,1, 1,2 Hz), 7,56 (dd, 1H, *J* = 7,8, 1,5 Hz), 7,54 (dd, 1H, *J* = 8,4, 2,4 Hz), 7,53 (d, 1H, *J* = 9,3 Hz), 7,46 (dd, 1H, *J* = 7,8, 1,5 Hz), 6,41 (d, 1H, *J* = 9,3 Hz), 2,30 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 231 (M+H).

1-Metil-5-(2-metil-3-nitrofenil)piridin-2-ona (10)

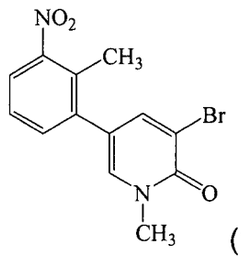


(10)

[00190] Un balón de cuello simple de 250 mL equipado con un agitador magnético y entrada de nitrógeno se cargó con 5-(2-metil-3-nitrofenil)piridin-2-ona **(9)** (0,92 g, 4,0 mmol), DMF (40 mL), carbonato de potasio (1,21 g, 8,80 mmol) y yodometano (625 mg, 4,40 mmol) y se purgó con nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se particionó entre acetato de etilo (150 mL) y agua (75 mL). La capa orgánica se

separó y se lavó con agua (2 × 50 mL) seguido por salmuera (100 mL) y se secó sobre sulfato de magnesio. El agente de secado luego se eliminó por filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 0,92 g (94 %) de 1-metil-5-(2-metil-3-nitrofenil)piridin-2-ona **(10)** como un sólido blanco: mp 157–159 °C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ7,81 (dd, 1H, *J* = 7,8, 1,8 Hz), 7,41 (dd, 1H, *J* = 7,8, 1,8 Hz), 7,38(d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,53 (d, 1H, *J* = 9,3 Hz), 7,32 (dd, 1H, *J* = 9,3, 2,7 Hz), 7,27 (d, 1H, *J* = 1,5 Hz), 6,68 (d, 1H, *J* = 9,3 Hz), 3,62 (s, 3H), 2,37 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 245 (M+H).

3-Bromo-1-metil-5-(2-metil-3-nitrofenil)piridin-2-ona (11).

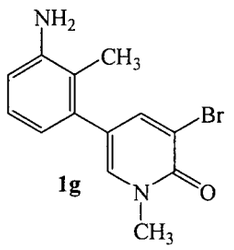


(11)

[00191] Un balón de cuello simple de 10 mL equipado con un agitador magnético y entrada de nitrógeno se purgó con nitrógeno y se cargó con 1-metil-5-(2-metil-3-nitrofenil)piridin-2-ona **(10)** (0,60 mg, 2,46 mmol) y ácido acético glacial (5 mL). A la solución resultante se agregó bromo (0,59 g, 3,70 mmol). La reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Después de este tiempo la reacción se particionó entre agua (25 mL) y acetato de etilo (75 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 × 25 mL), salmuera (50 mL) y se secó sobre sulfato de magnesio. El agente de secado se eliminó por filtración y el filtrado se

concentró a un peso constante bajo presión reducida para dar 0,075 g (93 %) de 3-bromo-1-metil-5-(2-metil-3-nitrofenil)piridin-2-ona **(11)** como un aceite amarillo: ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ7,83 (dd, 1H, *J* = 7,2, 2,1 Hz), 7,75 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 7,42 (dd, 1H, *J* = 7,8, 2,4 Hz), 7,38 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,29 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 3,70 (s, 3H), 2,40 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 323 (M+H).

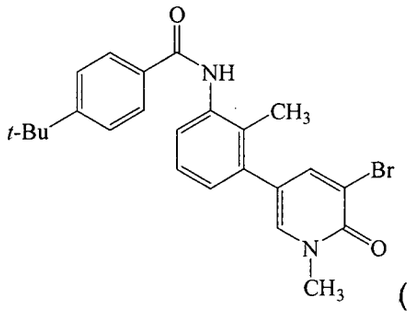
5-(3-Amino-2-metilfenil)-3-bromo-1-metilpiridin-2-ona (12).



[00192] Un balón de cuello simple de 50 mL equipado con un agitador magnético se cargó con 3-bromo-1-metil-5-(2-metil-3-nitrofenil) piridin-2-ona **(11)** (0,70 g, 2,17 mmol), etanol (15 mL), polvo de hierro (malla de -325, 1,20 g, 21,7 mmol), ácido clorhídrico 2N (1,09 mL, 2,17 mmol) y se agitó a reflujo durante 4 h. Después de este tiempo la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó carbonato de potasio sólido (0,738 g, 5,35 mmol). La suspensión se agitó durante 0,5 h y luego se filtró a través de una almohadilla de Celite 521. La torta de filtrado se lavó con etanol (3 × 15 mL) y los productos del filtrado combinados se concentraron a un peso constante bajo presión reducida para dar 0,71 g (88 %) de 5-(3-amino-2-metilfenil)-3-bromo-1-metilpiridin-2-ona **(12)** como un aceite amarillo: ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ7,75 (dd, 1H, *J* = 2,1 Hz), 7,23 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz), 7,05 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz),

6,72 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 6,60 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz), 3,75 (br s, 2H), 3,66 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); MS (ESI+) *m/z* 293 (M+H).

N-(3-(5-Bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)-4-*ter*-butilbenzamida (13)

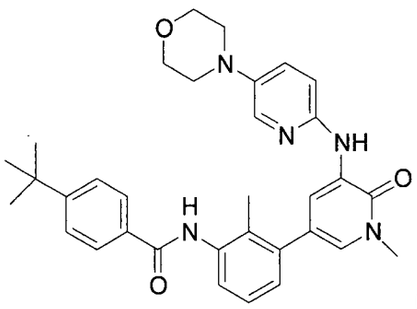


(13)

[00193] Un balón de 25 mL se enfrió a 0 °C con un baño de agua/hielo y se cargó con 5-(3-amino-2-metilfenil)-3-bromo-1-metilpiridin-2-ona **(12)** (0,71 g, 2,20 mmol), trietilamina (489 mg, 4,84 mmol), cloruro de metileno (10 mL) y cloruro de 4-*ter*-butil-benzoilo (0,48 g, 2,42 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de este tiempo la reacción se particionó entre agua (25 mL) y acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se separó y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 × 25 mL), salmuera (50 mL) y se secó sobre sulfato de magnesio. El agente de secado se eliminó por filtración y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía flash para dar 0,75 g (75 %) de *N*-(3-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)-2-metilfenil)-4-*ter*-butilbenzamida **(13)** como un sólido blanco: mp 149–151 °C; ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ7,87 (dd, 1H, *J* = 2,4 Hz), 7,86 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz),

7,71 (br s, 1H), 7,54 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 7,30 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,27 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz), 3,75 (br s, 2H), 7,05 (dd, 1H, *J* = 7,8, 1,5 Hz), 3,67 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,37 (s, 9H); MS (ESI+) *m/z* 453 (M+H).

4-*ter*-Butil-*N*-{2-metil-3-[1-metil-5-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-benzamida (14)



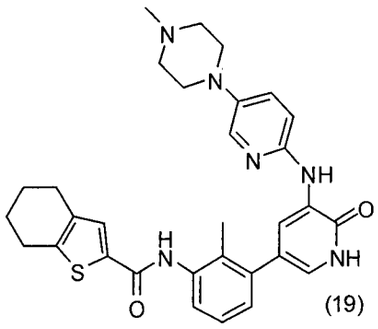
(14)

[00194] Un tubo sellado de 48 mL equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamina (0,065 g, 0,36 mmol), *N*-[3-(5-bromo-1-metil-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il)-2-metil-fenil]-4-*ter*-butil-benzamida (13) (0,16 g, 0,35 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,030 g, 0,030 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0,030 g, 0,050 mmol), y Cs_2CO_3 (0,22 g, 0,66 mmol) en dioxano (10 mL). Después de desgasificarse la mezcla por 15 min., se calentó a 95 °C durante 16 h. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se volcó en H_2O (10 mL). A esto se agregó diclorometano (10 mL) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O (5 mL) y salmuera (5 mL), se secó (Na_2SO_4), y se concentró . La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía de columna, gradiente 0-10 %

MeOH en diclorometano/éter (1/1), para dar 0,080 g (41 %) de 4-*ter*-butil-*N*-{2-metil-3-[1-metil-5-(5-morfolin-4-il-piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il]-fenil}-benzamida (8) como un sólido; LCMS m/z 552,2342 (M^+).

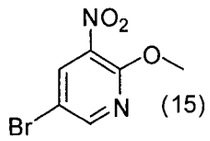
Ejemplo 4

_N_-(2-Metil-3-(5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiofen-2-carboxamida (19)



(19)

5-Bromo-2-metoxi-3-nitropiridina (15)

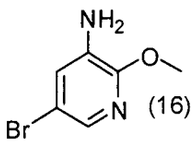


(15)

[00195] En un balón de cuello simple de 1 L equipado con una barra de agitación magnética se colocó 5-bromo-3-nitropiridin-2-ol (50,0 g, 0,23 mol) en $CHCl_3$ (500 mL) bajo nitrógeno en la oscuridad (envuelto en papel de aluminio). A esta solución se agregó Ag_2CO_3 (75,5 g, 0,28 mol) y MeI (142,0 mL, 2,3 mol). Después de la mezcla se agitó durante 48 h a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de Celite, se lavó con CH_2Cl_2, y se concentró . La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía de columna

(EtOAc:Hexano, 1:4) para dar 24,0 g (45%) de 5-bromo-2-metoxi-3-nitropiridina (**15**) como un sólido.

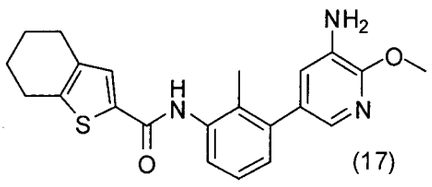
5- Bromo-2-metoxipiridin-3-amina (16)



(16)

[00196] En un balón de cuello simple de 500 mL equipado con una barra de agitación magnética se colocó 5-bromo-2-metoxi-3-nitropiridina (**15**) (20,0 g, 0,086 mol), Fe (20,0 g, 0,36 mol), y NH_4Cl (20,0 g, 0,36 mol) en $EtOH/H_2O$ (150 mL, 1:1). Después de calentar a 95 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró para dar 16,5 g (95 %) de 5- bromo-2-metoxipiridin-3-amina (**16**) como un sólido.

***N*-(3-(5-Amino-6-metoxipiridin-3-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiofen-2-carboxamida (17)**

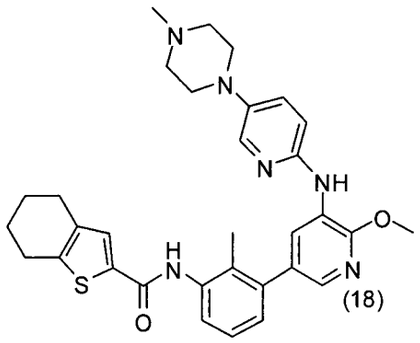


(17)

[00197] En un tubo sellado de 48 mL equipado con una barra de agitación magnética se colocó 5- bromo-2-metoxipiridin-3-amina (**16**) (1,0 g, 4,0 mmol), *N*-(2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*] tiofen-2-carboxamida (1(2,4 g, 6,7 mmol), y $Pd(PPh_3)_4$ (0,30 g, 0,20 mmol) en DME/Na_2CO_3 1N (10 mL, 1/1). Después de desgasificarse la

mezcla de reacción por 15 min., se calentó a 95 °C durante 16 h. Luego, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (10 mL) y H_2O (10 mL), y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O (5 mL) y salmuera (5 mL), se secó (Na_2SO_4), y se concentró . La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía de columna, gradiente 0-25% MeOH en diclorometano, para dar 1,0 g (65 %) de *N*-(3-(5-amino-6-metoxipiridin-3-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*] tiofen-2-carboxamida (**17**) como un sólido.

N-(3-(6-Metoxi-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-3-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiofen-2-carboxamida (18)

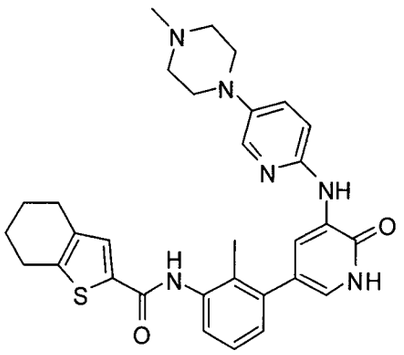


(18)

[00198] En un tubo sellado de 48 mL equipado con una barra de agitación magnética se colocó *N*-(3-(5-Amino-6-metoxipiridin-3-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*] tiofen-2-carboxamida (**17**) (0,20 g, 0,5 mmol), 1-(6-cloro-piridin-3-il)-4-metil-piperazina (0,11 g, 0,5 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,046 g, 0,050 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (0,040 g, 0,070 mmol), y Cs_2CO_3 (0,33 g, 1,0 mmol) en dioxano (10 mL). Después de desgasificarse la

mezcla por 15 min., se calentó a 95 °C durante 16 h. Luego, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se volcó en H_2O (10 mL). A esto se agregó diclorometano (10 mL) y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 mL), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O (5 mL) y salmuera (5 mL), se secó (Na_2SO_4), y se concentró . La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía de columna, gradiente 0-33 % MeOH en diclorometano, para dar 0,140 g (50 %) de *N*-(3-(6-Metoxi-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-3-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiofen-2-carboxamida (**18**) como un sólido.

N-(2-Metil-3-(5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiofen-2-carboxamida (19)

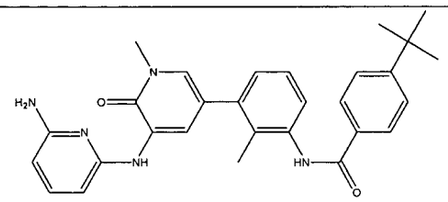
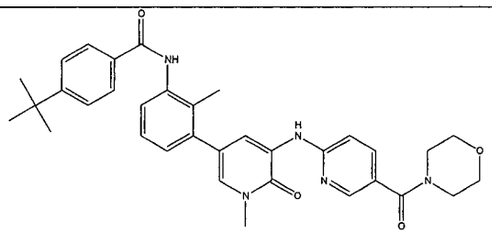


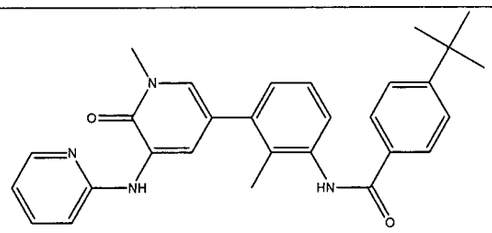
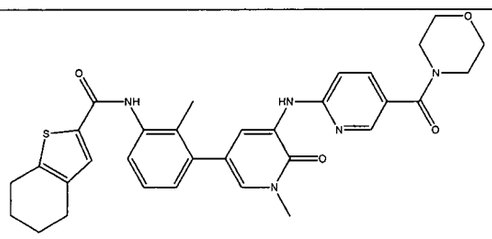
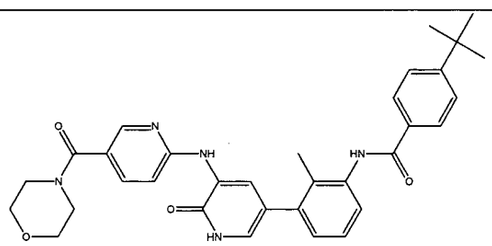
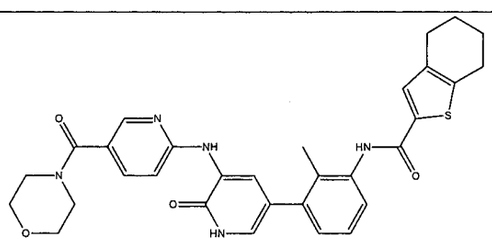
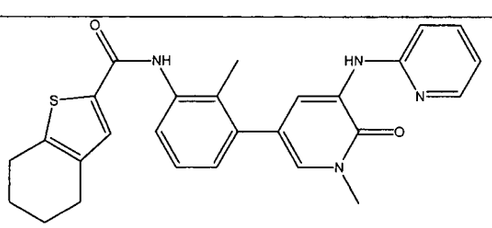
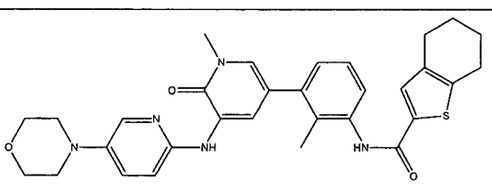
[00199] En un balón de cuello simple de 25 mL equipado con una barra de agitación magnética y un condensador se colocó *N*-(3-(6-metoxi-5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)piridin-3-il)-2-metilfenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiofen-2-carboxamida (**18**) (0,070 g, 0,13 mmol) y HCl 3 N (1 mL) en dioxano (3 mL). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 2 h.

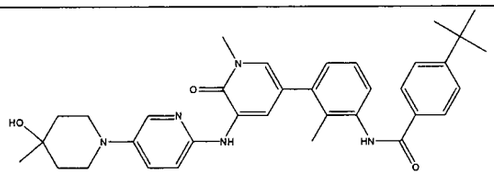
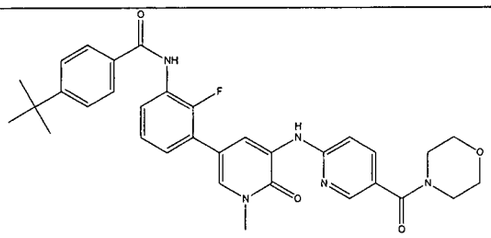
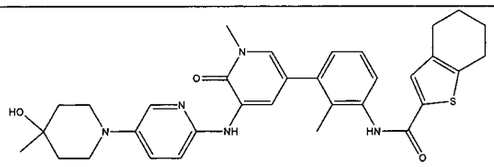
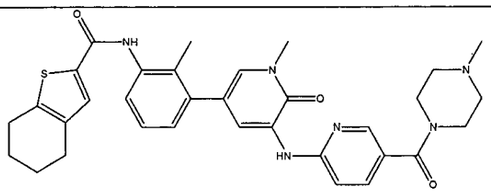
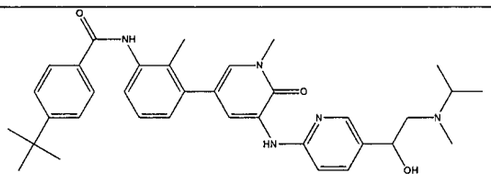
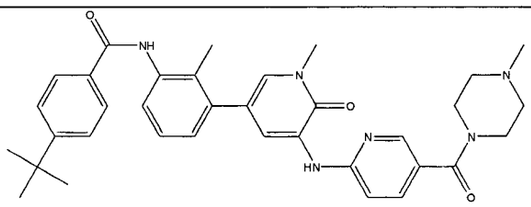
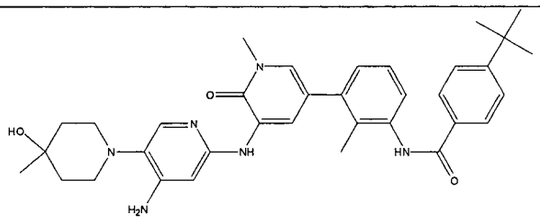
A esto se agregó diclorometano (10 mL) y H_2O (10 mL), y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 5 mL), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O (5 mL) y salmuera (5 mL), se secó (Na_2SO_4), y se concentró . La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía de columna, gradiente 0-33 % MeOH en diclorornetano, para dar 0,053 g (80%) de *N*-(2-metil-3-(5-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-ilamino)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il)fenil)-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[*b*]tiofen-2-carboxamida (**19**); Masa exacta *m/z* 554,25; M=H *m/z* 555,20.

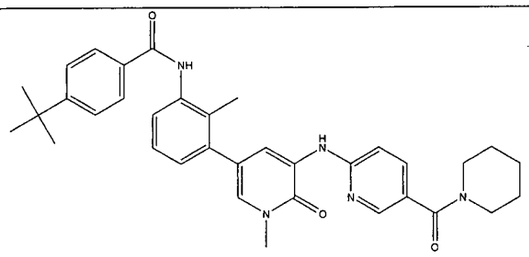
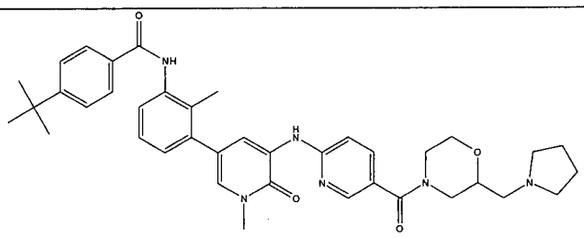
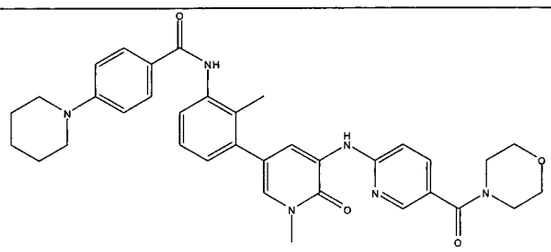
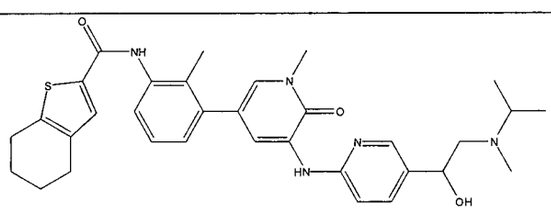
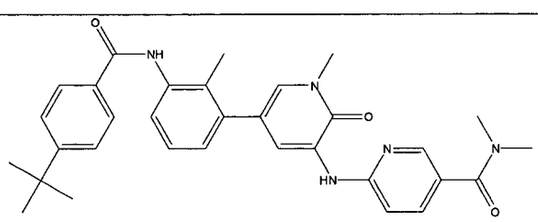
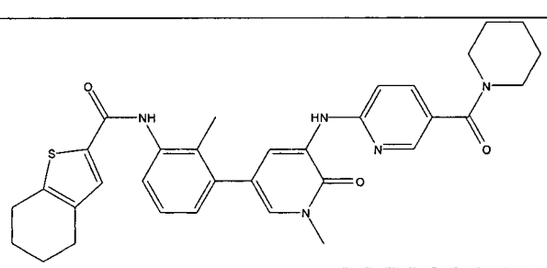
Ejemplo 5

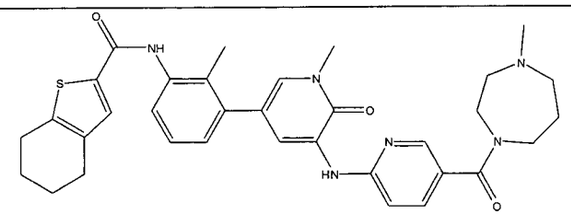
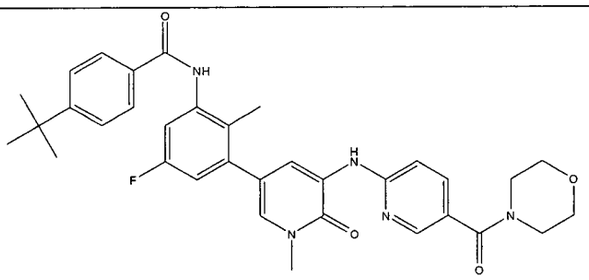
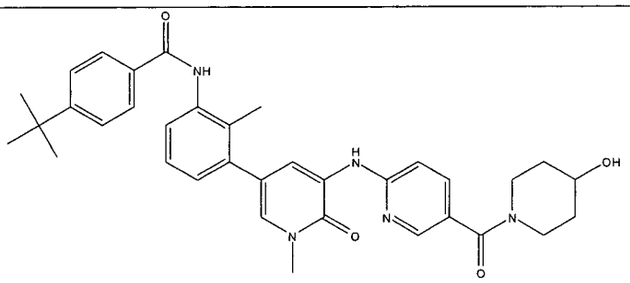
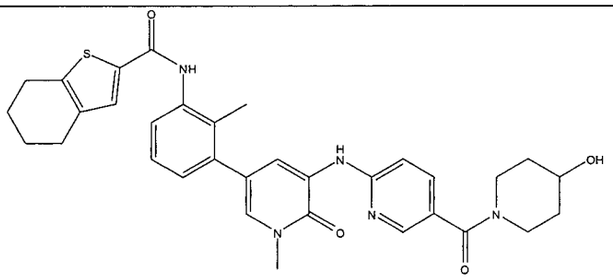
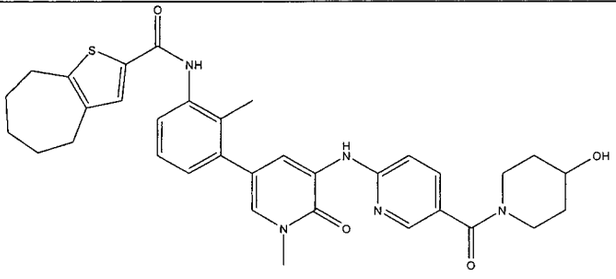
[00200] Los siguientes compuestos se prepararon usando procedimientos similares a aquellos descriptos en Ejemplos 1, 2, 3 y 4.

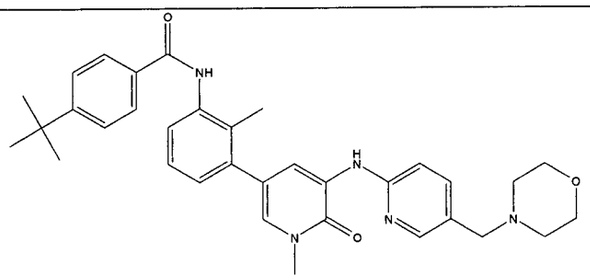
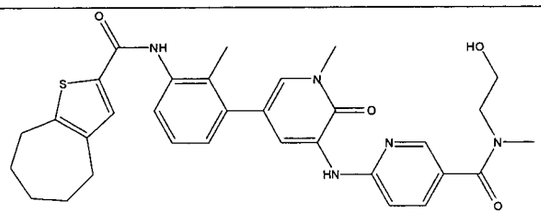
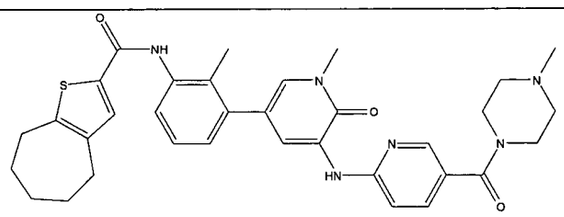
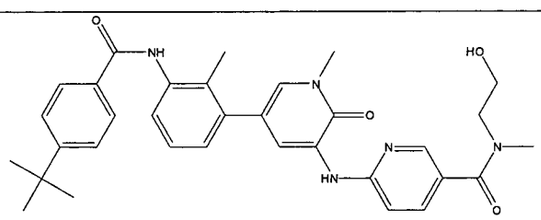
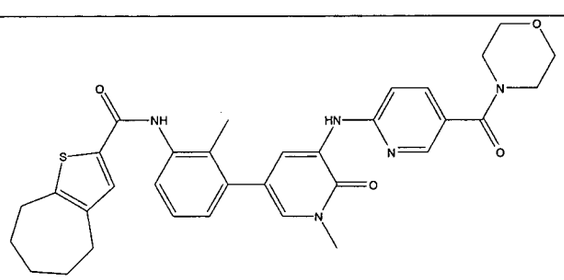
Estructura	MW	MH+ m/z
	481,25	482,20
	579,28	580,33

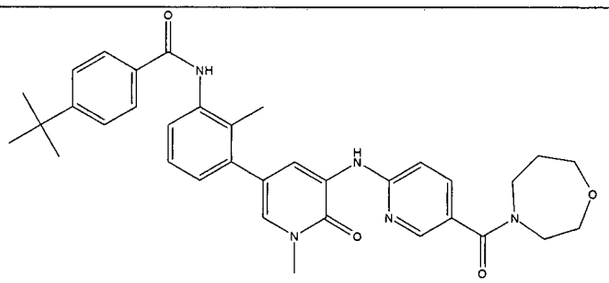
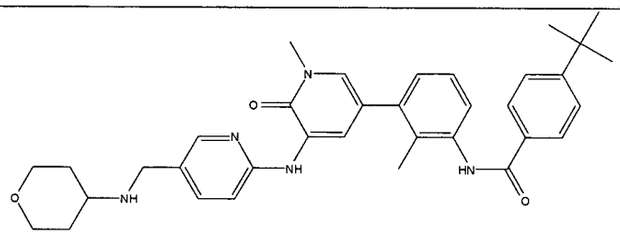
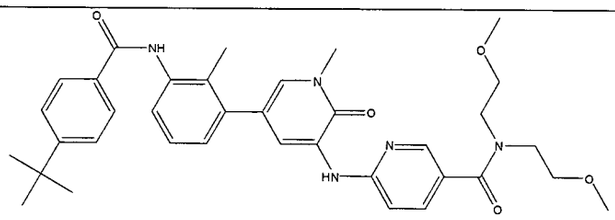
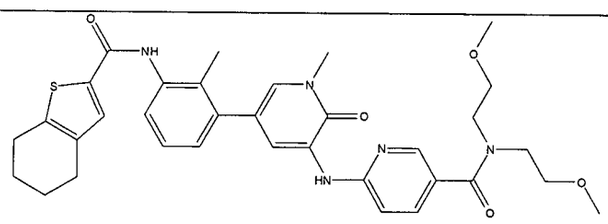
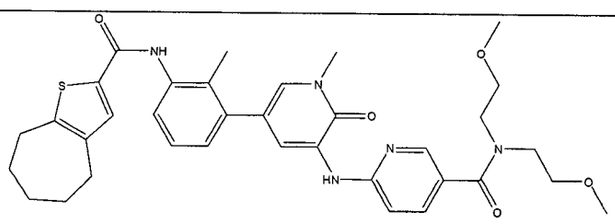
	466,24	467,22
	583,23	584,17
	565,27	566,26
	569,21	570,16
	470,18	471,15
	555,23	556,20

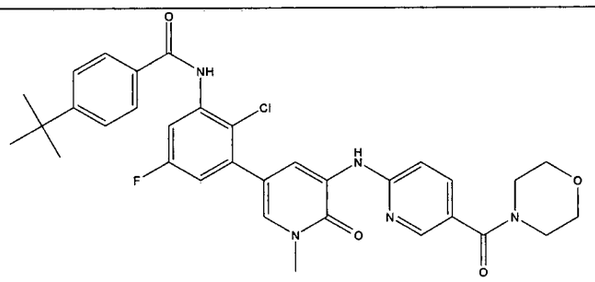
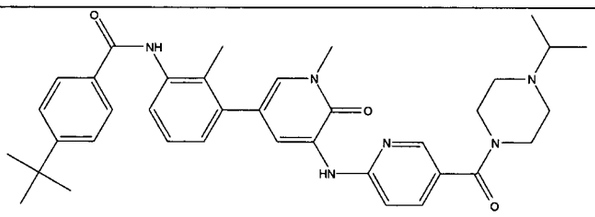
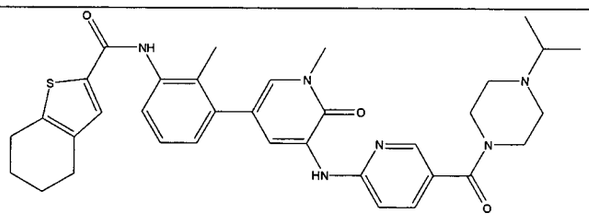
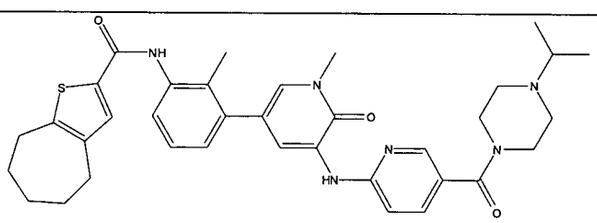
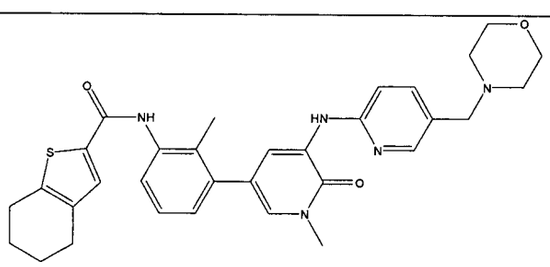
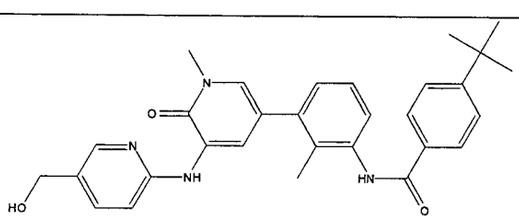
	579,32	580,36
	583,26	584,22
	583,26	584,23
	596,26	596,99
	581,34	582,09
	592,3	593,13
	594,3	595,54

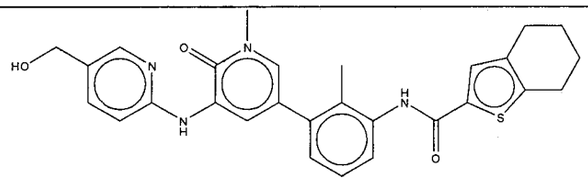
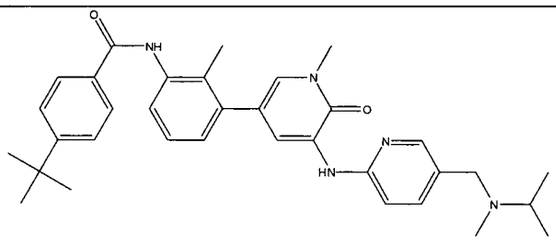
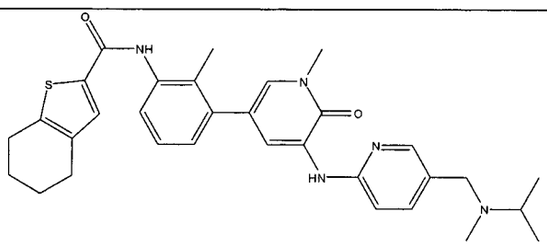
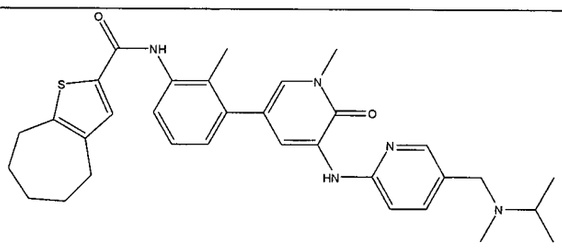
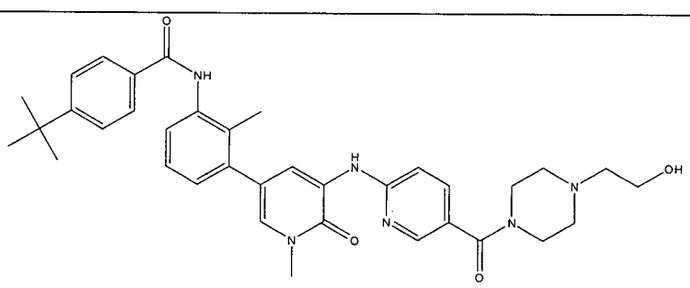
	577,3	578,16
	662,4	663,16
	606,3	607,1481
	585,3	586,15
	537,3	538,1
	581,2	582,08

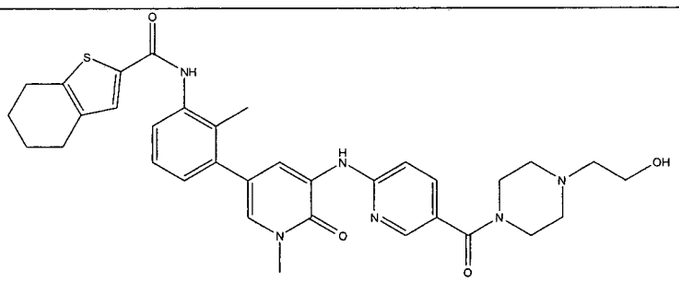
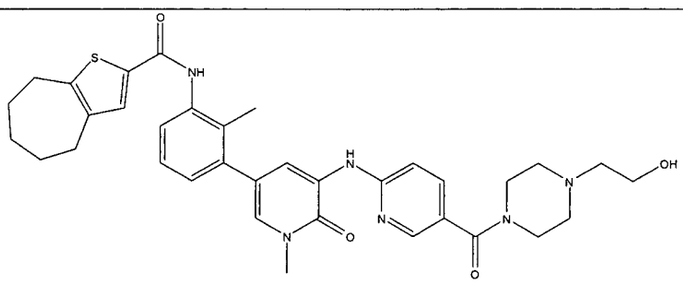
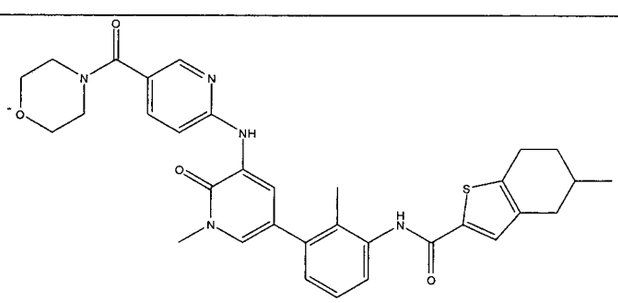
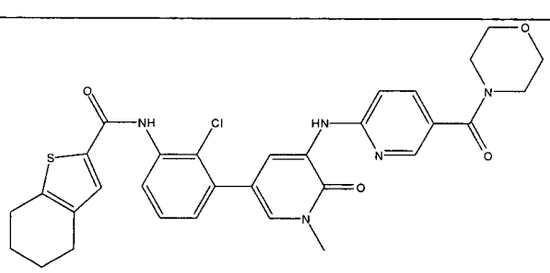
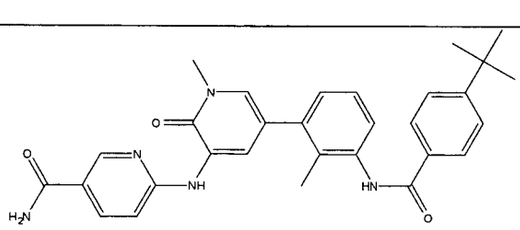
	610,3	611,09
	597,3	598,49
	593,3	594,13
	597,2	598,08
	611,3	612,19

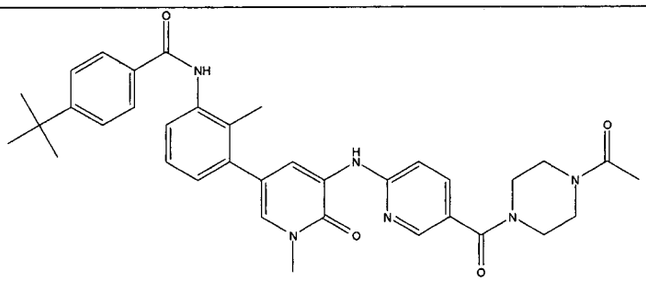
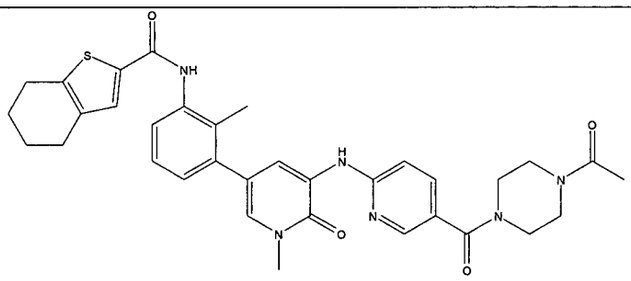
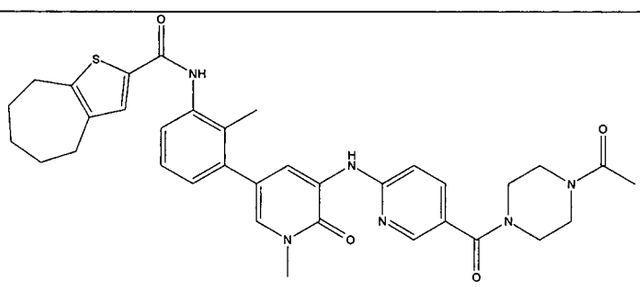
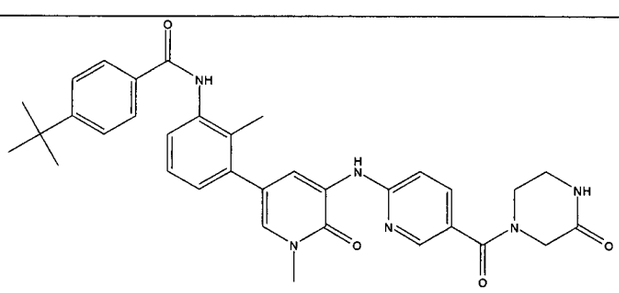
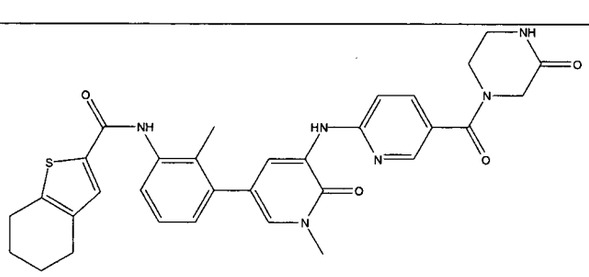
	565,3	566,14
	585,2	586,08
	610,3	611,12
	567,3	568,12
	597,2	598,14

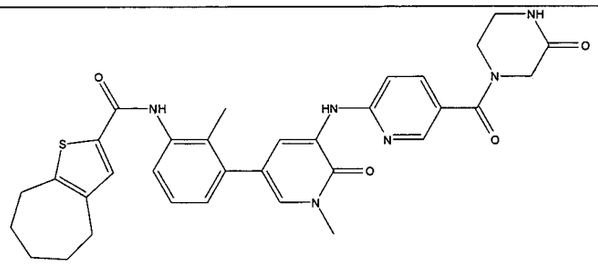
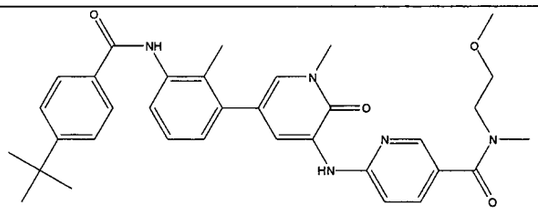
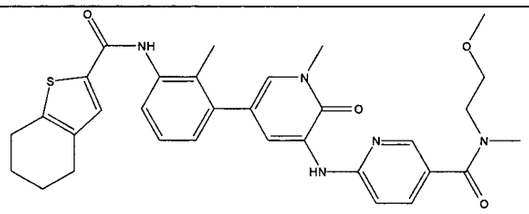
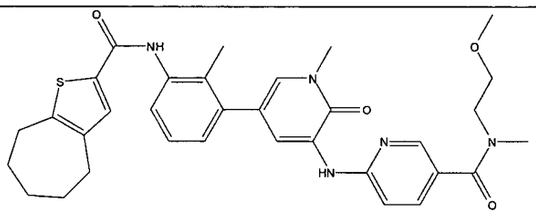
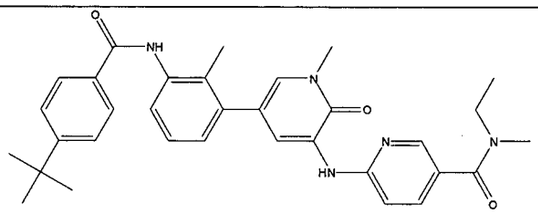
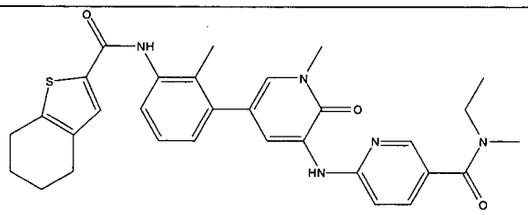
	593,3	594,18
	579,3	580,15
	625,3	626,28
	629,3	630,06
	643,3	644,09

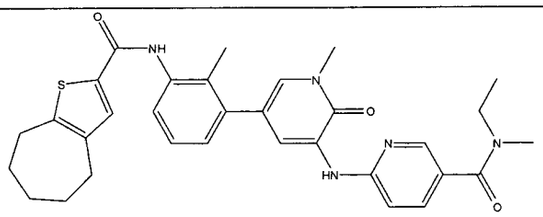
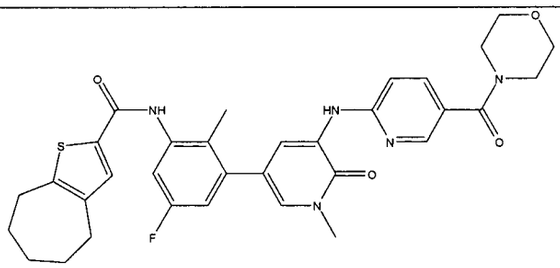
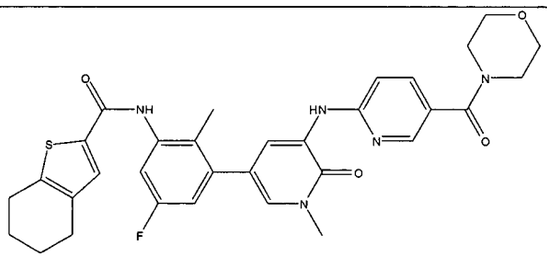
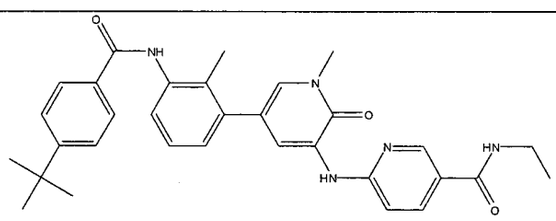
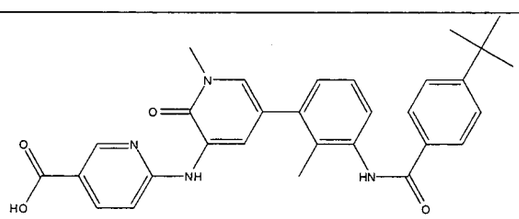
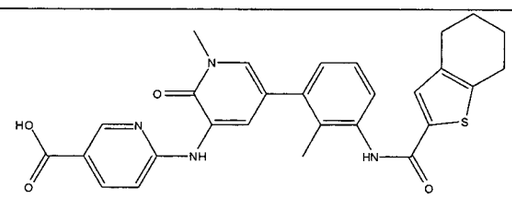
	617,2	618,41
	620,3	620,96
	624,3	624,91
	638,3	638,92
	569,2	570,07
	496,2	497,71

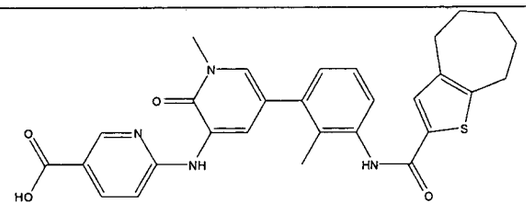
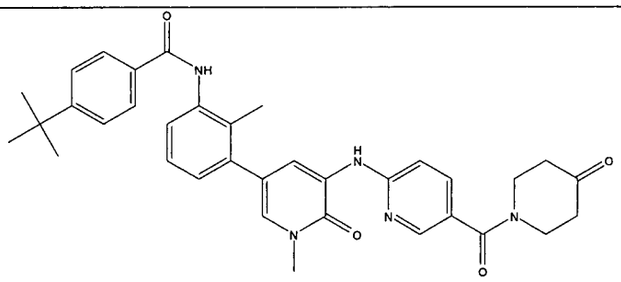
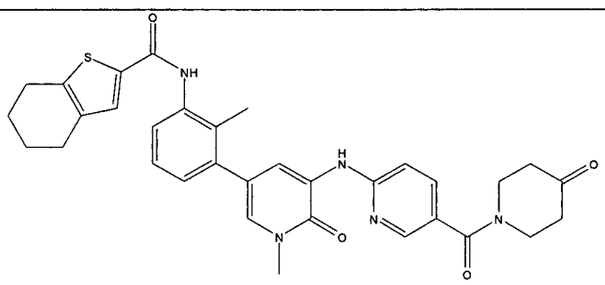
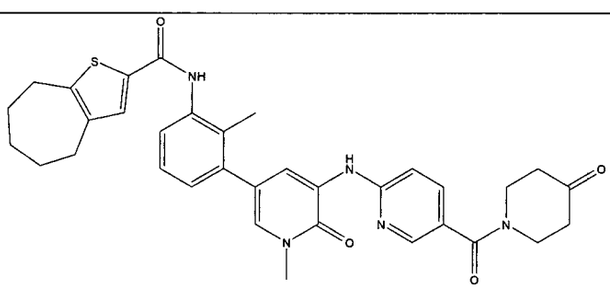
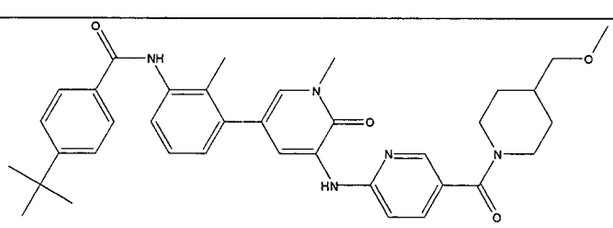
	500,2	501,17
	551,3	551,99
	555,3	555,96
	569,3	569,95
	622,3	623,31

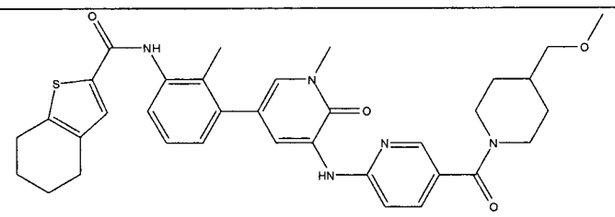
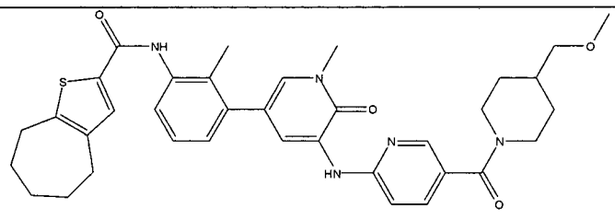
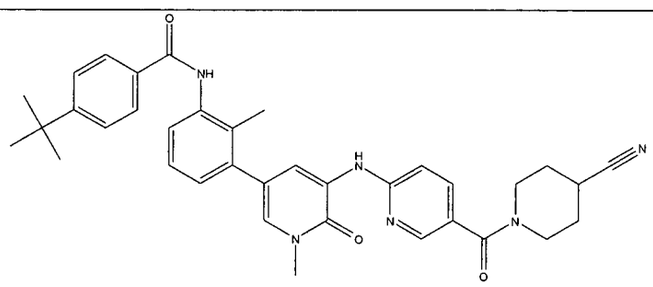
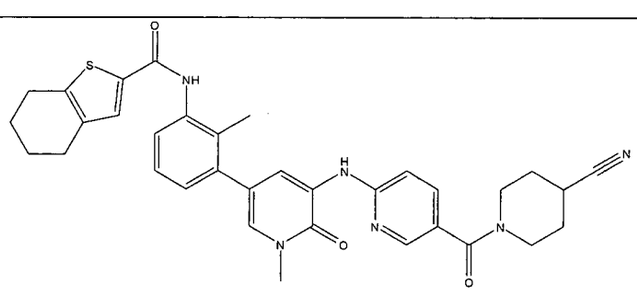
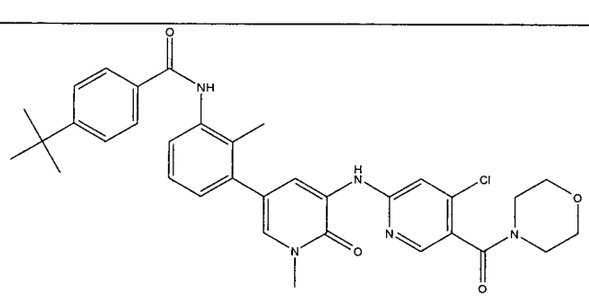
	626,3	627,25
	640,3	641,29
	597,2	598,27
	603,2	604,33
	509,2	510,26

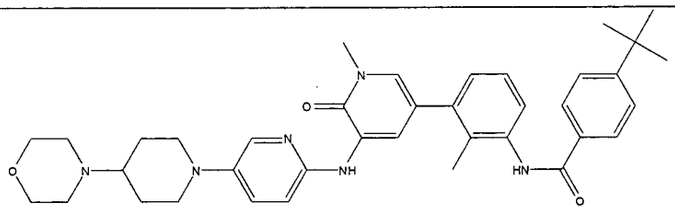
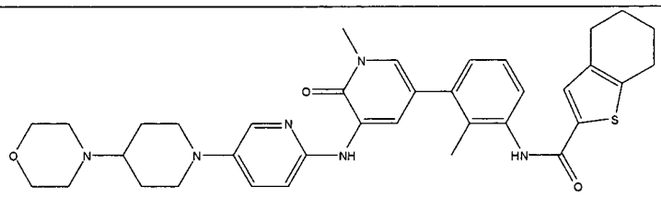
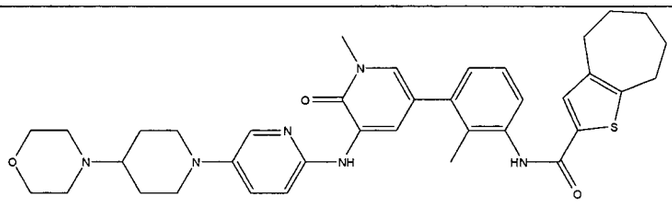
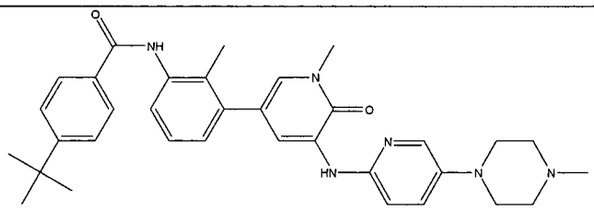
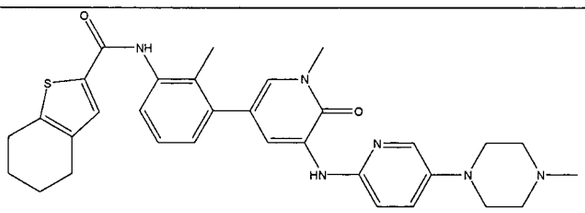
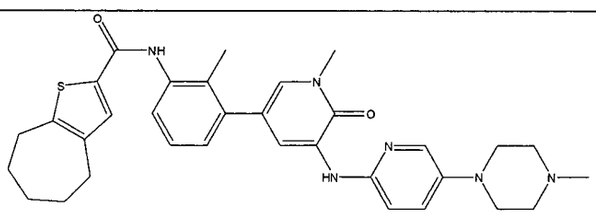
	620,3	621,31
	624,3	625,24
	638,3	639,29
	592,3	593,31
	596,2	597,25

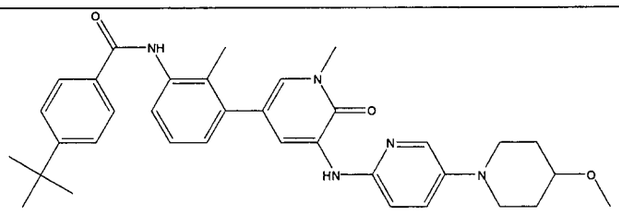
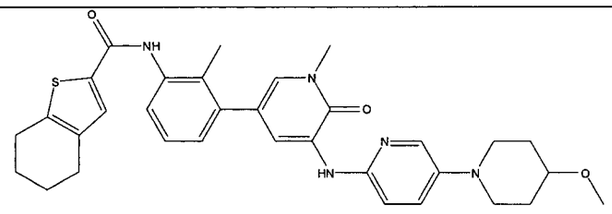
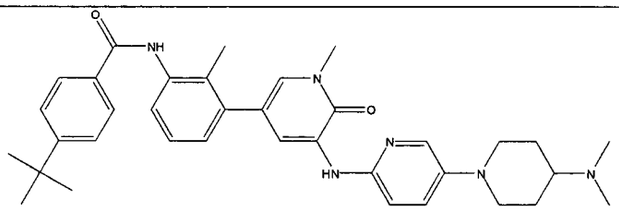
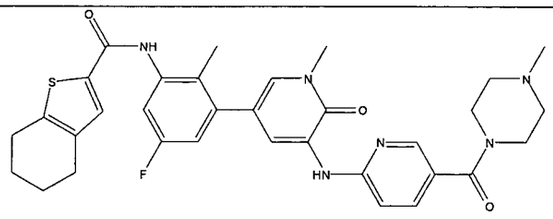
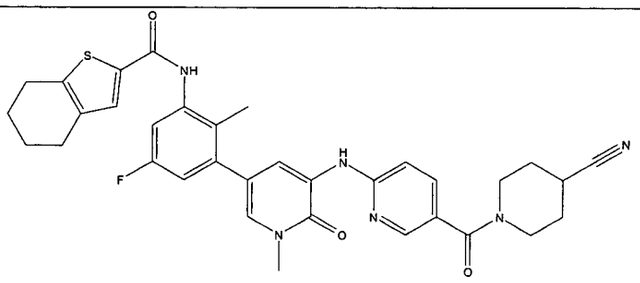
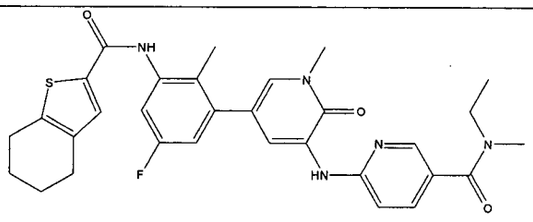
	610,2	611,27
	581,3	582,29
	585,2	586,42
	599,3	600,26
	551,3	552,29
	555,2	556,25

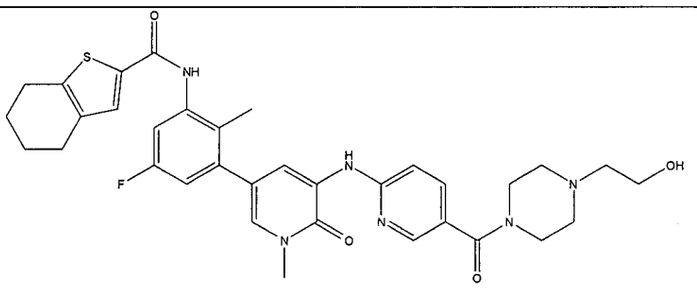
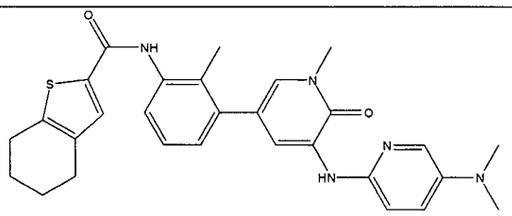
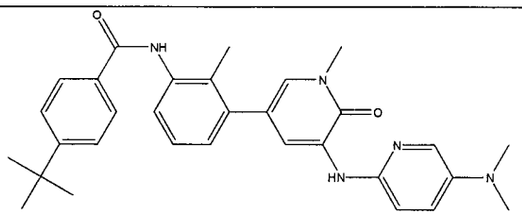
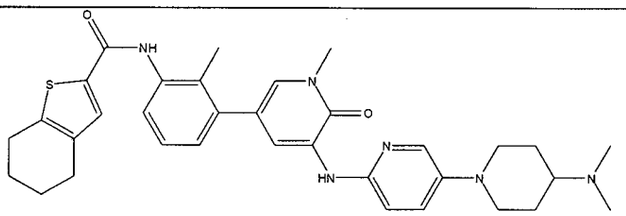
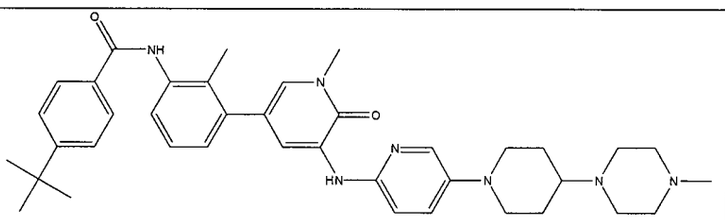
	569,2	570,25
	615,2	616,32
	601,2	602,22
	537,3	538,28
	510,2	511,13
	514,2	515,21

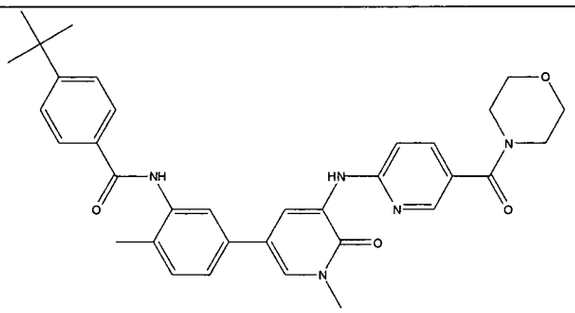
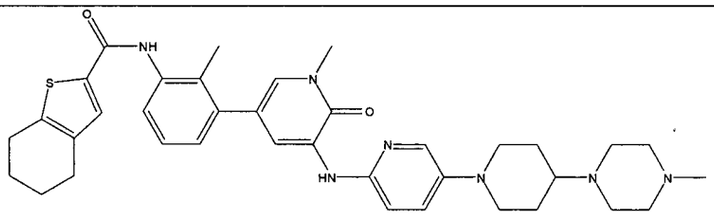
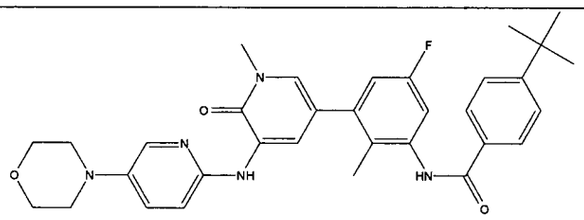
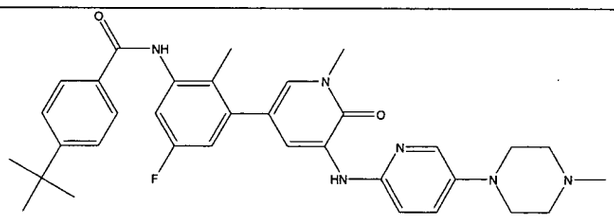
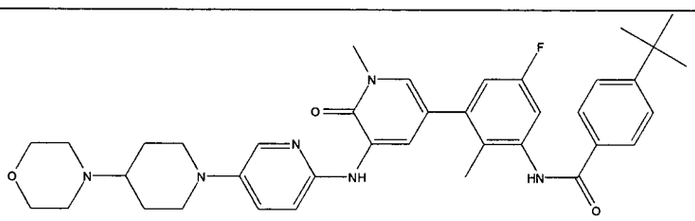
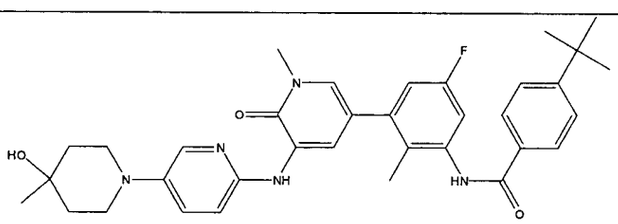
	528,2	529,38
	591,3	592,33
	595,2	596,25
	609,2	610,26
	621,3	622,40

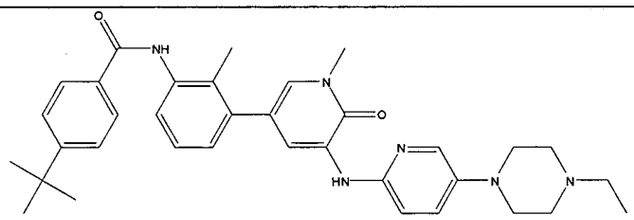
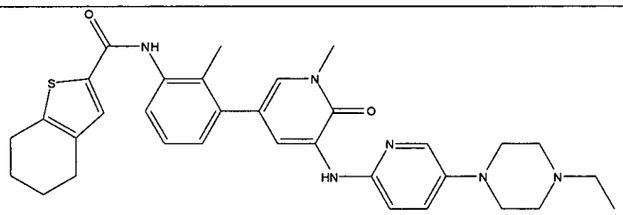
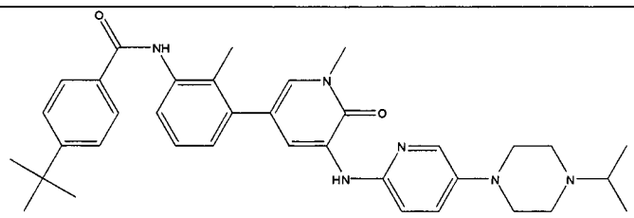
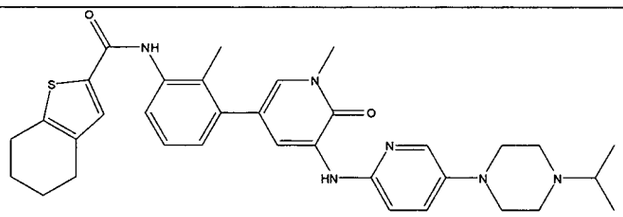
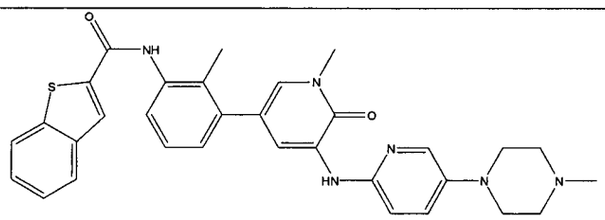
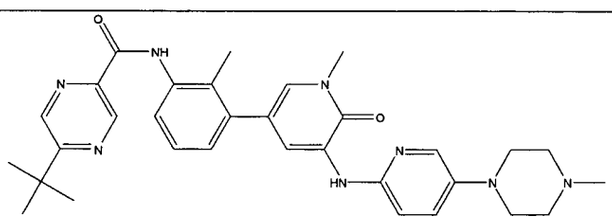
	625,3	626,22
	639,3	640,24
	602,3	603,27
	606,2	607,20
	613,2	613,90

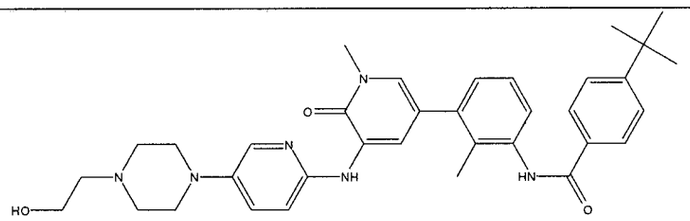
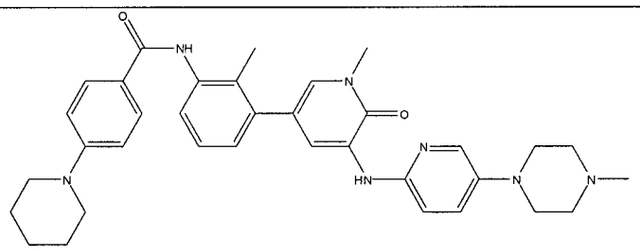
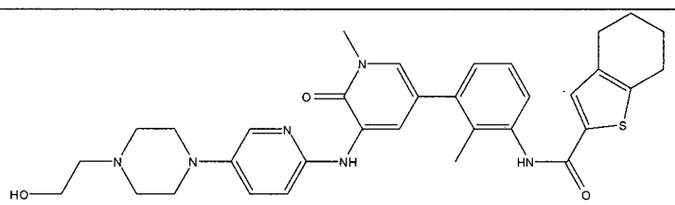
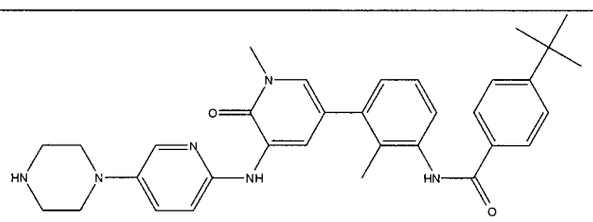
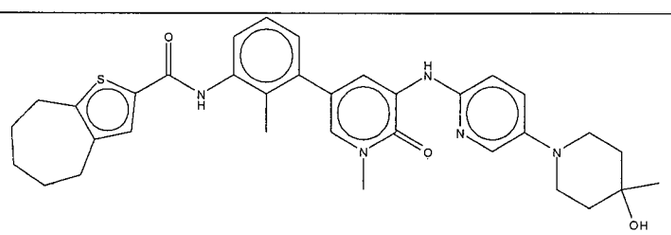
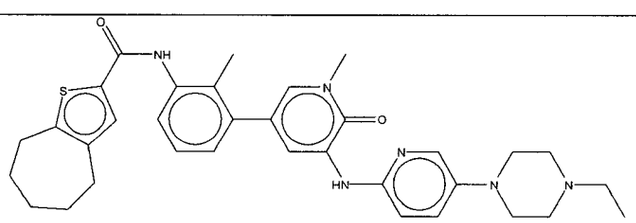
	634,4	635,56
	638,3	639,53
	652,3	653,28
	564,3	565,28
	568,3	569,29
	582,3	583,29

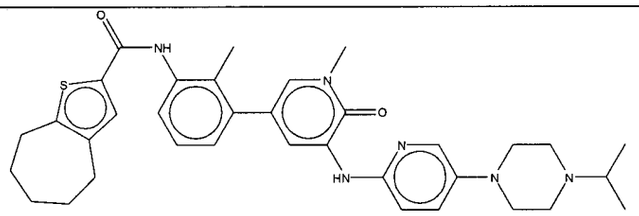
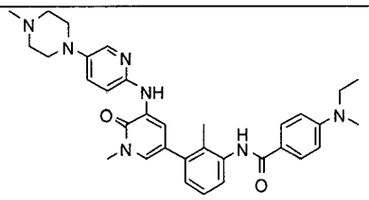
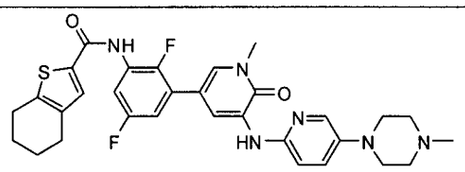
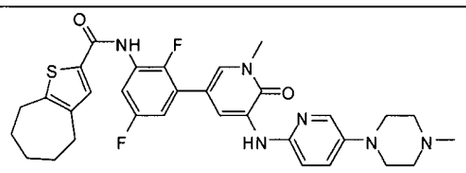
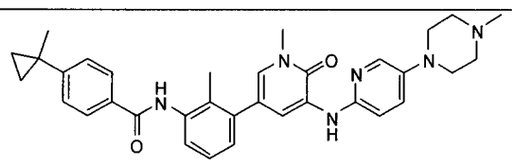
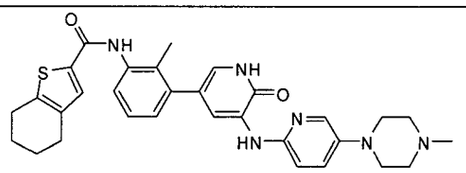
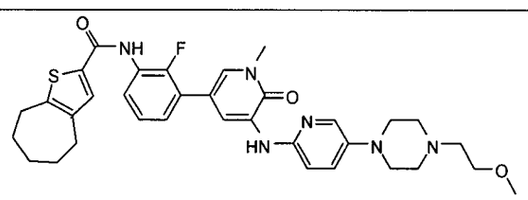
	579,3	580,36
	583,3	584,27
	592,4	593,50
	614,2	615,40
	624,2	625,47
	573,2	574,35

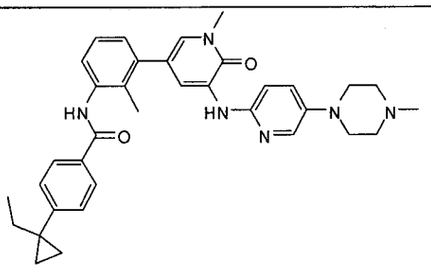
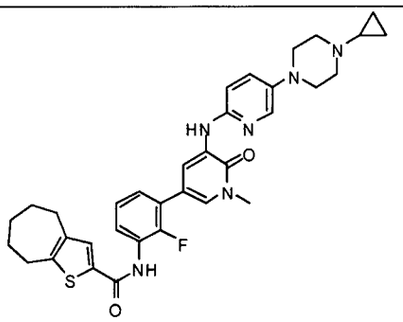
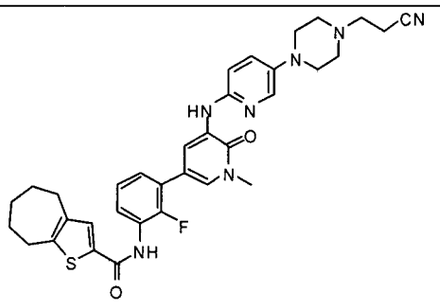
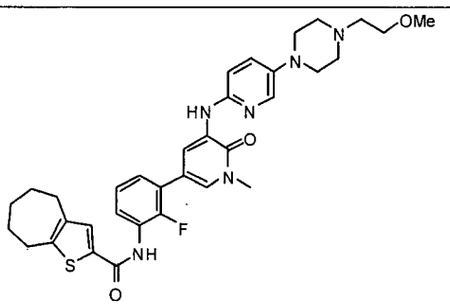
	644,3	645,364
	513,2	514,294
	509,3	510,304
	596,3	597,440
	647,4	648,610

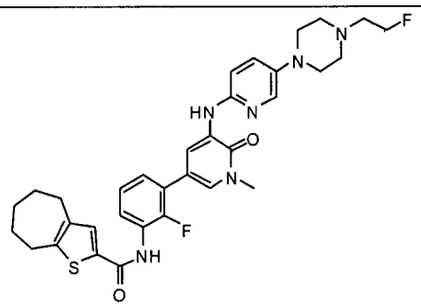
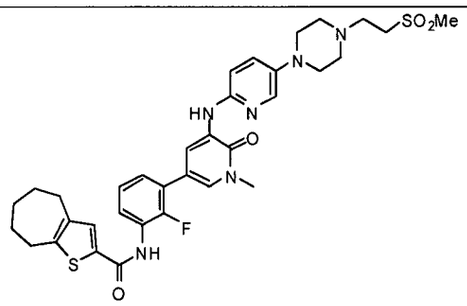
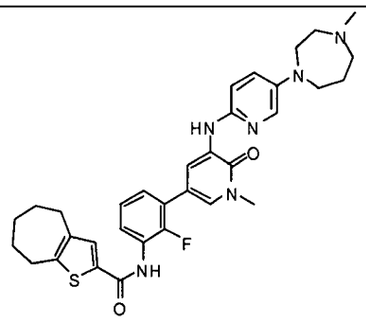
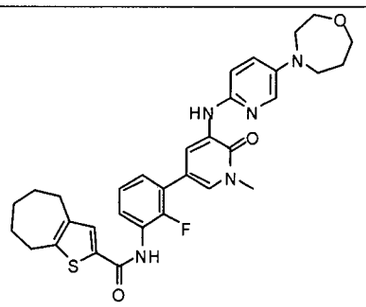
	579,3	580,210
	651,3	652,536
	569,3	570,363
	582,3	583,358
	652,4	653,468
	597,3	598,363

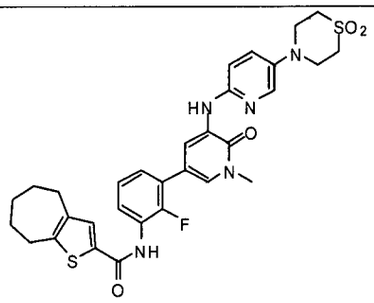
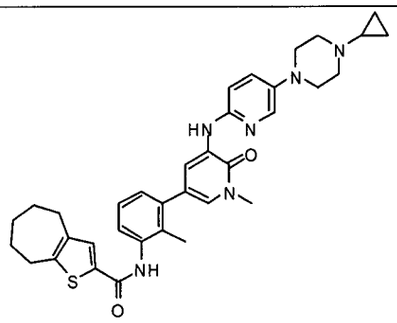
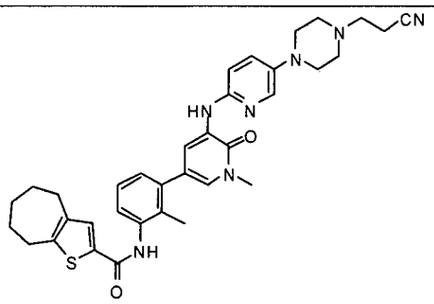
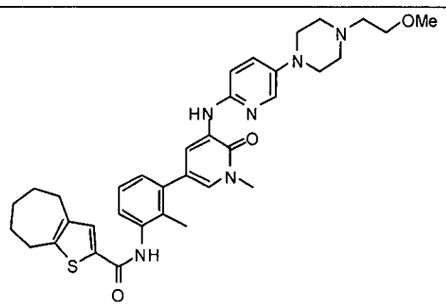
	578,3	579,34
	582,3	583,31
	592,4	593,38
	596,3	597,42
	564,2	565,71
	566,3	567,29

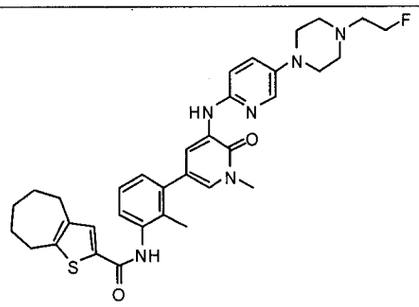
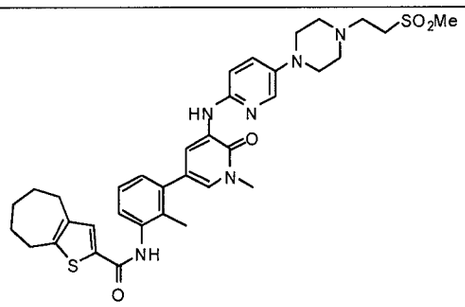
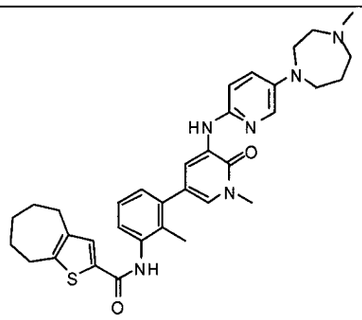
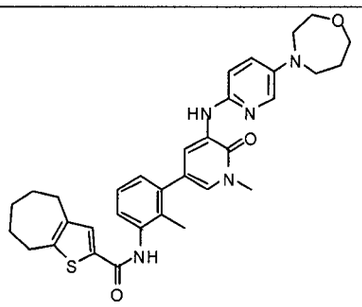
	594,3	595,36
	591,3	592,33
	598,3	599,31
	550,3	551,25
	597,3	598,17
	596,3	597,26

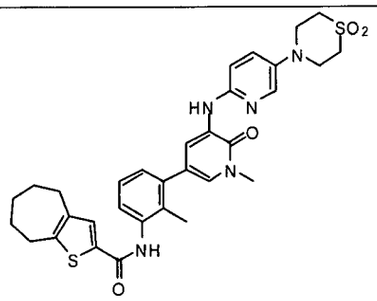
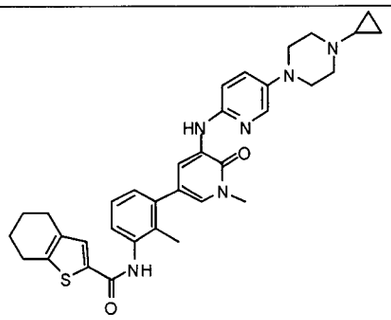
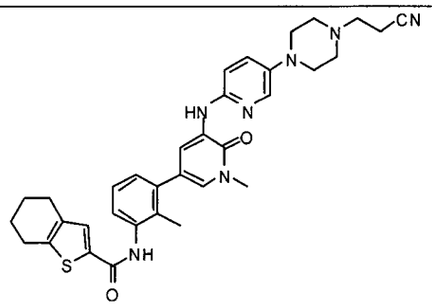
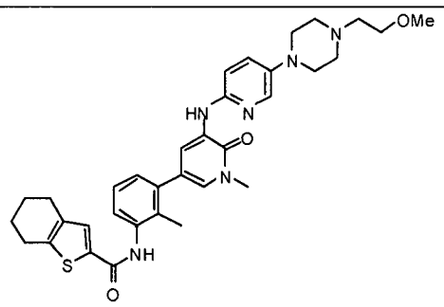
	610,3	611,32
	565,32	566,40
	590,23	591,3
	604,24	605,2
	562,31	563,3
	554,25	555,2
	630,28	631,18

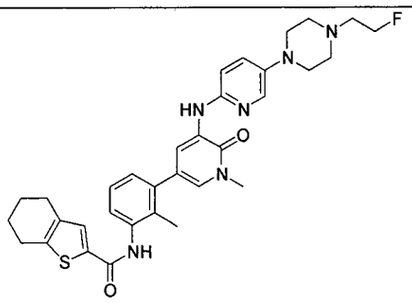
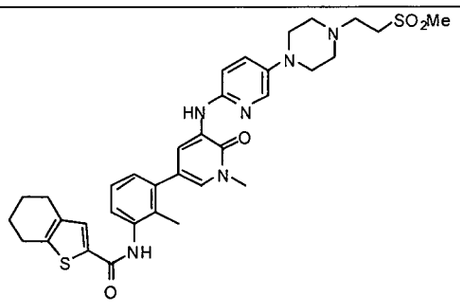
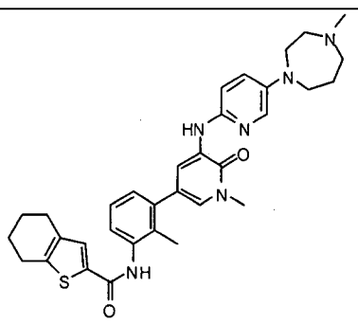
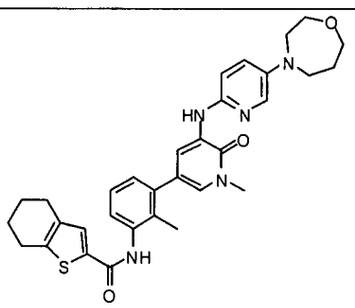
	576,32	577,4
	612,27	613,4
	625,26	626,3
	630,28	631,3

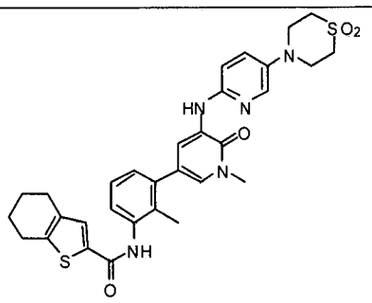
	618,26	619,4
	678,25	679,2
	600,27	601,2
	587,24	588,3

	621,19	622,2
	608,29	609,5
	621,29	622,3
	626,3	627,4

	614,28	615,3
	674,27	675,3
	596,29	597,3
	583,26	584,3

	617,21	618,3
	594,28	595,3
	607,27	608,3
	612,29	613,2

	600,27	601,3
	660,26	661,3
	582,28	583,3
	569,25	570,2

	603,2	604,2

Ejemplo 6

Ensayo bioquímico de Btk

[00201] A continuación se detalla un procedimiento generalizado para un ensayo bioquímico de quinasa Btk convencional que puede usarse para evaluar los compuestos de prueba descritos en esta solicitud.

[00202] Se prepara una mezcla maestra sin la enzima Btk que contiene amortiguador de señalización celular 1X (Tris-HCl 25 mM, pH 7,5, beta-glicerofosfato 5 mM, ditiotreitol 2 mM, Na_3VO_4 0,1 mM, $MgCl_2$ 10 mM), péptido sustrato biotinilado Promega PTK 2 0,5 µM y BSA 0,01%. Se prepara una mezcla maestra con la enzima Btk que contiene amortiguador de señalización celular 1X, péptido sustrato biotinilado Promega PTK 2 0,5 µM, 0,01% de BSA y 100 ng/cavidad de enzima Btk. La enzima Btk se preparó como se indica a continuación: se subclonó Btk humana salvaje completa (Nº Acceso NM-000061) con una marca V5 C-terminal y 6x His en el vector pFastBac, para enmascarar los baculovirus que contenían esta Btk marcada con epitopes. La generación de baculovirus se realizó sobre la base de las instrucciones de Invitrogen detalladas en su protocolo publicado, "Bac-to-Bac

Baculovirus Expresión Systems" (Nº Cat. 10359-016 y 10608-016). El virus del pasaje 3 se usó para infectar células Sf9, con el fin de expresar la proteína Btk recombinante. Después, la proteína Btk se purificó hasta homogeneidad usando una columna Ni-NTA. La pureza de la preparación de proteína final fue mayor que 95%, sobre la base de la coloración sensible Sypro-Ruby. Se preparó una solución de ATP 200 µM en agua y se ajustó en pH 7,4 con NaOH 1N. Se transfirieron 1,25 µl de compuestos en DMSO 5% a una placa de poliestireno Costar de 96 cavidades de ½ área. Los compuestos se evalúan individualmente y con una curva de dosis-respuesta de 11 puntos (la concentración inicial es de 10 µM; dilución 1:2). Se transfiere una cantidad de 18,75 µl de mezcla maestra sin enzima (como control negativo) y mezcla maestra con enzima a las cavidades apropiadas de una placa de poliestireno de 96 cavidades de ½ área. Se agregaron 5 µl de ATP 200 µM a dicha mezcla en la placa de poliestireno Costar de 96 cavidades de ½ área para una concentración final de ATP de 40 µM. La reacción se deja incubar durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se incuba 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se detiene con un amortiguador de detección Perkin Elmer 1X que contiene EDTA 30 mM, SA-APC 20 nM y PT66 Ab 1 nM. La placa se lee usando fluorescencia con resolución temporal, con un dispositivo Perkin Elmer Envision, usando un filtro con una excitación de 330 nm, un filtro con una emisión de 665 nm y un segundo filtro con una emisión de 615 nm. Después se calculan los valores de IC_{50}.

Ejemplo 7

Ensayo bioquímico de Btk

[00203] A continuación se detalla un procedimiento generalizado para un ensayo bioquímico de quinasa Btk convencional que se puede usar para evaluar los compuestos de prueba descritos en esta solicitud.

[00204] Se prepara una mezcla maestra menos enzima Btk que contiene solución amortiguadora Lanthascreen 1X (Hepes 50 mM, pH 7,5, ditiotreitol 2 mM, Na_3VO_4 0,2 mM, $MnCl_2$ 2 mM, $MgCl_2$ 10 mM), péptido sustrato de Fluoresceína poli-Glu-Ala-Tyr 0,4 µM y BSA 0,01%. Se prepara una mezcla maestra más enzima Btk que contiene solución amortiguadora Lanthascreen 1X, péptido sustrato de Fluoresceína poli-Glu-Ala-Tyr 0,4 µM, BSA 0,01% y enzima Btk 100 pg/cavidad. La enzima Btk se preparó como se indica a continuación: se subclonó Btk humana salvaje completa (Nº Acceso NM-000061) con una marca V5 C-terminal y 6x His en el vector pFastBac, para enmascarar los baculovirus que contenían esta Btk marcada con epitopes. La generación de baculovirus se realizó sobre la base de las instrucciones de Invitrogen detalladas en su protocolo publicado, "Bac-to-Bac Baculovirus Expresión Systems" (Nº Cat. 10359-016 y 10608-016). El virus del pasaje 3 se usó para infectar células Sf9, con el fin de expresar la proteína Btk recombinante. Después, la proteína Btk se purificó hasta homogeneidad usando una columna Ni-NTA. La pureza de la preparación de proteína final fue mayor que 95%, sobre la base de la coloración sensible Sypro-Ruby. Se

prepara una solución de ATP 50 µM en agua y se ajusta en pH 7,4 con NaOH 1N. Se transfirieron 1,25 µl de compuestos en DMSO 5% a una placa de poliestireno Costar de 96 cavidades de ½ área. Los compuestos se evalúan de forma individual y con una curva de respuesta a la dosis de 11 puntos (la concentración inicial es 10 µM; dilución 1:2). Se transfiere una cantidad de 18,75 µl de mezcla maestra sin enzima (como control negativo) y mezcla maestra con enzima a las cavidades apropiadas de una placa de poliestireno de 96 cavidades de ½ área. Se agregan 5 µl de ATP 50 µM a dicha mezcla en la placa de poliestireno Costar de 96 cavidades de ½ área para una concentración final de ATP de 10 µM. La reacción se deja incubar durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se detiene con solución amortiguadora de dilución Lanthascreen TR-FRET 1X que contiene EDTA 60 mM y Tb-PY20 Ab 2 nM. La placa se lee usando fluorescencia de resolución temporal con un equipo Perkin Elmer Envision usando un filtro de excitación de 495 nm, filtro de emisión de 520 nm. Después se calculan los valores de IC_{50}.

Ejemplo 8

Ensayo de Btk en células de Ramos

[00205] A continuación se detalla un procedimiento generalizado para un ensayo celular de quinasa Btk convencional que puede usarse para evaluar los compuestos descritos en esta solicitud.

[00206] Se incuban células de Ramos a una densidad de 0,5 x 10^7 células/ml, en presencia del compuesto de prueba, por 1 hora a 37°C.

Después, las células se estimulan incubándolas con IgM F(ab)2 anti-humano 10 µg/ml por 5 minutos a 37°C. Las células se precipitan, se lisan y se realiza un ensayo de proteínas con el lisado obtenido. Se someten cantidades iguales de cada muestra a SDS-PAGE y transferencia Western con un anticuerpo anti-fosfoBtk(Tyr223) (Cell Signaling Technology Nº 3531), para evaluar la autofosforilación de Btk, o un anticuerpo anti-Btk (BD Transduction Labs Nº 611116), para controlar las cantidades totales de Btk en cada lisado.

Ejemplo 9

Ensayo de proliferación de linfocitos B

[00207] A continuación se detalla un procedimiento generalizado para un ensayo de proliferación celular de linfocitos B convencional que puede usarse para evaluar los compuestos descritos en esta solicitud.

[00208] Se purifican linfocitos B a partir de bazos de ratones Balb/c de 8-16 semanas de edad, usando un conjunto de elementos de aislamiento de linfocitos B (Miltenyi Biotech, Nº Cat 130-090-862). Los compuestos de prueba se diluyen en DMSO al 0,25% y se incuban con 2,5 x 10^5 linfocitos B de bazo de ratón purificadas por 30 minutos, antes de agregar anticuerpo anti-IgM de ratón 10 µg/ml (Southern Biotechnology Associates Nº Cat 1022-01), en un volumen final de 100 µl. Después de una incubación de 24 horas, se agrega 1 µCi ^{3}H-timidina y se incuban las placas otras 36 horas antes de la cosecha, usando el protocolo del proveedor para el sistema de ensayo de asimilación de SPA[3H] timidina (Amersham Biosciences Nº RPNQ 0130). La fluorescencia

basada en esferas SPA se cuenta en un contador Microbeta (Wallace Triplex 1450, Perkin Elmer).

Ejemplo 10

Ensayo de proliferación de células T

[00209] A continuación se detalla un procedimiento generalizado para un ensayo de proliferación de células T convencional, que puede usarse para evaluar los compuestos descritos en esta solicitud.

[00210] Se purifican células T a partir de bazos de ratones Balb/c de 8-16 semanas de edad, usando un conjunto de elementos de aislamiento de células T (Miltenyi Biotech, Nº Cat 130-090-861). Los compuestos de prueba se diluyen en DMSO al 0,25% y se incuban con 2,5 x 10^5 células T de bazo de ratón purificadas, en un volumen final de 100 µl, en placas planas de fondo transparente recubiertas previamente por 90 minutos a 37°C con 10 µg/ml de cada anticuerpo anti-CD3 (BD Nº 553057) y anti-CD28 (BD Nº 553294). Después de una incubación de 24 horas, se agrega 1 µCi de ^{3}H-timidina y se incuban las placas otras 36 horas antes de la cosecha, usando el protocolo del proveedor para el sistema de ensayo de asimilación de SPA[^{3}H] timidina (Amersham Biosciences Nº RPNQ 0130). La fluorescencia basada en esferas SPA se contó en un contador Microbeta (Wallace Triplex 1450, Perkin Elmer).

Ejemplo 11

Ensayo de inhibición de CD86

[00211] A continuación se detalla un procedimiento generalizado

para un ensayo convencional para la inhibición de la actividad de los linfocitos B, que puede usarse para evaluar los compuestos descritos en esta solicitud.

[00212] Se purifican esplenocitos de ratón totales a partir de bazos de ratones Balb/c de 8-16 semanas de edad mediante la lisis de glóbulos rojos (BD Pharmingen Nº 555899). Los compuestos de prueba se diluyen en DMSO al 0,5% y se incuban con 1,25 x 10^6 esplenocitos, en un volumen final de 200 µl, en placas planas de fondo transparente (Falcon 353072), por 60 minutos a 37ºC. Luego se estimulan las células agregando IgM 15 µg/ml (Jackson InmunoResearch 115-006-020) y se incuba por 24 horas a 37ºC, con 5% de CO_2. Después de incubar por 24 horas, las células se transfieren a placas transparentes de 96 cavidades con fondo cónico y se precipitan por centrifugación a 1200 G por 5 minutos. Las células se someten a un bloqueo previo con CD16/CD32 (BD Pharmingen Nº 553142), seguido por una coloración triple con CD19-FITC (BD Pharmingen Nº 553785), CD86-PE (BD Pharmingen Nº 553692) y 7AAD (BD Pharmingen Nº 51-68981E). Las células se clasifican en un dispositivo BD FACSCalibur, y se activan en la población CD19+/7AAD-. Los niveles de expresión superficial de CD86 en la población activada se miden versus la concentración del compuesto de prueba.

Ejemplo 12

Ensayo de supervivencia de linfocitos B-ALL

[00213] A continuación se detalla un procedimiento para un ensayo de supervivencia celular B-ALL convencional, en el que se usa una lectura XTT

para medir la cantidad de células viables. Este ensayo se puede usar para evaluar la capacidad de inhibir la supervivencia de linfocitos B-ALL en un cultivo de los compuestos de prueba descritos en esta solicitud. Una de las líneas de linfocitos B de leucemia linfoblástica aguda humana que se puede usar es SUP-B15, una línea de células Pre-B humanas que está disponible en la ATCC.

[00214] Las células SUP-B15 pre-B-ALL se plaquean en múltiples placas para microtitulación de 96 cavidades, en 100 µl de medio de Iscove + FBS 20%, a una concentración de 5 x 10^5 células/ml. Después se agregan los compuestos de prueba, con una concentración final DMSO al 0,4%. Las células se incuban a 37°C con 5% de CO_2 por un máximo de 3 días. Después de 3 días, las células se separan a razón de 1:3 en placas de 96 cavidades frescas que contienen el compuesto de prueba, y se las deja crecer otros 3 días. Después de cada período de 24 horas, se agregan 50 µl de una solución XTT (Roche) a una de las placas replicadas de 96 cavidades, y se toman lecturas de absorbancia 2, 4 y 20 horas después, de acuerdo con las instrucciones del proveedor. Se toma una lectura tomada con una DO correspondiente a células tratadas solamente con DMSO dentro del rango lineal del ensayo (0,5-1,5), se mide el porcentaje de células viables en las cavidades tratadas con el compuesto versus las células tratadas solamente con DMSO.

Ejemplo 13

[00215] Los compuestos revelados en los ejemplos anteriores fueron evaluados en el ensayo bioquímico con Btk que se describe en la presente (Ejemplo 6 ó 7) y algunos de dichos compuestos exhibieron un valor de IC_{50} menor o igual a 1 micromolar. Algunos de estos compuestos presentan un valor de IC_{50} menor o igual que 100 micromolar. Algunos de estos compuestos presentan un valor de IC_{50} menor o igual que 10 micromolar.

[00216] Algunos de los compuestos descritos en los Ejemplos de síntesis 1 a 5 se evalúan en el ensayo de proliferación de linfocitos B (que se describe en el Ejemplo 9), y presentan un valor de IC_{50} menor o igual que 10 micromolar. Algunos de estos compuestos presentan un valor de IC_{50} menor o igual que 1 micromolar. Algunos de estos compuestos presentan un valor de IC_{50} menor o igual que 500 nM en este ensayo.

[00217] Algunos de dichos compuestos no inhibieron la proliferación de células T y tenían valores de IC_{50} mayores o iguales a 5 micromolar cuando eran evaluados bajo las condiciones que se describen en la presente (detallados en el Ejemplo 10).

[00218] Algunos compuestos descritos en los Ejemplos 1 a 8 presentan valores de IC_{50} para la proliferación de células T que son al menos 3 veces, y en algunas instancias 5 veces o aún 10 veces mayores que los valores de IC_{50} de dichos compuestos para la inhibición de la proliferación de linfocitos B.

[00219] Algunos de los compuestos revelados en la presente fueron

evaluados en un ensayo de inhibición de la actividad de linfocitos B (bajos las condiciones que se describen en el Ejemplo 11) y exhibieron un valor de IC_{50} menor o igual a 10 micromolar. Algunos de estos compuestos presentan un valor de IC_{50} menor o igual que 1 micromolar. Algunos de estos compuestos presentan un valor de IC_{50} menor o igual que 500 nM en este ensayo.

[00220] Algunos de los compuestos revelados en la presente fueron evaluados en un ensayo de sobrevida de células en la leucemia de linfocitos B (bajos las condiciones que se describen en el Ejemplo 12) y exhibieron un valor de IC_{50} menor o igual a 10 micromolar.

[00221] Algunos de los compuestos revelados en la presente exhibieron actividad bioquímica y también basada en células. Por ejemplo, algunos de los compuestos revelados en la presente exhibieron un valor de IC_{50} menor o igual a 10 micromolar en el ensayo bioquímico con Btk que se describe en la presente (Ejemplo 6 ó 7) y un valor de IC_{50} menor o igual a 10 micromolar en al menos uno de los ensayos basados en células (distintos del ensayo con células T) descritos en la presente (Ejemplos 8, 9, 11 ó 12). Algunos de estos compuestos presentan un valor de IC_{50} menor o igual que 1 micromolar en el ensayo bioquímico de Btk descrito en la presente (Ejemplo 6), y presentan un valor de IC_{50} menor o igual que 10 micromolar en al menos uno de los ensayos basados en células (distintos del ensayo en células T) descritos en la presente (Ejemplo 8, 9, 11 ó 12). Algunos de estos compuestos presentan un valor de IC_{50} menor o igual que 0,1 micromolar, y presentan un

valor de IC_{50} menor o igual que 10 micromolar en al menos uno de los ensayos basados en células (distintos del ensayo en células T) descritos en la presente (Ejemplo 7, 8, 10 u 11).

[00222] Si bien se han presentado y descrito algunas realizaciones, es posible realizar diversas modificaciones y sustituciones sin apartarse del espíritu y el alcance de la invención. Por ejemplo, con el propósito de construir las reivindicaciones, las reivindicaciones detalladas de aquí en adelante no han de interpretarse de una forma más limitada que su significado literal, y los ejemplos de realizaciones presentados en la memoria descriptiva no han de interpretarse como parte de las reivindicaciones. Por consiguiente, ha de comprenderse que la presente invención ha sido descrita de forma ilustrativa, sin que esto implique una limitación en el alcance de las reivindicaciones.

[0223] Sin mayor elaboración, se cree que una persona versada en el arte puede, usando la descripción precedente, utilizar la presente invención al punto más extenso. Las realizaciones específicas preferentes que anteceden deben, por ende, considerarse como meramente ilustrativas, y no son limitativas del remanente de la divulgación de ninguna manera.

[0224] En la presente, y en los ejemplo, todas las temperaturas se establecen sin corregir en grados Celsius y todas las partes y porcentajes se expresan en peso, a menos que se indique lo contrario.

[0225] Todas las divulgaciones de solicitudes, patentes y publicaciones citadas en la presente y la correspondiente solicitud provisional estadounidense

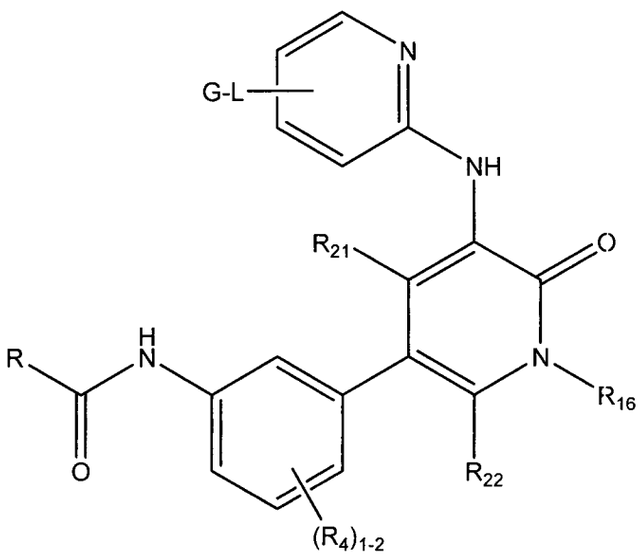
No. 60/843.959, presentada el 11 de septiembre de 2006, se incorporan en la presente a modo de referencia.

[0226] Los ejemplos precedentes se pueden repetir con similar éxito sustituyendo los reactivos descritos en forma genérica o específica y/o condiciones de operación de esta invención para los usados en los ejemplos precedentes.

[0227] A partir de la presente descripción, la persona versada en el arte puede entender con facilidad las características esenciales de esta invención y, sin alejarse del espíritu y alcance de la misma, puede hacer varios cambios y modificaciones de la invención para adaptarla a varios usos y condiciones.

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE se selecciona entre los compuestos de Fórmula 1:



(Fórmula 1)

y sales aceptables para uso farmacéutico, quelatos, complejos no covalentes, prodrogas y mezclas de los mismos, en donde

R se selecciona entre arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_4 se selecciona entre hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, halo, y hidroxi.

R_{21} y R_{22} se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno y alquilo inferior opcionalmente sustituido;

R_{16} se selecciona entre hidrógeno, ciano, cicloalquilo opcionalmente sustituido, y alquilo inferior opcionalmente sustituido;

L se selecciona entre C_0-C_4alquileno opcionalmente sustituido, -O-C_0-C_4alquileno opcionalmente sustituido, -(C_0-C_4alquileno)(SO)-, -(C_0-C_4alquileno)(SO_2)-; y -(C_0-C_4alquileno)(C=O)-; y

G se selecciona entre hidrógeno, halo, hidroxi, alcoxi, nitro, alquilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamimidoilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido.

2. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE R se selecciona entre 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo y 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo sustituido seleccionado entre mono-, di-, y tri-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre hidroxi, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo.

3. El compuesto de la reivindicación 2, CARACTERIZADO PORQUE R se selecciona entre 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo y 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo sustituido seleccionado entre mono-, di-, y tri-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre alquilo inferior.

4. El compuesto de la reivindicación 3, CARACTERIZADO PORQUE R se selecciona entre 4,5,6,7-tetrahidrobenzo [b]tiofen-2-ilo.

5. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE R se selecciona entre 5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilo y 5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b] tiofen-2-ilo sustituido seleccionado entre 5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilo mono-, di-, y tri-sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre alquilo inferior.

6. El compuesto de la reivindicación 5, CARACTERIZADO PORQUE R se selecciona entre 5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilo.

7. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE R es pirazin-2-ilo y pirazin-2-ilo sustituido seleccionado entre mono-, di-, y tri-pirazin-2-ilo sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre alquilo inferior.

8. El compuesto de la reivindicación 7, CARACTERIZADO PORQUE R es 5-ter-butil-pirazin-2-ilo.

9. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE R es fenilo sustituido seleccionado entre mono-, di-, y tri-fenilo sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre hidroxi, alquilo inferior, sulfanilo, sulfonilo, amino opcionalmente sustituido, alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido con uno o más halo, alcoxi inferior sustituido con uno o más halo, alquilo inferior sustituido con hidroxi, alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior, y heteroarilo.

10. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE R es fenilo sustituido seleccionado entre mono-, di-, y tri-fenilo sustituido en donde

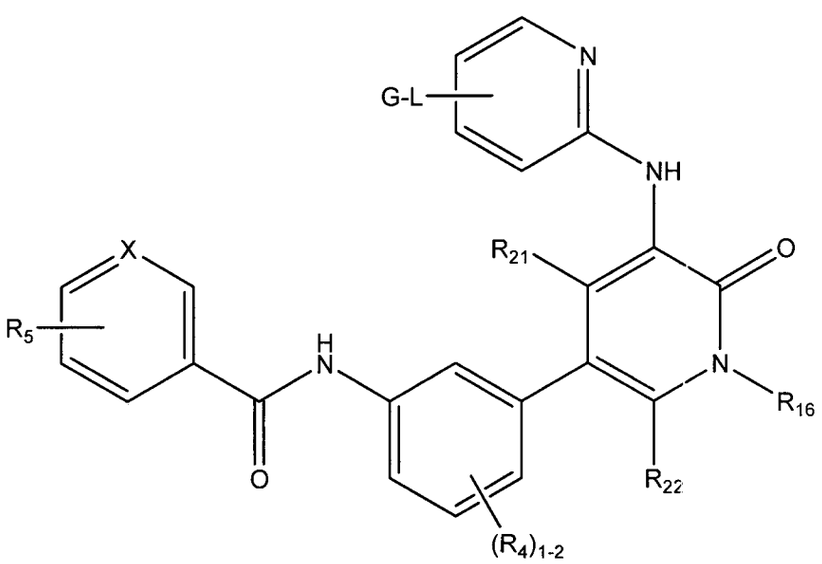
los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre heterocicloalquilo, y alquilo inferior sustituido con cicloalquilo.

11. El compuesto de la reivindicación 9, CARACTERIZADO PORQUE R es fenilo sustituido seleccionado entre mono-, di-, y tri-fenilo sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre hidroxi, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo.

12. El compuesto de la reivindicación 11, CARACTERIZADO PORQUE R es 4-alquilo inferior-fenil-.

13. El compuesto de la reivindicación 12, CARACTERIZADO PORQUE R es 4-*ter*-butil-fenilo.

14. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto de Fórmula 1 se selecciona entre los compuestos de Fórmula 2:



(Fórmula 2)

en donde

R_5 se selecciona entre hidrógeno, hidroxi, alquilo inferior, sulfonilo, amino opcionalmente sustituido, alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido con uno o más halo, alcoxi inferior sustituido con uno o más halo, alquilo inferior sustituido con hidroxi, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

X se selecciona entre N y CH.

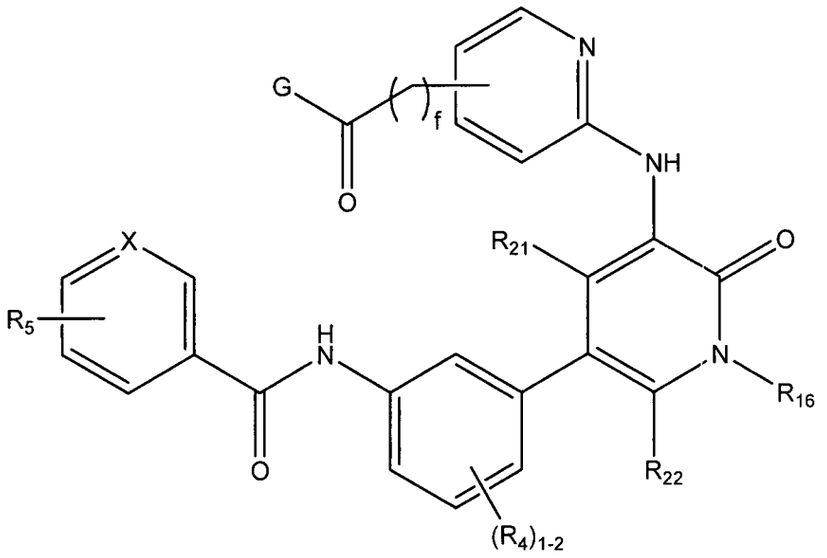
15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, CARACTERIZADO PORQUE L se selecciona entre C_0-C_4alquileno opcionalmente sustituido, -O-C_0-C_4alquileno opcionalmente sustituido, -(C_0-C_4alquileno)(SO_2)-; y -(C_0-C_4alquileno)(C=O)-.

16. El compuesto de la reivindicación 15, CARACTERIZADO PORQUE L se selecciona entre C_0-C_4alquileno opcionalmente sustituido y -(C_0-C_4alquileno)(C=O)-.

17. El compuesto de la reivindicación 16, CARACTERIZADO PORQUE L es una unión covalente.

18. El compuesto de la reivindicación 16, CARACTERIZADO PORQUE L es -(C=O)-.

19. El compuesto de la reivindicación 14, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto de Fórmula 2 se selecciona entre los compuestos de Fórmula 3:

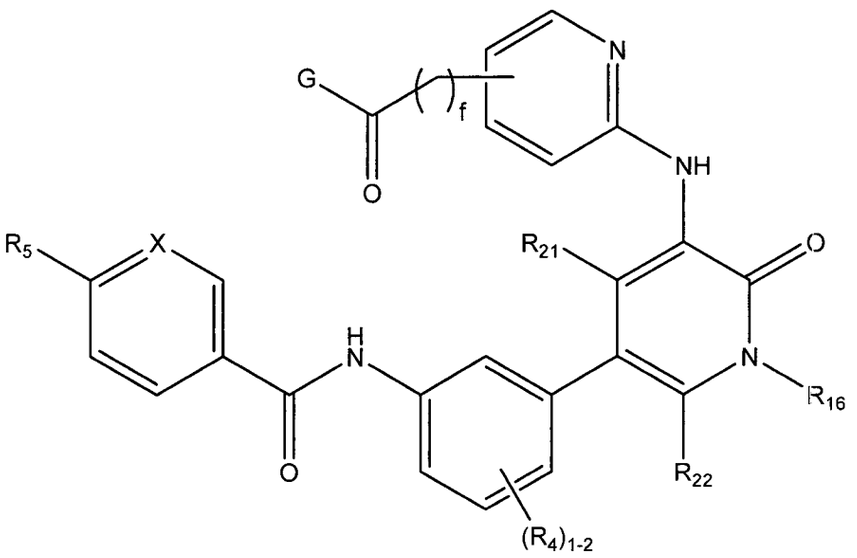


(Fórmula 3)

en donde

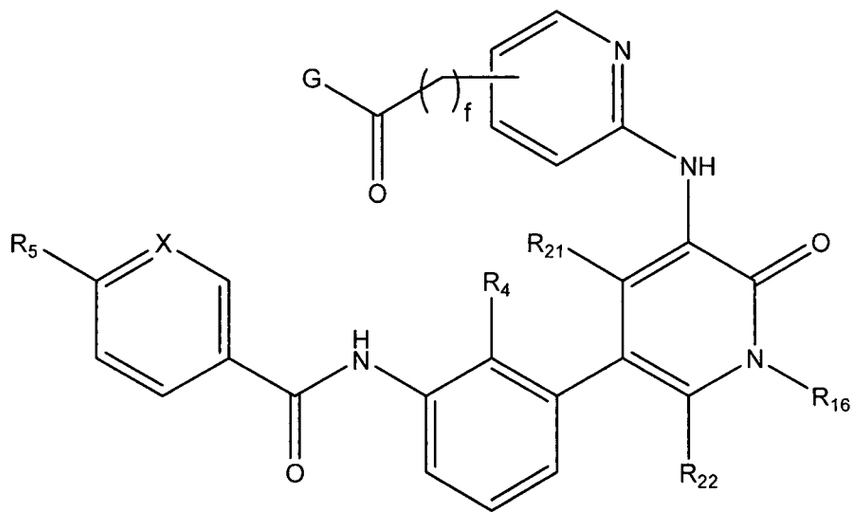
f se selecciona entre 0, 1 y 2.

20. El compuesto de la reivindicación 19, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto de Fórmula 3 se selecciona entre los compuestos de Fórmula 4:



(Fórmula 4).

21. El compuesto de la reivindicación 20, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto de Fórmula 4 se selecciona entre los compuestos de Fórmula 5:



(Fórmula 5).

22. El compuesto de la reivindicación 19, 20 o 21, CARACTERIZADO PORQUE el grupo G-C(O)-$(CH_2)_f$- se une en la posición 3 del anillo.

23. El compuesto de la reivindicación 19, 20 o 21, CARACTERIZADO PORQUE el grupo G-C(O)-$(CH_2)_f$- se une en la posición 4 del anillo.

24. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 23, CARACTERIZADO PORQUE *f* es 0.

25. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, CARACTERIZADO PORQUE G se selecciona entre

hidrógeno,

hidroxi,

$-NR_7R_8$ en donde R_7 y R_8 se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno, acilo opcionalmente sustituido, y (C_1-C_6)alquilo opcionalmente

sustituido; o en donde R_7 y R_8, junto con el nitrógeno al cual están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido el cual adicionalmente incluye uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O, y S;

5,6-dihidro-8H-imidazo[1,2-a]pirazin-7-ilo opcionalmente sustituido,

alcoxi inferior, y

1H-tetrazol-5-ilo.

26. El compuesto de la reivindicación 25, CARACTERIZADO PORQUE G se selecciona entre

hidrógeno,

amino;

hidroxi,

N-metiletanolamino,

morfolin-4-ilo opcionalmente sustituido,

piperazin-1-ilo opcionalmente sustituido,

piperidin-1-ilo opcionalmente sustituido, y

homopiperazin-1-ilo opcionalmente sustituido.

27. El compuesto de la reivindicación 26, CARACTERIZADO PORQUE G se selecciona entre

hidrógeno,

amino,

morfolin-4-ilo,

4-acil-piperazin-1-ilo,

4-alquilo inferior-piperazin-1-ilo,

4-alquilo inferior-piperidin-1-ilo,

4-hidroxi-4-alquilo inferior-piperidin-1-ilo,

3-oxo-piperazin-1-ilo,

homopiperazin-1-ilo, y

4-alquilo inferior-homopiperazin-1-ilo.

28. El compuesto de la reivindicación 26, CARACTERIZADO PORQUE G se selecciona entre

4-alquilo inferior-piperazin-1-ilo en donde dicho alquilo se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados entre CN, alcoxi inferior, halo, y SO_2-alquilo inferior, y

4-alcoxi inferior-piperidin-1-ilo.

29. El compuesto de la reivindicación 27, CARACTERIZADO PORQUE G se selecciona entre

hidrógeno,

amino,

morfolin-4-ilo,

4-metil-piperazin-1-ilo,

4-metil-piperidin-1-ilo, y

4-hidroxi-4-metil-piperidin-1-ilo.

30. El compuesto de la reivindicación 25, CARACTERIZADO PORQUE G se selecciona entre

4-CN-piperidin-1-ilo,

4-ciclopropil-piperazin-1-ilo,

4-(4-metilpiperazin-1-il)-piperidin-1-ilo,

4-morfolinopiperidin-1-ilo,

oxazepan-4-ilo, y

1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo.

31. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, CARACTERIZADO PORQUE R_4 se selecciona entre hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, ciano, halo, y hidroxi.

32. El compuesto de la reivindicación 31, CARACTERIZADO PORQUE R_4 se selecciona entre hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, halo, y hidroxi.

33. El compuesto de la reivindicación 32, CARACTERIZADO PORQUE R_4 se selecciona entre metilo, trifluorometilo, difluorometilo, metoxi, trifluorometoxi, difluorometoxi, y fluoro.

34. El compuesto de la reivindicación 33, CARACTERIZADO PORQUE R_4 es metilo.

35. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, CARACTERIZADO PORQUE R_{22} se selecciona entre hidrógeno y alquilo

inferior.

36. El compuesto de la reivindicación 35, CARACTERIZADO PORQUE R_{22} se selecciona entre hidrógeno y metilo.

37. El compuesto de la reivindicación 36, CARACTERIZADO PORQUE R_{22} es hidrógeno.

38. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, CARACTERIZADO PORQUE R_{16} se selecciona entre hidrógeno, alquilo inferior, y alquilo inferior sustituido con un grupo seleccionado entre alcoxi opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, y acilo opcionalmente sustituido.

39. El compuesto de la reivindicación 38, CARACTERIZADO PORQUE R_{16} se selecciona entre hidrógeno y alquilo inferior.

40. El compuesto de la reivindicación 39, CARACTERIZADO PORQUE R_{16} es alquilo inferior.

41. El compuesto de la reivindicación 40, CARACTERIZADO PORQUE R_{16} se selecciona entre metilo y etilo.

42. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41, CARACTERIZADO PORQUE R_{21} se selecciona entre hidrógeno y alquilo inferior.

43. El compuesto de la reivindicación 42, CARACTERIZADO PORQUE R_{21} se selecciona entre hidrógeno y metilo.

44. El compuesto de la reivindicación 43, CARACTERIZADO PORQUE R_{21}

es hidrógeno.

45. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 44, CARACTERIZADO PORQUE X es CH.

46. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 44, CARACTERIZADO PORQUE X es N.

47. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 14 a 46, CARACTERIZADO PORQUE R_5 se selecciona entre hidrógeno, piperidinilo opcionalmente sustituido, y alquilo inferior.

48. El compuesto de la reivindicación 47, CARACTERIZADO PORQUE R_5 se selecciona entre hidrógeno, piperidinilo opcionalmente sustituido, *iso*-propilo, y *ter*-butilo.

49. El compuesto de la reivindicación 48, CARACTERIZADO PORQUE R_5 es *ter*-butilo.

50. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 49, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto exhibe un IC_{50} de 10 micromolar o menos en un ensayo bioquímico in vitro de actividad Btk.

51. El compuesto de la reivindicación 50, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto exhibe un IC_{50} de 1 micromolar o menos en un ensayo bioquímico in vitro de actividad Btk.

52. El compuesto de la reivindicación 51, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto exhibe un IC_{50} de 0,1 micromolar o menos en un ensayo bioquímico in vitro de actividad Btk.

53. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 52, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto exhibe un IC_{50} de 10 micromolar o menos en un ensayo para la inhibición de la actividad de las células B.

54. El compuesto de la reivindicación 53, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto exhibe un IC_{50} de 1 micromolar o menos en un ensayo para la inhibición de la actividad de las células B.

55. El compuesto de la reivindicación 54, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto exhibe un IC_{50} de 500 nanomolar o menos en un ensayo para la inhibición de la actividad de las células B.

56. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 55, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto exhibe un valor de IC_{50} en un ensayo para la inhibición de la proliferación de las células T que es al menos 3 veces superior que un valor de IC_{50} que exhibe el compuesto en un ensayo para la inhibición de la proliferación de células B.

57. El compuesto de la reivindicación 56, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto exhibe un valor de IC_{50} en un ensayo para la inhibición de la proliferación de las células T that es al menos 5 veces superior que un valor de IC_{50} que exhibe el compuesto en un ensayo para la inhibición de la proliferación de células B.

58. El compuesto de la reivindicación 57, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto exhibe un valor de IC_{50} en un ensayo para la inhibición de la proliferación de las células T que es al menos 10 veces superior que un valor

de IC_{50} que exhibe el compuesto en un ensayo para la inhibición de la proliferación de células B.

59. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 58, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto exhibe un IC_{50} de 10 micromolar o menos en ensayo de supervivencia celular de B-ALL.

60. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE el compuesto de Fórmula 1 se selecciona entre compuestos del título en Ejemplos 1-4 y compuestos del Ejemplo 5.

61. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 60, junto con al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico seleccionado entre vehículos, coadyuvantes, y excipientes.

62. Una composición farmacéutica de la reivindicación 61, CARACTERIZADA PORQUE la composición se formula en una forma seleccionada entre fluidos inyectables, aerosoles, cremas, geles, tabletas, píldoras, cápsulas, jarabes, soluciones oftálmicas, y parches transdérmicos.

63. Una composición farmacéutica envasada, CARACTERIZADA PORQUE comprende

una composición farmacéutica de la reivindicación 61 o 62; e

instrucciones para el tratamiento de un paciente que sufre de una enfermedad que responde a la inhibición de la actividad de Btk.

64. La composición farmacéutica envasada de la reivindicación 63, CARACTERIZADA PORQUE la enfermedad que responde a la inhibición de la actividad de Btk es cáncer.

65. La composición farmacéutica envasada de la reivindicación 63, CARACTERIZADA PORQUE la enfermedad que responde a la inhibición de la actividad de Btk se selecciona entre trastornos alérgicos, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, y reacciones inflamatorias agudas.

66. Un método para tratar un paciente que tiene una enfermedad que responde a la inhibición de la actividad de Btk, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 60.

67. El método de la reivindicación 66, CARACTERIZADO PORQUE el paciente es un humano.

68. El método de la reivindicación 66, CARACTERIZADO PORQUE el paciente se selecciona entre gatos y perros.

69. El método de cualquiera de las reivindicaciones 66 a 68, CARACTERIZADO PORQUE la enfermedad que responde a la inhibición de la actividad de Btk es cáncer.

70. El método de la reivindicación 69, CARACTERIZADO PORQUE la enfermedad que responde a la inhibición de la actividad de Btk es linfoma de célula B y leucemia.

71. El método de cualquiera de las reivindicaciones 66 a 68, CARACTERIZADO PORQUE se administra una cantidad eficaz de dicho compuesto mediante un método seleccionado entre intravenoso, intramuscular, y parenteral.

72. El método de cualquiera de las reivindicaciones 66 a 68, CARACTERIZADO PORQUE se administra una cantidad eficaz de dicho compuesto oralmente.

73. Un método para tratar un paciente que tiene una enfermedad seleccionada entre cáncer, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, reacciones inflamatorias agudas, y trastornos alérgicos, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 60.

74. El método de la reivindicación 73, CARACTERIZADO PORQUE el paciente es un humano.

75. El método de la reivindicación 73, CARACTERIZADO PORQUE el paciente se selecciona entre gatos y perros.

76. El método de cualquiera de las reivindicaciones 73 a 75, CARACTERIZADO PORQUE se administra una cantidad eficaz de dicho compuesto mediante un método seleccionado entre intravenoso, intramuscular, y parenteral.

77. El método de cualquiera de las reivindicaciones 73 a 75, CARACTERIZADO PORQUE se administra una cantidad eficaz de dicho compuesto oralmente.

78. Un método para incrementar la sensibilidad de las células cancerígenas a la quimioterapia, CARACTERIZADO PORQUE comprende administrar a un paciente bajo quimioterapia con un agente quimioterapéutico una cantidad de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 60, suficiente para incrementar la sensibilidad de las células cancerígenas al agente quimioterapéutico.

79. Un método de reducir errores de medicación y aumentar la conformidad terapéutica de un paciente bajo tratamiento por una enfermedad que responde a la inhibición de la actividad de Btk, CARACTERIZADO PORQUE comprende proveer una preparación farmacéutica envasada de la reivindicación 61 en donde las instrucciones incluyen además información de contraindicaciones y reacciones adversas referida a la composición farmacéutica envasada.

80. Un método para inhibir la hidrólisis de ATP, CARACTERIZADO PORQUE comprende poner en contacto células que expresan Btk con un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 60 en una cantidad suficiente para disminuir de manera detectable el nivel de hidrólisis de ATP in vitro.

81. El método de la reivindicación 80, CARACTERIZADO PORQUE las células se encuentran presentes en un mamífero.

82. El método de la reivindicación 81, CARACTERIZADO PORQUE el mamífero es un humano.

83. El método de la reivindicación 81, CARACTERIZADO PORQUE el mamífero se selecciona entre gatos y perros.

84. Un método para determinar la presencia de Btk en una muestra, CARACTERIZADO PORQUE comprende poner en contacto la mezcla con un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 60 bajo condiciones que permitan la detección de la actividad Btk, detectando un nivel de actividad Btk en la muestra, y de ese modo determinar la presencia o ausencia de Btk en la muestra.

85. Un método para inhibir la actividad de células B, CARACTERIZADO PORQUE comprende poner en contacto células que expresan Btk con al menos una entidad química, de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 60, en una cantidad suficiente para disminuir de manera detectable la actividad de las células B in vitro.

86 Uso de un compuesto o composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO PORQUE es para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad que responde a la inhibición de la actividad Btk.

87. Uso de la reivindicación 86 CARACTERIZADO PORQUE es para el tratamiento de cáncer.

88. Uso de la reivindicación 86 CARACTERIZADO PORQUE es para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, reacciones inflamatorias agudas o trastornos alérgicos.

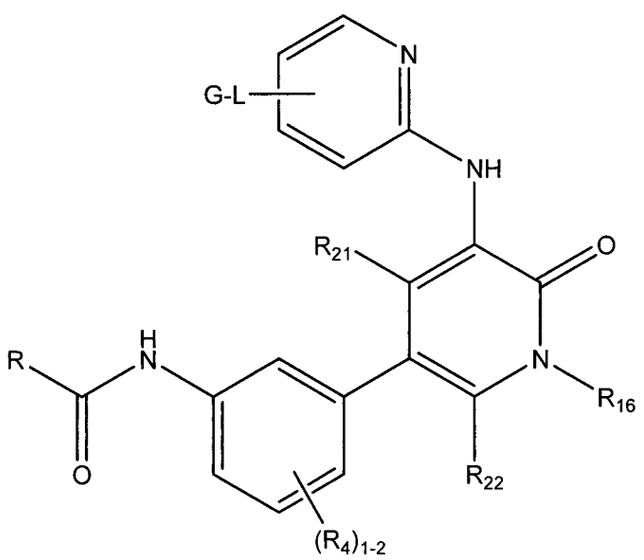
89. Un compuesto o composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO PORQUE es para tratar una enfermedad que responde a la inhibición de la actividad Btk.

90. Uso de un compuesto o composición de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO PORQUE es para la fabricación de un medicamento para incrementar la sensibilidad de células cancerígenas a la quimioterapia en un paciente que se somete a quimioterapia.

DETERMINADAS AMIDAS SUSTITUIDAS, MÉTODO DE ELABORACIÓN Y MÉTODO DE USO DE LAS MISMAS

RESUMEN

Al menos una entidad química seleccionada entre los compuestos de Fórmula 1



(Fórmula 1)

y sales aceptables para uso farmacéutico, quelatos, complejos no covalentes, prodrogas y mezclas de los mismos.

Composiciones farmacéuticas que comprenden al menos una entidad química de la invención, junto con al menos un vehículo aceptable para uso farmacéutico seleccionado entre vehículos, coadyuvantes y excipientes.

Métodos para tratar pacientes que sufren de ciertas enfermedades que responden a la inhibición de la actividad de Btk y/o la actividad de las células B y métodos para determinar la presencia de Btk en una muestra.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION ___ PCT __X__ MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL ___

(21) Nº de solicitud: (22) Fecha de solicitud:
(51) Clasificación Internacional :

(71)Solicitante(s) **CGI PHARMACEUTICALS, INC.**

(72) Inventor(es) **PETER A. BLOMGREN, KEVIN S. CURRIE, JEFFREY E. KROPF, SEUNG H. LEE, JAMES W. DARROW, SCOTT A. MITCHELL, JIANJUN XU, AARON C. SCHMITT**

(74) Apoderado: **DRA. MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**

(30) Prioridad	(31) **No. Prioridad**	32) **Fecha**	(33) **País**
	60/843.959	**11/09/2006**	**US**

(85) Fecha inicio fase nacional:
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **11/09/2007**
No. de solicitud **PCT/US2007/078181**

(87) Publicación internacional
Fecha: **20/03/2008**
Nº publicación: **WO 2008/033854 A1**

(54) Titulo: **DETERMINADAS AMINAS SUSTITUIDAS, METODO DE ELABORACION Y METODO DE USO DE LAS MISMAS**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

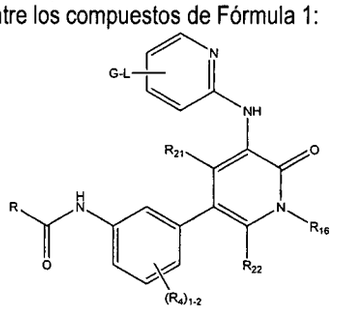
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) Nº de solicitud:	(51) Int. Cl.:
22) Fecha de solicitud:	(71)Solicitante(s) **CGI PHARMACEUTICALS, INC**
(30) Prioridad (31) Nº Prioridad 32) Fecha (33) País **60/843.959** **11/09/2006** **US**	(72) Inventor(es) **PETER A. BLOMGREN** **KEVIN S. CURRIE** **JEFFREY E. KROPF** **Y OTROS**
	(74) Apoderado: **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**
(85) Fecha limite inicio fase nacional: (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: **11/09/2007** Nº de solicitud **PCT/US2007/078181**	(87) Publicación internacional Fecha: **20/03/2008** Nº publicación: **WO 2008/033854 A1**

(54) Titulo: **DETERMINADAS AMINAS SUSTITUIDAS, METODO DE ELABORACION Y METODO DE USO DE LAS MISMAS**

Reivindicación(es):

1. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE se selecciona entre los compuestos de Fórmula 1:



(Fórmula 1)

y sales aceptables para uso farmacéutico, quelatos, complejos no covalentes, prodrogas y mezclas de los mismos, en donde

R se selecciona entre arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_4 se selecciona entre hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido, alcoxi inferior opcionalmente sustituido, halo, y hidroxi.

R_{21} y R_{22} se seleccionan en forma independiente entre hidrógeno y alquilo inferior opcionalmente sustituido;

R_{16} se selecciona entre hidrógeno, ciano, cicloalquilo opcionalmente sustituido, y alquilo inferior opcionalmente sustituido;

L se selecciona entre C_0-C_4alquileno opcionalmente sustituido, -O-C_0-C_4alquileno opcionalmente sustituido, -(C_0-C_4alquileno)(SO)-, -(C_0-C_4alquileno)(SO_2)-; y -(C_0-C_4alquileno)(C=O)-; y

G se selecciona entre hidrógeno, halo, hidroxi, alcoxi, nitro, alquilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, carbamimidoilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido.

2. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE R se selecciona entre 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo y 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo sustituido seleccionado entre mono-, di-, y tri-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre hidroxi, alquilo inferior, sulfonilo, halo, alcoxi inferior, y heteroarilo.

3. El compuesto de la reivindicación 2, CARACTERIZADO PORQUE R se selecciona entre 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo y 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo sustituido seleccionado entre mono-, di-, y tri-4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofen-2-ilo sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre alquilo inferior.

4. El compuesto de la reivindicación 3, CARACTERIZADO PORQUE R se selecciona entre 4,5,6,7-tetrahidrobenzo [b]tiofen-2-ilo.

5. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE R se selecciona entre 5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilo y 5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b] tiofen-2-ilo sustituido seleccionado entre 5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilo mono-, di-, y tri-sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre alquilo inferior.

6. El compuesto de la reivindicación 5, CARACTERIZADO PORQUE R se selecciona entre 5,6,7,8-tetrahidro-4H-ciclohepta[b]tiofen-2-ilo.

7. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE R es pirazin-2-ilo y pirazin-2-ilo sustituido seleccionado entre mono-, di-, y tri-pirazin-2-ilo sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre alquilo inferior.

8. El compuesto de la reivindicación 7, CARACTERIZADO PORQUE R es 5-ter-butil-pirazin-2-ilo.

9. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE R es fenilo sustituido seleccionado entre mono-, di-, y tri-fenilo sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre hidroxi, alquilo inferior, sulfanilo, sulfonilo, amino opcionalmente sustituido, alcoxi inferior, alquilo inferior sustituido con uno o más halo, alcoxi inferior sustituido con uno o más halo, alquilo inferior sustituido con hidroxi, alquilo inferior sustituido con alcoxi inferior, y heteroarilo.

10. El compuesto de la reivindicación 1, CARACTERIZADO PORQUE R es fenilo sustituido seleccionado entre mono-, di-, y tri-fenilo sustituido en donde los sustituyentes se seleccionan en forma independiente entre heterocicloalquilo, y alquilo inferior sustituido con cicloalquilo.

...

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2007/078181

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

ZELANO, Anthony J.
Millen, White, Zelano & Branigan, P.C.
2200 Clarendon Boulevard
Suite 1400
Arlington, Virginia 22201
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)* 03 March 2009 (03.03.2009)	
Applicant's or agent's file reference CGIPHARM48WO	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/US2007/078181	International filing date *(day/month/year)* 11 September 2007 (11.09.2007)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
LEE, Tony 109 Stannard Avenue Branford, Connecticut 06405 United States of America	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☒ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address	State of Nationality	State of Residence
LEE, Seung, H. 109 Stannard Avenue Branford, Connecticut 06471 United States of America	US	US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the International Preliminary Examining Authority
☒ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 70 80	Authorized officer Vannier James e-mail pt11.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 11

Form PCT/IB/306 (July 2008)

1/DY8A2X5M0

318

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRÁMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION (X) MODELO DE UTILIDAD ( )	(X)	( )
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente	(X)	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	(X)	( )
- Descripción de la invención	(X)	( )
- Dibujos de ser estos pertinentes	( )	( )
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	(X)	( )

COMPLETA (X) INCOMPLETA ( )

DISEÑO INDUSTRIAL ( )

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	( )	( )
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño	( )	( )
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )

COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )

EZQUEMA DE TRAZADO ( )

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	( )	( )
- Representación gráfica del Esquema de Trazado	( )	( )
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )

COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )

Firma responsable: _____

Fecha: _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 09-033014- -00000-0000

Fecha: 2009-03-31 15:49:03 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 317

REPÚBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

314

Bogotá,
2020

Doctor(a)
MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
Apoderado(a) y/o Representante de
CGI PHARMACEUTICALS, INC

REFERENCIA	Radicación No.	9 33014
	Solicitud internacional	PCT/US2007/078181
	Fecha inicio fase nacional	11/04/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	5130

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe presentar un nuevo titulo que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el titulo relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

Continua en la página siguiente...

REPÚBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

330

Radicación No.:9 33014

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 08 MAYO 2009
adpall