

Asia Pacífico

Bangkok
Hanói
Ho Chi Minh
Hong Kong
Kuala Lumpur*
Manila*
Melbourne
Pekín
Shanghai
Sidney
Singapur
Taipéi
Tokio
Yakarta*

Europa, Medio
Oriente y África

Abu Dabi
Almaty
Ámberes
Ámsterdam
Baréin
Bakú
Barcelona
Berlín
Bruselas
Budapest
Casablanca
Doha
Düsseldorf
El Cairo
Estambul
Estocolmo
Fráncfort
Ginebra
Johannesburgo
Kiev
Londres
Luxemburgo
Madrid
Milán
Moscú
Múnich
París
Praga
Riad
Roma
S. Petersburgo
Varsovia
Viena
Zúrich

Latinoamérica

Bogotá
Brasília*
Buenos Aires
Caracas
Guadalajara
Juárez
Lima
México, D.F.
Monterrey
Porto Alegre*
Río de Janeiro*
Santiago
Sao Paulo*
Tijuana
Valencia

Norteamérica

Chicago
Dallas
Houston
Miami
Nueva York
Palo Alto
San Francisco
Toronto
Washington, D.C.

* Firma Asociada

Doctor

José Luis Salazar

Director de Nuevas Creaciones (C)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Referencia: Expediente No. NC2017/0004517

Solicitud de Patente de Invención titulada: “Inhibidores de las tirosina
cinasas de Bruton derivados de la 2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-
carboxamida y 9H-carbazol-1-carboxamida, composiciones que los
comprenden y métodos de elaboración”

Solicitante: Bristol-Myers Squibb Company

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO EL 12 DE JUNIO DE 2017, OFICIO NO. 8475
(EXAMEN DE FORMA)

JUAN PABLO CONCHA, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como
aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy
respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término legal:

1. Observaciones presentadas por ese Despacho:

1.1. En primera instancia es oportuno aclarar el alcance de la solicitud internacional de
patente PCT/US2015/057077 y de la prioridad invocada, es decir el documento US
62/068,234 del 24 de octubre de 2014 es distinto, puesto que en la solicitud internacional:

para el radical Q incluyó como posibles sustituyentes: (...)

☐ para el radical R1a se incluyó como posibles sustituyentes: -C(O)(morfolinilo), -

☐ C(O)(piperazinilo), o -C(O)(metilpiperazinilo);

☐ Se incluyeron los radicales R7e y R7f.

Ahora bien, puesto que estas características técnicas no fueron divulgadas en el documento de prioridad US 62/068,234 invocada este Despacho concluye que para los compuestos que presenten los patrones de sustitución descritos la fecha para la determinación del estado de la técnica corresponde a la fecha de su primera divulgación, es decir la fecha de presentación internacional de la solicitud PCT/US2015/057077.

1.2. Título

El título no corresponde con el objeto de la solicitud porque hace inhibidores de las tirosina cinasas de Bruton derivados de la 2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida y 9H-carbazol-1-carboxamida, composiciones que los comprenden y métodos de elaboración, por lo cual se sugiere al solicitante hacer la corrección necesaria.

1.3. Reivindicaciones relativas a un uso

El uso de la(s) reivindicación(es) 11 y 12 no es patentable, de acuerdo con el Art. 14.

1.4. Reivindicaciones

Las reivindicaciones 1 a 8 no están debidamente sustentadas en la descripción porque de las definiciones de Q, R1a, R1b, R2a, R2b, R2c, R2d, R2e, R2f, entre otros se obtiene un gran número de compuestos, muchos de los cuales no están ejemplificados dentro del capítulo descriptivo, se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización del tipo de compuestos que han sido sintetizados o probados, es decir, que se encuentran debidamente sustentados. (...)

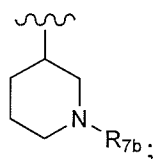
2. Respuesta a las observaciones presentadas

2.1. Análisis de la prioridad

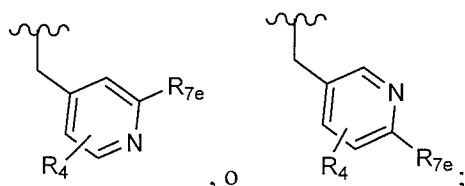
En relación con el análisis de la prioridad el solicitante desea manifestar lo siguiente:

La solicitud de patente internacional PCT/US2015/057077 es diferente con respecto a la prioridad reivindicada US 62/068,225. El solicitante está de acuerdo con el análisis de su Despacho excepto por los siguientes aspectos:

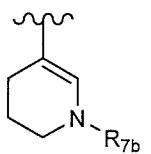
(a) el siguiente grupo se divulga en el documento US 62/068,234:



(b) los siguientes grupos en los cuales R_{7e} es -CH=CH₂ y R₄ es H se divulgan en el documento US 62/068,234:



(c) el siguiente grupo no se divulga en el documento US 62/068,225 y por lo tanto, tiene como prioridad a PCT/US2015/057077



2.2. Título

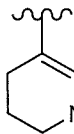
En relación con el título el solicitante ha decidido modificar el título de acuerdo con lo sugerido a: *“Inhibidores de las tirosina cinasas de Bruton derivados de la 2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8- carboxamida y 9H-carbazol-1-carboxamida, composiciones que los comprenden y métodos de elaboración”*.

2.3. Reivindicaciones de uso

Por favor note que las reivindicaciones de uso 11 y 12 se han eliminado del nuevo capítulo reivindicatorio.

2.4. Reivindicaciones

Por favor note que el nuevo capítulo reivindicatorio se ha limitado de acuerdo con lo sugerido por el examinador en la tabla del Oficio No. 8475 de la columna que menciona "sustituyentes soportados en la descripción"



con la excepción del radical $N-R_{7b}$ que está soportado en el ejemplo 138.

De acuerdo con las anteriores aclaraciones y modificaciones, agradecemos se continúe con el trámite de la solicitud de patente.

Atentamente,



JUAN PABLO CONCHA

C.C. 80.416.654 de Bogotá

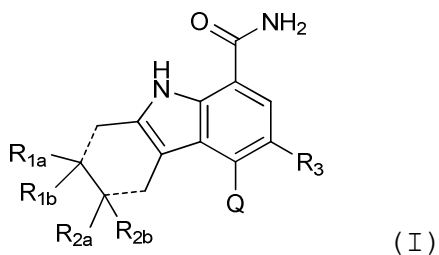
T.P. 80.677

Anexos: Capítulo reivindicatorio modificado conformado por 9 reivindicaciones

REIVINDICACIONES MODIFICADAS SOLICITUD DE PATENTE NO.

NC2017/0004517 RESPUESTA A EXAMEN DE FORMA

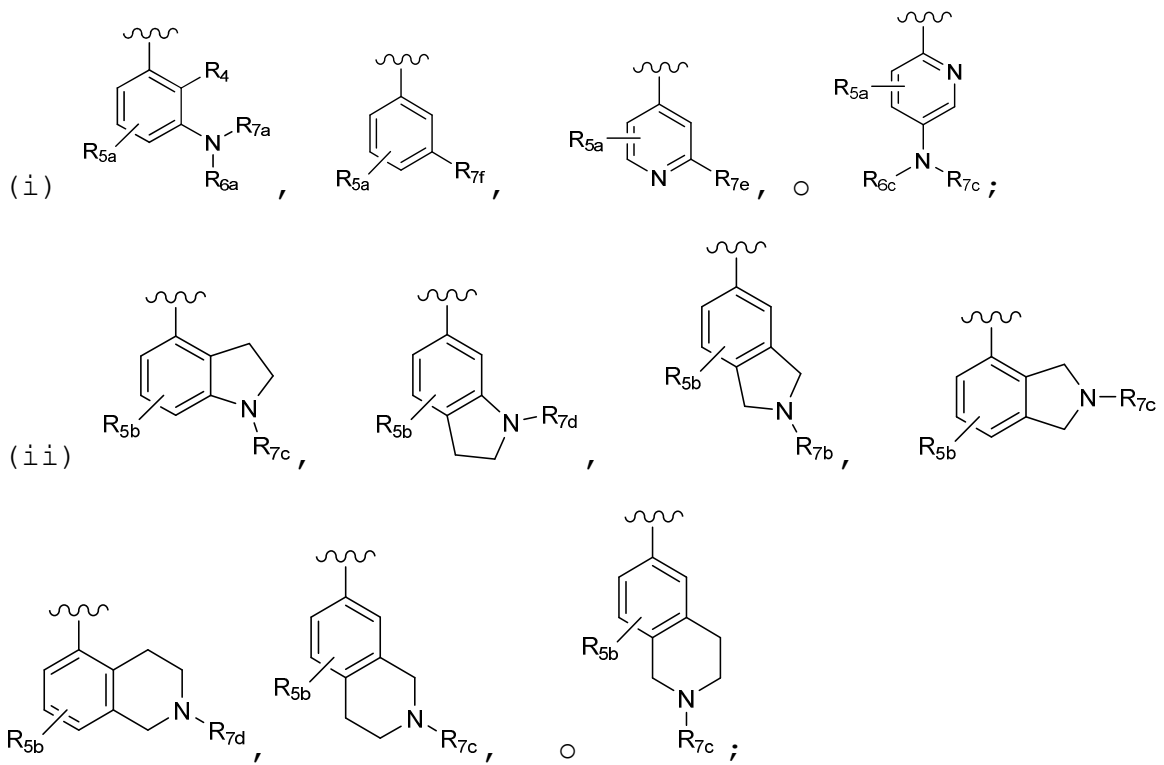
1. Compuesto de la fórmula (I)

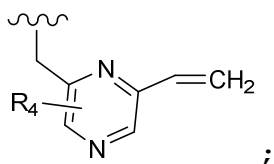
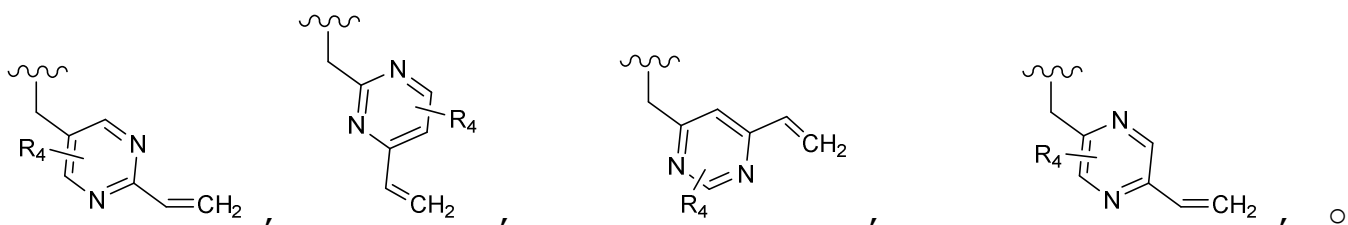
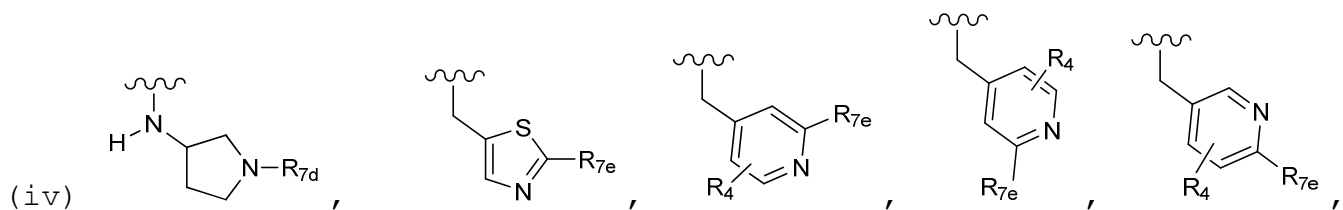
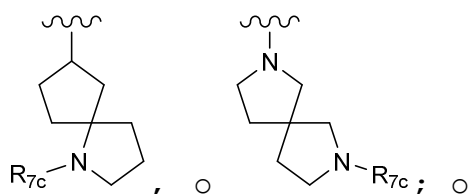
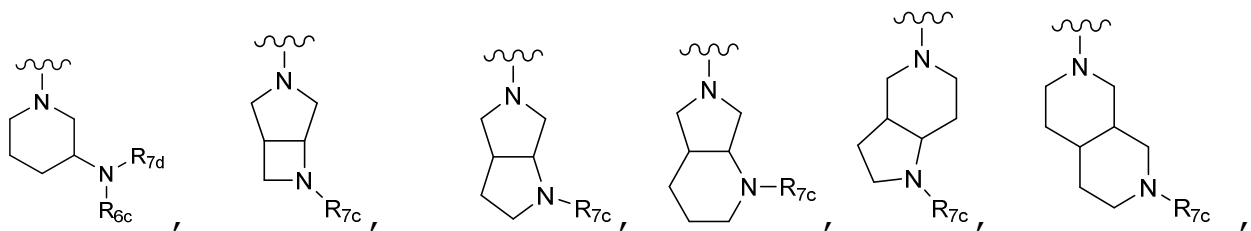
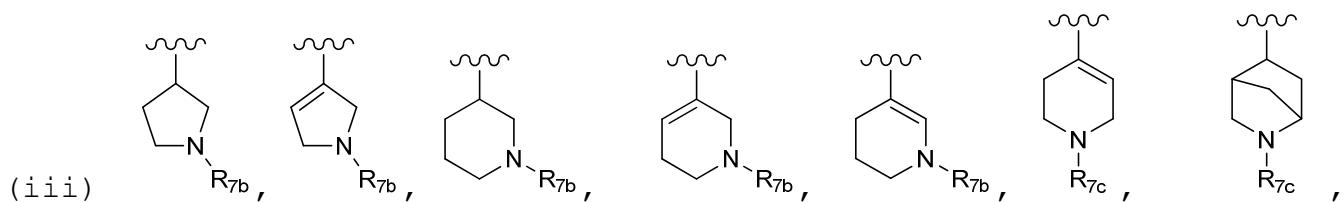


o una de sus sales, caracterizado porque:

las dos líneas de puntos representan dos enlaces sencillos o dos enlaces dobles; y R_{1b} y R_{2b} están presentes sólo si las dos líneas de puntos son dos enlaces sencillos;

Q es:

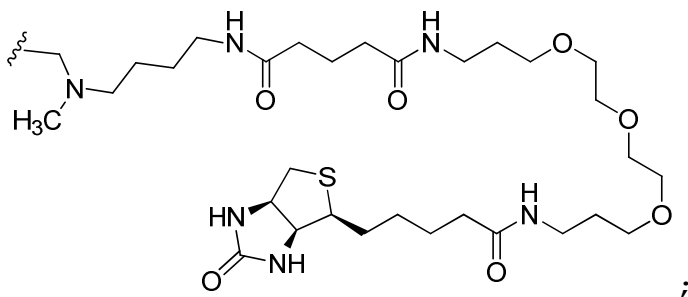




R_{1a} es:

(i) 2-hidroxipropan-2-ilo, 2,2-dimetilo, hidroximetilo, carboxamida, hidrógeno, ciano, 1,2-dihidroetilo, isopropiloamina N,N-dimetilcarboxamida, metilo, trifluorometilo, fluoro, 4-metilpiperazin-1-carbonilo, acrilamido; o

(ii)



R_{1b} , de estar presente, es H o $-\text{CH}_3$, siempre que, si R_{1a} es H entonces R_{1b} también sea H;

R_{2a} es H, F, o Cl, siempre que, si R_{1a} es distinto de H entonces R_{2a} es H;

R_{2b} , de estar presente, es igual que R_{2a} ;

R_3 es H, F, o Cl;

R_4 es H, F, Cl, o $-\text{CH}_3$;

R_{5a} es H, F, Cl, $-\text{OCH}_3$, o $-\text{OCF}_3$;

R_{5b} es H, F, Cl, $-\text{OCH}_3$, o $-\text{OCF}_3$;

R_{6a} es H, $-\text{CH}_3$ o ciclopropilo;

R_{6c} es H, $-\text{CH}_3$ o ciclopropilo;

R_{7a} es $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}(\text{R}_{11})$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}\equiv\text{CR}_{12}$, o $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}=\text{CH}_2$;

R_{7b} es $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$;

R_{7c} es $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ o $-\text{C}(\text{O})\text{C}\equiv\text{CR}_{12}$;

R_{7d} es $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$, o $-\text{C}(\text{O})\text{C}\equiv\text{CR}_{13}$;

R_{7e} es $-\text{CH}=\text{CH}_2$ o $-\text{C}\equiv\text{CR}_{13}$;

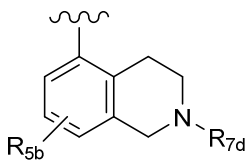
R_{7f} es pirrolidinilo sustituido con R_{7c} , $-\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})$ (morfolinilo), o $-\text{CH}=\text{CHC}(\text{O})$ (pirrolidinilo);

R_{11} es H o $-\text{CH}_3$;

R_{12} es H, alquilo C_{1-4} , o ciclopropilo; y

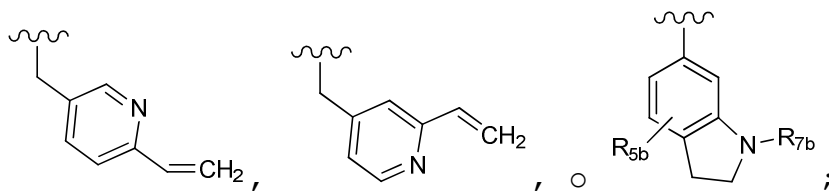
R_{13} es H, alquilo C_{1-4} , o ciclopropilo;

siempre que:



(a) si Q es R_{5b} y R_{7d} es $-CN$ o $-C(O)CH=CH_2$, entonces R_3 sea H; y

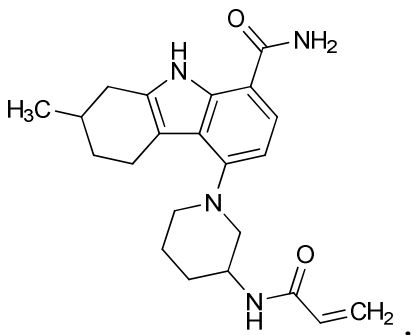
(b) si las líneas de puntos representan dos enlaces sencillos, entonces:



(i) Q no es

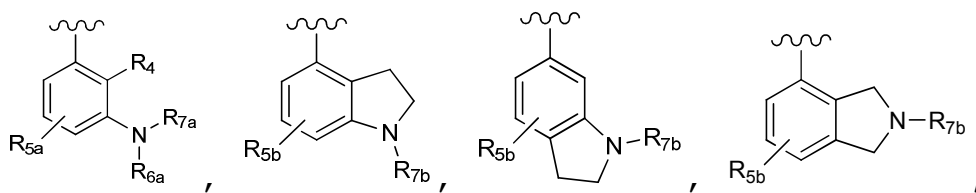
(ii) R_{11} , si está presente, es H; y

(iii) el compuesto de la fórmula (I) no es:



2. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una de sus sales, caracterizado porque:

Q es:



R₄ es H, F, Cl, o -CH₃;

R_{5a} es H, F, Cl, -OCH₃, o -OCF₃;

R_{5b} es H, F, Cl, -OCH₃, o -OCF₃;

R_{6a} es H, -CH₃ o ciclopropilo;

R_{6c} es H, -CH₃ o ciclopropilo;

R_{7a} es -C(O)CH=CH(R₁₁), -C(O)C≡CR₁₂, o -S(O)₂CH=CH₂;

R_{7b} es -C(O)CH=CH₂;

R_{7c} es -C(O)CH=CH₂ o -C(O)C≡CR₁₂;

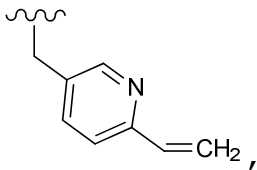
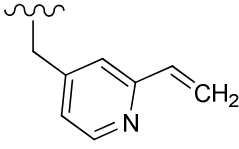
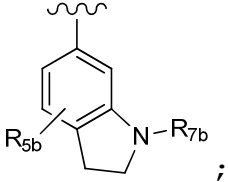
R_{7d} es -C(O)CH=CH₂ o -C(O)C≡CR₁₃;

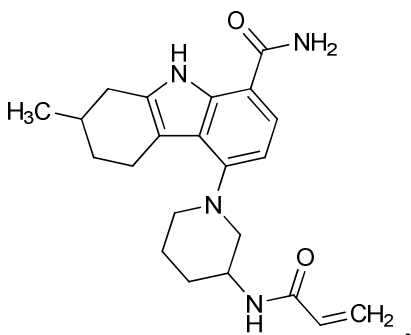
R₁₁ es H o -CH₃;

R₁₂ es H, alquilo C₁₋₄, o ciclopropilo; y

R₁₃ es H, alquilo C₁₋₄, o ciclopropilo;

siempre que, si las líneas de puntos representan dos enlaces sencillos, entonces:

- (i) Q no es , , o ;
- (ii) R₁₁, si está presente, es H; y
- (iii) el compuesto de la fórmula (I) no es:



3. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una de sus sales, caracterizado porque:

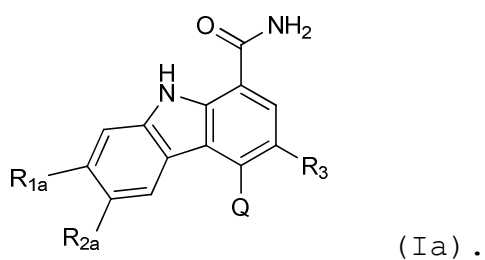
R_{6a} es H o $-CH_3$;

R_{6c} es H o $-CH_3$;

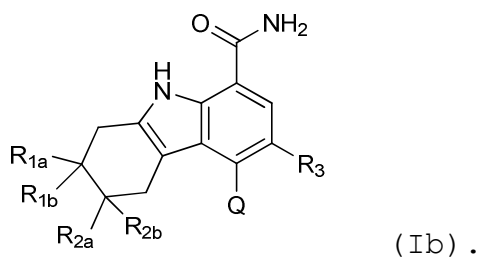
R_{7a} es $-C(O)CH=CH(R_{11})$ o $-S(O)_2CH=CH_2$; y

R_{13} es H.

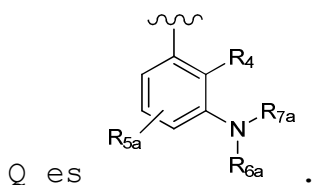
4. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una de sus sales, caracterizado porque tiene la estructura de la fórmula (Ia):



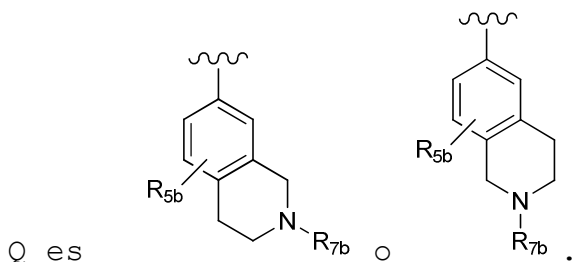
5. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una de sus sales, caracterizado porque tiene la estructura de la fórmula (Ib):



6. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una de sus sales, caracterizado porque:



7. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una de sus sales, caracterizado porque:



8. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o una de sus sales, caracterizado porque el compuesto es: (RS)-5-(3-acrilamidofenil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (1); (RS)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(2-metil-3-(N-metilvinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (2); 5-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2,2-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (3); 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (4); (RS)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(3-(vinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (5); (RS)-4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-3-cloro-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (6); 5-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(hidroximetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (7); (RS)-5-(3-acrilamido-2-metilfenil)-6-cloro-2-(hidroximetil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida, mezcla de diastereómeros (8); 5-(3-acrilamido-2-metilfenil)-6-cloro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida,

mezcla de diastereómeros (9); (RS)-5-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (10); (RS)-(E)-4-(3-(but-2-enamido)-2-metilfenil)-3-cloro-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (11); 5-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (12); (RS)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(2-metil-3-(vinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (13); (RS)-5-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida (14); 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-7-ciano-9H-carbazol-1-carboxamida (15); (RS)-4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-7-(1,2-dihidroxietil)-9H-carbazol-1-carboxamida (16); 4-(3-acrilamido-2-metilfenil)-7-(isopropilamino)-9H-carbazol-1-carboxamida (17); (RS)-5-(3-acrilamido-2-metilfenil)-N²,N²-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida (18); (RS)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(2-metil-3-(N-metilacrilamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (19); (RS)-2-(hidroximetil)-5-(2-metil-3-(N-metilacrilamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (20); (RS)-N²,N²-dimetil-5-(2-metil-3-(N-metilacrilamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida (21); (2R)-6-fluoro-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(2-metil-3-(N-metilvinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida, mezcla de diastereómeros (22); (2R)-6-cloro-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(2-metil-3-(N-metilvinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida, mezcla de diastereómeros (23); (2R)-6-fluoro-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(3-(N-metilvinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-

carboxamida, enantiómero simple (24); (2*R*)-6-cloro-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(3-(*N*-metilvinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida, enantiómero simple (25); (*RS*)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(3-(*N*-metilvinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (26); 7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(2-metil-3-(*N*-metilvinilsulfonamido)fenil)-9*H*-carbazol-1-carboxamida (27); 7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(3-(*N*-metilvinilsulfonamido)fenil)-9*H*-carbazol-1-carboxamida (28); (*RS*)-3-fluoro-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(2-metil-3-(vinilsulfonamido)fenil)-9*H*-carbazol-1-carboxamida (29); (*RS*)-3-fluoro-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(2-metil-3-(*N*-metilvinilsulfonamido)fenil)-9*H*-carbazol-1-carboxamida (30); 3-fluoro-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(3-(*N*-metilvinilsulfonamido)fenil)-9*H*-carbazol-1-carboxamida (31); 7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(2-metil-3-(vinilsulfonamido)fenil)-9*H*-carbazol-1-carboxamida (32); 7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(3-(vinilsulfonamido)fenil)-9*H*-carbazol-1-carboxamida (33); 3-fluoro-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(3-(vinilsulfonamido)fenil)-9*H*-carbazol-1-carboxamida (34); (*RS*)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(3-(*N*-metilacrilamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (35); (*R*)-6-fluoro-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(3-(*N*-metilacrilamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida (36); 7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(3-(*N*-metilacrilamido)fenil)-9*H*-carbazol-1-carboxamida (37); 3-fluoro-7-(2-hidroxiopropan-2-il)-4-(3-(*N*-metilacrilamido)fenil)-9*H*-carbazol-1-carboxamida (38); (*R*)-6-cloro-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(3-(*N*-metilacrilamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-8-carboxamida

(39); (S)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(3-(vinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (40); (R)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(3-(vinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (41); (RS)-5-(2-fluoro-3-(N-metilacrilamido)fenil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (42); (R)-6-fluoro-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(3-(vinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (43); (2R)-6-cloro-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(2-metil-3-(vinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida, mezcla de diastereómeros (44); (RS)-5-(2-fluoro-3-(N-metilvinilsulfonamido)fenil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (45); (RS)-5-(2-cloro-3-(N-metilvinilsulfonamido)fenil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (46); (2R)-6-fluoro-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-5-(2-metil-3-(vinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida, mezcla de diastereómeros (47); 5-(3-(vinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (48); 5-(2-metil-3-(vinilsulfonamido)fenil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (49); (RS)-5-(3-acrilamido-4-metoxifenil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (50); (RS)-5-(3-acrilamido-4-(trifluorometoxi)fenil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (51); (RS)-5-(3-acrilamido-4-fluorofenil)-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (52); (RS)-5-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-

carboxamida (53); (RS)-5-(3-acrilamido-2-metilfenil)-2-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (54); 5-(3-acrilamido-2-metilfenil)-6-cloro-2-(hidroximetil)-2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida, diastereómeros racémicos simples (55 y 56); 5-(3-acrilamido-2-metilfenil)-6-cloro-*N*²,*N*²-dimetil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2,8-dicarboxamida, diastereómeros racémicos simples (57 y 58); 5-(3-acrilamido-2-metilfenil)-6-cloro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida, diastereómeros racémicos simples (59 y 60); 5-(3-acrilamido-2-metilfenil)-6-cloro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2-metil-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida, diastereómeros racémicos simples (61 y 62); (S)-5-((1-acriloilpirrolidin-3-il)amino)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (63); (E)-4-(3-(but-2-enamido)-2-metilfenil)-7-(2-hidroxipropan-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (64); 5-(((S)-1-acriloilpirrolidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida, mezcla de diastereómeros (65); (S)-5-(3-acrilamidopiperidin-1-il)-3,3,6-trifluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (66); (S)-4-(3-acrilamidopiperidin-1-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (69); 5-(((S)-1-propioloilpirrolidin-3-il)amino)-2-(RS)-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida, mezcla de diastereómeros (72); (S)-5-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-3,3,6-trifluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (73); (S)-3-fluoro-4-(3-(*N*-metilbut-2-inamido)piperidin-1-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (74); (S)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (75); (S)-4-(3-(3-

ciclopropilpropiolamido)piperidin-1-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (76); 5-(((S)-1-acriloilpirrolidin-3-il)amino)-2-(trifluorometil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida, diastereómeros simples (77 y 78); 3-fluoro-4-((6-vinilpiridin-3-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida (87); (RS)-4-(2-acriloilisoindolin-4-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (89); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (90); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (91); 4-(1-acriloilindolin-4-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (92); 4-(1-acriloilindolin-6-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (95); 4-(1-acriloil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (96); (RS)-4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (97); 4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida, enantiómeros simples (98 y 99); 3-fluoro-4-((2-vinilpiridin-4-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida (100); 4-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (112); 4-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (113 y 114); *cis*-4-(1-(but-2-inoil)octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (115); *cis*-4-(1-(but-2-inoil)octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (116 y 117); (S)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (118); *cis*-4-(1-acriloiloctahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (119); *cis*-4-(1-acriloiloctahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (120 y

121); 3-fluoro-4-((2-vinilpirimidin-5-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida (122); *cis*-4-(1-acriloilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (123); *cis*-4-(1-acriloilhexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (124 y 125); 4-(1-(but-2-inoil)octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-3-cloro-9H-carbazol-1-carboxamida (126); 4-((4a*S*,7a*S*)-1-(but-2-inoil)octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-3-cloro-9H-carbazol-1-carboxamida y 4-((4a*R*,7a*R*)-1-(but-2-inoil)octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-3-cloro-9H-carbazol-1-carboxamida (127 y 128); 3-fluoro-4-((2-(prop-1-in-1-il)piridin-4-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida (129); 5-((*S*)-3-(but-2-inamido) piperidin-1-il)-6-fluoro-2-(2-hidroxiopropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (130, 131, y 132); 4-(2-acriloilisoindolin-5-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (133); 4-(1-acriloil-2,5-dihidro-1H-pirrol-3-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (134); 5-(1-acriloilpirrolidin-3-il)-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (135); (*R*)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (136); 4-(1-(but-2-inoil)hexahidropirrolo[3,4-b]pirrol-5(1H)-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (137); 4-(1-acriloil-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (138); 4-(7-(but-2-inoil)-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (139); 4-(7-acriloil-2,7-diazaspiro[4.4]nonan-2-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (140); 4-(1-acriloiloctahidro-5H-pirrolo[3,2-*c*]piridin-5-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (141); 4-(1-(but-2-

inoil)octahidro-5H-pirrolo[3,2-c]piridin-5-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (142); 4-(6-acriloil-3,6-diazabicciclo[3.2.0]heptan-3-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (143); 4-(6-(but-2-inoil)-3,6-diazabicciclo[3.2.0] heptan-3-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (144); 4-(7-acriloiloctahidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (145); 4-(1-acriloiloctahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-3-cloro-9H-carbazol-1-carboxamida (146); 4-(1-(but-2-inoil)indolin-4-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (147); 4-(2-(but-2-inoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (148); 4-(2-(but-2-inoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (149); 4-(2-(but-2-inoil)isoindolin-4-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (150); 4-(1-(but-2-inoil)indolin-6-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (151); 3-fluoro-4-((6-vinilpirazin-2-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida (152); 3-cloro-4-((6-vinilpirazin-2-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida (153); 4-((6-etinilpiridin-3-il)metil)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (154); 3-cloro-4-((6-vinilpiridin-3-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida (155); 4-((2-etinilpiridin-4-il)metil)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (156); 3-fluoro-4-((2-viniltiazol-5-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida (157); 3-fluoro-4-((6-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida (158); 3-fluoro-4-((5-vinilpirazin-2-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida (159); 4-(1-acriloil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida (160); 4-(1-acriloilpiperidin-3-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-

carboxamida (161 y 162); (S)-4-(3-acrilamidopiperidin-1-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida (163); (S)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida (164); (R)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida (165); (S)-4-(3-(3-ciclopropilpropiolamido)piperidin-1-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida (166); (S)-4-(3-cyanamidopiperidin-1-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida (167); 4-(2-acriloilisoindolin-4-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida (168); 4-(1-acriloilindolin-4-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida (169); 4-(1-acriloilindolin-6-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida (170); 4-(1-acriloil-1-azaspiro[4.4]nonan-7-il)-3-fluoro-7-(trifluorometil)-9H-carbazol-1-carboxamida (171); (S)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-3-fluoro-7-(4-metilpiperazine-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (172); (S)-4-(3-(but-2-inamido)piperidin-1-il)-3-fluoro-N7,N7-dimetil-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida (173); 3-fluoro-N7,N7-dimetil-4-(2-vinilpiridin-4-il)-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida (174); (S)-4-((1-cianopirrolidin-3-il)amino)-3-fluoro-N7,N7-dimetil-9H-carbazol-1,7-dicarboxamida (175); (S)-4-((1-cianopirrolidin-3-il)amino)-3-fluoro-7-(4-metilpiperazine-1-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (176); 4-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-7-(morfolina-4-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (177); 4-(2-(but-2-inoil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-7-(morfolina-4-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (178); 4-(2-ciano-1,2,3,4-

tetrahidroisoquinolin-5-il)-7-(morfolina-4-carbonil)-9H-carbazol-1-carboxamida (179); 4-(1-acriloilindolin-6-il)-3-fluoro-7-(2-hidroxietil)-9H-carbazol-1-carboxamida (180); 4-(1-cianoindolin-6-il)-3-fluoro-7-(2-hidroxietil)-9H-carbazol-1-carboxamida (181); 4-(1-acriloiloctahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-6-cloro-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (182); 4-(1-(but-2-inoil)octahidro-6H-pirrolo[3,4-b]piridin-6-il)-6-cloro-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (183); 5-(1-acriloil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (184); (R)-6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-((6-vinilpiridin-3-il)metil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (185); 5-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (186 y 187); 6-fluoro-2-(2-hidroxipropan-2-il)-5-((6-(prop-1-in-1-il)piridin-3-il)metil)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (188); 3-fluoro-4-(2-vinilpiridin-4-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (189); 4-(7-(but-2-inoil)octahidro-2,7-naftiridin-2(1H)-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (190); 4-(1-acriloil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (191); 4-(1-(but-2-inoil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (192); 3-fluoro-4-(5-(N-metilacrilamido)piridin-2-il)-9H-carbazol-1-carboxamida (193); 4-((1S,4S)-2-acriloil-2-azabicciclo[2.2.1]heptan-5-il)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (194); 3-fluoro-4-((2-metil-6-vinilpiridin-4-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida (195); 3-fluoro-4-((2-metil-6-vinilpirimidin-4-il)metil)-

9H-carbazol-1-carboxamida (196); 3-fluoro-4-((4-metil-6-vinilpirimidin-2-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida (197); 3-fluoro-4-((3-fluoro-2-vinilpiridin-4-il)metil)-9H-carbazol-1-carboxamida (198); 4-(3-(1-acriloilpirrolidin-2-il)fenil)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (199); 4-(3-(1-(but-2-inoil)pirrolidin-2-il)fenil)-3-fluoro-9H-carbazol-1-carboxamida (200); (E)-3-fluoro-4-(3-(3-morfolino-3-oxoprop-1-en-1-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (201); (E)-3-fluoro-4-(3-(3-oxo-3-(pirrolidin-1-il)prop-1-en-1-il)fenil)-9H-carbazol-1-carboxamida (202); o 5-(2-acriloil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-5-il)-2-(2-hidroxipropan-2-il)-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-8-carboxamida (203 y 204).

9. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2-8 y un portador farmacéuticamente aceptable.