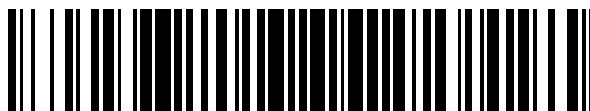


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 590 905**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 19/02** (2006.01)

**A61P 19/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.10.2010** **E 13166272 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.07.2016** **EP 2650294**

54 Título: **Inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton**

30 Prioridad:

**12.10.2009 US 250787 P**

**16.10.2009 US 581044**

**16.10.2009 US 581062**

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

**24.11.2016**

73 Titular/es:

**PHARMACYCLICS, INC. (100.0%)**  
**995 East Arques Avenue**  
**Sunnyvale, CA 94085, US**

72 Inventor/es:

**CHEN, WEI;**  
**LOURY, DAVID J.;**  
**MODY, TARAK D.;**  
**VERNER, ERIK;**  
**SMYTH, MARK STEPHEN y**  
**LUO, WENCHEN**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 590 905 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton

Campo de la invención

5 Se describen en este documento compuestos inhibidores de quinasa, métodos para sintetizar tales inhibidores, y métodos para usar tales inhibidores en el tratamiento de enfermedades.

Antecedentes de la invención

10 Una quinasa, alternativamente conocida como una fosfotransferasa, es un tipo de enzima que transfiere grupos fosfato de las moléculas donantes de alta energía, tales como ATP, a moléculas diana específicas; el proceso se denomina fosforilación. Las proteínas quinasa, que actúan sobre y modifican la actividad de proteínas específicas, se utilizan para transmitir señales y controlar procesos complejos en las células. Se han identificado hasta 518 quinazas diferentes en seres humanos. Su enorme diversidad y papel en la señalización las convierte en objetivos atractivos para el diseño de fármacos.

15 La tirosina quinasa de Bruton (Btk), un miembro de la familia Tec de las tirosinas quinasa no receptoras, es una enzima clave de señalización expresada en todos los tipos de células hematopoyéticas excepto los linfocitos T y células asesinas naturales. Btk desempeña un papel esencial en la vía de señalización de células B que une la estimulación del receptor de células B de la superficie celular (BCR) para respuestas intracelulares en dirección 3'.

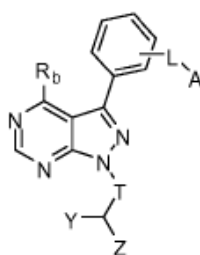
ChemMedChem 2007, 2, 58–61 y US 2008/0108636 revela derivados de 1H-pirazolo [3,4-d] pirimidina útiles como inhibidores de Btk.

20 Btk es un regulador clave del desarrollo de células B, activación, señalización y supervivencia (Kurosaki, Curr Op Imm, 2000, 276–281; Schaeffer and Schwartzberg, Curr Op Imm 2000, 282–288). Además, Btk desempeña un papel en un número de otras rutas de señalización de células hematopoyéticas, por ejemplo, receptor de tipo Toll (TLR) y producción de TNF-alfa mediada por el receptor de citoquinas en macrófagos, señalización del receptor de IgE (FcepsilonRI) en mastocitos, inhibición de señalización apoptótica de Fas/APO-1 en células linfoides de linaje B, y agregación de plaquetas estimulada por colágeno. Véase, por ejemplo, C. A. Jeffries, et al., (2003), Journal of Biological Chemistry 278:26258–26264; N. J. Horwood, et al., (2003), The Journal of Experimental Medicine 197:1603–1611; Iwaki et al. (2005), Journal of Biological Chemistry 280(48):40261–40270; Vassilev et al. (1999), Journal of Biological Chemistry 274(3):1646–1656, y Quek et al. (1998), Current Biology 8(20):1137–1140.

Resumen de la invención

30 Se describen en este documento inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (Btk). También se describen en este documento inhibidores irreversibles de Btk. Además se describen inhibidores irreversibles de Btk que forman un enlace covalente con un residuo de cisteína en Btk. Además, se describen en este documento inhibidores irreversibles de otras tirosinas quinasa, en donde las otras tirosinas quinasa comparten homología con Btk por tener un residuo de cisteína (incluyendo un residuo Cys 481) que puede formar un enlace covalente con el inhibidor irreversible (tales tirosinas quinasa, se denominan en este documento como "homólogos de cisteína tirosina quinasa Btk"). Sin embargo, se describen adicionalmente en este documento los métodos para sintetizar tales inhibidores, métodos para utilizar tales inhibidores en el tratamiento de enfermedades (incluyendo enfermedades en donde la inhibición de Btk proporciona un beneficio terapéutico a un paciente que tiene la enfermedad). Además, se describen formulaciones farmacéuticas que incluyen un inhibidor de Btk.

Se proporcionan en este documento los compuestos de Fórmula (II) que tiene la estructura:



**Fórmula (II);**

40

en donde:

L es un enlace, CH<sub>2</sub>, O, NR<sub>3</sub>, S, CO, C=NR<sub>2</sub>, o C=N-OR<sub>2</sub>;

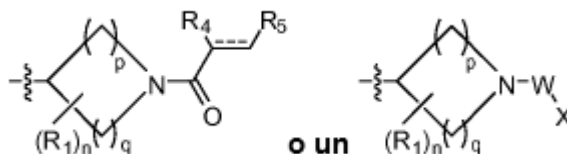
T es un enlace, alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o cicloalquileno C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

A es arilo o heteroarilo en donde arilo o heteroarilo es opcionalmente sustituido con al menos un R<sub>1</sub>;

Y es alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-CO<sub>2</sub>H o alquenileno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-C(=O)H;

5 Z es alquileno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-NR<sub>2</sub>C(=O) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con al menos un R<sub>1</sub>; o

Y y Z junto con el átomo de carbono al cual se unen forman un grupo



; es un enlace sencillo o un doble enlace cis o trans;

p es 0-6;

10 q es 0-6; en donde p+q es ≥1;

n es 0-4;

15 R<sub>1</sub> se selecciona entre F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SR<sub>2</sub>, -OR<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-O, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, -NR<sub>3</sub>S(=O)<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -C(=O)CF<sub>3</sub>, -C(=O)NR<sub>3</sub>S(=O)<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>C(=O)R<sub>2</sub>, -N(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, en donde opcionalmente los dos grupos R<sub>2</sub> de N(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub> y el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, -NR<sub>2</sub>C(=O)R<sub>2</sub>, -NR<sub>2</sub>C(=O)NR<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, -C(=O)R<sub>2</sub>, -OC(=O)R<sub>2</sub>, -C(=O)N(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -OS(=O)<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, -OS(=O)<sub>2</sub>OR<sub>2</sub>, -S(=O)R<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, y al menos un fragmento de aminoácido;

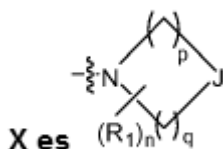
R<sub>b</sub> es NH<sub>2</sub>, OH, OSO<sub>3</sub>H o NHSO<sub>3</sub>H;

R<sub>2</sub> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dihidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

20 R<sub>3</sub> es H, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, tert-butilo o SO<sub>3</sub>H;

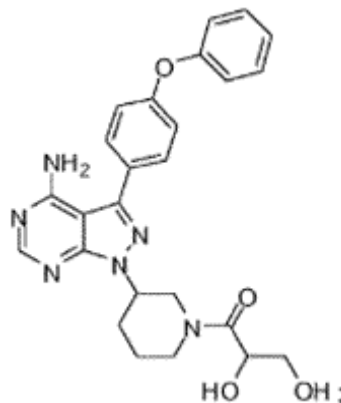
25 R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> cada uno se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SR<sub>2</sub>, -OR<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-O, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, -OSO<sub>3</sub>H, -NR<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -C(=O)CF<sub>3</sub>, -C(=O)NR<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>C(=O)R<sub>2</sub>, -N(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>2</sub>C(=O)R<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, -C(=O)R<sub>2</sub>, -OC(=O)R<sub>2</sub>, -C(=O)N(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -OS(=O)<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, -OS(=O)<sub>2</sub>OR<sub>2</sub>, -S(=O)R<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, y al menos un fragmento de aminoácido; u opcionalmente cuando es un enlace sencillo entonces R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> junto con los átomos de carbono al cual se unen forman un epóxido; en donde cuando es un enlace sencillo entonces R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> no son ambos hidrógeno;

W se selecciona entre -C(=O)-, -C(=O)R<sub>2</sub>-, -C(=O)OR<sub>2</sub>-, -C(=NR<sub>2</sub>)-, -C(=N-OR<sub>3</sub>)-, -(C=S)-, -S(=O)<sub>v</sub>-;



30 , en donde J es O, NR<sub>6</sub> o C(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>. R<sub>6</sub> se selecciona entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -C(=O)CF<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, -C(=O)R<sub>2</sub>, -C(=O)N(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -OS(=O)<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, -OS(=O)<sub>2</sub>OR<sub>2</sub>, -S(=O)R<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sub>2</sub>; o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, o solvato del mismo.

En particular, la presente invención se refiere a un compuesto que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En algunas realizaciones se proporcionan sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula (II), u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos en este documento. Solamente a modo de ejemplo, son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico. Otras sales incluyen aquellos en los que el contraión es un anión, tal como adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-  
10 etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, y valerato. Otras sales incluyen aquellos en los que el contraión es un catión, tales como cationes de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, amonio, y amonio cuaternario (sustituido con al menos una unidad estructural orgánica). También se describen en este documento las sales de un compuesto de Fórmula (II) u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos en este documento que tienen al menos un grupo sulfato formado con un contraión, tal como a modo de ejemplo solamente, cationes de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, amonio, y amonio  
20 cuaternario.

En un aspecto adicional, se proporcionan composiciones farmacéuticas, que incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de cualquiera de los compuestos descritos en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o solvato farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, las composiciones proporcionadas en este documento incluyen además un diluyente, excipiente y/o aglutinante farmacéuticamente aceptable.  
25

Las composiciones farmacéuticas formuladas para administración por una vía apropiada y medios que contienen concentraciones efectivas de uno o más de los compuestos proporcionados en este documento, o derivados farmacéuticamente eficaces de los mismos, que entregan cantidades eficaces para el tratamiento, prevención, o mejora de uno o más síntomas de enfermedades, trastornos o afecciones que están modulados o de otra manera afectados por la actividad de tirosina quinasa, o en los que está implicada la actividad de la tirosina quinasa, se proporcionan. Las cantidades y concentraciones eficaces son eficaces para aminorar cualquiera de los síntomas de cualquiera de las enfermedades, trastornos o afecciones revelados en este documento.  
30

En un aspecto, en este documento se proporcionan métodos para el tratamiento de un paciente mediante la administración de un compuesto proporcionado en este documento. En algunos aspectos, proporcionados en este documento es un método para inhibir la actividad de tirosina(s) quinasa, tales como Btk, o de tratamiento de una enfermedad, trastorno, o condición, que se benefician de la inhibición de la(s) tirosina(s) quinasa, tales como Btk, en un paciente, que incluye administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de cualquiera de los compuestos descritos en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o solvato farmacéuticamente aceptable.  
35

En otro aspecto, se proporciona en este documento el uso de un compuesto descrito en este documento para la inhibición de la actividad de tirosina quinasa de Bruton (Btk) o para el tratamiento de una enfermedad, trastorno, o condición, que se benefician de la inhibición de la actividad de la tirosina quinasa de Bruton (Btk).  
40

En algunos aspectos, los compuestos proporcionados en este documento se administran a un humano. En algunos aspectos, los compuestos proporcionados en este documento se administran por vía oral. En otros aspectos, la

formulación farmacéutica que se formula para una ruta de administración se selecciona de administración oral, administración parenteral, administración bucal, administración nasal, administración tópica, o administración rectal.

5 En otros aspectos, los compuestos proporcionados en este documento se utilizan para la formulación de un medicamento para la inhibición de la actividad de la tirosina quinasa. En algunos otros aspectos, los compuestos proporcionados en este documento se utilizan para la formulación de un medicamento para la inhibición de la actividad de la tirosina quinasa de Bruton (Btk).

10 Se proporcionan, los artículos de fabricación que incluyen material de envasado, un compuesto o composición o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo proporcionado en este documento, que es eficaz para inhibir la actividad de tirosina(s) quinasa, tales como Btk, dentro del material de envasado, y una etiqueta que indica que el compuesto o composición, o sal farmacéuticamente aceptable, tautómero farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se utiliza para inhibir la actividad de tirosina(s) quinasa, tales como Btk.

15 En un aspecto adicional, en este documento se proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad autoinmune mediante la administración a un sujeto en necesidad del mismo de una composición que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (II), u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos en este documento. En una realización, la enfermedad autoinmune es artritis. En otra realización, la enfermedad autoinmune es lupus. En algunas realizaciones, la enfermedad autoinmune es la enfermedad inflamatoria intestinal (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa), artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, enfermedad de Still, artritis juvenil, lupus, diabetes, miastenia grave, 20 tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis de Ord, enfermedad de Graves, síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barré, encefalomielitis diseminada aguda, enfermedad de Addison, síndrome opsoclono-mioclono, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, anemia aplásica, hepatitis autoinmune, enfermedad celíaca, síndrome de Goodpasture, púrpura trombocitopénica idiopática, neuritis óptica, esclerodermia, cirrosis biliar primaria, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, anemia hemolítica autoinmune 25 cálida, granulomatosis de Wegener, psoriasis, alopecia universal, enfermedad de Behçet, fatiga crónica, disautonomía, endometriosis, cistitis intersticial, neuromiotonía, escleroderma, o vulvodinia.

30 En un aspecto adicional, en este documento se proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad o afección heteroinmune mediante la administración a un sujeto en necesidad del mismo de una composición que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (II), u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos en este documento. En algunas realizaciones, la afección o enfermedad heteroinmune es enfermedad de injerto contra huésped, trasplante, transfusión, anafilaxis, alergia, hipersensibilidad de tipo I, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica o dermatitis atópica.

35 En un aspecto adicional, en este documento se proporciona un método para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria mediante la administración a un sujeto en necesidad del mismo de una composición que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (II), u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos en este documento. En algunas realizaciones, la enfermedad inflamatoria es asma, enfermedad inflamatoria intestinal (incluyendo la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), apendicitis, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, bursitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, colitis, conjuntivitis, cistitis, dacrioadenitis, dermatitis, dermatomiositis, encefalitis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, 40 epididimitis, fascitis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, hepatitis, hidradenitis supurativa, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis miocarditis, miositis, nefritis, ooforitis, orquitis, osteítis, otitis, pancreatitis, parotiditis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, neumonía, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendinitis, amigdalitis, uveítis, vaginitis, vasculitis, o vulvitis.

45 En otro aspecto adicional, se proporciona en este documento un método para el tratamiento de un cáncer mediante la administración a un sujeto en necesidad del mismo de una composición que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (II), u otros compuestos de pirazolopirimidina se describe en este documento. En una realización, el cáncer es un trastorno de la proliferación de células B, por ejemplo, linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular, linfoma linfocítico crónico, leucemia linfocítica crónica, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmacítico/macroglobulinemia de Waldenström, 50 linfoma esplénico de la zona marginal, mieloma de células plasmáticas, plasmocitoma, linfoma de células B extranodal de la zona marginal, linfoma de células B nodal de la zona marginal, linfoma de células del manto, linfoma de células B grandes mediastínico (timo), linfoma intravascular de células B grandes, linfoma primario de cavidades, linfoma/leucemia de Burkitt o granulomatosis linfomatoide. En algunos aspectos, donde el sujeto que padece un cáncer, un agente contra el cáncer se administra al sujeto, además de uno de los compuestos anteriormente 55 mencionados. En un aspecto, el agente contra el cáncer es un inhibidor de la señalización de la proteína quinasa activada por mitógeno, por ejemplo, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmanina, o LY294002.

En otro aspecto, se proporciona en este documento un método para el tratamiento de un trastorno tromboembólico mediante la administración a un sujeto en necesidad del mismo de una composición que contiene una cantidad

5 terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (II), u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos en este documento. En algunos aspectos, el trastorno tromboembólico es infarto de miocardio, angina de pecho, reoclusión después de la angioplastia, restenosis después de la angioplastia, reoclusión después de bypass aortocoronario, restenosis después de bypass aortocoronario, accidente cerebrovascular, isquemia transitoria, un trastorno oclusivo arterial periférico, embolia pulmonar o trombosis venosa profunda.

En otro aspecto, se proporciona en este documento un método para el tratamiento de una mastocitosis mediante la administración a un sujeto en necesidad del mismo de una composición que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (II), u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos en esta.

10 En otro aspecto más, se proporciona en este documento un método para el tratamiento de una osteoporosis o trastornos de resorción ósea mediante la administración a un sujeto en necesidad del mismo de una composición que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (II), u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos en este documento.

En realizaciones adicionales, el compuesto inhibe irreversiblemente la tirosina quinasa de Bruton.

15 También se describen en este documento inhibidores de quinasa que se unen selectivamente a una proteína tirosina quinasa seleccionada de Btk, un homólogo de Btk, y un homólogo de cisteína quinasa Btk, en la que el inhibidor de quinasa se une de forma selectiva e irreversible a una multiplicidad de proteínas tirosinas quinasa. En una realización la vida media en plasma del inhibidor de quinasa es menor de aproximadamente 4 horas. En otra realización la vida media en plasma del inhibidor de quinasa es menor de aproximadamente 3 horas.

20 En un aspecto adicional, son inhibidores de quinasa que se unen selectivamente a al menos una de Btk, Jak3, Blk, Bmx, Tec, y Itk. En otro aspecto son inhibidores de quinasa que se unen selectivamente a Btk. En otra realización son inhibidores de quinasa que se unen selectiva e irreversiblemente a Jak3. En otro aspecto, son inhibidores de quinasa que se unen selectivamente a Tec. En otra realización son inhibidores de quinasa que se unen selectivamente a Itk. En otro aspecto, son inhibidores de quinasa que se unen selectivamente a Btk y Tec. En otro aspecto son inhibidores de quinasa que se unen selectivamente a Blk. En aún un aspecto adicional, son inhibidores de quinasa que se unen de forma reversible y no selectivamente a una multiplicidad de inhibidores de proteína quinasa de la familia src.

25 También se describen en este documento inhibidores que se identifican utilizando tales métodos, ensayos y sistemas. En algunos aspectos, el inhibidor es un inhibidor selectivo, incluyendo selectividad para un homólogo de cisteína quinasa Btk particular con respecto a otros homólogos de cisteína quinasa Btk.

30 Se describen además en este documento formulaciones farmacéuticas que comprenden los inhibidores de quinasa de cualquier compuesto inhibidor de quinasa anteriormente enumerado. En una realización, la formulación farmacéutica incluye un excipiente farmacéutico aceptable. En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en este documento se administran a un humano. En algunas realizaciones, los inhibidores de quinasa selectivos proporcionados en este documento se administran por vía oral. En otras realizaciones, los inhibidores de quinasa selectivos proporcionados en este documento se utilizan para la formulación de un medicamento para la inhibición de la actividad de la tirosina quinasa. En algunas otras realizaciones, los inhibidores de quinasa selectivos proporcionados en este documento se utilizan para la formulación de un medicamento para la inhibición de una actividad de la quinasa, incluyendo una actividad de tirosina quinasa, incluyendo una actividad de Btk, incluyendo una actividad del homólogo de Btk, incluyendo una actividad del homólogo de cisteína quinasa Btk.

35 En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente son realizaciones adicionales en las que la administración es parenteral, enteral, o ambas, y en donde (a) la cantidad eficaz del compuesto se administra sistémicamente al mamífero; (b) la cantidad eficaz del compuesto se administra por vía oral al mamífero; (c) la cantidad eficaz del compuesto se administra por vía intravenosa al mamífero; (d) la cantidad eficaz del compuesto se administra por inhalación; (e) la cantidad eficaz del compuesto se administra por administración nasal; o (f) la cantidad eficaz del compuesto se administra por inyección al mamífero; (g) la cantidad eficaz del compuesto se administra por vía tópica (dérmica) al mamífero; (h) la cantidad eficaz del compuesto se administra por administración oftálmica; o (i) la cantidad eficaz del compuesto se administra por vía rectal al mamífero. En realizaciones adicionales, la formulación farmacéutica se formula para una ruta de administración seleccionada de administración oral, administración parenteral, administración bucal, administración nasal, administración tópica, o administración rectal.

40 En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente son realizaciones adicionales que comprenden administraciones únicas de la cantidad eficaz de la formulación farmacéutica, incluyendo realizaciones adicionales en las que (i) las formulaciones farmacéuticas se administran una vez; (ii) las formulaciones farmacéuticas se administran al mamífero una vez al día; (iii) las formulaciones farmacéuticas se administran al mamífero varias veces en el lapso de un día, (iv) continuamente; o (v) de forma continua.

5 En cualquiera de los aspectos mencionados anteriormente son realizaciones adicionales que comprenden múltiples administraciones de la cantidad eficaz de las formulaciones farmacéuticas, incluyendo realizaciones adicionales en las que (i) las formulaciones farmacéuticas se administran en una dosis única; (ii) el tiempo entre múltiples administraciones es cada 6 horas; (iii) las formulaciones farmacéuticas se administran al mamífero cada 8 horas. En realizaciones adicionales o alternativas, el método comprende un día libre del fármaco, en donde la administración de las formulaciones farmacéuticas se suspende temporalmente o la dosis de las formulaciones farmacéuticas que se administra se reduce temporalmente; al final del día libre del fármaco, se reanuda la dosificación de las formulaciones farmacéuticas. La duración del día libre del fármaco varía de 2 días a 1 año.

10 En algunos aspectos descritos en este documento el inhibidor es selectivo para una quinasa seleccionada de Btk, un homólogo de Btk, y un homólogo de cisteína quinasa Btk sobre al menos otra quinasa seleccionada de Btk, un homólogo de Btk, y un homólogo de quinasa cisteína Btk. En otros aspectos descritos en este documento el inhibidor es selectivo para al menos una quinasa seleccionada de Btk, un homólogo de Btk, y un homólogo de quinasa cisteína Btk sobre al menos una otra molécula no quinasa que tiene un grupo SH accesible.

15 En ciertas realizaciones, proporcionadas en este documento es una composición farmacéutica que contiene: i) un portador, diluyente y/o excipiente fisiológicamente aceptable; y ii) uno o más compuestos proporcionados en este documento.

20 Otros objetos, características y ventajas de los métodos y composiciones descritos en este documento serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. Se debe entender, sin embargo, que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican realizaciones específicas, se dan a modo de ilustración solamente. Los títulos de las secciones que aparecen en este documento son con fines de organización y no deben interpretarse como una limitación del objeto descrito.

#### Cierta terminología

25 Se debe entender que la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son de ejemplo y explicativas y no son restrictivas de cualquier materia reivindicada. En esta aplicación, el uso del singular incluye el plural a menos que se indique específicamente lo contrario. Hay que señalar que, como se utiliza en la especificación y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. En esta aplicación, el uso de "o" significa "y/o" a menos que se indique lo contrario. Por otra parte, el uso del término "incluyendo", así como otras formas, tales como "incluyen", "incluye", "que se incluye", no es limitante.

30 Las definiciones de los términos de química estándar se encuentran en las obras de referencia, incluyendo Carey and Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED". Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York. A menos que se indique lo contrario, se emplean métodos convencionales de espectroscopia de masas, RMN, HPLC, química de proteínas, bioquímica, técnicas de ADN recombinante y farmacología, dentro de la experiencia de la técnica. A menos que se proporcionen definiciones específicas, la nomenclatura empleada en relación con, y los procedimientos y técnicas de laboratorio, química analítica, química de síntesis orgánica, y química médica y farmacéutica descritas en este documento son conocidos en la técnica. Las técnicas estándar se utilizan opcionalmente para síntesis químicas, análisis químicos, preparación, formulación, y administración farmacéutica, y tratamiento de pacientes. Las técnicas estándar se utilizan opcionalmente para el ADN recombinante, síntesis de oligonucleótidos, y cultivo y transformación de tejidos (por ejemplo, electroporación, lipofección). Las reacciones y técnicas de purificación se llevan a cabo utilizando metodologías documentadas o como se describe en este documento.

45 Se debe entender que los métodos y composiciones descritos en este documento no se limitan a la metodología particular, protocolos, líneas celulares, construcciones, y reactivos descritos en este documento y, como tal, opcionalmente, varían. También se debe entender que la terminología usada en este documento tiene el propósito de describir solamente realizaciones particulares, y no pretende limitar el alcance de los métodos y composiciones descritos en este documento, que se limitará sólo por las reivindicaciones adjuntas.

50 A menos que se indique lo contrario, los términos utilizados para unidades estructurales complejas (esto es, múltiples cadenas de unidades estructurales) son para ser leídos de forma equivalente, ya sea de izquierda a derecha o de derecha a izquierda. Por ejemplo, el grupo alquilenocicloalquileo, se refiere tanto a un grupo alquileo, seguido de un grupo cicloalquileo o como un grupo cicloalquileo seguido de un grupo alquileo.

El sufijo "eno" adherido a un grupo indica que dicho grupo es un dirradical. Solamente a modo de ejemplo, un metileno es un dirradical de un grupo metilo, es decir, se trata de un grupo  $-\text{CH}_2-$ ; y un etileno es un dirradical de un grupo etilo, esto es,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ .

55 Un grupo "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático. La unidad estructural alquilo incluye un grupo "alquilo saturado", lo que significa que no contiene ninguna unidad estructural alqueno o alquino. La unidad estructural alquilo también incluye una unidad estructural "alquilo insaturado", lo que significa que contiene al menos una unidad

estructural alqueno o alquino. Una unidad estructural "alqueno" se refiere a un grupo que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono, y una unidad estructural "alquino" se refiere a un grupo que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. La unidad estructural alquilo, ya sea saturada o insaturada, incluye unidades estructurales de cadena ramificada, lineal, o cíclicas. Dependiendo de la estructura, un grupo alquilo incluye un monorrádical o un dirradical (esto es, un grupo alquileno), y si un "alquilo inferior" tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Como se utiliza en este documento, C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub> incluye C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>., C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>.

La unidad estructural "alquilo" tiene opcionalmente de 1 a 10 átomos de carbono (siempre que aparece en este documento, un intervalo numérico tal como "1 a 10" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "1 a 10 átomos de carbono" significa que el grupo alquilo se selecciona de una unidad estructural que tiene 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta e incluyendo 10 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término "alquilo", donde ningún intervalo numérico se designa). El grupo alquilo de los compuestos descritos en este documento puede ser designado como "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" o designaciones similares. Solamente a modo de ejemplo, "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" indica que hay uno a cuatro átomos de carbono en la cadena alquilo, esto es, la cadena de alquilo se selecciona entre metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, iso butilo, sec-butilo y t-butilo. Así alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> incluye alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>. Los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos o no sustituidos. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero no son de ninguna manera limitados a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, hexilo, etenilo, propenilo, butenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, y similares.

El término "alquenilo" se refiere a un tipo de grupo alquilo en el que los dos primeros átomos del grupo alquilo forman un doble enlace que no es parte de un grupo aromático. Es decir, un grupo alquenilo que comienza con los átomos -C(R)=C(R)-R, en donde R se refiere a las partes restantes del grupo alquenilo, que pueden ser iguales o diferentes. La unidad estructural alquenilo es de cadena ramificada opcionalmente, lineal o cíclica (en cuyo caso, también se conoce como un grupo "cicloalquenilo"). Dependiendo de la estructura, un grupo alquenilo incluye un monorrádical o un dirradical (esto es, un grupo alquenileno). Los grupos alquenilo están opcionalmente sustituidos. Los ejemplos no limitantes de un grupo alquenilo incluyen -CH=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH=CHCH<sub>3</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CHCH<sub>3</sub>. Los grupos alquenileno incluyen, pero no se limitan a, -CH=CH-, -C(CH<sub>3</sub>)=CH-, -CH=CHCH<sub>2</sub>-, -CH=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- y -C(CH<sub>3</sub>)=CHCH<sub>2</sub>-. Los grupos alquenilo opcionalmente tienen 2 a 10 carbonos, y si un "alquenilo inferior" que tienen de 2 a 6 átomos de carbono.

El término "alquinilo" se refiere a un tipo de grupo alquilo en el que los dos primeros átomos del grupo alquilo forman un enlace triple. Es decir, un grupo alquinilo que comienza con los átomos -C≡C-R, en donde R se refiere a las partes restantes del grupo alquinilo, que puede ser el mismo o diferente. La parte de "R" de la unidad estructural alquinilo puede ser de cadena ramificada, lineal o cíclica. Dependiendo de la estructura, un grupo alquinilo incluye un monorrádical o un dirradical (esto es, un grupo alquinileno). Los grupos alquinilo son opcionalmente sustituidos. Ejemplos no limitantes de un grupo alquinilo incluyen, pero no se limitan a, -C≡CH, -C≡CCH<sub>3</sub>, -C≡CCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C≡C-, y -C≡CCH<sub>2</sub>-. Los grupos alquinilo opcionalmente tienen de 2 a 10 átomos de carbono, y si un "alquinilo inferior" que tiene de 2 a 6 átomos de carbono.

Un grupo "alcoxi" se refiere a un grupo (alquilo) O-, donde alquilo es como se define en este documento.

"Hidroxiálquilo" se refiere a un radical alquilo, como se define en este documento, sustituido con al menos un grupo hidroxilo. Ejemplos no limitantes de un hidroxiálquilo incluyen, pero no se limitan a, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1- (hidroximetil) -2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1- (hidroximetil) -2-hidroxietilo, 2,3-dihidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo y 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropilo.

"Alcoxiálquilo" se refiere a un radical alquilo, como se define en este documento, sustituido con un grupo alcoxi, como se define en este documento.

El término "alquilamina" se refiere al grupo -N(alquil)<sub>x</sub>H<sub>y</sub>, donde x y y se seleccionan de entre x=1, y=1 y x=2, y=0. Cuando x=2, los grupos alquilo, tomados junto con el átomo de N al cual se unen, pueden formar opcionalmente un sistema de anillo cíclico.

"Alquilaminoalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se define en este documento, sustituido con una alquilamina, como se define en este documento.

"Hidroxiálquilaminoalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se define en este documento, sustituido con una alquilamina, y alquilhidroxilo, como se define en este documento.

"Alcoxiálquilaminoalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se define en este documento, sustituido con una alquilamina y sustituido con un alquilalcoxi, tal como se define en este documento.



Una "amida" es una unidad estructural química con la fórmula  $-C(O)NHR$  o  $-NHC(O)R$ , donde R se selecciona entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un carbono del anillo) y heteroalíclico (unido a través de un carbono del anillo). En algunas realizaciones, una unidad estructural amida forma un enlace entre un aminoácido o una molécula de péptido y un compuesto descrito en este documento, formando con ello un profármaco. Cualquier amina, o cadena lateral carboxilo en los compuestos descritos en este documento se pueden amidificar. Los procedimientos y grupos específicos para hacer tales amidas se encuentran en fuentes tales como Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Síntesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, que se incorpora en este documento por referencia para esta divulgación.

El término "fragmento de aminoácido" se refiere a una parte de un aminoácido, tal como solamente a modo de ejemplo, los 20 aminoácidos codificados genéticamente, comunes (esto es, alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina y valina), o un dipéptido, tripéptido u otro polipéptido que comprende una combinación de los 20 aminoácidos comunes o un aminoácido no natural. En algunas realizaciones, el fragmento de aminoácido está unido al compuesto de Fórmula (II), u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos en este documento a través de la cadena lateral del aminoácido. En un aspecto, el fragmento de aminoácidos es un fragmento de cisteína en donde la parte restante del compuesto de Fórmula (II) está unido mediante un enlace de azufre. En otro aspecto, la parte restante de un compuesto de Fórmula (II) está unido a través de un enlace azufre de un fragmento de glutatión. En otro los fragmentos de aminoácidos se derivan de beta-aminoácidos. En realizaciones adicionales, los fragmentos de aminoácido se derivan de partes de polipéptidos o proteínas. En todavía aspectos adicionales, el fragmento de aminoácido está unido al compuesto de Fórmula (II), u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos en este documento a través del terminal N o el terminal acilo del aminoácido.

El término "éster" se refiere a una unidad estructural química con fórmula  $-COOR$ , donde R se selecciona entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un carbono del anillo) y heteroalíclico (unido a través de un carbono del anillo). Cualquier cadena lateral hidroxilo, o carboxilo en los compuestos descritos en este documento puede ser esterificada. Los procedimientos y grupos específicos para hacer tales ésteres, se encuentran en fuentes tales como Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Síntesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, que se incorpora en este documento por referencia para esta divulgación.

Como se utiliza en este documento, el término "anillo" se refiere a cualquier estructura covalente cerrada. Los anillos incluyen, por ejemplo, carbociclos (por ejemplo, arilos y cicloalquilos), heterociclos (por ejemplo, heteroarilos y heterociclos no aromáticos), aromáticos (por ejemplo, arilos y heteroarilos), y no aromáticos (por ejemplo, cicloalquilos y heterociclos no aromáticos). Los anillos pueden ser opcionalmente sustituidos. Los anillos pueden ser monocíclicos o policíclicos.

Como se utiliza en este documento, el término "sistema de anillos" se refiere a uno o más de un anillo.

El término "miembros del anillo" puede abarcar cualquier estructura cíclica. El término "miembros" está destinado a indicar el número de átomos del esqueleto que constituyen el anillo. Así, por ejemplo, ciclohexilo, piridina, pirano y tiopirano son anillos de 6 miembros y ciclopentilo, pirrol, furano, y tiofeno son anillos de 5 miembros.

El término "fusionado" se refiere a estructuras en las que dos o más anillos comparten uno o más enlaces.

El término "carbocíclico" o "carbociclo" se refiere a un anillo en donde cada uno de los átomos que forman el anillo es un átomo de carbono. Carbociclo incluye arilo y cicloalquilo. Así, el término distingue carbociclo de heterociclo ("heterocíclico") en el que el esqueleto del anillo contiene al menos un átomo que es diferente de carbono (esto es, un heteroátomo). Heterociclo incluye heteroarilo y heterocicloalquilo. Los carbociclos y heterociclos pueden ser opcionalmente sustituidos.

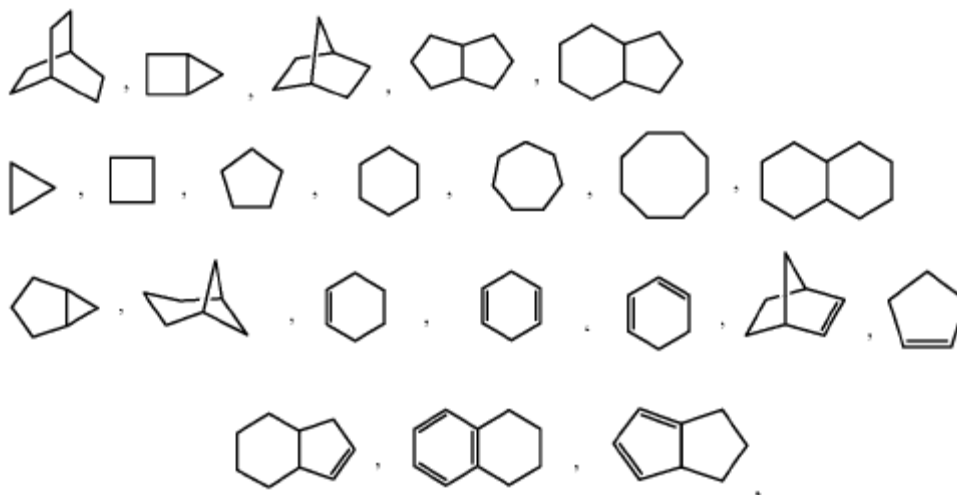
El término "aromático" se refiere a un anillo plano que tiene un sistema de electrones  $\pi$  deslocalizados que contiene  $4n+2$  electrones  $\pi$ , donde n es un número entero. Los anillos aromáticos se pueden formar a partir de cinco, seis, siete, ocho, nueve o más de nueve átomos. Aromáticos pueden ser opcionalmente sustituidos. El término "aromático" incluye tanto grupos arilo carbocíclico (por ejemplo, fenilo) como arilo heterocíclico (o "heteroarilo" o "heteroaromático") (por ejemplo, piridina). El término incluye grupos monocíclico o policíclico de anillos condensados (esto es, anillos que comparten pares adyacentes de átomos de carbono).

Como se utiliza en este documento, el término "arilo" se refiere a un anillo aromático en donde cada uno de los átomos que forman el anillo es un átomo de carbono. Los anillos de arilo pueden estar formados por cinco, seis, siete, ocho, nueve, o más de nueve átomos de carbono. Los grupos arilo pueden ser opcionalmente sustituidos. Ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a fenilo, naftalenilo, fenantrenilo, antraceno, fluorenilo, e indenilo. Dependiendo de la estructura, un grupo arilo puede ser un monorradicical o un dirradical (esto es, un grupo arileno).

Un grupo "ariloxi" se refiere a un grupo (arilo) O-, donde arilo es como se define en este documento.

5 El término "carbonilo", como se utiliza en este documento se refiere a un grupo que contiene una unidad estructural seleccionada del grupo que consiste en  $-C(O)-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ , y  $-C(S)-$ , incluyendo, pero no limitando a, grupos que contienen al menos un grupo cetona, y/o al menos un grupo aldehído, y/o al menos un grupo éster, y/o al menos un grupo ácido carboxílico, y/o al menos un grupo tioéster. Tales grupos carbonilo incluyen cetonas, aldehídos, ácidos carboxílicos, ésteres, y tioésteres. En algunas realizaciones, tales grupos son una parte de moléculas lineales, ramificadas, o cíclicas.

10 El término "cicloalquilo" se refiere a un radical monocíclico o policíclico que contiene sólo carbono e hidrógeno, y es opcionalmente saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado. Los grupos cicloalquilo incluyen grupos que tienen de 3 a 10 átomos en el anillo. Los ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen las siguientes unidades estructurales:



y similares. Dependiendo de la estructura, un grupo cicloalquilo es ya sea un monorradiado o un dirradiado (por ejemplo, un grupo cicloalquileno), y si un "cicloalquilo inferior" que tiene de 3 a 8 átomos de carbono.

15 "Cicloalquilalquilo" significa un radical alquilo, como se define en este documento, sustituido con un grupo cicloalquilo. Los grupos cicloalquilalquilo no limitantes incluyen ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, y similares.

20 El término "heterociclo" se refiere a grupos heteroaromático y heteroalíclico que contienen de uno a cuatro heteroátomos, cada uno seleccionado de O, S y N, en donde cada grupo heterocíclico tiene de 4 a 10 átomos en su sistema de anillo, y con la condición de que el anillo de dicho grupo no contiene dos átomos de O o S adyacentes.

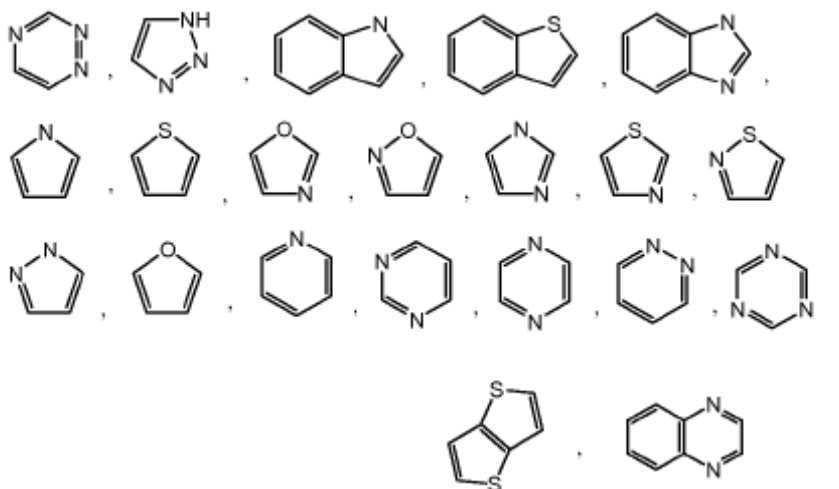
25 En este documento, siempre que se indique el número de átomos de carbono en un heterociclo (por ejemplo, heterociclo  $C_1-C_6$ ), al menos un otro átomo (el heteroátomo) debe estar presente en el anillo. Las designaciones tales como "heterociclo  $C_1-C_6$ " se refieren sólo al número de átomos de carbono en el anillo y no se refieren al número total de átomos en el anillo. Se entiende que el anillo heterocíclico puede tener heteroátomos adicionales en el anillo. Designaciones tales como "heterociclo de 4-6 miembros" se refieren al número total de átomos que están contenidos en el anillo (esto es, un anillo de cuatro, cinco, o seis miembros, en el que al menos un átomo es un átomo de carbono, al menos uno átomo es un heteroátomo y los dos a cuatro átomos restantes son ya sea átomos de carbono o heteroátomos). En los heterociclos que tienen dos o más heteroátomos, estos dos o más heteroátomos pueden ser iguales o diferentes uno del otro. Los heterociclos pueden ser opcionalmente sustituidos.

30 La unión a un heterociclo puede estar en un heteroátomo o a través de un átomo de carbono. Los grupos heterocíclicos no aromáticos incluyen grupos que tienen sólo 4 átomos en su sistema de anillo, pero los grupos heterocíclicos aromáticos deben tener al menos 5 átomos en su sistema de anillo. Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas de anillos benzo-condensados. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 4 miembros es azetidino (derivado de azetidina). Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 5 miembros es tiazolilo. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 6 miembros es piridilo, y un ejemplo de un grupo heterocíclico de 10 miembros es quinolinilo.

35 Ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos son pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tiofanilo, piperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditanilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, 3H-indolilo y quinolizino. Los ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos son piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizino, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo,

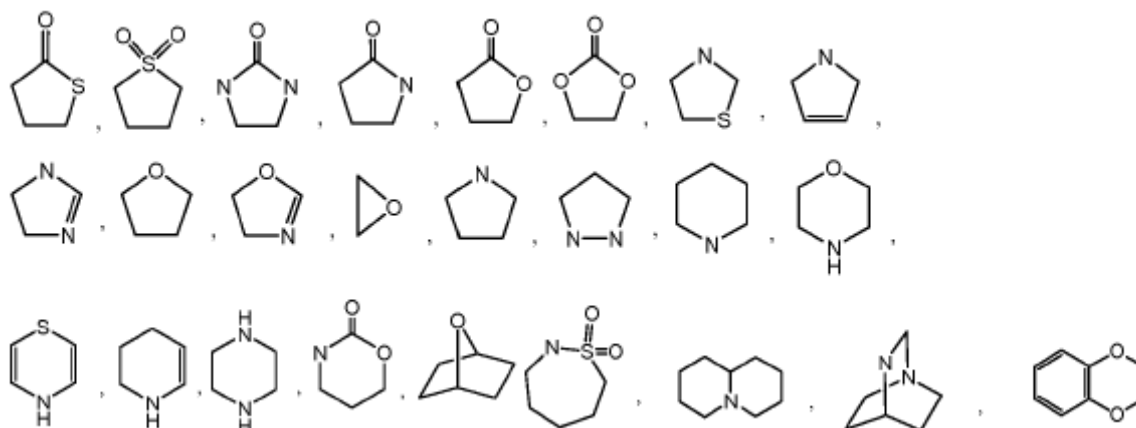
5 oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, y furopiridinilo. Los grupos anteriores, como derivados de los grupos mencionados anteriormente, son opcionalmente unidos a C o unidos a N cuando esto sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol incluye pirrol-1-ilo (unido a N) o pirrol-3-ilo (unido a C). Además, un grupo derivado de imidazol incluye imidazol-1-ilo o imidazol-3-ilo (ambos conectados a N) o imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo o imidazol-5-ilo (todos unidos a C). Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas de anillos benzo-condensados y sistemas de anillos sustituidos con uno o dos unidades estructurales oxo (= O) tales como pirrolidin-2-ona. Dependiendo de la estructura, un grupo heterociclo puede ser un monorradical o un dirradical (esto es, un grupo heterociclono).

10 Los términos "heteroarilo" o, alternativamente, "heteroaromático" se refieren a un grupo aromático que incluye uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Una unidad estructural "heteroaromático" o "heteroarilo" que contiene N se refiere a un grupo aromático en el que al menos uno de los átomos del esqueleto del anillo es un átomo de nitrógeno. Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen las siguientes unidades estructurales:



15 y similares. Dependiendo de la estructura, un grupo heteroarilo puede ser un monorradical o un dirradical (esto es, un grupo heteroarileno).

20 Como se utiliza en este documento, el término "heterociclo no aromático", "heterocicloalquilo" o "heteroalíclico" se refiere a un anillo no aromático en donde uno o más átomos que forman el anillo es un heteroátomo. Un grupo "heterociclo no aromático" o "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo que incluye al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, los radicales son condensados con un arilo o heteroarilo. Los anillos heterocicloalquilo pueden estar formados por tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o más de nueve átomos. Los anillos heterocicloalquilo pueden ser opcionalmente sustituidos. En ciertas realizaciones, los heterociclos no aromáticos contienen uno o más grupos carbonilo o tiocarbonilo, tales como, por ejemplo, grupos que contienen oxo- y tio-. Ejemplos de heterocicloalquilos incluyen, pero no se limitan a, lactamas, lactonas, imidas cíclicas, tioimidas cíclicas, carbamatos cíclicos, tetrahidrotiopirano, 4H-pirano, tetrahidropirano, piperidina, 1,3-dioxina, 1,3-dioxano, 1,4-dioxina, 1,4-dioxano, piperazina, 1,3-oxatiano, 1,4-oxatiin, 1,4-oxatiano, tetrahidro-1,4-tiazina, 2H-1,2-oxazina, maleimida, succinimida, ácido barbitúrico, ácido tiobarbitúrico, dioxopiperazina, hidantoína, dihidouracilo, morfolina, trioxano, hexahidro-1,3,5-triazina, tetrahidrotiofeno, tetrahidrofurano, pirrolina, pirrolidina, pirrolidona, pirrolidiona, pirazolina, pirazolidina, imidazolina, imidazolidina, 1,3-dioxol, 1,3-dioxolano, 1,3-ditio, 1,3-ditiolano, isoxazolina, isoxazolidina, oxazolina, oxazolidina, oxazolidinona, tiazolina, tiazolidina, y 1,3-oxatiolano. Los ejemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquilo, también denominados como heterociclos no aromáticos, incluyen:



y similares. El término heterocíclico también incluye todas las formas de anillos de los carbohidratos, incluyendo, pero no limitando a los monosacáridos, los disacáridos y los oligosacáridos. Dependiendo de la estructura, un grupo heterocicloalquilo puede ser un monorrádical o un dirradical (esto es, un grupo heterocicloalquilenos).

5 El término "halo" o, alternativamente, "halógeno" o "haluro" significa fluoro, cloro, bromo y yodo.

El término "haloalquilo" se refiere a estructuras alquilo en las que al menos un hidrógeno se reemplaza con un átomo de halógeno. En ciertas realizaciones en las que dos o más átomos de hidrógeno están reemplazados con átomos de halógeno, los átomos de halógeno son todos iguales entre sí. En otras realizaciones en las que dos o más átomos de hidrógeno están reemplazados con átomos de halógeno, los átomos de halógeno no todos son iguales entre sí.

10 El término "fluoroalquilo", como se utiliza en este documento, se refiere a un grupo alquilo en el que al menos un hidrógeno se reemplaza con un átomo de flúor. Ejemplos de grupos fluoroalquilo incluyen, pero no se limitan a,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$  y similares.

15 Como se utiliza en este documento, el término "heteroalquilo" se refiere a radicales alquilo sustituidos opcionalmente en el que uno o más átomos de la cadena del esqueleto es un heteroátomo, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno, azufre, silicio, fósforo o combinaciones de los mismos. El(los) heteroátomo(s) se colocan en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo o en la posición en la que el grupo heteroalquilo está unido a la unidad estructural de la molécula. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a,  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ , y  $-\text{CH}=\text{CHN}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ . Además, en algunas realizaciones, hasta dos heteroátomos son consecutivos, tales como, a modo de ejemplo,  $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$  y  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ .

25 El término "heteroátomo" se refiere a un átomo distinto de carbono o hidrógeno. Los heteroátomos se seleccionan por lo general de forma independiente de entre oxígeno, azufre, nitrógeno, silicio y fósforo, pero no se limitan a estos átomos. En realizaciones en las que dos o más heteroátomos están presentes, los dos o más heteroátomos pueden ser iguales entre sí, o algunos o todos de los dos o más heteroátomos pueden ser cada uno diferente de los demás.

El término "enlace" o "enlace sencillo" se refiere a un enlace químico entre dos átomos, o dos unidades estructurales cuando los átomos unidos con el enlace se consideran que eran parte de la subestructura más grande.

30 El término "unidad estructural" se refiere a un segmento específico o grupo funcional de una molécula. Las unidades estructurales químicas a menudo se reconocen entidades químicas incrustadas en o adjuntas a una molécula.

Un grupo "tioalcoxi" o "alquiltio" se refiere a un grupo alquilo  $-\text{S}$ .

Un grupo "SH" también se refiere ya sea a un grupo tiol o un grupo sulfhidrilo.

35 El término "opcionalmente sustituido" o "sustituido" significa que el grupo mencionado puede estar sustituido con uno o más grupo(s) adicional(es) individual e independientemente seleccionados de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona, arilsulfona, ciano, halo, acilo, nitro, haloalquilo, fluoroalquilo, amino, incluyendo grupos amino mono- y di-sustituidos, y los derivados protegidos de los mismos. A modo de ejemplo, un sustituyente opcional pueden ser  $\text{L}_s\text{R}_s$ , en donde cada  $\text{L}_s$  se selecciona independientemente de un enlace,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}(=\text{O})-$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2-$ ,  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ ,  $\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}-$ ,  $-\text{NHS}(=\text{O})_2-$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-(\text{alquilo } \text{C}_1-\text{C}_6 \text{ sustituido o no sustituido})$ , o  $-$

(alqueno  $C_2-C_6$  sustituido o no sustituido); y cada  $R_s$  se selecciona independientemente de H, (alquilo  $C_1-C_4$  sustituido o no sustituido), (cicloalquilo  $C_3-C_6$  sustituido o no sustituido), heteroarilo o heteroalquilo. Los grupos protectores que forman los derivados protectores de los sustituyentes anteriores incluyen los encontrados en fuentes tales como Greene and Wuts, anteriormente.

5 El término "aceptable" o "farmacéuticamente aceptable", con respecto a una formulación, composición o ingrediente, como se utiliza en este documento, significa que no tiene efecto perjudicial persistente sobre la salud general del sujeto que está siendo tratado o que no anula la actividad biológica o las propiedades del compuesto, y es relativamente no tóxico.

10 Como se utiliza en este documento, el término "agonista" se refiere a un compuesto, la presencia de lo que resulta en una actividad biológica de una proteína que es la misma que la actividad biológica resultante de la presencia de un ligando de origen natural para la proteína, tal como, por ejemplo, Btk.

Como se utiliza en este documento, el término "agonista parcial" se refiere a un compuesto de la presencia de lo que resulta en una actividad biológica de una proteína que es del mismo tipo que la que resulta de la presencia de un ligando de origen natural para la proteína, pero de menor magnitud.

15 Como se utiliza en este documento, el término "antagonista" se refiere a un compuesto, la presencia de lo que resulta en una disminución en la magnitud de una actividad biológica de una proteína. En ciertas realizaciones, la presencia de un antagonista resulta en la inhibición completa de una actividad biológica de una proteína, tal como, por ejemplo, Btk. En ciertas realizaciones, un antagonista es un inhibidor.

20 Como se utiliza en este documento, "mejora" de los síntomas de una enfermedad en particular, trastorno o afección mediante la administración de un compuesto particular o composición farmacéutica se refiere a cualquier disminución de la gravedad, retraso en el inicio, desaceleración de la progresión, o acortamiento de la duración, ya sea permanente o temporal, duradera o transitoria que se puede atribuir a o asociar con la administración del compuesto o composición.

25 "Biodisponibilidad" se refiere al porcentaje del peso de los compuestos revelados en este documento, tal como, compuestos de Fórmula (II), u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos en este documento, dosificados que se entregan en la circulación general del animal o ser humano estudiado. La exposición total ( $AUC_{(0-\infty)}$ ) de un fármaco cuando se administra por vía intravenosa se define generalmente como 100% biodisponible (% F). "La biodisponibilidad oral" se refiere a la medida en que los compuestos revelados en este documento, tales como, compuestos de Fórmula (II), u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos en este documento, se absorben en la circulación general cuando la composición farmacéutica se toma por vía oral en comparación con la inyección intravenosa.

35 "Concentración en plasma de sangre" se refiere a la concentración de compuestos revelados en este documento, tales como, los compuestos de Fórmula (II), u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos en este documento, en el componente de plasma de la sangre de un sujeto. Se entiende que la concentración en plasma de los compuestos de Fórmula (II), u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos en este documento, puede variar significativamente entre los sujetos, debido a la variabilidad con respecto al metabolismo y/o posibles interacciones con otros agentes terapéuticos. De acuerdo con un aspecto revelado en este documento, la concentración en plasma de sangre de los compuestos de Fórmula (II), u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos en este documento, varía de un sujeto a otro. Del mismo modo, los valores tales como la concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) o el tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima ( $T_{max}$ ), o el área total bajo la curva de tiempo de concentración plasmática ( $AUC_{(0-\infty)}$ ) pueden variar de un sujeto a otro. Debido a esta variabilidad, la cantidad necesaria para constituir una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de Fórmula (II), u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos en este documento, se espera que varíen de un sujeto a otro.

45 El término "tirosina quinasa de Bruton", como se utiliza en este documento, se refiere a la tirosina quinasa de Bruton de *Homo sapiens*, como se revela en, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos No. 6,326,469 (No. de acceso GenBank NP\_000052).

50 El término "homólogo de tirosina quinasa de Bruton", como se utiliza en este documento, se refiere a ortólogos de la tirosina quinasa de Bruton, por ejemplo, los ortólogos de ratón (No. de acceso GenBank AAB47246), perro (No. de acceso GenBank XP\_549139.), rata (No. de acceso GenBank NP\_001007799), pollo (No. de acceso GenBank NP\_989564), o pez cebra (No. de acceso GenBank XP\_698117), y proteínas de fusión de cualquiera de los anteriores que muestran actividad quinasa hacia uno o más sustratos de tirosina quinasa de Bruton (por ejemplo, un sustrato de péptido que tiene la secuencia de aminoácidos "AVLESEEELYSSARQ").

55 Los términos "coadministración" o similares, como se utiliza en este documento, están destinados a abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un solo paciente, y están destinados a incluir regímenes de tratamiento en los que los agentes se administran por la misma o diferente ruta de administración o al mismo o diferente momento.

Los términos "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz", como se utiliza en este documento, se refieren a una cantidad suficiente de un agente o un compuesto que se administra que aliviará en cierto grado uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección ser tratado. El resultado puede ser la reducción y/o alivio de los signos, síntomas, o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad eficaz" para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que incluye un compuesto como se revela en este documento requerido para proporcionar una disminución clínicamente significativa en los síntomas de la enfermedad sin efectos secundarios adversos indebidos. Una "cantidad eficaz" apropiada en cualquier caso individual se determina opcionalmente utilizando técnicas, tales como un estudio de escalada de dosis. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" incluye, por ejemplo, una cantidad profilácticamente eficaz. Una "cantidad eficaz" de un compuesto revelado en este documento es una cantidad eficaz para conseguir un efecto farmacológico deseado o mejora terapéutica sin efectos secundarios adversos indebidos. Se entiende que "una cantidad efectiva" o "una cantidad terapéuticamente eficaz" puede variar de un sujeto a otro, debido a la variación en el metabolismo de la de la Fórmula (II), u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos en este documento, edad, peso, estado general del sujeto, la afección que se va a tratar, la gravedad de la afección que se va a tratar, y el juicio del médico prescriptor.

Los términos "mejorar" o "que mejora" se refieren a aumentar o prolongar, ya sea en potencia o duración un efecto deseado. A modo de ejemplo, "que mejora" el efecto de los agentes terapéuticos se refiere a la capacidad de aumentar o prolongar, ya sea en potencia o duración, el efecto de los agentes terapéuticos en durante el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección. Una "cantidad eficaz de mejora", como se utiliza en este documento, se refiere a una cantidad apropiada para mejorar el efecto de un agente terapéutico en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o condición. Cuando se utiliza en un paciente, las cantidades eficaces para este uso dependerán de la gravedad y curso de la enfermedad, trastorno o afección, terapia previa, el estado de salud del paciente y la respuesta a los fármacos, y el juicio del médico tratante.

El término "cisteína homóloga", como se utiliza en este documento se refiere a un residuo de cisteína encontrado con en una posición de la secuencia que es homóloga a la de la cisteína 481 de la tirosina quinasa de Bruton, como se define en este documento. Por ejemplo, la cisteína 482 es la cisteína homóloga del ortólogo de rata de la tirosina quinasa de Bruton; cisteína 479 es la cisteína homóloga del ortólogo de pollo; y la cisteína 481 es la cisteína homóloga en el ortólogo de pez cebra. En otro ejemplo, la cisteína homóloga de TXK, un miembro de la familia Tec quinasa relacionada con tirosina de Bruton, es Cys 350. Véase también la secuencia de alineaciones de tirosinas quinasa (TK) publicadas en la World Wide Web en [kinase.com/human/kinome/phylogeny.html](http://kinase.com/human/kinome/phylogeny.html).

El término "idéntico", como se utiliza en este documento, se refiere a dos o más secuencias o subsecuencias que son iguales. Además, el término "sustancialmente idéntico", como se utiliza en este documento, se refiere a dos o más secuencias que tienen un porcentaje de unidades secuenciales que son iguales cuando se comparan y alinean para una correspondencia máxima sobre una ventana de comparación, o región designada medida utilizando algoritmos de comparación o mediante alineamiento manual e inspección visual. Solamente a modo de ejemplo, dos o más secuencias son "sustancialmente idénticas" si las unidades secuenciales son aproximadamente 60% idénticas, aproximadamente 65% idénticas, aproximadamente 70% idénticas, aproximadamente 75% idénticas, aproximadamente 80% idénticas, aproximadamente 85% idénticas, aproximadamente 90% idénticas, o aproximadamente 95% idénticas sobre una región específica. Tales porcentajes para describir el "porcentaje de identidad" de dos o más secuencias. La identidad de una secuencia puede existir más de una región que es al menos aproximadamente 75–100 unidades secuenciales de longitud, sobre una región que tiene aproximadamente 50 unidades secuenciales de longitud, o, si no se especifica, a través de toda la secuencia. Esta definición también se refiere al complemento de una secuencia de prueba. Solamente a modo de ejemplo, dos o más secuencias de polipéptidos son idénticos cuando los residuos de aminoácidos son los mismos, mientras que dos o más secuencias de polipéptidos son "sustancialmente idénticas" si los residuos de aminoácidos son aproximadamente 60% idénticos, aproximadamente 65% idénticos, aproximadamente 70% idénticos, aproximadamente 75% idénticos, aproximadamente 80% idénticos, aproximadamente 85% idénticos, aproximadamente 90% idénticos, o aproximadamente 95% idénticos sobre una región específica. La identidad puede existir más de una región que es al menos aproximadamente 75–100 aminoácidos de longitud, sobre una región que es de aproximadamente 50 aminoácidos de longitud, o, si no se especifica, a través de toda la secuencia de una secuencia de polipéptido. Además, a modo de ejemplo solamente, dos o más secuencias de polinucleótidos son idénticas cuando los residuos de ácido nucleico son los mismos, mientras que dos o más secuencias de polinucleótidos son "sustancialmente idénticas" si los residuos de ácido nucleico son aproximadamente el 60% idénticos, aproximadamente el 65% idénticos, aproximadamente el 70% idénticos, aproximadamente 75% idénticos, aproximadamente 80% idénticos, aproximadamente 85% idénticos, aproximadamente 90% idénticos, o aproximadamente 95% idénticos sobre una región específica. La identidad puede existir sobre una región que es al menos aproximadamente 75–100 ácidos nucleicos de longitud, sobre una región que es de aproximadamente 50 ácidos nucleicos de longitud, o, si no se especifica, a través de toda la secuencia de una secuencia de polinucleótidos.

Los términos "inhibe", "que inhibe" o "inhibidor" de una quinasa, como se utiliza en este documento, se refiere a la inhibición de la actividad fosfotransferasa enzimática.

El término "aislado", como se utiliza en este documento, se refiere a la separación y la eliminación de un componente de interés a partir de al menos una parte de los componentes que no sean de interés. Las sustancias aisladas pueden ser, ya sea en un estado seco o semiseco, o en solución, incluyendo, pero no limitando a una solución acuosa. El componente aislado puede estar en un estado homogéneo o el componente aislado puede ser parte de una composición farmacéutica que comprende vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales. Solamente a modo de ejemplo, los ácidos nucleicos o proteínas son "aislados" cuando tales ácidos nucleicos o proteínas están libres de al menos algunos de los componentes celulares con los que están asociados en el estado natural, o que el ácido nucleico o proteína se ha concentrado a un nivel mayor que la concentración de su producción *in vivo* o *in vitro*. También, a modo de ejemplo, un gen se aísla cuando se separa de los marcos de lectura abiertos que flanquean el gen y codifican una proteína que no sea el gen de interés.

El término "inhibidor irreversible", como se utiliza en este documento, se refiere a un compuesto que, al entrar en contacto con una proteína diana (por ejemplo, una quinasa) provoca la formación de un nuevo enlace covalente con o dentro de la proteína, por el cual una o más de las actividades biológicas de la proteína diana (por ejemplo, la actividad fosfotransferasa) se ve disminuida o abolida a pesar de la presencia posterior o ausencia del inhibidor irreversible.

El término "inhibidor de Btk irreversible", como se utiliza en este documento, se refiere a un inhibidor de Btk que en algunas realizaciones forma un enlace covalente con un residuo de aminoácido de Btk. En una realización, el inhibidor irreversible de Btk forma un enlace covalente con un residuo de Cys de Btk; en realizaciones particulares, el inhibidor irreversible forma un enlace covalente con un residuo Cys 481 (o un homólogo del mismo) de Btk o un residuo de cisteína en la posición correspondiente homóloga de otra tirosina quinasa.

El término "unión", como se utiliza en este documento para referirse a los enlaces o una unidad estructural química formada a partir de una reacción química entre el grupo funcional de un enlazante y otra molécula. En algunas realizaciones, tales enlaces incluyen, pero no se limitan a, enlaces covalentes y no covalentes, mientras que tales unidades estructurales químicas incluyen, pero no se limitan a, ésteres, carbonatos, iminas, ésteres de fosfato, hidrazonas, acetales, ortoésteres, enlaces peptídicos, y enlaces de oligonucleótidos. Enlaces hidrolíticamente estables significa que los enlaces son sustancialmente estables en agua y no reaccionan con agua a valores de pH útiles, incluyendo, pero no limitando a, en condiciones fisiológicas durante un período prolongado de tiempo, quizás incluso indefinidamente. Enlaces hidrolíticamente inestables o degradables significa que los enlaces son degradables en agua o en soluciones acuosas, incluyendo, por ejemplo, sangre. En otras realizaciones, los enlaces enzimáticamente inestables o degradables significan que el enlace se degrada por una o más enzimas. Solamente a modo de ejemplo, PEG y polímeros relacionados incluyen enlaces degradables en el esqueleto del polímero o en el grupo enlazante entre el esqueleto del polímero y uno o más de los grupos funcionales terminales de la molécula de polímero. Tales enlaces degradables incluyen, pero no se limitan a, enlaces éster formados por la reacción de los ácidos carboxílicos de PEG o ácidos carboxílicos de PEG activados con grupos alcohol en un agente biológicamente activo, en donde dichos grupos éster generalmente se hidrolizan bajo condiciones fisiológicas para liberar el agente biológicamente activo. Otros enlaces hidrolíticamente degradables incluyen pero no se limitan a enlaces de carbonato; los enlaces imina resultan de la reacción de una amina y un aldehído; enlaces éster fosfato formados mediante la reacción de un alcohol con un grupo fosfato; enlaces de hidrazona que son producto de reacción de una hidrazida y un aldehído; enlaces acetal que son el producto de reacción de un aldehído y un alcohol; enlaces ortoéster que son el producto de reacción de un formiato y un alcohol; enlaces peptídicos formados por un grupo amina, incluyendo, pero no limitando a, en un extremo de un polímero tal como PEG, y un grupo carboxilo de un péptido; y enlaces oligonucleotídicos formados por un grupo fosforamidita, incluyendo pero no limitando a, al final de un polímero, y un grupo 5' hidroxilo de un oligonucleótido.

El término "unidad estructural aceptor Michael" se refiere a un grupo funcional que puede participar en una reacción de Michael, en donde un nuevo enlace covalente se forma entre una parte de la unidad estructural aceptora de Michael y la unidad estructural donador. La unidad estructural aceptora de Michael es un electrófilo y la "unidad estructural donador" es un nucleófilo. Los grupos de doble enlace presentados en cualquiera de Fórmula (I) o (IA) son ejemplos no limitantes de unidades estructuralesceptoras de Michael.

El término "modular", como se utiliza en este documento, significa que interactúa con una diana, ya sea directa o indirectamente con el fin de alterar la actividad de la diana, incluyendo, a modo de ejemplo solamente, para mejorar la actividad de la diana, para inhibir la actividad de la diana, limitar la actividad de la diana, o para extender la actividad de la diana.

Como se utiliza en este documento, el término "modulador" se refiere a un compuesto que altera una actividad de una molécula. Por ejemplo, un modulador puede causar un aumento o disminución en la magnitud de una determinada actividad de una molécula en comparación con la magnitud de la actividad en ausencia del modulador. En ciertas realizaciones, un modulador es un inhibidor, que disminuye la magnitud de una o más actividades de una molécula. En ciertas realizaciones, un inhibidor impide completamente una o más actividades de una molécula. En ciertas realizaciones, un modulador es un activador, que aumenta la magnitud de al menos una actividad de una molécula. En ciertas realizaciones, la presencia de un modulador da lugar a una actividad que no se produce en ausencia del modulador.

El término "nanopartícula", como se utiliza en este documento, se refiere a una partícula que tiene un tamaño de partícula entre aproximadamente 500 nm a aproximadamente 1 nm.

5 Como se utiliza en este documento, el término "pERK" se refiere a ERK1 y ERK2 fosforilados en Thr202/Tyr 204 como se detecta por anticuerpos fosfoespecíficos disponibles comercialmente (por ejemplo, Cell Signaling Technologies #4377).

El término "vida media en plasma", tal como se utiliza en este documento se refiere a su vida media en rata, perro o humano como se determina por la concentración de fármaco medida con el tiempo en el plasma después de una dosis única y los datos de ajuste de los modelos farmacocinéticos estándar utilizando software tal como WinNonLin para determinar el tiempo en el que se ha eliminado el 50% del fármaco desde el plasma.

10 El término "cantidad profilácticamente eficaz", como se utiliza en este documento, se refiere a la cantidad de una composición aplicada a un paciente que aliviará en cierto grado uno o más de los síntomas de una enfermedad, afección o trastorno que se va a tratar. En tales aplicaciones profilácticas, tales cantidades pueden depender del estado de salud, peso del paciente y similares.

15 Como se utiliza en este documento, el término "compuesto de unión selectiva" se refiere a un compuesto que se une selectivamente a cualquier parte de una o más proteínas diana.

Como se utiliza en este documento, el término "se une selectivamente" se refiere a la capacidad de un compuesto de unión selectiva de unirse a una proteína diana, tal como, por ejemplo, Btk, con mayor afinidad que se une a una proteína no diana. En ciertas realizaciones, la unión específica se refiere a unirse a una diana con una afinidad que es al menos 10, 50, 100, 250, 500, 1000 o más veces mayores que la afinidad para una no-diana.

20 Como se utiliza en este documento, el término "modulador selectivo" se refiere a un compuesto que modula selectivamente una actividad diana con relación a una actividad no diana. En ciertas realizaciones, el modulador específico se refiere a la modulación de una actividad diana al menos 10, 50, 100, 250, 500, 1000 veces más que una actividad no diana.

25 El término "sustancialmente purificado", como se utiliza en este documento, se refiere a un componente de interés que puede ser sustancial o esencialmente libre de otros componentes que normalmente acompañan o interaccionan con el componente de interés antes de la purificación. Solamente a modo de ejemplo, un componente de interés puede ser "sustancialmente purificado" cuando la preparación del componente de interés contiene menos de aproximadamente 30%, menos de aproximadamente 25%, menos de aproximadamente 20%, menos de aproximadamente 15%, menos de aproximadamente 10%, menos de aproximadamente 5%, menos de aproximadamente 4%, menos de aproximadamente 3%, menos de aproximadamente 2%, o menos de aproximadamente 1% (en peso seco) de componentes contaminantes. Por lo tanto, un componente "sustancialmente purificado" de interés puede tener un nivel de pureza de aproximadamente 70%, aproximadamente 75%, aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, aproximadamente 96%, aproximadamente 97%, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99% o mayor.

35 El término "sujeto" como se utiliza en este documento, se refiere a un animal que es el objeto de tratamiento, observación o experimento. Solamente a modo de ejemplo, un sujeto puede ser, pero no se limita a, un mamífero, incluyendo, pero no limitado a, un ser humano.

40 Como se utiliza en este documento, el término "actividad diana" se refiere a una actividad biológica capaz de ser modulada por un modulador selectivo. Ciertas actividades diana de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, afinidad de unión, transducción de señales, actividad enzimática, crecimiento de tumores, inflamación o procesos relacionados con la inflamación, y mejora de uno o más síntomas asociados con una enfermedad o afección.

Como se utiliza en este documento, el término "proteína diana" se refiere a una molécula o una parte de una proteína capaz de unirse a un compuesto de unión selectiva. En ciertas realizaciones, una proteína diana es Btk.

45 Los términos "tratar", "que trata" o "tratamiento", como se utiliza en este documento, incluyen aliviar, disminuir o mejorar una enfermedad o síntomas de condición, prevención de los síntomas adicionales, mejora o prevención de las causas metabólicas subyacentes de los síntomas, inhibiendo la enfermedad o afección, por ejemplo, detener el desarrollo de la enfermedad o afección, aliviar la enfermedad o afección, provocar la regresión de la enfermedad o afección, alivio de una condición causada por la enfermedad o afección, o detener los síntomas de la enfermedad o afección. Los términos "tratar", "que trata" o "tratamiento", incluyen, pero no se limitan a, tratamientos profiláctico y/o terapéutico.

50 Como se utiliza en este documento, la IC<sub>50</sub> se refiere a una cantidad, concentración o dosificación de un compuesto de prueba particular que logra una inhibición del 50% de una respuesta máxima, tal como la inhibición de Btk, en un ensayo que mide tal respuesta.



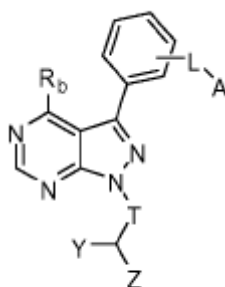
Como se utiliza en este documento, EC<sub>50</sub> se refiere a una dosificación, concentración o cantidad de un compuesto de ensayo particular que provoca una respuesta dependiente de la dosis en 50% de la expresión máxima de una respuesta particular que es inducida, provocada o potenciada por el compuesto de ensayo particular.

Descripción detallada de la invención

5 Compuestos inhibidores

En la siguiente descripción de compuestos inhibidores de quinasa apropiados para uso en los métodos descritos en este documento, las definiciones que se refieren a términos de química estándar se pueden encontrar en trabajos de referencia (si no se define lo contrario en este documento), incluyendo Carey and Sundberg "Advanced Organic Chemistry 4th Ed." Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York. Además, las secuencias de ácido nucleico y de aminoácidos para Btk (por ejemplo, Btk humano) se revelan en, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos No. 6,326,469. A menos que se proporcionen definiciones específicas, la nomenclatura empleada en relación con, y los procedimientos y técnicas de laboratorio de, química analítica, química orgánica sintética, y química médica y farmacéutica descritas en este documento son conocidas en la técnica. Las técnicas estándar se pueden utilizar para síntesis químicas, análisis químicos, preparación farmacéutica, formulación, y administración, y tratamiento de pacientes

En un aspecto, en este documento se proporcionan los compuestos de Fórmula(II) que tiene la estructura:



**Fórmula (II);**

en donde:

L es un enlace, CH<sub>2</sub>, O, NR<sub>3</sub>, S, CO, C=NR<sub>2</sub>, o C=N-OR<sub>2</sub>;

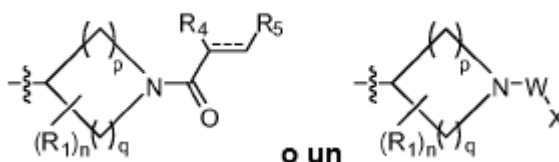
20 T es un enlace, alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o cicloalquileo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

A es arilo o heteroarilo en donde arilo o heteroarilo es opcionalmente sustituido con al menos un R<sub>1</sub>;

Y es alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-CO<sub>2</sub>H o alquilenilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-C(=O)H;

Z es alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-NR<sub>2</sub>C(=O) alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con al menos un R<sub>1</sub>; o

Y y Z junto con el átomo de carbono al cual se unen forman un grupo;



25

es un enlace sencillo o un doble enlace cis o trans;

p es 0-6;

q es 0-6; en donde p+q es ≥1;

n es 0-4;



- 5 R<sub>1</sub> se selecciona entre F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SR<sub>2</sub>, -OR<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -O haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, -NR<sub>3</sub>S(=O)<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -C(=O)CF<sub>3</sub>, -C(=O)NR<sub>3</sub>S(=O)<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>3</sub>C(=O)R<sub>2</sub>, -N(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, en donde opcionalmente los dos grupos R<sub>2</sub> de N(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub> y el átomo de nitrógeno al cual se unen forman un anillo heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, -NR<sub>2</sub>C(=O)R<sub>2</sub>, -NR<sub>2</sub>C(=O)NR<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, -C(=O)R<sub>2</sub>, -OC(=O)R<sub>2</sub>, -C(=O)N(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -OS(=O)<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, -OS(=O)<sub>2</sub>OR<sub>2</sub>, -S(=O)R<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, y al menos un fragmento de aminoácido;

R<sub>b</sub> es NH<sub>2</sub>, OH, OSO<sub>3</sub>H o NHSO<sub>3</sub>H;

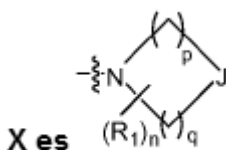
R<sub>2</sub> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, dihidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>;

- 10 R<sub>3</sub> es H, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, tert-butilo o SO<sub>3</sub>H;

R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> cada uno se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -SR<sub>2</sub>, -OR<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, -Ohaloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, -OSO<sub>3</sub>H, -NR<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>2</sub>), -C(=O)CF<sub>3</sub>, -C(=O)NR<sub>2</sub>S(=O)<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>2</sub>C(=O)R<sub>2</sub>, -N(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -NR<sub>2</sub>C(=O)R<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, -C(=O)R<sub>2</sub>, -OC(=O)R<sub>2</sub>, -C(=O)N(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -OS(=O)<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, -

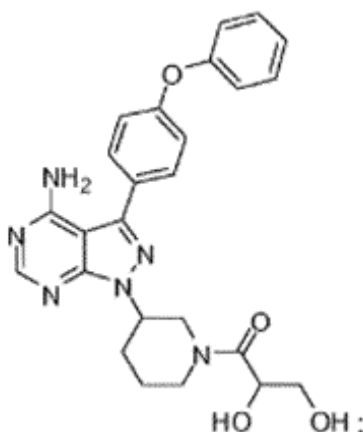
- 15 OS(=O)<sub>2</sub>OR<sub>2</sub>, -S(=O)R<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, y al menos un fragmento de aminoácido; u opcionalmente cuando  es un enlace sencillo entonces R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> junto con los átomos de carbono al cual se unen forman un epóxido; en donde cuando  es un enlace sencillo entonces R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> no son ambos hidrógeno;

W se selecciona entre -C(=O)-, -C(=O)R<sub>2</sub>-, -C(=O)OR<sub>2</sub>-, -C(=NR<sub>2</sub>)-, -C(=N-OR<sub>3</sub>)-, -(C=S)-, -S(=O)v-;



- 20 en donde J es O, NR<sub>6</sub> o C(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>. R<sub>6</sub> se selecciona entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, heteroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, heterocicloalquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, fenilo, -S(=O)<sub>2</sub>N(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -C(=O)CF<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, -C(=O)R<sub>2</sub>, -C(=O)N(R<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -OS(=O)<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, -OS(=O)<sub>2</sub>OR<sub>2</sub>, -S(=O)R<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sub>2</sub>; o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, o solvato del mismo.

En una realización es un compuesto que tiene la estructura:



25

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 30 También se describen en este documento inhibidores irreversibles de Btk. Además, se describen inhibidores irreversibles de Btk que forman un enlace covalente con un residuo de cisteína en Btk. Además, se describen en este documento inhibidores irreversibles de otras tirosinas quinasa, en donde las otras tirosinas quinasa comparten homología con Btk por tener un residuo de cisteína (incluyendo un residuo Cys 481) que puede formar un enlace covalente con el inhibidor irreversible (tales tirosinas quinasa, se denominan en este documento como " homólogos

de cisteína tirosina quinasa Btk"). También se describen en este documento métodos para sintetizar tales inhibidores irreversibles, métodos para usar tales inhibidores irreversibles en el tratamiento de enfermedades (incluyendo enfermedades en donde la inhibición irreversible de Btk proporciona un beneficio terapéutico a un paciente que tiene la enfermedad). Además, se describen formulaciones farmacéuticas que incluyen un inhibidor irreversible de Btk.

5 También se describen en este documento inhibidores irreversibles de tirosinas quinasa que tienen un residuo de cisteína accesible cerca de un sitio activo de la tirosina quinasa (denominado en este documento como "quinasas de cisteína accesibles" o ACKs). También se describen en este documento inhibidores irreversibles de cualquiera de las  
10 tirosinas quinasa mencionadas anteriormente, en la que el inhibidor irreversible incluye una unidad estructural aceptor de Michael. Además, se describen tales inhibidores irreversibles en los que la unidad estructural aceptor de Michael forma preferentemente un enlace covalente con el residuo de cisteína apropiado en la tirosina quinasa deseada con respecto a la formación de un enlace covalente con otras moléculas biológicas que contienen una  
15 unidad estructural SH accesible. También se describen en este documento métodos para sintetizar tales inhibidores irreversibles, métodos para usar tales inhibidores irreversibles en el tratamiento de enfermedades (incluyendo enfermedades en donde la inhibición irreversible de Btk proporciona un beneficio terapéutico a un paciente que tiene la enfermedad). Además, se describen formulaciones farmacéuticas que incluyen un inhibidor irreversible de Btk.

En un aspecto, el compuesto inhibidor de Btk irreversible inhibe selectiva e irreversiblemente una forma activada de su tirosina quinasa diana (por ejemplo, una forma fosforilada de la tirosina quinasa). Por ejemplo, Btk activada es transfosforilada en tirosina 551. Por lo tanto, en estos aspectos el inhibidor de Btk irreversible inhibe la quinasa diana en células sólo una vez que la quinasa diana se activa mediante los eventos de señalización.

20 En general, un compuesto inhibidor irreversible utilizado en los métodos descritos en este documento se identifica o caracteriza en un ensayo *in vitro*, por ejemplo, un ensayo bioquímico acelular o un ensayo funcional celular. Tales ensayos son útiles para determinar una  $IC_{50}$  *in vitro* para un compuesto inhibidor irreversible.

Por ejemplo, en algunos aspectos se utiliza un ensayo de quinasa acelular para determinar la actividad quinasa después de la incubación de la quinasa en ausencia o presencia de un intervalo de concentraciones de un  
25 compuesto inhibidor candidato. Si el compuesto candidato es, de hecho, un inhibidor, la actividad de quinasa no será recuperado por repetición de lavado con medio libre de inhibidor. Véase, por ejemplo, J. B. Smaill, et al. (1999), J. Med. Chem. 42(10):1803–1815. Además, la formación del complejo covalente entre una quinasa y un inhibidor candidato es un indicador útil de la inhibición de la quinasa que puede ser fácilmente determinada por una serie de métodos (por ejemplo, espectrometría de masas). Por ejemplo, en algunos aspectos, algunos compuestos  
30 inhibidores de quinasa forman un enlace covalente con el residuo de cisteína antes mencionado (por ejemplo, mediante una reacción de Michael).

Ensayos de alto rendimiento para muchos ensayos bioquímicos acelulares (por ejemplo, ensayos de quinasa) y ensayos funcionales celulares (por ejemplo, flujo de calcio) son metodologías documentadas. Además, los sistemas de selección de alto rendimiento están disponibles comercialmente (véase, por ejemplo, Zymark Corp., Hopkinton,  
35 MA; Air Technical Industries, Mentor, OH; Beckman Instruments, Inc. Fullerton, CA; Precision Systems, Inc., Natick, MA, etc.). Estos sistemas por lo general automatizan procedimientos enteros que incluyen toda la medición con la pipeta de la muestra y reactivo, dispensación de líquido, incubaciones cronometradas, y lecturas finales de la microplaca en detector(es) apropiado(s) para el ensayo. Los sistemas automatizados permiten así la identificación y caracterización de un gran número de compuestos.

40 En algunos aspectos, los inhibidores descritos en este documento se utilizan para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquiera de las condiciones anteriores (por ejemplo, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, trastornos alérgicos, trastornos proliferativos de células B, o trastornos tromboembólicos).

En algunos aspectos, el compuesto inhibidor utilizado para los métodos descritos en este documento inhibe una  
45 actividad de quinasa con una  $IC_{50}$  *in vitro* de menos de aproximadamente 10  $\mu$ M. (por ejemplo, menos de aproximadamente 1  $\mu$ M, menos de aproximadamente 0.5  $\mu$ M, menos de aproximadamente 0.4  $\mu$ M, menos de aproximadamente 0.3  $\mu$ M, menos de aproximadamente 0.1, menos de aproximadamente 0.08  $\mu$ M, menos de aproximadamente 0.06  $\mu$ M, menos de aproximadamente 0.05  $\mu$ M, menos de aproximadamente 0.04  $\mu$ M, menos de aproximadamente 0.03  $\mu$ M, menos de aproximadamente 0.02  $\mu$ M, menos de aproximadamente 0.01, menos de  
50 aproximadamente 0.008  $\mu$ M, menos de aproximadamente 0.006  $\mu$ M, menos de aproximadamente 0.005  $\mu$ M, menos de aproximadamente 0.004  $\mu$ M, menos de aproximadamente 0.003  $\mu$ M, menos de aproximadamente 0.002  $\mu$ M, menos de aproximadamente 0.001, menos de aproximadamente 0.00099  $\mu$ M, menos de aproximadamente 0.00098  $\mu$ M, menos de aproximadamente 0.00097  $\mu$ M, menos de aproximadamente 0.00096  $\mu$ M, menos de aproximadamente 0.00095  $\mu$ M, menos de aproximadamente 0.00094  $\mu$ M, menos de aproximadamente 0.00093  $\mu$ M,  
55 menos de aproximadamente 0.00092, o menos de aproximadamente 0.00090  $\mu$ M).

En un aspecto, el compuesto inhibidor inhibe selectivamente una forma activada de su tirosina quinasa diana (por ejemplo, una forma fosforilada de la tirosina quinasa). Por ejemplo, Btk activado se transfosforila en tirosina 551. Por

lo tanto, en estos aspectos, el inhibidor de Btk inhibe la quinasa diana en células sólo una vez que la quinasa diana se activa mediante los eventos de señalización.

#### Preparación de los compuestos

- 5 Los compuestos de Fórmula (II), u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos en este documento, opcionalmente, se sintetizan utilizando técnicas de síntesis estándar o utilizando tales métodos conocidos en combinación con los métodos descritos en este documento. Además, solventes, temperaturas y otras condiciones de reacción se presentan en este documento sólo para ilustración, y no para limitar el alcance de los métodos y composiciones descritos en este documento. Como una guía adicional también se pueden utilizar los siguientes métodos de síntesis.
- 10 Las reacciones se emplean opcionalmente en una secuencia lineal para proporcionar los compuestos descritos en este documento o se utilizan para sintetizar fragmentos que posteriormente se unen por los métodos descritos en este documento y/o documentados en otros lugares.

#### Formación de enlaces covalentes por reacción de un electrófilo con un nucleófilo

- 15 Los compuestos descritos en este documento se pueden modificar mediante diversos electrófilos o nucleófilos para formar nuevos grupos funcionales o sustituyentes. La Tabla 1 titulada "Ejemplos de enlaces covalentes y precursores de los mismos" enumera los ejemplos seleccionados de enlaces covalentes y grupos funcionales precursores que producen y se pueden utilizar como guía hacia la variedad de electrófilos y nucleófilos combinaciones disponibles. Los grupos funcionales precursores se muestran como grupos electrófilos y grupos nucleófilos.

- 20 Tabla 1: Ejemplos de enlaces covalentes y precursores de los mismos

Producto de enlace covalente	Electrófilo	Nucleófilo
Carboxamidas	ésteres activados	aminas/anilinas
Carboxamidas	azidas de acilo	aminas/anilinas
Carboxamidas	haluros de acilo	aminas/anilinas
Ésteres	haluros de acilo	Alcoholes/fenoles
Ésteres	nitrilos de acilo	Alcoholes/fenoles
Carboxamidas	nitrilos de acilo	aminas/anilinas
Iminas	Aldehídos	aminas/anilinas
Hidrazonas	aldehídos o cetonas	Hidrascinas
Oximas	aldehídos o cetonas	Hidroxisaminas
Alquil aminas	haluros de alquilo	aminas/anilinas
Ésteres	haluros de alquilo	ácidos carboxílicos
Tioéteres	haluros de alquilo	tioles
Éteres	haluros de alquilo	Alcoholes/fenoles
Tioeteres	sulfonatos de alquilo	Tioles
Ésteres	sulfonatos de alquilo	Acidos carboxílicos
Éteres	Sulfonatos de alquilo	Alcoholes/fenoles
Ésteres	Anhídridos	Alcoholes/fenoles

ES 2 590 905 T3

Carboxamidas	Anhídridos	aminas/anilinas
Tiofenoles	Haluros de arilo	Tioles
Arilaminas	Haluros de arilo	Aminas
Tioeteres	Azindines	Tioles
Ésteres de boronato	Boronato	Glicoles
Carboxamidas	Ácidos carboxílicos	aminas/anilinas
Ésteres	Ácidos carboxílicos	Alcoholes
Hidrazinas	Hidrazidas	Ácidos carboxílicos
N-acilureas o Anhídridos	Carbodiimidas	Ácidos carboxílicos
Ésteres	diazoalcanos	Ácidos carboxílicos
Tioeteres	Epóxidos	Tioles
Tioeteres	Haloacetamidas	Tioles
Aminotriazinas	Halotriazinas	Aminas/anilinas
Triazinil éteres	Halotriazinas	Alcoholes/fenoles
Amidinas	Imido ésteres	Aminas/anilinas
Ureas	Isocianatos	Aminas/anilinas
Uretanos	Isocianatos	Alcoholes/fenoles
Tioureas	Isotiocianatos	Aminas/anilinas
Tioeteres	Maleimidas	Tioles
Fosfito ésteres	Fosforamiditas	Alcoholes
Silil éteres	Haluros de sililo	Alcoholes
Alquil aminas	Ésteres sulfonato	Aminas/anilinas
Tioeteres	Ésteres sulfonato	Tioles
Ésteres	Ésteres sulfonato	Ácidos carboxílicos
Éteres	Ésteres sulfonato	Alcoholes
Sulfonamidas	Haluros de sulfonilo	Aminas/anilinas
Ésteres sulfonato	Haluros de sulfonilo	Fenoles/alcoholes
Tiol de alquilo	éster $\alpha,\beta$ -insaturado	Tioles
Éteres de alquilo	éster $\alpha,\beta$ -insaturado	Alcoholes
Aminas de alquilo	éster $\alpha,\beta$ -insaturado	Aminas

Tiol de alquilo	Vinilsulfona	Tioles
Éteres de alquilo	Vinilsulfona	Alcoholes
Aminas de alquilo	Vinilsulfona	Aminas
Sulfuro de vinilo	Propargilamida	Tiol

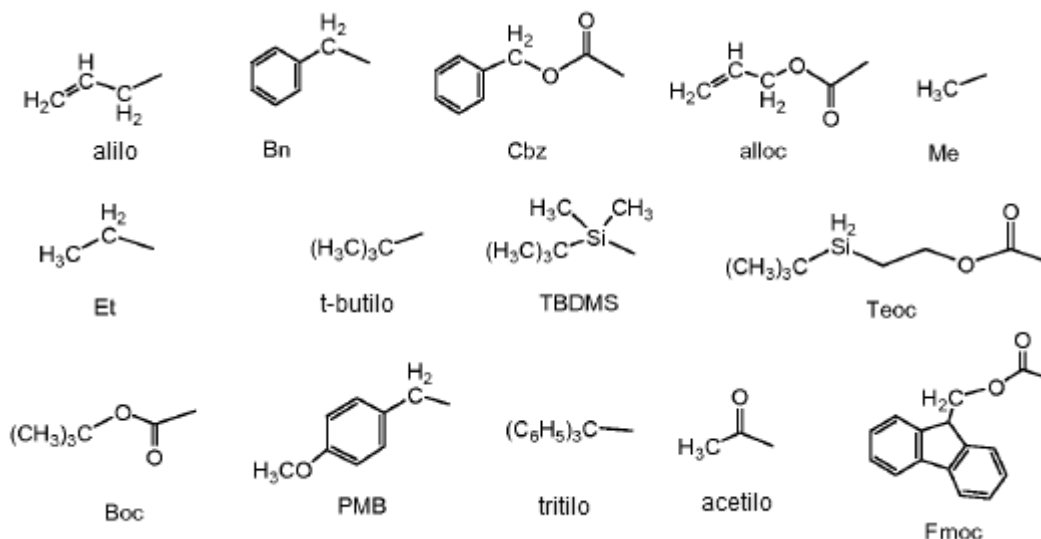
Uso de grupos protectores

5 En las reacciones descritas, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo, grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxi, cuando éstos se desean en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Los grupos protectores se utilizan para bloquear algunas o todas las unidades estructurales reactivas y evitar que tales grupos participen en reacciones químicas hasta que se retira el grupo protector. En una realización, cada grupo protector sea extraíble por un medio diferente. Los grupos protectores que se escinden en condiciones de reacción totalmente dispares satisfacen el requerimiento de la eliminación diferencial. Los grupos protectores se pueden eliminar por ácido, base, e hidrogenólisis. Los grupos tales como tritilo, dimetoxitritilo, acetal y t-butildimetilsililo son lábiles a un ácido y se pueden utilizar para proteger las unidades estructurales reactivas carboxi e hidroxilo en la presencia de grupos amino protegidos con grupos Cbz, que son extraíbles por hidrogenólisis, y grupos Fmoc, que son lábiles a una base. Las unidades estructurales reactivas hidroxilo y ácido carboxílico pueden ser bloqueadas con grupos lábiles a una base, tales como, pero no limitando a, metilo, etilo y acetilo en presencia de aminas bloqueadas con grupos lábiles a un ácido, tales como carbamato de t-butilo o con carbamatos que son estables tanto a ácidos como a bases, pero hidrolíticamente extraíbles.

10 Las unidades estructurales reactivas de ácido carboxílico e hidroxilo también pueden ser bloqueadas con grupos protectores removibles hidrolíticamente tales como el grupo bencilo, mientras que los grupos amina capaces de enlace de hidrógeno con los ácidos se pueden bloquear con grupos lábiles a una base, tales como Fmoc. Las unidades estructurales reactivas de ácido carboxílico pueden estar protegidas mediante la conversión en compuestos de éster simples como se ejemplifica en este documento, o pueden ser bloqueados con grupos protectores oxidativamente extraíbles tales como 2,4-dimetoxibencilo, mientras que los grupos amino coexistentes pueden ser bloqueados con carbamatos de sililo lábiles a fluoruro.

20 Los grupos bloqueadores de alilo son útiles entonces en presencia de grupos protectores de ácido y base ya que los primeros son estables y pueden ser eliminados posteriormente por catalizadores de metal o pi-ácido. Por ejemplo, un ácido carboxílico alil-bloqueado se puede desproteger con una reacción catalizada por Pd<sup>0</sup> en presencia de grupos protectores carbamato de t-butilo lábil en un ácido o acetato de amina lábil en una base. Sin embargo, otra forma de grupo protector es una resina a la que un compuesto o intermedio pueden estar unidos. Mientras que el residuo está unido a la resina, ese grupo funcional está bloqueado y no puede reaccionar. Una vez liberado de la resina, el grupo funcional está disponible para reaccionar.

30 Por lo general grupos de bloqueo/ protectores se pueden seleccionar de:



Otros grupos protectores, más una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su eliminación se describen en Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Síntesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, y Kocienski, *Protective Groups*, Thieme Verlag, New York, NY, 1994, que se incorporan en este documento como referencia para dicha divulgación.

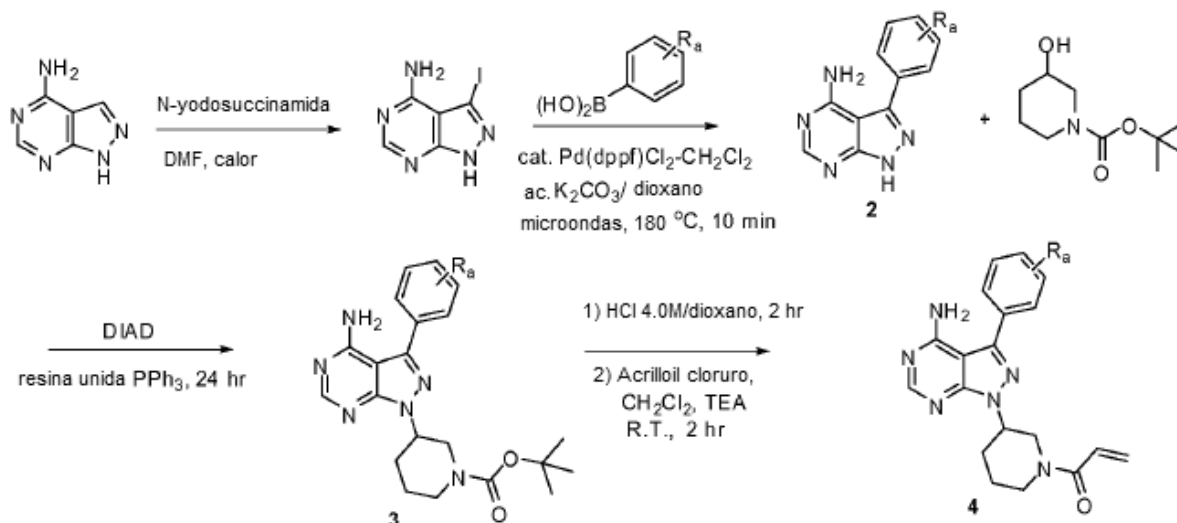
## 5 Síntesis de los compuestos

Se proporcionan en este documento métodos para fabricar y métodos de uso de compuestos inhibidores de la tirosina quinasa descritos en este documento. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en este documento se pueden sintetizar utilizando los siguientes esquemas de síntesis. Los compuestos se pueden sintetizar utilizando metodologías análogas a las descritas a continuación por el uso de materiales de partida alternativos apropiados.

- 10 Se describen en este documento los compuestos que inhiben la actividad de tirosina(s) quinasa, tales como Btk, y procesos para su preparación. También se describen en este documento sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables, metabolitos farmacéuticamente activos y profármacos farmacéuticamente aceptables de tales compuestos. Se proporcionan las composiciones farmacéuticas que incluyen al menos uno de tales compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo o profármaco farmacéuticamente aceptable de tal compuesto. El material de partida utilizado para la síntesis de los compuestos descritos en este documento es ya sea sintetizado u obtenido de fuentes comerciales, tales como, pero no limitando a, Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin), Bachem (Torrance, California), o Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.). Los compuestos descritos en este documento, y otros compuestos relacionados que tienen diferentes sustituyentes opcionalmente se sintetizan utilizando técnicas y materiales, tales como los descritos, por ejemplo, March, *ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY* 4th Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, *ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY* 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001); Green and Wuts, *PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS* 3rd Ed., (Wiley 1999); Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1–17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1–5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1–40 (John Wiley and Sons, 1991); y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989).
- 15 Otros métodos para la síntesis de compuestos descritos en este documento se pueden encontrar en la Publicación de Patente Internacional No. WO 01/01982901, Arnold et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 10 (2000) 2167–2170; Burchat et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 12 (2002) 1687–1690. A modo de guía se pueden utilizar los siguientes métodos de síntesis.
- 20 Los productos de las reacciones están opcionalmente aislados y purificados, si se desea, utilizando técnicas convencionales, incluyendo, pero no limitando a, filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Tales materiales se caracterizan opcionalmente utilizando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.
- 25 Los compuestos descritos en este documento se preparan opcionalmente mediante los métodos de síntesis descritos en este documento como un isómero único o una mezcla de isómeros.
- 30
- 35

Un ejemplo no limitante de un método de síntesis para la preparación de compuestos de Fórmula (II), u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos en este documento se muestra en el Esquema I.

Esquema I.

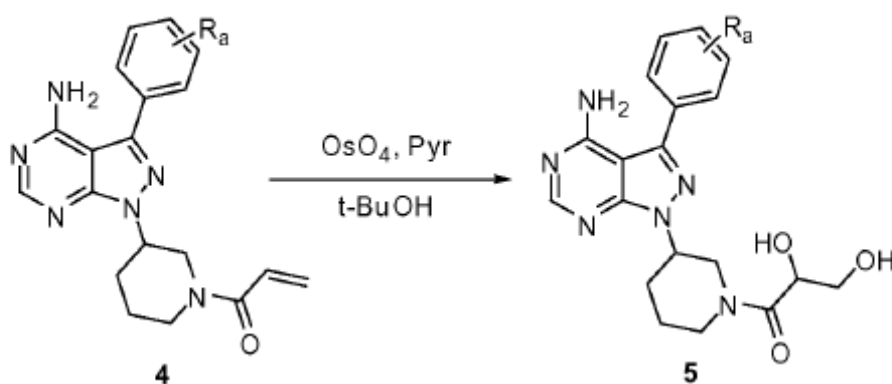


- 5 La halogenación del 1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-4-amina comercialmente disponible proporciona una entrada en la síntesis de compuestos de Fórmula (II), u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos en este documento. En una realización, 1H pirazolo [3,4-d] pirimidin-4-amina se trata con N-yodosuccinamida para dar 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina. Las reacciones de acoplamiento cruzado de metal catalizada se llevan a cabo a continuación, en 3-yodo-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidin-4-amina. En una realización, acoplamiento cruzado mediado por paladio de un ácido fenil borónico adecuadamente sustituido en condiciones básicas construye el intermedio 2. El intermedio 2 se acopla con *N*-Boc-3-hidroxipiperidina (como ejemplo no limitativo) a través de la reacción de Mitsunobu para dar el intermedio 3 Boc (tert-butiloxycarbonil) protegido. Después de la desprotección con ácido, el acoplamiento con, pero no limitado a, un cloruro de ácido, tal como, pero no limitado a, cloruro de acrililo, completa la síntesis para dar el compuesto 4.

Un ejemplo no limitante de un método de síntesis para la preparación de compuestos de Fórmula (II) se muestra en el Esquema II.

Esquema II.

- 15 Síntesis de 3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)-2,3-dihidroxiopropan-1-ona

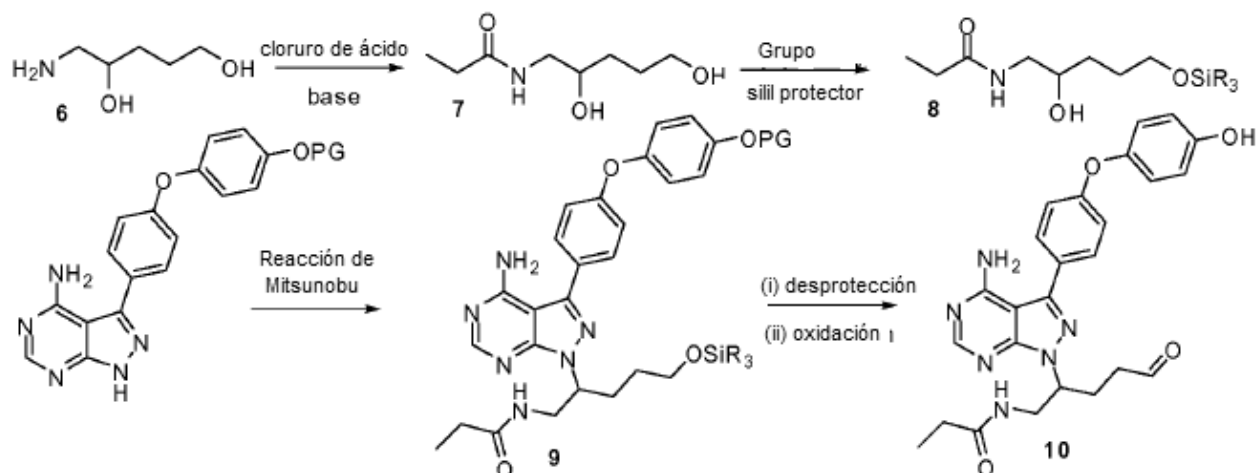


- 20 Los compuestos de la estructura general del compuesto 4 que tiene un alqueno, se someten a dihidroxilación en presencia de OsO<sub>4</sub>. Después del tratamiento, se proporcionan los compuestos resultantes de estructura general 5.

Un ejemplo no limitante de un método de síntesis para la preparación de compuestos de Fórmula (II) se muestra en el Esquema III.

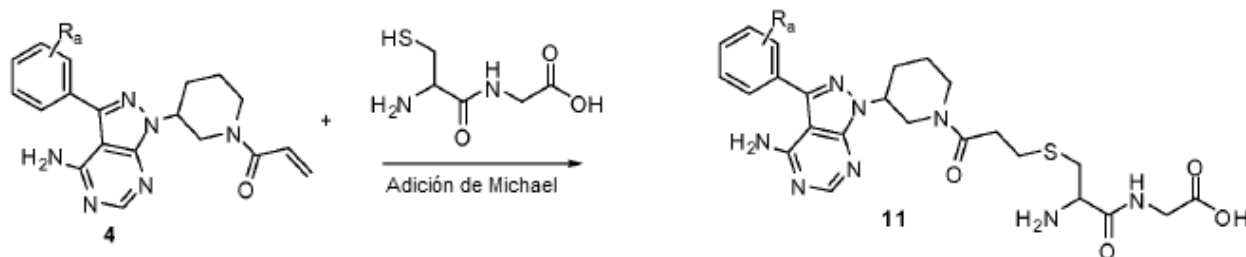


Esquema III.



Un ejemplo no limitante de un método de síntesis para la preparación de compuestos de Fórmula (II) se muestra en el Esquema IV.

5 Esquema IV.



Los compuestos preparados por los métodos descritos en este documento se purifican por medios convencionales, tales como, por ejemplo, filtración, recristalización, cromatografía, destilación, y combinaciones de los mismos.

10 Cualquier combinación de los grupos descritos anteriormente para las diversas variables se contempla en este documento. Se entiende que los sustituyentes y patrones de sustitución en los compuestos proporcionados en este documento pueden ser seleccionados por un experto normal en el arte para proporcionar compuestos que sean químicamente estables y que pueden ser sintetizados mediante técnicas conocidas en la técnica, así como los expuestos en este documento

Otras formas de Compuestos

15 Los compuestos descritos en este documento tienen una estructura de Fórmula (II), u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos en este documento. Se entiende que cuando se hace referencia a los compuestos descritos en este documento, se entiende que incluye los compuestos de Fórmula (II), u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos en este documento, así como a todos los compuestos específicos que caen dentro del alcance de estas fórmulas genéricas, a menos que se indique lo contrario.

20 Los compuestos descritos en este documento pueden poseer uno o más estereocentros y cada centro puede existir en la configuración R o S. Los compuestos presentados en este documento incluyen todas las formas diastereoisómeros, enantiómeros, y epiméricas, así como las mezclas apropiadas de los mismos. Los estereoisómeros se pueden obtener, si se desea, por métodos tales como, por ejemplo, la separación de estereoisómeros por columnas cromatográficas quirales.

25 Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereómeros individuales sobre la base de sus diferencias fisicoquímicas por métodos conocidos, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización

5 fraccionada. En un aspecto, los enantiómeros pueden ser separados por columnas cromatográficas quirales. En otros aspectos, los enantiómeros se pueden separar convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, alcohol), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. Todos estos isómeros, incluyendo diastereómeros, enantiómeros y mezclas de los mismos se consideran como parte de las composiciones descritas en este documento.

10 Los métodos y formulaciones descritos en este documento incluyen el uso de N-óxidos, formas cristalinas (también conocidas como polimorfos), o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en este documento, así como metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad. En algunas situaciones, existen compuestos como tautómeros. Todos los tautómeros se incluyen dentro del alcance de los compuestos presentados en este documento. Además, los compuestos descritos en este documento pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares. También se consideran las formas solvatadas de los compuestos presentados en este documento que se revelan en este documento.

15 Los compuestos de Fórmula (II), u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos en este documento en forma no oxidada se pueden preparar a partir de N-óxidos de los compuestos de Fórmula (II), u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos en este documento mediante el tratamiento con un agente reductor, tal como, pero no limitando a, azufre, dióxido de azufre, trifenilfosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, tricloruro de fósforo, tribromuro, o similares en un solvente orgánico inerte apropiado, tal como, pero no limitado a, acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso, o similares, a 0–80 °C.

20 Los compuestos descritos en este documento incluyen compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los citados en las diversas fórmulas y estructuras presentadas en este documento, pero por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado habitualmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los presentes compuestos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor y cloro, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente. Ciertos compuestos isotópicamente marcados descritos en este documento, por ejemplo, aquellos en que se incorporan isótopos radiactivos tales como  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ , son útiles en ensayos de distribución tisular de sustrato y/o fármaco. Además, la sustitución con isótopos tales como deuterio, esto es,  $^2\text{H}$ , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento en la vida media *in vivo* o requisitos de dosificación reducidos.

25 Los compuestos descritos en este documento (por ejemplo, los compuestos de Fórmula (II), u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos en este documento) son opcionalmente en la forma de, y/o utilizados como, las sales farmacéuticamente aceptables. El tipo de sales farmacéuticamente aceptables, incluyen, pero no se limitan a: (1) sales de adición de ácido, formadas) por reacción de la forma de base libre del compuesto con un farmacéuticamente aceptable: ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico, y similares; o con un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido trifluoroacético, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3- (4-hidroxibenzoil) benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-metilbicyclo- [2.2.2] oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, 4,4'-metilenobis (ácido 3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, y similares; (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por cualquiera un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino (por ejemplo litio, sodio, potasio), un ion alcalinotérreo (por ejemplo magnesio o calcio), o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica. Las bases orgánicas aceptables incluyen etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, y similares. Las bases inorgánicas aceptables incluyen hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, y similares.

30 Los contraiones correspondientes de las sales farmacéuticamente aceptables se analizan opcionalmente e identifican utilizando diversos métodos incluyendo, pero no limitado a, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía iónica, electroforesis capilar, plasma acoplado inductivamente, espectroscopia de absorción atómica, espectrometría de masas, o cualquier combinación de los mismos.

35 Las sales se recuperan mediante el uso de al menos una de las siguientes técnicas: filtración, precipitación con un no solvente seguido de filtración, evaporación del solvente, o, en el caso de soluciones acuosas, liofilización.

Se debe entender que una referencia a una sal farmacéuticamente aceptable incluye las formas de adición de solventes o formas cristalinas de los mismos, en particular solvatos o polimorfos. Los solvatos contienen cantidades ya sea estequiométricas o no estequiométricas de un solvente, y opcionalmente se forman durante el proceso de cristalización con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares. Los hidratos se

5 forman cuando el solvente es agua, o alcoholatos se forman cuando el solvente es alcohol. Los solvatos de los compuestos descritos en este documento se pueden preparar o formar convenientemente durante los procesos descritos en este documento. Además, los compuestos proporcionados en este documento pueden existir en formas no solvatadas, así como en formas solvatadas. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de los compuestos y métodos proporcionados en este documento.

10 Se debe entender que una referencia a una sal incluye las formas de adición de solvente o formas cristalinas de los mismos, en particular solvatos o polimorfos. Los solvatos contienen cantidades ya sea estequiométricas o no estequiométricas de un solvente, y a menudo se forman durante el proceso de cristalización con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares. Los hidratos se forman cuando el solvente es agua, o alcoholatos se forman cuando el solvente es alcohol. Los polimorfos incluyen las diferentes disposiciones de empaquetado cristalino de la misma composición elemental de un compuesto. Los polimorfos por lo general tienen diferentes patrones de difracción de rayos X, espectros infrarrojos, puntos de fusión, densidad, dureza, forma cristalina, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad. Diversos factores tales como el solvente de recristalización, velocidad de cristalización, y la temperatura de almacenamiento pueden causar una forma de cristal único para dominar.

15 Los compuestos descritos en este documento son opcionalmente en diversas formas, incluyendo, pero no limitado a, formas amorfas, formas molidas y formas de nanopartículas. Además, los compuestos descritos en este documento incluyen formas cristalinas, también conocidas como polimorfos. Los polimorfos incluyen las diferentes disposiciones de empaquetado cristalino de la misma composición elemental de un compuesto. Los polimorfos por lo general tienen diferentes patrones de difracción de rayos X, espectros infrarrojos, puntos de fusión, densidad, dureza, forma cristalina, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad. Diversos factores tales como el solvente de recristalización, velocidad de cristalización, y la temperatura de almacenamiento pueden causar una forma de cristal único para dominar.

20 La detección y caracterización de las sales, polimorfos y/o solvatos farmacéuticamente aceptables se puede realizar utilizando una variedad de técnicas incluyendo, pero no limitando a, análisis térmico, difracción de rayos X, espectroscopia, sorción de vapor, y microscopía. Los métodos de análisis térmico enfrentan la degradación termoquímica o procesos termofísicos incluyendo, pero no limitando a, las transiciones polimórficas, y tales métodos se utilizan para analizar las relaciones entre formas polimórficas, determinar la pérdida de peso, encontrar la temperatura de transición vítrea, o estudios de compatibilidad del excipiente. Tales métodos incluyen, pero no se limitan a, calorimetría diferencial de barrido (DSC), calorimetría diferencial de barrido modulada (MDCS), análisis termogravimétrico (TGA), y análisis termogravimétrico y de infrarrojos (TG/IR). Los métodos de difracción de rayos X incluyen, pero no se limitan a, difractómetros de polvo y cristal único y fuentes de sincrotrón. Las diversas técnicas espectroscópicas utilizadas incluyen, pero no se limitan a, Raman, FTIR, UVIS, y RMN (estado líquido y sólido). Las diversas técnicas de microscopía incluyen, pero no se limitan a, microscopía de luz polarizada, análisis de microscopía electrónica de barrido (SEM) con dispersión de energía de rayos X (EDX), Microscopía electrónica de barrido ambiental con EDX (en atmósfera de vapor de agua o gas), microscopía IR y microscopía Raman.

#### Usos terapéuticos de compuestos inhibidores

40 Se describen en este documento procedimientos, composiciones, usos y medicamentos para el tratamiento de trastornos que comprende administrar a un paciente que necesita un inhibidor de una ACK. En algunas realizaciones, la ACK es Btk o un homólogo de Btk. En realizaciones adicionales, la ACK es Blk o un homólogo de Blk. En aún realizaciones adicionales, la ACK es tirosinas quinasa que comparten homología con Btk porque tienen un residuo de cisteína (incluyendo un residuo Cys 481) que pueden formar un enlace covalente con el inhibidor.

45 Los métodos descritos en este documento (que incluyen el uso de una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad o trastorno, o usos de un compuesto para formar un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno) incluyen administrar a un sujeto en necesidad una composición que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos inhibidores de Btk descrito en este documento. Sin estar ligado por la teoría, las diferentes funciones desempeñadas por la señalización de Btk en diversas funciones celulares hematopoyéticas, por ejemplo, activación del receptor de células B, muestran que los inhibidores de Btk de moléculas pequeñas son útiles para reducir el riesgo de o tratar una variedad de enfermedades afectadas por o afectare muchos tipos de células del linaje hematopoyético, incluyendo, por ejemplo, enfermedades autoinmunes, afecciones o enfermedades heteroimmunes, enfermedades inflamatorias, cáncer (por ejemplo, trastornos proliferativos de células B), y trastornos tromboembólicos.

55 En algunos aspectos, son métodos para el tratamiento de una enfermedad o afección autoinmune que comprende administrar a un paciente en necesidad, una formulación farmacéutica de cualquier inhibidor de Btk (o un homólogo de Btk) de Fórmula (II), u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos en este documento. Dicha enfermedad o afección autoinmune incluye, pero no se limita a, artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, enfermedad de Still, artritis juvenil, lupus, diabetes, miastenia grave, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis de Ord, enfermedad de Graves, síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barré, encefalomielitis diseminada aguda, enfermedad de Addison, síndrome opsoclono-mioclono, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos

antifosfolípidos, anemia aplásica, hepatitis autoinmune, enfermedad celíaca, síndrome de Goodpasture, púrpura trombocitopénica idiopática, neuritis óptica, esclerodermia, cirrosis biliar primaria, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, anemia hemolítica autoinmune caliente, granulomatosis de Wegener, psoriasis, alopecia universal, enfermedad de Behçet, fatiga crónica, disautonomía, endometriosis, cistitis intersticial, neuromiotonía, esclerodermia y vulvodinia. En algunas realizaciones, la enfermedad autoinmune se selecciona de artritis reumatoide o lupus.

En algunos aspectos, son métodos para el tratamiento de una enfermedad o afección autoinmune que comprende administrar a un paciente en necesidad, una formulación farmacéutica de cualquier inhibidor de Btk (o un homólogo de Btk) de Fórmula (II), u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos en este documento. Dicha enfermedad o afección heteroimmune incluye, pero no se limita a la enfermedad injerto contra huésped, trasplante, transfusión, anafilaxis, alergia (por ejemplo, alergias al polen de las plantas, látex, fármacos, alimentos, venenos de insectos, pelo de animales, caspa de animales, ácaros del polvo o cáliz cucaracha), hipersensibilidad de tipo I, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica y dermatitis atópica.

En algunos aspectos, son métodos para el tratamiento de un cáncer que comprende administrar a un paciente en necesidad, una formulación farmacéutica de cualquier inhibidor de Btk (o un homólogo de Btk) de Fórmula (II), u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos en este documento. Dicho cáncer, por ejemplo, trastornos proliferativos de células B, incluye pero no se limita a linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular, linfoma linfocítico crónico, leucemia linfocítica crónica, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmacítico/macroglobulinemia de Waldenström, linfoma esplénico de la zona marginal, mieloma de células plasmáticas, plasmocitoma, linfoma de células B extranodal de la zona marginal, linfoma de células B nodal de la zona marginal, linfoma de células del manto, linfoma mediastínico (timo) de células B grandes, linfoma intravascular de células B grandes, linfoma de efusión primaria, linfoma/leucemia de Burkitt, y granulomatosis linfomatoide.

En algunos aspectos, son métodos para el tratamiento de mastocitosis que comprenden administrar a un paciente en necesidad, una formulación farmacéutica de cualquier inhibidor de Btk (o un homólogo de Btk) de Fórmula (II), u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos en este documento. Mastocitosis incluye, pero no se limita a enfermedades que se caracterizan por los mastocitos hiperactivos.

En algunos aspectos, son métodos para el tratamiento de osteoporosis o trastornos de la resorción ósea que comprenden administrar a un paciente en necesidad, una formulación farmacéutica de cualquier inhibidor de Btk (o un homólogo de Btk) de Fórmula (II), u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos en este documento. Los trastornos de resorción ósea incluyen, pero no se limitan a la enfermedad de Paget de los huesos, osteoporosis, y los cambios de hueso secundarios a cáncer, tal como ocurre en el mieloma y metástasis de cáncer de mama.

En algunos aspectos, son métodos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias que comprenden administrar a un paciente en necesidad, una formulación farmacéutica de cualquier inhibidor de Btk (o un homólogo de Btk) de Fórmula (II), u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos en este documento. Las enfermedades inflamatorias incluyen, pero no se limitan a asma, enfermedad inflamatoria intestinal, apendicitis, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, bursitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, colitis, conjuntivitis, cistitis, dacrioadenitis, dermatitis, dermatomiositis, encefalitis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fascitis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, hepatitis, hidradenitis supurativa, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis miocarditis, miositis, nefritis, ooforitis, orquitis, osteitis, otitis, pancreatitis, parotiditis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, neumonía, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendinitis, amigdalitis, uveítis, vaginitis, vasculitis, y vulvitis.

Además, los compuestos inhibidores de Btk descritos en este documento se pueden utilizar para inhibir un pequeño subconjunto de otras tirosinas quinasa que comparten homología con Btk por tener un residuo de cisteína (incluyendo un residuo Cys 481) que puede formar un enlace covalente con el inhibidor. Por lo tanto, también se espera que un subconjunto de tirosinas quinasa diferentes de Btk sea útil como dianas terapéuticas en una serie de condiciones de salud, incluyendo:

- enfermedades autoinmunes, que incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, enfermedad de Still, artritis juvenil, lupus, diabetes, miastenia grave, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis de Ord, enfermedad de Graves, síndrome de Sjogren, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain Barré, encefalomiелitis diseminada aguda, enfermedad de Addison, síndrome de opsoclono-mioclono, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, anemia aplásica, hepatitis autoinmune, enfermedad celíaca, síndrome de Goodpasture, púrpura trombocitopénica idiopática, neuritis óptica, esclerodermia, cirrosis biliar primaria, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis de la temporal, anemia hemolítica autoinmune caliente, granulomatosis de Wegener, psoriasis, alopecia universal, enfermedad de Behçet, fatiga crónica, disautonomía, endometriosis, cistitis intersticial, neuromiotonía, esclerodermia y vulvodinia.

- afecciones o enfermedades heteroimmune, que incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de injerto contra huésped, trasplante, transfusión, anafilaxis, alergia (por ejemplo, alergias al polen de las plantas, látex, fármacos,

alimentos, venenos de insectos, pelos de animales, caspa de animales, ácaros del polvo, o cáliz de cucarachas), hipersensibilidad de tipo I, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica y dermatitis atópica.

- 5 • enfermedades inflamatorias, que incluyen, pero no se limitan a asma, enfermedad inflamatoria intestinal, apendicitis, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, bursitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, colitis, conjuntivitis, cistitis, dacrioadenitis, dermatitis, dermatomiositis, encefalitis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fascitis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, hepatitis, hidradenitis supurativa, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis miocarditis, miositis, nefritis, ooforitis, orquitis, osteítis, otitis, pancreatitis, parotiditis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, neumonía, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendinitis, amigdalitis, uveítis, vaginitis, vasculitis, y vulvitis.
- 10 • un cáncer, por ejemplo, trastornos proliferativos de células B, que incluyen, pero no se limitan a linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular, linfoma linfocítico crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmacítico/macroglobulinemia de Waldenström, linfoma esplénico de la zona marginal, mieloma de células plasmáticas, plasmacitoma, linfoma de células B extranodal de la zona marginal, linfoma de células B nodal de la zona marginal, linfoma de células del manto, linfoma mediastínico (timo) de células B grandes,
- 15 linfoma intravascular de células B grandes, linfoma de efusión primaria, el linfoma/leucemia de Burkitt, y granulomatosis linfomatoide.
- trastornos tromboembólicos, que incluyen, pero no se limitan a infarto de miocardio, angina de pecho (incluyendo angina inestable), reoclusiones o restenosis después de angioplastia o bypass aortocoronario, accidente cerebrovascular, isquemia transitoria, trastornos oclusivos arteriales periféricas, embolias pulmonares y trombosis venosas profundas.
- 20 • mastocitosis, que incluyen, pero no se limitan a enfermedades que se caracterizan por los mastocitos hiperactivos.
- trastornos de resorción ósea, que incluyen, pero no se limitan a la enfermedad de los huesos de Paget, osteoporosis, y los cambios de hueso secundarios a cáncer, tal como ocurre en mieloma y metástasis de cáncer de mama.
- 25 Los síntomas, pruebas diagnósticas, y pruebas de pronóstico para cada una de las condiciones mencionadas anteriormente incluyendo, por ejemplo, Harrison's Principles of Internal Medicine<sup>®</sup>, 16th ed., 2004, The McGraw-Hill Companies, Inc. Dey et al. (2006), Cytojournal 3(24), y sistema de clasificación "Revised European American Lymphoma" (REAL) (véase, por ejemplo, el sitio web mantenido por el Instituto Nacional del cáncer).
- 30 Un número de modelos animales son útiles para el establecimiento de un intervalo de dosis de inhibidores terapéuticamente eficaces, incluyendo compuestos inhibidores de Btk para el tratamiento de cualquiera de las enfermedades anteriores. También, por ejemplo, dosificación de los compuestos inhibidores para el tratamiento de una enfermedad autoinmune puede ser evaluada en un modelo de ratón de artritis reumatoide. En este modelo, la artritis se induce en ratones Balb/c mediante la administración de anticuerpos anti-colágeno y lipopolisacárido. Véase Nandakumar et al. (2003), Am. J. Pathol 163: 1827-1837. En otro ejemplo, la dosificación de inhibidores para
- 35 el tratamiento de trastornos proliferativos de células B puede ser examinado en, por ejemplo, un modelo de xenoinjerto de humano a ratón en el que las células de linfoma de células B humanas (por ejemplo, células Ramos) se implantan en ratones inmunodeficientes (por ejemplo, ratones "desnudos") como se describe en, por ejemplo, Pagel et al. (2005), Clin Cancer Res 11(13):4857-4866. También se conocen modelos animales para el tratamiento de trastornos tromboembólicos.
- 40 En un aspecto, la eficacia terapéutica del compuesto para una de las enfermedades anteriores se optimiza durante un curso de tratamiento. Por ejemplo, un sujeto que se va a tratar se somete, opcionalmente, una evaluación de diagnóstico para correlacionar el alivio de los síntomas o patologías de enfermedades a la inhibición de la actividad *in vivo* de Btk logrado mediante la administración de una dosis dada de un inhibidor de Btk. Ensayos celulares se utilizan para determinar la actividad *in vivo* de Btk en la presencia o ausencia de un inhibidor de Btk. Por ejemplo,
- 45 dado que Btk activado es fosforilada en la tirosina 223 (Y223) y tirosina 551 (Y551), tinción inmunocitoquímica fosfoespecífica de células P-Y223 o P-Y551-positivas se utilizan para detectar o cuantificar la activación de Btk en una población de células (por ejemplo, mediante análisis de FACS de células no teñidas vs teñidas). Véase, por ejemplo, Nisitani et al. (1999), Proc. Natl. Acas. Sci, USA 96:2221-2226. Por lo tanto, la cantidad del compuesto inhibidor, inhibidor de Btk que se administra a un sujeto se aumenta o disminuye opcionalmente según sea
- 50 necesario con el fin de mantener un nivel de inhibición de Btk óptima para el tratamiento del estado de la enfermedad del sujeto.

#### Tratamientos de combinación

- Las composiciones de inhibidores de Btk descritos en este documento también se pueden utilizar en combinación con otros reactivos terapéuticos bien conocidos que se seleccionan por su valor terapéutico para la afección que se va a tratar. En general, las composiciones descritas en este documento y, en realizaciones donde se emplea la terapia combinatoria, otros agentes no tienen que administrarse en la misma composición farmacéutica, y

opcionalmente, debido a las diferentes características físicas y químicas, tienen que ser administrados por diferentes rutas. La administración inicial se realiza, por ejemplo, de acuerdo con los protocolos establecidos y, a continuación, sobre la base de los efectos observados, se modifican la dosificación, los modos de administración y tiempos de administración.

5 En ciertos casos, es apropiado administrar al menos un compuesto inhibidor de Btk descrito en este documento en combinación con otro agente terapéutico. Solamente a modo de ejemplo, si uno de los efectos secundarios experimentados por un paciente al recibir uno de los compuestos inhibidores de Btk descritos en este documento es náusea, entonces es apropiado administrar un agente antináuseas en combinación con el agente terapéutico inicial. O, a modo de ejemplo solamente, la eficacia terapéutica de uno de los compuestos descritos en este documento se mejora mediante la administración de un adyuvante (esto es, por sí mismo el adyuvante tiene un beneficio terapéutico mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico, el beneficio terapéutico global para el paciente se ve reforzado). O, solamente a modo de ejemplo, el beneficio experimentado por un paciente se aumenta mediante la administración de uno de los compuestos descritos en este documento con otro agente terapéutico (que también incluye un régimen terapéutico) que también tiene beneficio terapéutico. En cualquier caso, independientemente de la enfermedad, trastorno o afección que se va a tratar, el beneficio global experimentado por el paciente es en algunas realizaciones simplemente aditivo de los dos agentes terapéuticos o en otras realizaciones, el paciente experimenta un beneficio sinérgico.

20 La elección particular de compuestos utilizados dependerá del diagnóstico de los médicos asistentes y de su juicio de la afección del paciente y el protocolo de tratamiento apropiado. Los compuestos se administran opcionalmente al mismo tiempo (por ejemplo, simultáneamente, esencialmente simultáneamente o dentro del mismo protocolo de tratamiento) o secuencialmente, dependiendo de la naturaleza de la enfermedad, trastorno o afección, el estado del paciente, y la elección real de los compuestos utilizados. La determinación del orden de administración, y el número de repeticiones de administración de cada agente terapéutico durante un protocolo de tratamiento, se basa en una evaluación de la enfermedad que se va a tratar y el estado del paciente.

25 Las dosis terapéuticamente eficaces pueden variar cuando los fármacos se utilizan en combinaciones de tratamientos. Los métodos para determinar experimentalmente las dosis terapéuticamente eficaces de fármacos y otros agentes para su uso en regímenes de tratamiento de combinación se describen en la literatura. Por ejemplo, el uso de dosificación metronómica, esto es, proporcionando dosis más bajas, más frecuentes, con el fin de minimizar los efectos secundarios tóxicos, se ha descrito ampliamente en la literatura. El tratamiento de combinación incluye además tratamientos periódicos que se inician y detienen en diversos momentos para ayudar con el manejo clínico del paciente.

30 Para las terapias de combinación descritas en este documento, las dosificaciones de los compuestos coadministrados por supuesto variarán dependiendo del tipo de cofármaco empleado, del fármaco específico empleado, de la enfermedad o afección que se va a tratar y así sucesivamente. Además, cuando se coadministra con uno o más agentes biológicamente activos, el compuesto proporcionado en este documento se puede administrar ya sea simultáneamente con el(los) agente(s) biológicamente activo(s), o secuencialmente. Si se administra secuencialmente, el médico que atiende decidirá sobre la secuencia apropiada de administración de proteína en combinación con el(los) agente(s) biológicamente activo(s).

40 En cualquier caso, los agentes terapéuticos múltiples (uno de los cuales es un compuesto de Fórmula (II), u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos en este documento descritos en este documento) se administran opcionalmente en cualquier orden o incluso simultáneamente. Si al mismo tiempo, los múltiples agentes terapéuticos se proporcionan opcionalmente en una única forma, unificada, o en múltiples formas (a modo de ejemplo solamente, ya sea como una sola píldora o como dos píldoras separadas). Uno de los agentes terapéuticos se puede administrar en dosis múltiples, o ambos, pueden darse como dosis múltiples. Si no simultánea, el tiempo entre las dosis múltiples puede variar desde más de cero semanas a menos de cuatro semanas. Además, la combinación de métodos, composiciones y formulaciones no se deben limitar al uso de sólo dos agentes; también se prevé el uso de múltiples combinaciones terapéuticas.

50 Se entiende que el régimen de dosificación para tratar, prevenir, o mejorar la(s) condición(es) para las que se solicita alivio, puede ser modificado de acuerdo con una variedad de factores. Estos factores incluyen el trastorno que padece el sujeto, así como la edad, peso, sexo, dieta y estado médico del sujeto. Por lo tanto, el régimen de dosificación realmente empleado puede variar ampliamente y por lo tanto puede desviarse de los regímenes de dosificación establecidos en este documento.

55 Los agentes farmacéuticos que constituyen la terapia de combinación revelada en este documento puede ser una forma de dosificación combinada o en formas de dosificación separadas destinadas a la administración sustancialmente simultánea. Los agentes farmacéuticos que componen la terapia de combinación también se pueden administrar secuencialmente, ya sea con compuesto terapéutico que se administra por un régimen denominado administración de dos etapas. El régimen de administración de dos etapas se puede denominar administración secuencial de los agentes activos o la administración espaciada de los agentes activos separados. El período de tiempo entre las etapas de administración múltiple puede oscilar de, de pocos minutos a varias horas,

dependiendo de las propiedades de cada agente farmacéutico, tales como potencia, solubilidad, biodisponibilidad, vida media en plasma y perfil cinético del agente farmacéutico. La variación circadiana de la concentración de moléculas diana también puede determinar el intervalo de dosis óptima.

5 Además, los compuestos descritos en este documento también se utilizan opcionalmente en combinación con procedimientos que proporcionan beneficio adicional o sinérgico al paciente. Solamente a modo de ejemplo, se espera que los pacientes encuentren beneficio terapéutico y/o profiláctico en los métodos descritos en este documento, en donde la composición farmacéutica de un compuesto revelado en este documento y/o combinaciones con otros agentes terapéuticos se combinan con las pruebas genéticas para determinar si ese individuo es un portador de un gen mutante que se sabe que se correlaciona con ciertas enfermedades o afecciones.

10 En algunos aspectos, los compuestos descritos en este documento y las terapias de combinación se administran antes, durante o después de la aparición de una enfermedad o afección, y el momento de administración de la composición que contiene un compuesto puede variar. Así, por ejemplo, los compuestos se pueden utilizar como un profiláctico y se pueden administrar de forma continua a los sujetos con una propensión a desarrollar afecciones o enfermedades con el fin de prevenir la aparición de la enfermedad o afección. Los compuestos y composiciones se pueden administrar a un sujeto durante o tan pronto como sea posible después de la aparición de los síntomas. La administración de los compuestos puede ser iniciada dentro de las primeras 48 horas de la aparición de los síntomas, en las primeras 6 horas de la aparición de los síntomas, o dentro de 3 horas de la aparición de los síntomas. La administración inicial puede ser a través de cualquier ruta práctica, tal como, por ejemplo, una inyección intravenosa, una inyección de bolo, infusión durante 5 minutos a aproximadamente 5 horas, una píldora, una cápsula, parche transdérmico, administración bucal, y similares, o combinación de los mismos. Un compuesto se debe administrar tan pronto como sea posible después de que se detecta o se sospecha la aparición de una enfermedad o afección, y para una cantidad de tiempo necesaria para el tratamiento de la enfermedad, tal como, por ejemplo, desde aproximadamente 1 mes a aproximadamente 3 meses. La duración del tratamiento puede variar para cada sujeto, y la duración se puede determinar utilizando los criterios conocidos. Por ejemplo, el compuesto o una formulación que contiene el compuesto se puede administrar durante al menos 2 semanas, entre aproximadamente 1 mes a aproximadamente 5 años, o desde aproximadamente 1 mes a aproximadamente 3 años.

Agentes terapéuticos de ejemplo para su uso en combinación con un compuesto inhibidor

30 En algunos aspectos, donde el sujeto que padece o está en riesgo de padecer una enfermedad autoinmune, una enfermedad inflamatoria, o una enfermedad alergia, un compuesto inhibidor de Btk se utiliza con uno o más de los siguientes agentes terapéuticos en cualquier combinación: inmunosupresores (por ejemplo, tacrolimus, ciclosporina, rapamicina, metotrexato, ciclofosfamida, azatioprina, mercaptopurina, micofenolato, o FTY720), glucocorticoides (por ejemplo, prednisona, acetato de cortisona, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, betametasona, triamcinolona, beclometasona, acetato de fludrocortisona, acetato de desoxicorticosterona, aldosterona), fármacos anti-inflamatorios no esteroides (por ejemplo, salicilatos, ácidos arilalcanoicos, ácidos 2-arilpropiónicos, ácidos N-arilntranílicos, oxicams, coxibs, o sulfonanilidas), inhibidores específicos de la Cox-2 (por ejemplo, valdecoxib, celecoxib o rofecoxib), leflunomida, tioglucosa de oro, tiomalato de oro, aurofin, sulfasalazina, hidroxycloquinina, minociclina, proteínas de unión a TNF- $\alpha$  (por ejemplo, infliximab, etanercept o adalimumab), abatacept, anakinra, interferón- $\beta$ , interferón- $\gamma$ , interleucina-2, vacunas contra alergias, antihistamínicos, antileucotrienos, agonistas beta, teofilina, anticolinérgicos u otros inhibidores de quinasa selectivos (por ejemplo, inhibidores de p38, inhibidores de Syk, inhibidores de PKC).

45 En incluso otros aspectos, donde el sujeto que padece o está en riesgo de padecer un trastorno de la proliferación de células B (por ejemplo, mieloma de células plasmáticas), el sujeto se trata con un compuesto inhibidor de Btk en cualquier combinación con uno o más otros agentes contra el cáncer. En algunas realizaciones, uno o más de los agentes contra el cáncer son agentes proapoptóticos. Ejemplos de agentes contra el cáncer incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los siguientes: gossyphol, genasense, polifenol E, Chlorofusin, todo el ácido trans-retinoico (ATRA), briostatina, ligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral (TRAIL), 5-aza-2'desoxicitidina, ácido retinoico todo trans, doxorubicina, vincristina, etopósido, gemcitabina, imatinib (Gleevec®), geldanamicina, 17-N-alilamino-17-demetoxigeldanamicina (17-AAG), flavopiridol, LY294002, bortezomib, trastuzumab, BAY 11-7082, PKC412, o PD184352, Taxol™, también se hace referencia como "paclitaxel", la cual es un conocido fármaco contra el cáncer que actúa mediante la formación de microtúbulos mejorados y estabilizantes, y análogos de Taxol™, tales como Taxotere™. Los compuestos que tienen el esqueleto de taxano básico como una característica de estructura común, también se han demostrado que tiene la capacidad de detener las células en las fases G2-M debido a los microtúbulos estabilizados y pueden ser útiles para el tratamiento del cáncer en combinación con los compuestos descritos en este documento.

55 Ejemplos adicionales de agentes contra el cáncer para el uso en combinación con un compuesto inhibidor de Btk incluyen inhibidores de la señalización de la proteína quinasa activada por mitógeno, por ejemplo, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmanina o LY294002; inhibidores de Syk; inhibidores de mTOR; y anticuerpos (por ejemplo, Rituxan).

En aspectos adicionales, otros agentes contra el cáncer son empleados en combinación con un compuesto inhibidor de Btk incluyen adriamicina, dactinomicina, bleomicina, vinblastina, cisplatino, acivicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; bisnafida dimesilato; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sodio; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetímero; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucil; cirolemicina; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; clorhidrato de daunorubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; droloxifeno citrato; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; fluorocitabina; fosquidona; fostriecin de sodio; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiurea; clorhidrato de idarubicina; ifosfamida; iimofosine; interleucina II (incluyendo interleucina recombinante II, o rIL2), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3; interferón beta-1 a; interferón gamma-1b; iroplactino; clorhidrato de irinotecán; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolide; clorhidrato de liarozol; lometrexol sodio; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato de sodio; metoprina; meturedepa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazoide; nogalamicina; ormaplatino; oxisuran; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromano; piposulfano; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero sódico; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puomicina; clorhidrato de puomicina; pirazofurina; riboprina; rogletimida; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtraceno; esparfosato sodio; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalán sodio; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfina; tenipósido; teroxirona; testolcatona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de tricribina; trimetrexato; trimetrexato glucuronato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vaporetida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; clorhidrato de zorubicina.

En incluso otros aspectos, otros agentes contra el cáncer se emplean en combinación con un compuesto inhibidor de Btk incluyen: 20-epi-1, 25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografólido; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína morfogenética-1 antidorsalizante; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplaston; oligonucleótidos antisentido; afidicolina glicinato; moduladores de genes de apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosoprina; derivados de beta lactama; beta-alelina; betaclamina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilepermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfofina C; derivados de camptotecina; canarypox IL-2; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartílago; carzelesina; inhibidores de la caseína quinasa (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetorelix; clorinas; sulfonamida cloroquinoxalina; cicaprost; cisporfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacin A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshidrodidemina B; deslorelinea; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamilo; diaziquona; didemina B; didox; dietilnoespermina; dihidro-5-azacitidina; 9- dioxamicina; espiromustina de difenilo; docosanol; dolasetrón; doxifluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebseleno; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemene; emitefur; epirubicina; episterida; análogo de estramustina; agonistas de estrógenos; antagonistas de los estrógenos; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorubicina; forfenimex; formestano; fostriecin; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam; heregulina; bisacetamida de hexametileno; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofofina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor factor de crecimiento-1 similar a la insulina; agonistas de interferón; interferones; interleucinas; iobenguano; yododoxorubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplaquinolida; Kahalalide F; triacetato de lamellarina-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinan; leptolstatina; letrozol; factor inhibidor de la leucemia; interferón alfa de leucocitos; leuprolide + estrógeno + progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido disacárido lipófilo; compuestos de platino lipófilos; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecano; texafirina lutecio; lisofilina;



péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores de matrilisina; inhibidores de la metaloproteína de la matriz; menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; milimostim; ARN bicatenario de apareamiento erróneo; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; factor de crecimiento de fibroblastos mitoxina –saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotropina coriónica humana; monofosforil lípido A + pared celular de micobacterium sk; mopidamol; inhibidor gen de resistencia a múltiples fármacos; terapia basada en supresor de tumores múltiples 1; agente anticancerígeno de mostaza; micaperóxido B; extracto de pared celular de micobacterias; miriaporona; N-acetilidinalina; Benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona + pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridrónico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante nítrido; nitrulina; 06-bencilguanina; octreotida; oquicenona; oligonucleótidos; onapriston; ondansetrón; ondansetrón; oracina; inductor de citoquinas por vía oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; palauamina; palmitoilrhizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato de sodio pentosano; pentostatina; pentrozol; perflubron; perfosfamida; alcohol perfílico; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores de la fosfatasa; picibanil; clorhidrato de pilocarpina; pirarrubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador de plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero sódico; porfiromicina; prednisona; propil bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores del proteasoma; inmunomodulador a base de la proteína A; inhibidor de la proteína quinasa C; inhibidores de la proteína quinasa C, microalgal; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de la purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de hemoglobina polioxi-etileno piridoxilada; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetron; ras inhibidores de farnesil proteína transferasa; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; renio Re 186 etidronato; rizoxina; ribozimas; retinamida RII; rogletimida; rohituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxil; safingol; saintopina; SarCNU; Sarcofitol A; sargramostim; Sdi 1 miméticos; semustina; inhibidor 1 derivado de senescencia; oligonucleótidos sentido; inhibidores de la transducción de señales; moduladores de transducción de señales; proteína de unión de antígeno de cadena única; sizofiran; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión a la somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; esponjstatina 1; escualamina; inhibidor de células madre; inhibidores de la división de células madre; estipiámidas; inhibidores de estromelina; sulfinosina; antagonista de péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramina; swainsonina; glicosaminoglicanos sintéticos; talimustina; metyoduro tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalán sodio; tegafur; telurapirilio; inhibidores de la telomerasa; temoporfina; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; talblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinano; hormona estimulante de la tiroides; etiopurpurina de etilo de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; factor de células madre totipotentes; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de la tirosina quinasa; tirfostinas; inhibidores de la UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de uroquinasa; vapreotida; variolina B; sistema vector, terapia génica de eritrocitos; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y zinostatina estimalámero.

Incluso otros agentes anticancerígenos que se pueden emplear en combinación con un compuesto inhibidor de Btk incluyen agentes alquilantes, antimetabolitos, productos naturales, u hormonas, por ejemplo, mostazas de nitrógeno (por ejemplo, mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, etc.), sulfonatos de alquilo (por ejemplo, busulfán), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomustina, etc.), o triazenos (decarbazona, etc.). Los ejemplos de antimetabolitos incluyen, pero no se limitan a análogo de ácido fólico (por ejemplo, metotrexato), o análogos de pirimidina (por ejemplo, citarabina), análogos de purina (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina).

Ejemplos de productos naturales útiles en combinación con un compuesto inhibidor de Btk incluyen, pero no se limitan a los alcaloides de la vinca (por ejemplo, vinblastina, vincristina), epipodofilotoxinas (por ejemplo, etopósido), antibióticos (por ejemplo, daunorubicina, doxorubicina, bleomicina), enzimas (por ejemplo, L-asparaginasa), o modificadores de respuesta biológica (por ejemplo, interferón alfa).

Los ejemplos de agentes alquilantes que se emplean en combinación un compuesto inhibidor de Btk en algunas realizaciones, incluyen, pero no están limitados a, mostazas de nitrógeno (por ejemplo, mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, melfalán, etc.), etilenimina y metilmelaminas (por ejemplo, hexametilmelamina, tiotepa), sulfonatos de alquilo (por ejemplo, busulfán), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, etc.), o triazenos (decarbazona, etc.). Los ejemplos de antimetabolitos incluyen, pero no se limitan a análogo del ácido fólico (por ejemplo, metotrexato), o análogos de pirimidina (por ejemplo, fluorouracilo, floxouridine, citarabina), análogos de purina (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina).

Ejemplos de hormonas y antagonistas útiles en combinación con un compuesto inhibidor de Btk incluyen, pero no se limitan a, adrenocorticosteroides (por ejemplo, prednisona), progestinas (por ejemplo, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona), estrógenos (por ejemplo, dietilestilbestrol, etinil estradiol), antiestrógeno (por ejemplo, tamoxifeno), andrógenos (por ejemplo, propionato de testosterona, fluoximesterona), antiandrógeno (por ejemplo, flutamida), análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (por ejemplo, leuprolida). Otros agentes que se pueden utilizar en los métodos y composiciones descritos en este documento para el tratamiento o prevención del cáncer incluyen complejos de coordinación de

platino (por ejemplo, cisplatino, carboblatin), antracenediona (por ejemplo, mitoxantrona), urea sustituida (por ejemplo, hidroxiiurea), derivado de metil hidrazina (por ejemplo, procarbazona), supresor adrenocortical (por ejemplo, mitotano, aminoglutetimida).

5 Los ejemplos de agentes contra el cáncer que actúan deteniendo las células en las fases G2–M debido a los microtúbulos estabilizados y que se utilizan en algunas realizaciones, en combinación con un compuesto inhibidor de Btk incluyen, sin limitación fármacos comercializados y fármacos en desarrollo.

10 Cuando el sujeto que padece o está en riesgo de padecer un trastorno tromboembólico (por ejemplo, accidente cerebrovascular), el sujeto, en algunas realizaciones se trata con un compuesto inhibidor de Btk en cualquier combinación con uno o más de otros agentes antitromboembólicos. Los ejemplos de agentes anti-tromboembólicos incluyen, pero no se limitan cualquiera de los siguientes: agentes trombolíticos (por ejemplo, alteplasa anistreplasa, estreptoquinasa, uroquinasa, o activador tisular del plasminógeno), heparina, tinzaparina, warfarina, dabigatran (por ejemplo, etexilato de dabigatran), inhibidores de factor Xa (por ejemplo, fondaparinux, draparinux, rivaroxaban, DX-9065A, otamixabán, LY517717, o YM150), inhibidores del factor VIIa, ticlopidina, clopidogrel, CS-747 (prasugrel, LY640315), ximelagatrán, o BIBR 1048.

#### 15 Formulación/Composición farmacéutica

20 Las composiciones farmacéuticas se formulan de una manera convencional utilizando uno o más portadores fisiológicamente aceptables que incluyen excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que se pueden utilizar farmacéuticamente. La formulación apropiada depende de la ruta de administración elegida. Un resumen de las composiciones farmacéuticas descritas en este documento se encuentra, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; y Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999).

25 Una composición farmacéutica, como se utiliza en este documento, se refiere a una mezcla de un compuesto descrito en este documento, tal como, por ejemplo, compuestos de Fórmula (II), u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos en este documento, con otros componentes químicos, tales como portadores, estabilizantes, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, y/o excipientes. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. En la práctica los métodos de  
30 tratamiento o uso proporcionados en este documento, las cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos descritos en este documento se administran en una composición farmacéutica a un mamífero que tiene una enfermedad, trastorno, o afección que se va a tratar. Preferiblemente, el mamífero es un humano. Los compuestos, en algunas realizaciones, se utilizan solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos como componentes de mezclas.

35 Las formulaciones farmacéuticas descritas en este documento en algunas realizaciones, se administran a un sujeto por varias rutas de administración, incluyendo, pero no limitando a, rutas de administración oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intramuscular), intranasal, bucal, tópica, rectal, o transdérmica. Las formulaciones farmacéuticas descritas en este documento incluyen, pero no se limitan a, dispersiones líquidas acuosas, dispersiones autoemulsionantes, soluciones sólidas, dispersiones liposomales, aerosoles, formas de dosificación  
40 sólidas, polvos, formulaciones de liberación inmediata, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, comprimidos, cápsulas, píldoras, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones de multipartículas, y formulaciones mixtas de liberación inmediata y controlada.

45 Las composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto descrito en este documento se fabrican opcionalmente de una manera convencional, tal como, a modo de ejemplo solamente, por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o compresión.

50 Las composiciones farmacéuticas en realizaciones adicionales, incluyen al menos un compuesto descrito en este documento, tal como, por ejemplo, un compuesto de Fórmula (II), u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos en este documento, como un ingrediente activo en forma de ácido libre o de base libre, o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable. Además, los métodos y composiciones farmacéuticas descritos en este documento incluyen el uso de N-óxidos, formas cristalinas (también conocidas como polimorfos), así como metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad. En algunas situaciones, existen compuestos como tautómeros. Todos los tautómeros se incluyen dentro del alcance de los compuestos presentados en este  
55 documento.

Además, los compuestos descritos en este documento pueden existir en formas no solvatadas, así como solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares. También se considera que se revelan en este documento las formas solvatadas de los compuestos presentados en este documento.

5 Un "portador" o "materiales de portador" incluye excipientes en productos farmacéuticos y se selecciona sobre la base de la compatibilidad con los compuestos revelados en este documento, tales como, compuestos de Fórmula (II), y las propiedades del perfil de liberación de la forma de dosificación deseada. Los materiales portadores de ejemplo incluyen, por ejemplo, aglutinantes, agentes de suspensión, agentes de desintegración, agentes de relleno, surfactantes, solubilizantes, estabilizantes, lubricantes, agentes humectantes, diluyentes y similares. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; y Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999).

15 Una "concentración en suero medible" o "concentración plasmática medible" describe la concentración en suero sanguíneo o plasma sanguíneo, por lo general medido en mg, µg, o ng de agente terapéutico por ml, dl, o 1 de suero sanguíneo, absorbe en el torrente sanguíneo después de la administración. Como se utiliza en este documento, las concentraciones plasmáticas medibles por lo general se miden en ng/ml o µg/ml.

20 "Farmacodinámica" se refiere a los factores que determinan la respuesta biológica observada respecto a la concentración de fármaco en un sitio de acción. "Farmacocinética" se refiere a los factores que determinan la consecución y mantenimiento de la concentración apropiada de fármaco en un sitio de acción.

"Estado estacionario", como se utiliza en este documento, es cuando la cantidad de fármaco administrada es igual a la cantidad de fármaco eliminado dentro de un intervalo de dosificación que resulta en una exposición al fármaco en plasma meseta o constante.

#### Formas de dosificación

25 Por otra parte, las composiciones farmacéuticas descritas en este documento, que incluyen un compuesto de Fórmula (II), son, en algunas realizaciones, formuladas en cualquier forma de dosificación apropiada, incluyendo, pero no limitando a, dispersiones orales acuosas, líquidos, geles, jarabes, elixires, suspensiones más espesas, suspensiones y similares, para la ingestión oral por un paciente que se va a tratar, las formas farmacéuticas orales sólidas, aerosoles, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, formulaciones efervescentes, formulaciones liofilizadas, comprimidos, polvos, píldoras, grageas, cápsulas. Las formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones de multipartículas y formulaciones mixtas de liberación inmediata y liberación controlada.

35 Las formas de dosificación sólida farmacéuticas descritas en este documento incluyen, opcionalmente, un compuesto descrito en este documento y uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables tales como un portador compatible, aglutinante, agente de relleno, agente de suspensión, agente aromatizante, agente edulcorante, agente desintegrante, agente dispersante, surfactante, lubricante, colorante, diluyente, solubilizante, agente humectante, plastificante, estabilizante, potenciador de la penetración, agente de humectación, agente anti-formación de espuma, antioxidante, conservante, o uno o más combinaciones de los mismos. En incluso otros aspectos, utilizando procedimientos de recubrimiento convencionales, tales como los descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences, 40 20th Edition (2000), un recubrimiento de película se proporciona alrededor de la formulación del compuesto de Fórmula (II). En una realización, parte o la totalidad de las partículas del compuesto de Fórmula (II) se recubren. En otra realización, algunos o todas las partículas del compuesto de Fórmula (II) son microencapsulados. En incluso otra realización, las partículas del compuesto de Fórmula (II) no son microencapsulados y no tienen cubierta.

45 Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener mezclando uno o más excipientes sólidos con uno o más de los compuestos descritos en este documento, opcionalmente moliendo la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de adicionar auxiliares apropiados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes apropiados incluyen, por ejemplo, cargas tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio; u otros tales como: polivinilpirrolidona (PVP o povidona) o fosfato de calcio. Si se desea, se pueden adicionar agentes disgregantes, tales como la croscarmelosa de sodio reticulada, polivinilpirrolidona, agar, o ácido alginico o una sal del mismo tal como alginato de sodio.

55 Los núcleos de grageas se proporcionan con recubrimientos apropiados. Para este propósito, las soluciones de azúcar concentradas se pueden utilizar, que pueden contener opcionalmente goma árabe, talco, polivinilpirrolidona, gel carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y solventes orgánicos o mezclas de solventes

apropiados. Colorantes o pigmentos se pueden adicionar a los comprimidos o recubrimientos de las grageas para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos.

5 Las preparaciones farmacéuticas que se pueden utilizar oralmente incluyen cápsulas de ajuste suave hechas de gelatina, así como cápsulas blandas, selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste suave pueden contener los ingredientes activos mezclados con carga tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos se pueden disolver o suspender en líquidos apropiados, tales como aceites grasos, parafina líquida, o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden adicionar estabilizantes. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosificaciones apropiadas para dicha administración.

10 En algunos aspectos, las formas de dosificación sólidas reveladas en este documento pueden estar en la forma de un comprimido, (incluyendo un comprimido de suspensión, un comprimido de fusión rápida, un comprimido de desintegración masticando, un comprimido de rápida desintegración, un comprimido efervescente, o una cápsula), una píldora, un polvo (incluyendo un polvo estéril empaquetado, un polvo dispensable, o un polvo efervescente) una cápsula (incluyendo cápsulas blandas o duras, por ejemplo, cápsulas hechas de gelatina de origen animal o HPMC de origen vegetal, o "cápsulas para espolvorear"), dispersión sólida, solución sólida, forma de dosificación bioerosionable, formulaciones de liberación controlada, formas de dosificación de liberación pulsátil, formas de dosificación de multipartículas, pellets, gránulos, o un aerosol. En otros aspectos, la formulación farmacéutica es en forma de un polvo. En incluso otros aspectos, la formulación farmacéutica está en la forma de un comprimido, incluyendo, pero no limitando a, un comprimido de fusión rápida. Además, las formulaciones farmacéuticas descritas en este documento se pueden administrar como una sola cápsula o en forma de dosificación de cápsula múltiple. En algunos aspectos, la formulación farmacéutica se administra en dos, o tres, o cuatro, cápsulas o comprimidos.

15 En algunos aspectos, las formas de dosificación sólidas, por ejemplo, comprimidos, comprimidos efervescentes, y cápsulas, se preparan por partículas de mezcla de un compuesto de cualquiera de Fórmula (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID) o (IV) con uno o más excipientes farmacéuticos para formar una composición de mezcla a granel. Cuando se hace referencia a estas composiciones de mezcla a granel como homogéneas, se entiende que las partículas del compuesto de Fórmula (II) se dispersan uniformemente por toda la composición de manera que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces, tales como comprimidos, píldoras, y cápsulas. Las dosificaciones unitarias individuales también pueden incluir recubrimientos de película, que se desintegran después de la ingestión oral o al entrar en contacto con el diluyente. Estas formulaciones se pueden fabricar mediante técnicas farmacológicas convencionales.

20 Técnicas farmacológicas convencionales incluyen, por ejemplo, una o una combinación de métodos: (1) mezcla en seco, (2) compresión directa, (3) molienda, (4) granulación en seco o no acuosa, (5) granulación en húmedo, o (6) fusión. Véase, por ejemplo, Lachman et al., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (1986). Otros métodos incluyen, por ejemplo, secado por pulverización, recubrimiento en bandeja, granulación por fusión, granulación, secado fluidizado por pulverización en lecho o recubrimiento (por ejemplo, recubrimiento Wurster), recubrimiento tangencial, pulverización superior, formación de comprimidos, extrusión y similares.

25 Las formas de dosificación sólidas farmacéuticas descritas en este documento pueden incluir un compuesto descrito en este documento y uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables tales como un portador compatible, aglutinante, agente de relleno, agente de suspensión, agente aromatizante, agente edulcorante, agente desintegrante, agente dispersante, surfactante, lubricante, colorante, diluyente, solubilizante, agente humectante, plastificante, estabilizante, potenciador de la penetración, agente de humectación, agente anti-formación de espuma, antioxidante, conservante, o una o más combinaciones de los mismos. En incluso otros aspectos, utilizando procedimientos de recubrimiento convencionales, tales como los descritos en Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 20th Edition (2000), un recubrimiento de película se proporciona alrededor de la formulación del compuesto de Fórmula (II). En un aspecto, algunas o todas las partículas del compuesto de Fórmula (II) se recubren. En otro aspecto, algunas o todas las partículas del compuesto de Fórmula (II) son microencapsulados. En incluso otro aspecto, las partículas del compuesto de Fórmula (II) no son microencapsulados y no tienen recubrimiento.

30 Los portadores apropiados para uso en las formas de dosificación sólidas descritas en este documento incluyen, pero no se limitan a, goma arábiga, gelatina, dióxido de silicio coloidal, glicerofosfato de calcio, lactato de calcio, maltodextrina, glicerina, silicato de magnesio, caseinato de sodio, lecitina de soja, cloruro de sodio, fosfato tricálcico, fosfato dipotásico, estearoil lactilato de sodio, carragenina, monoglicérido, diglicérido, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa, acetato de hidroxipropilmetilcelulosa estearato, sacarosa, celulosa microcristalina, lactosa, manitol y similares.

35 Los agentes de relleno apropiados para uso en las formas de dosificación sólidas descritas en este documento incluyen, pero no se limitan a, lactosa, carbonato de calcio, fosfato cálcico, fosfato de calcio dibásico, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, polvo de celulosa, dextrosa, dextratos, dextrano, almidones, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato de hidroxipropilmetilcelulosa estearato (HPMCAS), sacarosa, xilitol, lactitol, manitol, sorbitol, cloruro de sodio, polietilenglicol, y similares.

Con el fin de liberar el compuesto de Fórmula (II) a partir de una matriz de forma de dosificación sólida tan eficientemente como sea posible, a menudo se utilizan disgregantes en la formulación, especialmente cuando las formas de dosificación son comprimidos con aglutinante. Los disgregantes ayudan a la ruptura de la matriz de la forma de dosificación por la hinchazón o la acción capilar cuando la humedad es absorbida en la forma de dosificación. Los disgregantes apropiados para uso en las formas de dosificación sólidas descritas en este documento incluyen, pero no se limitan a, almidón natural tal como almidón de maíz o almidón de patata, un almidón pregelatinizado tal como National 1551 o Amijel®, o glicolato de almidón de sodio tales como Promogel® o Explotab®, una celulosa tal como un producto de madera, metilcelulosa, por ejemplo, Avicel®, Avicel® PH101, Avicel® PH102, Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tia®, y Solka-Floc®, metilcelulosa, croscarmelosa, o una celulosa reticulada, tal como carboximetilcelulosa de sodio reticulada (Ac Di-Sol®), carboximetilcelulosa reticulada, o croscarmelosa reticulada, un almidón reticulado tal como glicolato de almidón de sodio, una polímero reticulado tal como crospondona, una polivinilpirrolidona reticulada, alginato, tal como ácido alginico o una sal de ácido alginico, tal como alginato de sodio, una arcilla tal como Veegum® HV (silicato de magnesio y aluminio), una goma tal como agar, guar, algarroba, karaya, pectina, o goma tragacanto, almidón glicolato de sodio, bentonita, una esponja natural, un surfactante, una resina tal como una resina de intercambio catiónico, pulpa de cítricos, laurilsulfato de sodio, lauril sulfato de sodio en almidón de combinación, y similares.

Los aglutinantes confieren cohesión a las formulaciones de formas de dosificación orales sólidas: para la formulación de cápsula llena de polvo, ayudan en la formación del tapón que puede ser llenado en cápsulas de cubierta dura o blanda y para la formulación de comprimido, aseguran que el comprimido permanezca intacto después de la compresión y ayudan a asegurar mezclar uniformidad antes de una etapa de compresión o llenado. Los materiales apropiados para uso como aglutinantes en las formas de dosificación sólidas descritas en este documento incluyen, pero no se limitan a, carboximetilcelulosa, metilcelulosa (por ejemplo, Methocel®), hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, Hipromelosa USP Pharmacoat-603, hidroxipropilmetilcelulosa acetato estearato (Aqoate HS-LF y HS), hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (por ejemplo, Klucel®), etilcelulosa (por ejemplo, Ethocel®), y celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel®), dextrosa microcristalina, amilosa, silicato de aluminio magnesio, ácidos de polisacáridos, bentonitas, gelatina, copolímero polivinilpirrolidona/acetato de vinilo, crospondona, povidona, almidón, almidón pregelatinizado, goma de tragacanto, dextrina, un azúcar, tal como sacarosa (por ejemplo, Dipac®), glucosa, dextrosa, melaza, manitol, sorbitol, xilitol (por ejemplo, Xylitab®), lactosa, una goma natural o sintética tal como goma arábica, tragacanto, goma ghatti, mucílago de cáscaras de isapol, almidón, polivinilpirrolidona (por ejemplo, Povidone® CL, Kollidon®CL, Polyplasdone® XL-10, y Povidone® K-12), arabinogalactano de alerce, Veegum®, polietilenglicol, ceras, alginato de sodio, y similares.

En general, los niveles de aglutinante de 20–70% se utilizan en formulaciones de cápsulas de gelatina llenas de polvo. El nivel de uso de aglutinante en formulaciones de comprimidos varía ya sea la compresión directa, granulación en húmedo, compactación con rodillo, o el uso de otros excipientes tales como cargas, que por sí mismas puede actuar como ligante moderado. Los formuladores expertos en el arte pueden determinar el nivel de aglutinante para las formulaciones, pero el nivel de uso de aglutinante de hasta el 70% en las formulaciones de comprimidos es común.

Los lubricantes o deslizantes apropiados para uso en las formas de dosificación sólidas descritos en este documento incluyen, pero no se limitan a, ácido esteárico, hidróxido de calcio, talco, almidón de maíz, estearil fumarato de sodio, sales de metal alcalino y de metales alcalinotérreos, tales como aluminio, calcio, magnesio, zinc, ácido esteárico, estearatos de sodio, estearato de magnesio, estearato de zinc, ceras, Stearowet®, ácido bórico, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro de sodio, leucina, un polietilenglicol o un metoxipolietilenglicol tales como Carbowax™, PEG 4000, PEG 5000, PEG 6000, propilenglicol, oleato de sodio, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, benzoato de glicerilo, magnesio o laurilsulfato de sodio, y similares.

Los diluyentes apropiados para uso en las formas de dosificación sólidas descritas en este documento incluyen, pero no se limitan a, azúcares (incluyendo lactosa, sacarosa y dextrosa), polisacáridos (incluyendo dextratos y maltodextrina), polioles (incluyendo manitol, xilitol y sorbitol), ciclodextrinas y similares.

El término "diluyente no soluble en agua" representa compuestos usados normalmente en la formulación de productos farmacéuticos, tales como fosfato de calcio, sulfato de calcio, almidones, almidones modificados y celulosa microcristalina, y microcelulosa (por ejemplo, que tiene una densidad de aproximadamente 0.45 g/cm<sup>3</sup>, por ejemplo, Avicel, celulosa en polvo), y talco.

Los agentes humectantes apropiados para uso en las formas de dosificación sólidas descritos en este documento incluyen, por ejemplo, ácido oleico, monoestearato de glicerilo, monooleato de sorbitán, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina, monooleato de polioxietileno sorbitán, monolaurato de polioxietileno sorbitán, compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo, Policuat 10®), oleato de sodio, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, docusato sódico, triacetina, vitamina E TPGS y similares.

Los surfactantes apropiados para uso en las formas de dosificación sólidas descritas en este documento incluyen, por ejemplo, lauril sulfato de sodio, monooleato de sorbitán, monooleato de polioxietilensorbitán, polisorbato,

polaxómeros, sales biliares, monoestearato de glicerilo, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno, por ejemplo, Pluronic® (BASF), y similares.

5 Los agentes de suspensión apropiados para uso en las formas de dosificación sólidas descritas en este documento incluyen, pero no se limitan a, polivinilpirrolidona, por ejemplo, polivinilpirrolidona K12, polivinilpirrolidona K17, polivinilpirrolidona K25, o polivinilpirrolidona K30, polietilenglicol, por ejemplo, el polietilenglicol puede tener un peso molecular de aproximadamente 300 a aproximadamente 6000, o aproximadamente 3350 a aproximadamente 4000, o aproximadamente 7000 a aproximadamente 5400, copolímero de pirrolidona de vinilo/ acetato de vinilo (S630), carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polisorbato-80, hidroxietilcelulosa, alginato de sodio, gomas, tales como, por ejemplo, goma de tragacanto y goma de goma arábiga, goma de guar, xantanos, 10 incluyendo goma de xantano, azúcares, materiales celulósicos, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, polisorbato-80, alginato de sodio, monolaurato de sorbitán polietoxilado, monolaurato de sorbitán polietoxilado, povidona y similares.

Los antioxidantes apropiados para uso en las formas de dosificación sólidas descritas en este documento incluyen, por ejemplo, hidroxitolueno butilado (BHT), ascorbato de sodio, y tocoferol.

15 Se debe tener en cuenta que existe una considerable superposición entre los aditivos utilizados en las formas de dosificación sólidas descritas en este documento. Por lo tanto, los aditivos mencionados anteriormente se deben tomar solamente como ejemplos, y no limitativos, de los tipos de aditivos que se pueden incluir en las formas de dosificación sólidas descritas en este documento. Las cantidades de tales aditivos se pueden determinar fácilmente por un experto en el arte, de acuerdo con las propiedades particulares deseadas.

20 En otros aspectos, se plastifican una o más capas de la formulación farmacéutica. De forma ilustrativa, un plastificante es generalmente un alto punto de ebullición sólido o líquido. Los plastificantes apropiados se pueden adicionar desde aproximadamente 0.01% a aproximadamente 50% en peso (peso/peso) de la composición de recubrimiento. Los plastificantes incluyen, pero no se limitan a, ftalato de dietilo, ésteres de citrato, polietilenglicol, glicerol, glicéridos acetilados, triacetina, polipropileno glicol, polietilenglicol, citrato de trietilo, sebacato de dibutilo, 25 ácido esteárico, estearol, estearato, y aceite de ricino.

Los comprimidos son formas de dosificación sólidas preparadas mediante la compactación de la mezcla a granel de las formulaciones descritas anteriormente. En diversas realizaciones, los comprimidos que están diseñados para disolverse en la boca incluirán uno o más agentes aromatizantes. En otros aspectos, los comprimidos incluirán una película que rodea la tableta comprimida final. En algunos aspectos, el recubrimiento de película puede proporcionar una liberación retardada del compuesto de Fórmula (II) a partir de la formulación. En otros aspectos, los adyuvantes de recubrimiento de película en el cumplimiento del paciente (por ejemplo, recubrimientos de Opadry® o recubrimiento de azúcar). Los recubrimientos de película incluyendo Opadry® por lo general varían desde aproximadamente 1% a aproximadamente 3% del peso del comprimido. En otros aspectos, los comprimidos incluyen uno o más excipientes.

35 Una cápsula se puede preparar, por ejemplo, mediante la colocación de la mezcla a granel de la formulación del compuesto de Fórmula (II) descrita anteriormente, en el interior de una cápsula. En algunos aspectos, las formulaciones (suspensiones y soluciones no acuosas) se colocan en una cápsula de gelatina blanda. En otros aspectos, las formulaciones se colocaron en cápsulas de gelatina o cápsulas de gelatina no estándar, tales como cápsulas que comprenden HPMC. En otros aspectos, la formulación se coloca en cápsulas para espolvorear, en donde la cápsula puede tragarse entera o la cápsula se puede abrir y esparcir su contenido en los alimentos antes de consumirlos. En algunos aspectos, la dosis terapéutica se divide en múltiples (por ejemplo, dos, tres, o cuatro) cápsulas. En algunos aspectos, toda la dosis de la formulación se suministra en una forma de cápsula.

45 En diversos aspectos, las partículas del compuesto de Fórmula (II) y uno o más excipientes se mezclan en seco y se comprimen en una masa, tal como un comprimido, que tiene una dureza suficiente para proporcionar una composición farmacéutica que se desintegra sustancialmente en menos de aproximadamente 30 minutos, menos de aproximadamente 35 minutos, menos de aproximadamente 40 minutos, menos de aproximadamente 45 minutos, menos de aproximadamente 50 minutos, menos de aproximadamente 55 minutos, o menos de aproximadamente 60 minutos, después de la administración oral, liberando de este modo la formulación en el fluido gastrointestinal, modificadores, facilitadores de erosión, agentes anti-espumantes, antioxidantes, agentes aromatizantes, y 50 y materiales de soporte tales como aglutinantes, agentes de suspensión, agentes de desintegración, agentes de relleno, surfactantes, solubilizantes, estabilizantes, lubricantes, agentes humectantes, y diluyentes.

Los materiales útiles para la microencapsulación descrita en este documento incluyen materiales compatibles con los compuestos de Fórmula (II) que suficientemente aíslan el compuesto de Fórmula (II) a partir de otros excipientes no compatibles. Los materiales compatibles con compuestos de Fórmula (II) son aquellos que retrasar la liberación de los compuestos de Fórmula (II) *in vivo*.

Los materiales de microencapsulación de ejemplo útiles para retardar la liberación de las formulaciones que incluyen los compuestos descritos en este documento, incluyen, pero no se limitan a, éteres de celulosa de hidroxipropilo

(HPC) tales como Klucel® o Nisso HPC, éteres de celulosa de hidroxipropilo de baja sustitución (L-HPC), éteres de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) tales como Seppifilm-LC, Pharmacoat®, Metolose SR, Methocel®-E, Opadry YS, PrimaFlo, Benecel MP824 y Benecel MP843, polímeros de metilcelulosa tales como Methocel®-A, hidroxipropilmetilcelulosa acetato estearato Aqoat (HF-LS, HF-LG, HF-MS) y Metolose®, Etilcelulosas(CE) y mezclas de los mismos, tales como E461, Ethocel®, Aqualon®-EC, Surelease®, alcohol polivinílico (PVA), tales como Opadry AMB, hidroxietilcelulosas tales como Natrosol®, carboximetilcelulosas y sales de carboximetilcelulosas (CMC) tales como Aqualon®-CMC, copolímeros alcohol polivinílico y polietilenglicol tales como Kollicoat IR®, monoglicéridos (Myverol), triglicéridos (KLX), polietilenglicoles, almidón de alimentos modificados, polímeros acrílicos y mezclas de polímeros acrílicos con éteres de celulosa tales como Eudragit® EPO, Eudragit® L30D-55, Eudragit® FS 30D Eudragit® L100-55, Eudragit® L100, Eudragit® S100, Eudragit® RD100, Eudragit® E100, Eudragit® L12.5, Eudragit® S12.5, Eudragit® NE30D, y Eudragit® NE 40D, ftalato de acetato de celulosa, sepfilms tales como mezclas de HPMC y ácido esteárico, ciclodextrinas, y mezclas de estos materiales.

En incluso otros aspectos, los plastificantes tales como glicoles de polietileno, por ejemplo, PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350, y PEG 800, ácido esteárico, propilenglicol, ácido oleico, y triacetina se incorporan en el material de microencapsulación. En otras realizaciones, el material de microencapsulación útil para retrasar la liberación de las composiciones farmacéuticas es de la USP o el Formulario Nacional (NF). En incluso otras realizaciones, el material de microencapsulación es Klucel. En incluso otras realizaciones, el material de microencapsulación es methocel.

Los compuestos microencapsulados de Fórmula (II) se pueden formular por métodos conocidos por un experto normal en la técnica. Tales métodos conocidos incluyen, por ejemplo, procesos de secado por pulverización, procesos en solvente de disco de rotación, procesos de fusión en caliente, métodos de enfriamiento con aspersión, de lecho fluidizado, deposición electrostática, extrusión centrífuga, separación de suspensión con rotación, polimerización en líquido-gas o de interfase sólido-gas, extrusión a presión, o baño de extracción con solvente de pulverización. Además de estos, también podrían ser utilizadas varias técnicas químicas, por ejemplo, coacervación compleja, evaporación del solvente, incompatibilidad polímero-polímero, polimerización interfacial en medios líquidos, polimerización in situ, secado en líquido, y desolvatación en medios líquidos. Además, también se pueden utilizar otros métodos tales como compactación con rodillo, extrusión/esferonización, coacervación, o recubrimiento de nanopartículas.

En un aspecto, las partículas de los compuestos de Fórmula (II) están microencapsulados antes de ser formulados en una de las formas anteriores. En incluso otra realización, algunos o la mayoría de las partículas se recubren antes de ser formuladas adicionalmente utilizando procedimientos de recubrimiento convencionales, tales como los descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000).

En otros aspectos, las formulaciones de dosificación sólidas de los compuestos de Fórmula (II) son plastificados (recubiertos) con una o más capas. De forma ilustrativa, un plastificante es generalmente un sólido o líquido de alto punto de ebullición. Los plastificantes apropiados se pueden adicionar desde aproximadamente 0.01% a aproximadamente 50% en peso (peso/peso) de la composición de recubrimiento. Los plastificantes incluyen, pero no se limitan a, ftalato de dietilo, ésteres de citrato, polietilenglicol, glicerol, glicéridos acetilados, triacetina, polipropileno de glicol, polietilenglicol, citrato de trietilo, sebacato de dibutilo, ácido esteárico, estearol, estearato, y aceite de ricino.

En otros aspectos, un polvo que incluye las formulaciones con un compuesto de Fórmula (II) descrito en este documento, se puede formular para incluir uno o más excipientes farmacéuticos y sabores. Dicho polvo se puede preparar, por ejemplo, mediante la mezcla de la formulación y excipientes farmacéuticos opcionales para formar una composición de mezcla a granel. Aspectos adicionales también incluyen un agente de suspensión y/o un agente humectante. Esta mezcla a granel se subdivide uniformemente en envases de dosis unitaria o unidades de envasado de múltiples dosis.

En incluso otros aspectos, también se preparan polvos efervescentes de acuerdo con la presente divulgación. Las sales efervescentes se han utilizado para dispersar medicamentos en agua para administración oral. Las sales efervescentes son gránulos o polvos gruesos que contienen un agente medicinal en una mezcla seca, por lo general compuesta de bicarbonato de sodio, ácido cítrico y/o ácido tartárico. Cuando se adicionan sales de las composiciones descritas en este documento al agua, los ácidos y la base reaccionan para liberar gas de dióxido de carbono, provocando así "efervescencia". Ejemplos de sales efervescentes incluyen, por ejemplo, los siguientes ingredientes: bicarbonato de sodio o una mezcla de bicarbonato de sodio y carbonato de sodio, ácido cítrico y/o ácido tartárico. Cualquier combinación de ácido-base que resulta en la liberación de dióxido de carbono se puede utilizar en lugar de la combinación de bicarbonato de sodio y ácido cítrico y tartárico, siempre y cuando los ingredientes fueron apropiados para uso farmacéutico y resultado en un pH de aproximadamente 6.0 o superior.

En otros aspectos, las formulaciones descritas en este documento, que incluyen un compuesto de Fórmula (A), son dispersiones sólidas. Los métodos de producción de tales dispersiones sólidas son conocidos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos Nos. 4,343,789, 5,340,591, 5,456,923, 5,700,485, 5,723,269, y Solicitud de la Publicación de los Estados Unidos 2004/0013734. En incluso otras

realizaciones, las formulaciones descritas en este documento son soluciones sólidas. Las soluciones sólidas incorporan una sustancia junto con el agente activo y otros excipientes de manera que el calentamiento de los resultados de la mezcla en disolución del fármaco y la composición resultante entonces se enfría para proporcionar una mezcla sólida que se puede además formularse o directamente adicionar a una cápsula o comprimir en forma de tableta. Los métodos de producción de tales soluciones sólidas son conocidos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos Nos. 4,151,273, 5,281,420, y 6,083,518.

Las formas farmacéuticas de dosificación orales sólidas incluyendo formulaciones descritas en este documento, que incluyen un compuesto de Fórmula (II) se pueden formular además para proporcionar una liberación controlada del compuesto de la Fórmula (A). La liberación controlada se refiere a la liberación del compuesto de la Fórmula (II) de una forma de dosificación en el que se incorpora de acuerdo con un perfil deseado durante un período prolongado de tiempo. Los perfiles de liberación controlada incluyen, por ejemplo, perfiles de liberación sostenida, liberación prolongada, liberación pulsátil, y liberación retardada. En contraste con las composiciones de liberación inmediata, las composiciones de liberación controlada permiten la administración de un agente a un sujeto durante un período prolongado de tiempo de acuerdo a un perfil predeterminado. Tales velocidades de liberación pueden proporcionar niveles terapéuticamente eficaces de agente durante un período prolongado de tiempo y con ello proporcionar un período más largo de respuesta farmacológica, mientras se minimizan los efectos secundarios en comparación con las formas de dosificación de liberación rápida convencionales. Dichos períodos más largos de respuesta proporcionan muchos beneficios inherentes que no se consiguen con las correspondientes preparaciones de acción corta, de liberación inmediata.

En algunos aspectos, las formas de dosificación sólidas descritas en este documento se pueden formular como formas de dosificación oral entéricas recubiertas de liberación retardada, esto es, como una forma de dosificación oral de una composición farmacéutica como se describe en este documento, que utiliza un recubrimiento entérico para afectar la liberación en el intestino delgado del tracto gastrointestinal. La forma de dosificación con recubrimiento entérico puede ser un comprimido/molde comprimido o moldeado o extruido (recubierto o sin recubrir) que contiene gránulos, polvo, pellets, perlas o partículas del ingrediente activo y/u otros componentes de la composición, que son a su vez recubiertos o sin recubrir. La forma de dosificación oral con recubrimiento entérico también puede ser una cápsula (recubierta o no recubierta) que contiene pellets, perlas o gránulos del portador sólido o la composición, que son a su vez recubiertos o sin recubrir.

El término "liberación retardada" como se utiliza en este documento, se refiere a la administración de manera que la liberación se puede lograr en algún lugar generalmente predecible en el tracto intestinal más distal al que se hubiera logrado si no hubiera habido ninguna alteración de liberación retardada. En algunas realizaciones el método para el retraso de la liberación es el recubrimiento. Cualquier recubrimiento se debe aplicar a un espesor suficiente para que todo el recubrimiento no se disuelva en los fluidos gastrointestinales a un pH por debajo de aproximadamente 5, pero se disuelven a pH de aproximadamente 5 y más. Se espera que cualquier polímero aniónico que presenta un perfil de solubilidad dependiente del pH se pueda utilizar como un recubrimiento entérico en los métodos y composiciones descritos en este documento para lograr la administración al tracto gastrointestinal inferior. En algunos aspectos los polímeros descritos en este documento son polímeros carboxílicos aniónicos. En otros aspectos, los polímeros y mezclas compatibles de los mismos, y algunas de sus propiedades, incluyen, pero no se limitan a:

Shellac, también llamada laca purificada, un producto refinado obtenido a partir de la secreción resinosa de un insecto. Este recubrimiento se disuelve en un medio de  $\text{pH} > 7$ ;

Los polímeros acrílicos. El rendimiento de los polímeros acrílicos (principalmente su solubilidad en los fluidos biológicos) puede variar en función del grado y tipo de sustitución. Los ejemplos de polímeros acrílicos apropiados incluyen copolímeros de ácido metacrílico y copolímeros de metacrilato de amonio. La serie Eudragit E, L, S, RL, RS y NE (Rohm Pharma) está disponible como solubilizado en solvente orgánico, dispersión acuosa, o polvos secos. La serie Eudragit RL, NE, y RS son insolubles en el tracto gastrointestinal, pero son permeables y se utilizan principalmente para la orientación del colon. La serie Eudragit E se disuelve en el estómago. La serie Eudragit L, L-30D y S son insolubles en el estómago y se disuelven en el intestino;

Derivados de celulosa. Ejemplos de derivados de celulosa apropiados son: etil celulosa; mezclas de reacción de ésteres de acetato parciales de celulosa con anhídrido ftálico. El rendimiento puede variar en función del grado y tipo de sustitución. Ftalato de acetato de celulosa (CAP) se disuelve en un  $\text{pH} > 6$ . Aquateric (FMC) es un sistema de base acuosa y es un pseudolatex CAP secado por pulverización con partículas de  $< 1$  Mm. Otros componentes en Aquateric<sup>TM</sup> pueden incluir plurónicos, Tweens, y monoglicéridos acetilados. Otros derivados de celulosa apropiados incluyen: acetato trimelitato de celulosa (Eastman); metilcelulosa (Pharmacoat, Methocel); ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP); succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCS); y succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, AQOAT (Shin Etsu)). El rendimiento puede variar en función del grado y tipo de sustitución. Por ejemplo, HPMCP tal como, grados HP-50, HP-55, HP-55S, HP-55F son apropiados. El rendimiento puede variar en función del grado y tipo de sustitución. Por ejemplo, los grados apropiados de succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa incluyen, pero no se limitan a, AS-LG (LF), que se disuelve a pH 5, AS-MG



(MF), que se disuelve a pH 5.5, y AS-HG (HF), que se disuelve a pH más alto. Estos polímeros se ofrecen como gránulos o como polvos finos para dispersiones acuosas;

Ftalato de acetato de polivinilo (PVAP). PVAP se disuelve en pH > 5, y es mucho menos permeable al vapor de agua y los fluidos gástricos.

5 En algunos aspectos, el recubrimiento puede, y por lo general lo hace, contener un plastificante y posiblemente otros excipientes de recubrimiento tales como colorantes, talco y/o estearato de magnesio, que son bien conocidos en la técnica. Los plastificantes apropiados incluyen citrato de trietilo (Citroflex 2), triacetina (triacetato de glicerilo), citrato de acetil trietilo (Citroflex A2), Carbowax 400 (polietilenglicol 400), ftalato de dietilo, citrato de tributilo, monoglicéridos acetilados, glicerol, ésteres de ácidos grasos, propilenglicol, y ftalato de dibutilo. En particular, los polímeros carboxílicos acrílicos aniónicos por lo general contendrán 10–25% en peso de un plastificante, especialmente, ftalato de dibutilo, polietilenglicol, citrato de trietilo y triacetina. Se emplean técnicas de recubrimiento convencionales tales como pulverización o recubrimiento en bandeja para aplicar recubrimientos. El espesor del recubrimiento debe ser suficiente para asegurar que la forma de dosificación oral permanezca intacta hasta que se alcanza el sitio deseado de la administración tópica en el tracto intestinal.

10  
15 Los colorantes, eliminadores de la pegajosidad, surfactantes, agentes antiespumantes, lubricantes (por ejemplo, cera de carnauba o PEG) se pueden adicionar a los recubrimientos además plastificantes para solubilizar o dispersar el material de recubrimiento, y para mejorar el rendimiento de recubrimiento y el producto recubierto.

20 En otros aspectos, las formulaciones descritas en este documento, que incluyen un compuesto de Fórmula (A), se administran utilizando una forma de dosificación pulsátil. Una forma de dosificación pulsátil es capaz de proporcionar uno o más pulsos de liberación inmediata en momentos predeterminados después de un tiempo de retardo controlado o en sitios específicos. Las formas de dosificación pulsátil incluyendo las formulaciones descritas en este documento, que incluyen un compuesto de Fórmula (II) se pueden administrar utilizando una variedad de formulaciones pulsátiles conocidas en la técnica. Por ejemplo, tales formulaciones incluyen, pero no se limitan a, las descritas en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5,011,692, 5,017,381, 5,229,135, y 5,840,329. Otras formas de dosificación de liberación pulsátil apropiadas para uso con las presentes formulaciones incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos Nos. 4,871,549, 5,260,068, 5,260,069, 5,508,040, 5,567,441 y 5,837,284. En un aspecto, la forma de dosificación de liberación controlada es una forma de dosificación oral sólida de liberación pulsátil que incluye al menos dos grupos de partículas, (esto es multipartículas) que contienen cada una la formulación descrita en este documento. El primer grupo de partículas proporciona una dosis sustancialmente inmediata del compuesto de Fórmula (II) tras la ingestión por un mamífero. El primer grupo de partículas puede ser ya sea sin recubrir o incluir un recubrimiento y/o sellador. El segundo grupo de partículas comprende partículas recubiertas, que incluye desde aproximadamente 2% a aproximadamente 75%, desde aproximadamente 2.5% a aproximadamente 70%, o desde aproximadamente 40% a aproximadamente 70%, en peso de la dosis total del compuesto de Fórmula (II) en dicha formulación, en mezcla con uno o más aglutinantes. El recubrimiento incluye un ingrediente farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para proporcionar un retardo desde aproximadamente 2 horas a aproximadamente 7 horas tras la ingestión antes de la liberación de la segunda dosis. Los recubrimientos apropiados incluyen uno o más recubrimientos diferencialmente degradables, tales como, a modo de ejemplo solamente, recubrimientos sensibles al pH (recubrimientos entéricos), tales como resinas acrílicas (por ejemplo, Eudragit® EPO, Eudragit® L30D-55, Eudragit® FS 30D Eudragit® L100-55, Eudragit® L100, Eudragit® S100, Eudragit® RD100, Eudragit® E100, Eudragit® L12.5, Eudragit® S12.5, y Eudragit® NE30D, Eudragit® NE 40D®) ya sea solo o mezclado con derivados de celulosa, por ejemplo, etilcelulosa, o recubrimientos no entéricos que tienen un espesor variable para proporcionar una liberación diferencial de la formulación que incluye un compuesto de Fórmula (II).

45 Muchos otros tipos de sistemas de liberación controlada conocidos para los expertos normales en el arte y son apropiados para su uso con las formulaciones descritas en este documento. Ejemplos de tales sistemas de administración incluyen, por ejemplo, sistemas basados en polímeros, tales como ácido poliláctico y poliglicólico, polianhídridos y policaprolactona; matrices porosas, sistemas basados en no poliméricos que son lípidos, incluyendo esteroides, tales como colesterol, ésteres de colesterol y ácidos grasos o grasas neutras, tales como mono-, di- y triglicéridos; sistemas de liberación de hidrogel; sistemas de silastic; sistemas basados en péptidos; recubrimientos de cera, formas de dosificación bioerosionables, comprimidos que utilizan aglutinantes convencionales y similares. Véase, por ejemplo, Liberman et al., *Pharmaceutical Dosage Forms*, 2 Ed., Vol. 1, pp. 209–214 (1990); Singh et al., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2.sup.nd Ed., pp. 751–753 (2002); las Patentes de los Estados Unidos Nos. 4,327,725, 4,624,848, 4,968,509, 5,461,140, 5,456,923, 5,516,527, 5,622,721, 5,686,105, 5,700,410, 5,977,175, 6,465,014 y 6,932,983.

55 En algunos aspectos, se proporcionan formulaciones farmacéuticas que incluyen partículas de los compuestos de Fórmula (II) descritos en este documento y al menos un agente dispersante o agente de suspensión para la administración oral a un sujeto. Las formulaciones pueden ser un polvo y/o gránulos para suspensión, y antes de la mezcla con agua, se obtiene una suspensión sustancialmente uniforme.

Las formas de dosificación de formulación líquidas para administración oral pueden ser suspensiones acuosas seleccionadas del grupo que incluye, pero no limitado a, dispersiones acuosas orales farmacéuticamente aceptables, emulsiones, soluciones, elixires, geles, y jarabes. Véase, por ejemplo, Singh et al., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2<sup>nd</sup> Ed., pp. 754–757 (2002). Además de las partículas de compuesto de Fórmula (A), las formas de dosificación líquidas pueden incluir aditivos, tales como: (a) agentes de desintegración; (b) agentes dispersantes; (c) agentes humectantes; (d) al menos un conservante, (e) agentes potenciadores de la viscosidad, (f) al menos un agente edulcorante, y (g) al menos un agente saborizante. En algunas realizaciones, las dispersiones acuosas pueden incluir, además, un inhibidor de la cristalina.

Las suspensiones y dispersiones acuosas descritas en este documento pueden permanecer en un estado homogéneo como se define en la USP Pharmacists' Pharmacopeia (edición de 2005, capítulo 905), durante al menos 4 horas. La homogeneidad debe ser determinada por un método de muestreo consistente con respecto a la determinación de la homogeneidad de la composición total. En una realización, una suspensión acuosa se puede volver a suspender en una suspensión homogénea por agitación física que dura menos de 1 minuto. En otro aspecto, una suspensión acuosa se puede volver a suspender en una suspensión homogénea por agitación física que dura menos de 45 segundos. En incluso otro aspecto, una suspensión acuosa se puede volver a suspender en una suspensión homogénea por agitación física que dura menos de 30 segundos. En incluso otro aspecto, sin agitación, es necesario mantener una dispersión acuosa homogénea.

Ejemplos de agentes de desintegración para el uso en las suspensiones y dispersiones acuosas incluyen, pero no se limitan a, un almidón, por ejemplo, un almidón natural tal como almidón de maíz o almidón de patata, un almidón pregelatinizado tal como National 1551 o Amijel®, o almidón glicolato de sodio, tales como Promogel® o Explotab®; una celulosa tal como un producto de madera, celulosa metilcristalina, por ejemplo, Avicel®, Avicel® PH 101, Avicel® PH102, Avicel® PH1105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tia®, y Solka-Floc®, metilcelulosa, croscarmelosa, o una celulosa reticulada, tal como carboximetilcelulosa de sodio reticulada (Ac-Di-Sol®), carboximetilcelulosa reticulada, o croscarmelosa reticulada; un almidón reticulado tal como glicolato de almidón de sodio; un polímero reticulado tal como crospovidona; una polivinilpirrolidona reticulada; alginato tal como ácido algínico o una sal de ácido algínico, tales como alginato de sodio; una arcilla tal como Veegum® HV (silicato de magnesio y aluminio); una goma, tal como agar, guar, algarrobo, karaya, pectina, o tragacanto; glicolato de almidón de sodio; bentonita; una esponja natural; un surfactante; una resina tal como una resina de intercambio catiónico; pulpa de cítricos; lauril sulfato de sodio; lauril sulfato de sodio en combinación de almidón; y similares.

En algunos aspectos, los agentes dispersantes apropiados para las suspensiones y dispersiones acuosas descritas en este documento son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, polímeros hidrófilos, electrolitos, Tween® 60 u 80, PEG, polivinilpirrolidona (PVP; comercialmente conocido como Plasdona®), y los agentes dispersantes tales como, por ejemplo, éteres de hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilcelulosa (por ejemplo, HPC, HPC-SL y HPC-L), hidroxipropil metilcelulosa y éteres de hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, HPMC K100, HPMC K4M, HPMC K15M, y HPMC K100M), carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa acetato estearato, celulosa no cristalina, silicato de aluminio y magnesio, trietanolamina, alcohol polivinílico (PVA), copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo (Plasdona®, por ejemplo, S-630), polímero 4-(1,1,3,3-tetrametil-butil) fenol con óxido de etileno y formaldehído (también conocido como tiloxapol), poloxámeros (por ejemplo, Pluronic F68®, F88® y F108®, que son copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno); y poloxaminas (por ejemplo, Tetronic 908®, también conocido como Poloxamina 908®), que es un copolímero de bloque tetrafuncional derivado de la adición secuencial de óxido de propileno y óxido de etileno a etilendiamina (BASF Corporation, Parsippany, N.J.). En otras realizaciones, el agente dispersante se selecciona de un grupo que no comprende uno de los siguientes agentes: polímeros hidrófilos; electrolitos; Tween® 60 u 80; PEG; polivinilpirrolidona (PVP); éteres de hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilcelulosa (por ejemplo, HPC, HPC-SL y HPC-L); éteres de hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo HPMC K100, HPMC K4M, HPMC K15M, HPMC K100M, y Pharmacoat® USP 2910 (Shin-Etsu)); carboximetilcelulosa de sodio; metilcelulosa; hidroxietilcelulosa; ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa; hidroxipropilmetilcelulosa acetato estearato; celulosa no cristalina; silicato de magnesio y aluminio; trietanolamina; alcohol de polivinilo (PVA); polímero 4-(1,1,3,3-tetrametil-butil) -fenol con óxido de etileno y formaldehído; poloxámeros (por ejemplo, Pluronic F68®, F88® y F108®, que son copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno); o poloxaminas (por ejemplo, Tetronic 908®, también conocido como Poloxamina 908®).

Los agentes humectantes apropiados para las suspensiones y dispersiones acuosas descritas en este documento son conocidos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, alcohol cetílico, monoestearato de glicerol, ésteres de ácidos grasos de sorbitán de polioxietileno (por ejemplo, el Tweens® disponible comercialmente, tal como por ejemplo, Tween 20® y Tween 80® (ICI Specialty Chemicals)), y polietilenglicoles (por ejemplo, Carbowax 3350® y 1450®, y Carbopol 934® (Union Carbide)), ácido oleico, monoestearato de glicerilo, monooleato de sorbitán, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina, monooleato de sorbitán de polioxietileno, monolaurato de sorbitán de polioxietileno, oleato de sodio, lauril sulfato de sodio, docusato de sodio, triacetina, vitamina E TPGS, taurocolato de sodio, simeticona, fosfatidilcolina y similares.

Los conservantes apropiados para las suspensiones o dispersiones acuosas descritas en este documento incluyen, por ejemplo, sorbato de potasio, parabenos (por ejemplo, metilparabeno y propilparabeno), ácido benzoico y sus sales, otros ésteres del ácido parahidroxibenzoico tales como butilparabeno, alcoholes tales como alcohol etílico o alcohol bencílico, compuestos fenólicos tales como fenol, o compuestos cuaternarios tales como cloruro de benzalconio. Los conservantes, como se utilizan en este documento, se incorporan en la forma de dosificación a una concentración suficiente para inhibir el crecimiento microbiano.

Viscosidad apropiada para agentes mejoradores de las suspensiones o dispersiones acuosas descritas en este documento incluyen, pero no se limitan a, metilcelulosa, goma de xantano, carboximetil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, Plasdon® S-630, carbómero, alcohol de polivinilo, alginatos, goma arábiga, quitosanos y combinaciones de los mismos. La concentración del agente de viscosidad mejorada dependerá del agente seleccionado y de la viscosidad deseada.

Ejemplos de agentes edulcorantes apropiados para las suspensiones o dispersiones acuosas descritas en este documento incluyen, por ejemplo, jarabe de goma arábiga, acesulfamo K, alitamo, anís, manzana, aspartame, banano, crema bávara, baya, grosella negra, sirope de caramelo, citrato de calcio, alcanfor, caramelo, cereza, crema de cereza, chocolate, canela, chicle, cítricos, ponche de cítricos, crema de cítricos, algodón de azúcar, cacao, cola, cereza fresco, cítrico fresco, ciclamato, cilamato, dextrosa, eucalipto, eugenol, fructosa, ponche de fruta, jengibre, glicirretinato, jarabe de glycyrrhiza (regaliz), uva, pomelo, miel, isomalt, limón, lima, crema de limón, regaliz monoamónico (MagnaSweet®), maltol, manitol, arce, malvavisco, mentol, crema de menta, bayas mixtas, neohesperidina DC, neotamo, naranja, pera, melocotón, menta, crema de menta, Prosweet® polvo, frambuesa, cerveza de raíz, ron, sacarina, safrol, sorbitol, menta verde, crema de menta verde, fresa, crema de fresa, stevia, sucralosa, sacarosa, sacarina de sodio, sacarina, aspartamo, acesulfamo de potasio, manitol, talina, sucralosa, sorbitol, crema suiza, tagatosa, mandarina, taumatina, tutti fruiti, vainilla, nuez, sandía, cereza salvaje, gaulteria, xilitol, o cualquier combinación de estos ingredientes aromatizantes, por ejemplo, anís-mentol, cereza-anís, canela-naranja, cereza-canela, chocolate-menta, miel-limón, lima-limón, limón-menta, mentol-eucalipto, naranja-crema, vainilla-menta, y mezclas de los mismos. En un aspecto, la dispersión líquida acuosa puede comprender un agente edulcorante o agente aromatizante en una concentración que varía desde aproximadamente 0.001% a aproximadamente 1.0% del volumen de la dispersión acuosa. En otro aspecto, la dispersión líquida acuosa puede comprender un agente edulcorante o agente aromatizante en una concentración que varía desde aproximadamente 0.005% a aproximadamente 0.5% del volumen de la dispersión acuosa. En otro aspecto más, la dispersión líquida acuosa puede comprender un agente edulcorante o agente aromatizante en una concentración que varía desde aproximadamente 0.01% a aproximadamente 1.0% del volumen de la dispersión acuosa.

Además de los aditivos enumerados anteriormente, las formulaciones líquidas pueden también incluir diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, tales como agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes. Los emulsionantes de ejemplo son alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, lauril sulfato de sodio, docusato de sodio, colesterol, ésteres de colesterol, ácido taurocólico, fosfatidilcolina, aceites, tal como aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de germen de maíz, aceite de oliva, aceite de ricino y aceite de sésamo, glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, o mezclas de estas sustancias, y similares.

En algunos aspectos, las formulaciones farmacéuticas descritas en este documento pueden ser sistemas de administración de fármacos auto emulsionantes (SEDDS). Las emulsiones son dispersiones de una fase inmiscible en otro, por lo general en forma de gotitas. En general, las emulsiones son creadas por dispersión mecánica vigorosa. SEDDS, a diferencia de las emulsiones o microemulsiones, forman espontáneamente emulsiones cuando se adicionan a un exceso de agua sin ninguna dispersión mecánica externa o agitación. Una ventaja de SEDDS es que sólo se requiere una mezcla suave para distribuir las gotas en toda la solución. Además, el agua o la fase acuosa se pueden adicionar justo antes de la administración, lo que asegura la estabilidad de un ingrediente activo inestable o hidrófobo. Por lo tanto, el SEDDS proporciona un sistema de administración eficaz para la administración oral y parenteral de principios activos hidrófobos. SEDDS puede proporcionar mejoras en la biodisponibilidad de principios activos hidrófobos. Los métodos para producir formas de dosificación auto-emulsionantes son conocidos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5,858,401, 6,667,048, y 6,960,563.

Se debe apreciar que existe una superposición entre los aditivos mencionados anteriormente utilizados en las dispersiones o suspensiones acuosas descritas en este documento, ya que un aditivo dado se clasifica a menudo de manera diferente por diferentes practicantes en el campo, o se utiliza comúnmente para cualquiera de varias funciones diferentes. Por lo tanto, los aditivos mencionados anteriormente se deben tomar solamente como ejemplos, y no limitativos, de los tipos de aditivos que se pueden incluir en las formulaciones descritas en este documento. Las cantidades de tales aditivos se pueden determinar fácilmente por un experto en el arte, de acuerdo con las propiedades particulares deseadas.

Formulaciones intranasales

Las formulaciones intranasales son conocidas en la técnica y se describen en, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos Nos. 4,476,116, 5,116,817 y 6,391,452. Las formulaciones que incluyen un compuesto de Fórmula (II), (IIIA), que se prepararon de acuerdo con estas y otras técnicas bien conocidas en la técnica se preparan como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes apropiados, fluorocarbonos, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Ansel, H. C. et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Sixth Ed. (1995). Preferiblemente estas composiciones y formulaciones se preparan con ingredientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables apropiados. Estos ingredientes son conocidos por los expertos en la preparación de formas de dosificación nasales y algunas de ellas se pueden encontrar en REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 21st edition, 2005, una referencia estándar en el campo. La elección de portadores apropiados es muy dependiente de la naturaleza exacta de la forma de dosificación nasal deseada, por ejemplo, soluciones, suspensiones, ungüentos, o geles. Las formas de dosificación nasales generalmente contienen grandes cantidades de agua además del ingrediente activo. Cantidades menores de otros ingredientes tales como ajustadores de pH, emulsionantes o agentes dispersantes, conservantes, surfactantes, agentes de gelificación, o soluciones reguladoras y otros agentes estabilizantes y solubilizantes pueden estar presentes también. La forma de dosificación nasal debería ser isotónica con las secreciones nasales.

Para la administración por inhalación, los compuestos de Fórmula (I) (II) descritos en este documento pueden estar en una forma como un aerosol, una niebla o un polvo. Las composiciones farmacéuticas descritas en este documento se suministran convenientemente en forma de una presentación de pulverización de aerosol desde envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor apropiado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas apropiado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos de, tales como, a modo de ejemplo solamente, gelatina para uso en un inhalador o insuflador se pueden formular conteniendo una mezcla en polvo del compuesto descrito en este documento y una base en polvo apropiada tal como lactosa o almidón.

#### Formulaciones bucales

Las formulaciones bucales que incluyen compuestos de Fórmula (II) se pueden administrar utilizando una variedad de formulaciones conocidas en la técnica. Por ejemplo, tales formulaciones incluyen, pero no se limitan a, las Patentes de los Estados Unidos Nos. 4,229,447, 4,596,795, 4,755,386, y 5,739,136. Además, las formas de dosificación bucal descritas en este documento pueden incluir además un portador bioerosionable (hidrolizable) polimérico que también sirve para adherir la forma de dosificación a la mucosa bucal. La forma de dosificación bucal se fabrica con el fin de erosionar gradualmente durante un periodo de tiempo predeterminado, en donde la administración del compuesto de Fórmula (II) se proporciona esencialmente en todo. La administración de fármaco bucal, como será apreciado por los expertos en el arte, evita las desventajas encontradas con la administración oral de fármacos, por ejemplo, absorción lenta, degradación del agente activo por los fluidos presentes en el tracto gastrointestinal y/o inactivación de primer paso en el hígado. Con respecto al portador polimérico bioerosionable (hidrolizable), se apreciará que virtualmente cualquier portador se puede utilizar, siempre que el perfil de liberación de fármaco deseado no se vea comprometido, y el portador es compatible con el compuesto de Fórmula (II) y cualesquiera otros componentes que pueden estar presentes en la unidad de dosificación bucal. Generalmente, el portador polimérico comprende polímeros hidrófilos (solubles en agua e hinchables en agua) que se adhieren a la superficie húmeda de la mucosa bucal. Los ejemplos de portadores poliméricos útiles en este documento incluyen polímeros de ácido acrílico y co, por ejemplo, los conocidos como "carbómeros" (Carbopol®, que se pueden obtener a partir de B. F. Goodrich, es uno de tales polímeros). Otros componentes también se pueden incorporar en las formas de dosificación bucal descritas en este documento incluyen, pero no se limitan a, desintegrantes, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, aromatizantes, colorantes, conservantes, y similares. Para la administración bucal o sublingual, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, comprimidos para deshacer en la boca, o geles formulados de manera convencional.

#### Formulaciones transdérmicas

Las formulaciones transdérmicas descritas en este documento se pueden administrar utilizando una variedad de dispositivos que han sido descritos en la técnica. Por ejemplo, tales dispositivos incluyen, pero no se limitan a, las Patentes de los Estados Unidos Nos. 3,598,122, 3,598,123, 3,710,795, 3,731,683, 3,742,951, 3,814,097, 3,921,636, 3,972,995, 3,993,072, 3,993,073, 3,996,934, 4,031,894, 4,060,084, 4,069,307, 4,077,407, 4,201,211, 4,230,105, 4,292,299, 4,292,303, 5,336,168, 5,665,378, 5,837,280, 5,869,090, 6,923,983, 6,929,801 y 6,946,144.

Las formas de dosificación transdérmicas descritas en este documento pueden incorporar ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables que son convencionales en la técnica. En un aspecto, las formulaciones transdérmicas descritas en este documento incluyen al menos tres componentes: (1) una formulación de un compuesto de Fórmula (II); (2) un potenciador de la penetración; y (3) un adyuvante acuoso. Además, las formulaciones transdérmicas pueden incluir componentes adicionales tales como, pero no limitados a, agentes de gelificación, cremas y bases de ungüentos, y similares. En algunos aspectos, la formulación transdérmica puede incluir además un material de soporte tejido o no tejido para mejorar la absorción y evitar la eliminación de la

formulación transdérmica de la piel. En otras realizaciones, las formulaciones transdérmicas descritas en este documento pueden mantener un estado saturado o sobresaturado para promover la difusión en la piel.

Las formulaciones apropiadas para la administración transdérmica de los compuestos descritos en este documento pueden emplear dispositivos de administración transdérmica y parches de administración transdérmica y pueden ser emulsiones lipofílicas o estandarizadas, soluciones acuosas, disueltas y/o dispersados en un polímero o un adhesivo. Tales parches se pueden construir para la administración continua, pulsátil o bajo demanda de agentes farmacéuticos. Aún más, la administración transdérmica de los compuestos descritos en este documento se puede lograr por medio de parches iontoforéticos y similares. Además, los parches transdérmicos pueden proporcionar la administración controlada de los compuestos de Fórmula (II). La velocidad de absorción se puede ralentizar utilizando membranas que controlan la velocidad o atrapando el compuesto dentro de una matriz o gel polimérico. A la inversa, se pueden utilizar potenciadores de la absorción para aumentar la absorción. Un potenciador de la absorción o portador puede incluir solventes absorbibles farmacéuticamente aceptables para ayudar al paso a través de la piel. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un miembro de respaldo, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una velocidad que controla la barrera para entregar el compuesto a la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada durante un prolongado período de tiempo, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

#### Formulaciones inyectables

Las formulaciones que incluyen un compuesto de Fórmula (II) apropiada para inyección intramuscular, subcutánea, o intravenosa pueden incluir soluciones acuosas o no acuosas, estériles fisiológicamente aceptables, dispersiones, suspensiones o emulsiones, y polvos estériles para reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Ejemplos de portadores apropiados acuosos y no acuosos, diluyentes, solventes o vehículos incluyendo agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, Cremophor y similares), mezclas apropiadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, por el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de surfactantes. Las formulaciones apropiadas para la inyección subcutánea también pueden contener aditivos tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes y dispersantes. La prevención del crecimiento de microorganismos se puede asegurar mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, tales como parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio, y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede ser provocada por el uso de agentes que retrasan la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

Para las inyecciones por vía intravenosa, los compuestos descritos en este documento pueden formularse en soluciones acuosas, preferiblemente en soluciones reguladoras fisiológicamente compatibles tales como solución de Hank, solución de Ringer, o solución reguladora salina fisiológica. Para la administración transmucosa, los penetrantes apropiados a la barrera que se va a permear se utilizan en la formulación. Tales penetrantes generalmente son conocidos en la técnica. Para otras inyecciones parenterales, las formulaciones apropiadas pueden incluir soluciones acuosas o no acuosas, preferiblemente con soluciones reguladoras o excipientes fisiológicamente compatibles. Tales excipientes son conocidos generalmente en la técnica.

Las inyecciones parenterales pueden implicar inyección de bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes de dosis múltiples, con un conservante adicionado. La composición farmacéutica descrita en este documento puede estar en una forma apropiada para inyección parenteral como unas suspensiones, soluciones o emulsiones estériles en vehículos oleosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. Adicionalmente, las suspensiones de los compuestos activos se pueden preparar como suspensiones de inyección oleosas apropiadas. Los solventes o portadores lipófilos apropiados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones de inyección acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol, o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes o agentes apropiados que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones muy concentradas. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para constitución con un vehículo apropiado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

#### Otras formulaciones

En ciertos aspectos, los sistemas de administración para compuestos farmacéuticos se pueden emplear, tales como, por ejemplo, liposomas y emulsiones. En ciertas realizaciones, las composiciones proporcionadas en este documento también pueden incluir un polímero mucoadhesivo, seleccionado de entre, por ejemplo, carboximetilcelulosa, carbómero (polímero de ácido acrílico), poli (metilmetacrilato), poliacrilamida, policarbofilo, copolímero de ácido acrílico/acrilato de butilo, alginato de sodio y dextrano.

En algunos aspectos, los compuestos descritos en este documento se pueden administrar por vía tópica y se pueden formular en una variedad de composiciones administrables por vía tópica, tales como soluciones, suspensiones, lociones, geles, pastas, barras medicadas, bálsamos, cremas o ungüentos. Tales compuestos farmacéuticos pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, soluciones reguladoras y conservantes.

Los compuestos descritos en este documento también pueden formularse en composiciones rectales tales como enemas, geles rectales, espumas rectales, aerosoles rectales, supositorios, supositorios de gelatina, o enemas de retención, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos, así como polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona, PEG, y similares. En las formas de supositorios de las composiciones, una cera de bajo punto de fusión tal como, pero no limitando a, una mezcla de glicéridos de ácidos grasos, opcionalmente se funde primero en combinación con manteca de cacao.

#### Ejemplos de métodos de dosificación y regímenes de tratamiento

Los compuestos descritos en este documento se pueden utilizar en la preparación de medicamentos para la inhibición de Btk o un homólogo del mismo, o para el tratamiento de enfermedades o estados que se benefician, al menos en parte, de la inhibición de Btk o un homólogo del mismo. Además, un método para el tratamiento de cualquiera de las enfermedades o afecciones que se describen en este documento en un sujeto en necesidad de tal tratamiento, implica la administración de composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de Fórmula (II) se describe en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, farmacéuticamente aceptable N-óxido, metabolito farmacéuticamente activo, profármaco farmacéuticamente aceptable, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en cantidades terapéuticamente eficaces a dicho sujeto.

Las composiciones que contienen el(los) compuesto(s) descritos en este documento, en otros aspectos, se administran para tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. En las aplicaciones terapéuticas, las composiciones se administran a un paciente que ya padece una enfermedad o afección, en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad o afección. Las cantidades eficaces para este uso dependerán de la gravedad y curso de la enfermedad o afección, la terapia previa, el estado de salud del paciente, el peso, y la respuesta a los fármacos, y el juicio del médico tratante.

En las aplicaciones profilácticas, las composiciones que contienen los compuestos descritos en este documento administradas a un paciente susceptible a o de otro modo en riesgo de una enfermedad en particular, trastorno o afección. Dicha cantidad se define como una "cantidad o dosis profilácticamente eficaz". En este uso, las cantidades precisas también dependen del estado de salud del paciente, peso, y similares. Cuando se utiliza en un paciente, las cantidades eficaces para este uso dependerán de la gravedad y el curso de la enfermedad, trastorno o afección, la terapia previa, el estado de salud del paciente y la respuesta a los fármacos, y el juicio del médico tratante.

En algunos aspectos, el inhibidor de quinasa se administra al paciente sobre una base regular, por ejemplo, tres veces al día, dos veces al día, una vez al día, cada dos días o cada 3 días. En otras realizaciones, el inhibidor de quinasa se administra al paciente de forma intermitente, por ejemplo, dos veces al día seguido de una vez al día seguido de tres veces al día; o los dos primeros días de cada semana; o el primer, segundo y tercer día de una semana. En algunas realizaciones, la dosificación intermitente es tan eficaz como la dosis regular. En realizaciones adicionales o alternativas, se administra el inhibidor de quinasa sólo cuando el paciente exhibe un síntoma particular, por ejemplo, la aparición del dolor, o la aparición de fiebre, o la aparición de una inflamación, o la aparición de un trastorno de la piel.

En el caso en donde el estado del paciente no mejora, bajo la discreción del médico, la administración de los compuestos puede ser administrados crónicamente, esto es, durante un período prolongado de tiempo, incluyendo a lo largo de la duración de la vida del paciente con el fin de mejorar o de otro modo controlar o limitar los síntomas de la enfermedad o el estado del paciente.

En el caso en donde el estado del paciente no mejora, bajo la discreción del médico la administración de los compuestos se puede administrar de forma continua; Como alternativa, la dosis del fármaco que se administra puede reducirse de forma temporal o suspendida temporalmente durante un cierto período de tiempo (esto es, un "día libre del fármaco"). La duración del día libre del fármaco puede variar entre 2 días y 1 año, incluyendo a modo de ejemplo solamente, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 10 días, 12 días, 15 días, 20 días, 28 días, 35 días, 50 días, 70 días, 100 días, 120 días, 150 días, 180 días, 200 días, 250 días, 280 días, 300 días, 320 días, 350 días o 365 días. La reducción de la dosis durante un día libre del fármaco puede ser desde aproximadamente 10% a aproximadamente 100%, incluyendo, a modo de ejemplo solamente, aproximadamente 10%, aproximadamente 15%, aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, aproximadamente 30%, aproximadamente 35%, aproximadamente 40%, aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 55%, aproximadamente 60%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 75%, aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, o aproximadamente 100%.

Una vez se ha producido la mejora de las condiciones del paciente, una dosis de mantenimiento se administra si es necesario. Posteriormente, la dosis o la frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse, en función de los síntomas, a un nivel en el que se retiene la enfermedad, trastorno o afección mejorados. Los pacientes pueden, sin embargo, requerir tratamiento intermitente a largo plazo sobre cualquier recurrencia de los síntomas.

5 La cantidad de un agente dado que corresponderá a dicha cantidad variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular, la enfermedad o afección y su gravedad, la identidad (por ejemplo, peso) del sujeto o huésped en necesidad de tratamiento, y se determina de acuerdo a las circunstancias particulares que rodean el caso, incluyendo, por ejemplo, el agente específico que se administra, la ruta de administración, la afección que se va a tratar, y el sujeto o huésped que se está tratando. En general, sin embargo, las dosis empleadas para el tratamiento humano adulto estarán por lo general en el intervalo de aproximadamente 0.02 –aproximadamente 5000 mg por día, o de aproximadamente 1 –aproximadamente 1500 mg por día. La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una dosis única o como dosis divididas administradas simultáneamente (o en un corto período de tiempo) o a intervalos apropiados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más sub-dosis por día.

10 La composición farmacéutica descrita en este documento puede estar en formas de dosificación unitarias apropiadas para la administración única de dosis precisas. En forma de dosificación unitaria, la formulación se divide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas de uno o más compuestos. La dosificación unitaria puede estar en la forma de un paquete que contiene cantidades discretas de la formulación. Los ejemplos no limitantes comprimidos o cápsulas envasados, y polvos en viales o ampollas. Las composiciones en suspensión acuosas se pueden envasar en recipientes de dosis única, que no se pueden cerrar de nuevo. Alternativamente, se pueden utilizar los recipientes que se pueden volver a cerrar de dosis múltiples, en cuyo caso es típico incluir un conservante en la composición. Solamente a modo de ejemplo, las formulaciones para inyección parenteral se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, que incluyen, pero no se limitan a ampollas, o en recipientes multidosis, con un conservante adicionado.

15 Los intervalos anteriores son una mera sugerencia, ya que el número de variables en lo que se refiere a un régimen de tratamiento individual es grande, y desviaciones considerables de estos valores recomendados no son infrecuentes. Tales dosificaciones se pueden alterar dependiendo de un número de variables, no se limita a la actividad del compuesto utilizado, la enfermedad o afección que se va a tratar, el modo de administración, los requisitos del sujeto individual, la gravedad del ser enfermedad o afección que se va a tratar y del juicio del médico.

20 La toxicidad y la eficacia terapéutica de dichos regímenes terapéuticos se pueden determinar mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, incluyendo, pero no limitando a, la determinación de la LD<sub>50</sub> (la dosis letal para el 50% de la población) y la ED<sub>50</sub> (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y se puede expresar como la relación entre LD<sub>50</sub> y ED<sub>50</sub>– Se prefieren los compuestos que muestran altos índices terapéuticos. Los datos obtenidos de ensayos de cultivo celular y estudios animales se pueden utilizar para formular un intervalo de dosificación para uso en humanos. La dosificación de tales compuestos se encuentra preferiblemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la ED<sub>50</sub> con toxicidad mínima. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la ruta de administración utilizada.

#### Estrategias de dosificación para aumentar la selectividad

40 Se describen en este documento los inhibidores de quinasa que son selectivos para una o más ACK, incluyendo un Btk, un homólogo de Btk, y un homólogo de quinasa cisteína Btk. En algunos aspectos, los inhibidores descritos en este documento también se unen de forma reversible a otras quinasas (algunos de los cuales, en algunas realizaciones, también son ACK). Como un medio de mejorar el perfil de selectividad, tales inhibidores se formulan (formulación incluye modificaciones químicas del inhibidor, uso de excipientes en una composición farmacéutica, y combinaciones de los mismos) de manera que los favorece perfil farmacocinético mejor selectividad de los inhibidores para una ACK a través de una no ACK. Solamente a modo de ejemplo, una ACK está formulada para tener una vida media en plasma corta. En realizaciones adicionales, una ACK está formulada para tener una vida media en plasma prolongada.

45 En un aspecto son inhibidores de quinasa que se unen de forma selectiva e irreversible a una proteína tirosina quinasa seleccionada de Btk, un homólogo de Btk, y un homólogo de cisteína quinasa Btk, en la que el inhibidor de quinasa se une de forma selectiva e irreversible a una multiplicidad de proteínas tirosinas quinasa y, además, en el que la vida media en plasma del inhibidor de quinasa es menos de aproximadamente 4 horas. En dicho aspecto, el inhibidor de quinasa se une de forma selectiva e irreversible a al menos una de Btk, Jak3, Blk, Brx, Tec, y Itk. En un aspecto adicional, el inhibidor de quinasa se une de forma selectiva e irreversible a Btk. En un aspecto adicional, el inhibidor de quinasa se une de forma selectiva e irreversible a Jak3. En un aspecto adicional, el inhibidor de quinasa se une de forma selectiva e irreversible a Tec. En un aspecto adicional, el inhibidor de quinasa se une de forma selectiva e irreversible a Blk. En un aspecto adicional, el inhibidor de quinasa se une de forma reversible y no selectivamente a una multiplicidad de inhibidores de proteína quinasa de la familia src. En un aspecto adicional, la vida media en

plasma del inhibidor de quinasa es menor de aproximadamente 3 horas. En un aspecto adicional, la vida media en plasma del inhibidor de quinasa es menor de aproximadamente 2 horas.

5 En un aspecto, son inhibidores de quinasa que se unen de forma selectiva e irreversible a una proteína tirosina quinasa seleccionada de Btk, un homólogo de Btk, y un homólogo de cisteína quinasa Btk, en la que el inhibidor de quinasa se une de forma selectiva e irreversible a una multiplicidad de tirosinas quinasa de proteínas, y además en el que la vida media en plasma del inhibidor de quinasa es mayor que aproximadamente 12 horas. En dicho aspecto, el inhibidor de quinasa se une de forma selectiva e irreversible a al menos una de Btk, Jak3, Blk, Bmx, Tec, y Itk. En un aspecto adicional, el inhibidor de quinasa se une de forma selectiva e irreversible a Btk. En un aspecto adicional, el inhibidor de quinasa se une de forma selectiva e irreversible a Jak3. En un aspecto adicional, el inhibidor de quinasa se une de forma selectiva e irreversible a Tec. En un aspecto adicional, el inhibidor de quinasa se une de forma selectiva e irreversible a Btk y Tec. En un aspecto adicional, el inhibidor de quinasa se une de forma selectiva e irreversible a Blk. En un aspecto adicional, el inhibidor de quinasa se une de forma reversible y no selectivamente a una multiplicidad de inhibidores de proteína quinasa de la familia src. En un aspecto adicional, el inhibidor de quinasa de la vida media en plasma del inhibidor de quinasa es mayor que aproximadamente 16 horas.

15 En otro aspecto de tales métodos de dosificación son formulaciones farmacéuticas que comprenden cualquiera de los inhibidores de ACK mencionados anteriormente y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, tales formulaciones farmacéuticas se formulan para una ruta de administración seleccionada de administración oral, administración parenteral, administración bucal, administración nasal, administración tópica, o administración rectal. En ciertas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas se formulan para administración oral.

20 En otro aspecto de tales métodos de dosificación son métodos para el tratamiento de artritis reumatoide que comprende administrar a un sujeto cualquiera de los inhibidores de ACK mencionados anteriormente que se unen de forma selectiva e irreversible a Btk y Tec.

25 En un aspecto adicional de tales estrategias de dosificación son métodos para el tratamiento de un trastorno proliferativo de células B o un trastorno de la proliferación de los mastocitos, que comprenden administrar a un paciente en necesidad una composición farmacéutica de cualquiera de los inhibidores de ACK mencionados anteriormente.

30 En un aspecto adicional de tales estrategias de dosificación son métodos para el tratamiento de una artritis reumatoide o afección que comprenden administrar a un paciente en necesidad, una composición farmacéutica de cualquiera de los inhibidores de ACK mencionados anteriormente. En un aspecto adicional de tales estrategias de dosificación son métodos para el tratamiento de una enfermedad caracterizada por células B hiperactivas que comprenden administrar a un paciente en necesidad, una composición farmacéutica de cualquiera de los inhibidores de ACK mencionados anteriormente. En un aspecto adicional de tales estrategias de dosificación son métodos para el tratamiento de una enfermedad caracterizada por células B hiperactivas que comprenden administrar a un paciente en necesidad, una composición farmacéutica de cualquiera de los inhibidores de ACK mencionados anteriormente. En un aspecto adicional de tales estrategias de dosificación son métodos para el tratamiento de una enfermedad caracterizada por ambas células B hiperactivas y mastocitos hiperactivos que comprenden administrar a un paciente en necesidad, una composición farmacéutica de cualquiera de los inhibidores de ACK mencionados anteriormente. En cualquiera de los métodos de tratamiento mencionados anteriormente que utilizan tales estrategias de dosificación, la composición farmacéutica se administra una vez al día o con menor frecuencia que una vez al día.

#### Kits/Artículos de fabricación

45 Para su uso en las aplicaciones terapéuticas descritas en este documento, también se describen en este documento kits y artículos de fabricación. Tales kits pueden incluir un portador, paquete o recipiente que se compartimenta para recibir uno o más recipientes tales como viales, tubos, y similares, cada uno del(los) recipiente(s), incluyendo uno de los elementos separados para ser utilizados en un método descrito en este documento. Los recipientes apropiados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas y tubos de prueba. Los recipientes se pueden formar a partir de una variedad de materiales tales como vidrio o plástico.

50 Los artículos de fabricación proporcionados en este documento contienen materiales de envasado. Los materiales de envasado para su uso en el envasado de productos farmacéuticos incluyen, por ejemplo, las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5,323,907, 5,052,558 y 5,033,252. Ejemplos de materiales de envasado farmacéuticos incluyen, pero no se limitan a, envases blíster, botellas, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, viales, recipientes, jeringas, botellas y cualquier material de envasado apropiado para una formulación seleccionada y modo de administración y tratamiento pretendido. Una amplia variedad de formulaciones de los compuestos y composiciones proporcionada en este documento se contemplan como una variedad de tratamientos para cualquier enfermedad, trastorno, o condición que beneficia por la inhibición de Btk, o en el que Btk es una mediadora o contribuyente a los síntomas o causa.



Por ejemplo, el(los) recipiente(s) puede(n) incluir uno o más compuestos descritos en este documento, opcionalmente en una composición o en combinación con otro agente como se revela en este documento. El(los) recipiente(s) tiene(n) opcionalmente de un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente puede ser una bolsa de solución intravenosa o un vial que tiene un tapón perforable por una aguja de inyección hipodérmica). Tales kits que comprenden opcionalmente un compuesto con una descripción de identificación o etiqueta o instrucciones relativas a su uso en los métodos descritos en este documento.

Un kit incluirá por lo general uno o más recipientes adicionales, cada uno con uno o más de diversos materiales (tales como reactivos, opcionalmente en forma concentrada, y/o dispositivos) deseables desde un punto de vista comercial y del usuario para el uso de un compuesto descrito en este documento. Los ejemplos no limitantes de tales materiales incluyen, pero no se limitan a, soluciones reguladoras, diluyentes, filtros, agujas, jeringas; portador, envase, recipiente, vial y/o etiquetas de tubo que enumeran el contenido y/o instrucciones de uso y prospectos con instrucciones de uso. También suele incluirse un conjunto de instrucciones.

Una etiqueta puede estar en o asociada con el recipiente. Una etiqueta puede estar en un recipiente cuando las letras, números u otros caracteres que forman la etiqueta, están unidos, moldeados o grabados en el propio recipiente; Una etiqueta puede estar asociada con un recipiente cuando está presente dentro de un receptáculo o soporte que también tiene el contenedor, por ejemplo, como un inserto de paquete. Una etiqueta puede ser utilizada para indicar que el contenido es para ser utilizado para una aplicación terapéutica específica. La etiqueta también puede indicar direcciones para el uso de los contenidos, tales como en los métodos descritos en este documento.

En ciertos aspectos, las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitarias que contienen un compuesto proporcionado en este documento. La lata de envase contiene por ejemplo una lámina metálica o de plástico, tal como un envase blíster. El envase o dispositivo dispensador puede acompañarse de instrucciones para la administración. El envase o dispositivo dispensador puede ir acompañado con un aviso asociado con el recipiente en forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, cuyo aviso es reflejo de la aprobación por la agencia de la forma del fármaco para la administración en humanos o veterinaria. Tal notificación, por ejemplo, puede ser la etiqueta aprobada por the U.S. Food and Drug Administration para fármacos con receta, o el prospecto del producto aprobado. Las composiciones que contienen un compuesto proporcionado en este documento formulado en un portador farmacéutico compatible también se pueden preparar, colocar en un recipiente apropiado y etiquetar para el tratamiento de una afección indicada.

## 30 EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos específicos y no limitativos, se deben interpretar solamente como ilustrativos, y no limitan la presente descripción en modo alguno.

### Síntesis de los compuestos

#### Ejemplo 1: Preparación de 4-Amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (2a)

4-Amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (Intermedio 2) se prepara como se revela en la Publicación de la Patente Internacional No. WO 01/019829. En resumen, se adiciona ácido 4-fenoxibenzoico (48 g) a cloruro de tionilo (100 mL) y se calienta bajo reflujo suave, durante 1 hora. El cloruro de tionilo se elimina por destilación, el aceite residual se disuelve en tolueno y se elimina el material volátil a 80°C/20 mbar. El cloruro de ácido resultante se disuelve en tolueno (200 mL) y tetrahidrofurano (35 mL). Se adiciona malononitrilo (14.8 g) y la solución se agita a -10°C mientras que se adiciona diisopropiletetilamina (57.9 g) en tolueno (150 mL), manteniendo la temperatura por debajo de 0°C. Después de 1 hora a 0°C, la mezcla se agita a 20°C durante la noche. El clorhidrato de amina se elimina por filtración y el filtrado se evaporó a vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con ácido sulfúrico 1.25 M, después con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio. La evaporación de los solventes da un residuo semisólido que se trata con un poco de acetato de etilo para dar 4.1 g de 1,1-diciano-2-hidroxi-2-(4-fenoxifenil)eteno como un sólido de color blanco (punto de fusión 160-162°C). El filtrado en la evaporación da 56.58 (96%) de 1,1-diciano-2-hidroxi-2-(4-fenoxifenil)eteno como un sólido de color gris-marrón, que es suficientemente puro para su uso posterior.

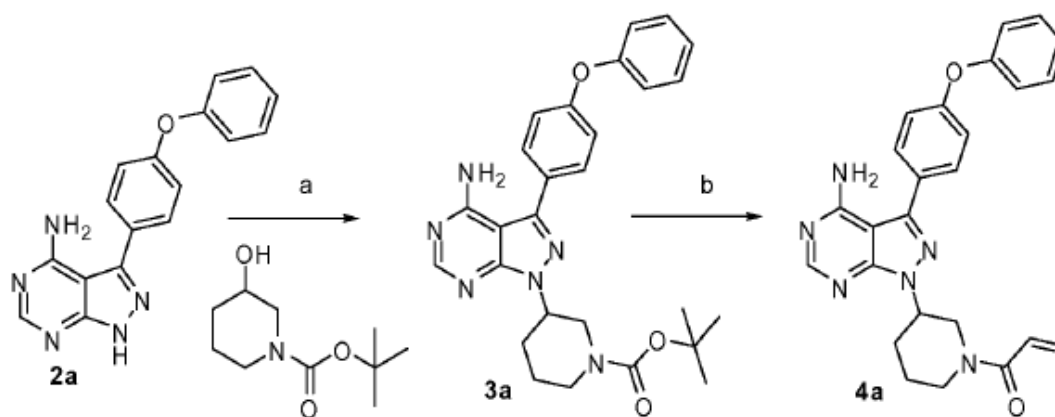
1,1-diciano-2-hidroxi-2-(4-fenoxifenil)eteno (56.5 g) en acetonitrilo (780 mL) y metanol (85 mL) se agita bajo nitrógeno a 0°C, mientras que la adición de diisopropiletetilamina (52.5 mL) seguida de trimetilsilildiazometano 2M (150 mL) en THF. La reacción se agita durante 2 días a 20°C, y luego se adicionan 2 g de sílica (para la cromatografía). La solución de color rojo-marrón se evapora a vacío, el residuo se disuelve en acetato de etilo y se lava bien con agua, después salmuera, se seca y se evapora. El residuo se extrae con éter dietílico (3x250 mL), decantando del aceite insoluble. La evaporación de los extractos de éter da 22.5 g de 1,1-diciano-2-metoxi-2-(4-fenoxifenil)eteno, como un sólido de color naranja pálido. El extracto insoluble se purifica mediante cromatografía instantánea para dar 15.0 g de un aceite de color rojo-naranja.

5 1,1-diciano-2-metoxi-2-(4-fenoxifenil)eteno (22.5 g) y aceite 1,1-diciano-2-metoxi-2-(4-fenoxifenil) eteno (15 g) se tratan con una solución de hidrato de hidrazina (18 mL) en etanol (25 mL) y se calienta en el baño de vapor durante 1 hora. Se adiciona etanol (15 mL) seguido de agua (10 mL). El sólido precipitado se recogió y se lavó con etanol: agua (4:1) y luego se seca en aire para dar 3-amino-4-ciano-5-(4-fenoxifenil)pirazol, como un sólido de color naranja pálido.

3-amino-4-ciano-5-(4-fenoxifenil)pirazol (29.5 g) se suspende en formamida (300 mL) y se calienta bajo nitrógeno a 180°C, durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfría a 30°C y se adiciona agua (300 mL). El sólido se recogió, se lavó bien con agua, después con metanol y se secó en aire para dar 4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidina.

10 Ejemplo 1a: Síntesis de 1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (4)

Esquema V.



15 Síntesis del compuesto 4a; a) trifenilfosfina (TPP) unida a polímero, diisopropil diazodicarboxilato (DIAD), tetrahidrofurano (THF); b) HCl/dioxano; a continuación, cloruro de acríloilo, trietilamina (TEA).

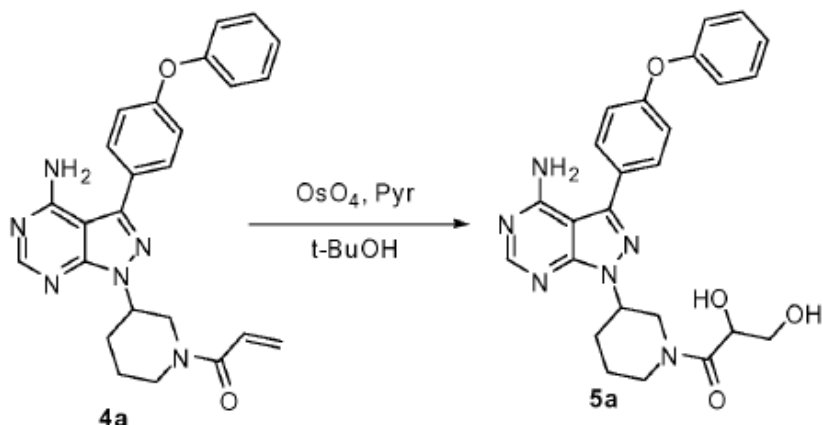
Los compuestos descritos en este documento se sintetizaron siguiendo las etapas descritas en el Esquema III. Se describe un ejemplo ilustrativo detallado de las condiciones de reacción mostradas en el Esquema III para la síntesis de 1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (Compuesto 4a).

20 101 mg de 4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d] pirimidina y 330 mg de trifenilfosfina unida a polímero (TPP) (polymerlab) se mezclaron con 5 mL de tetrahidrofurano (THF). Se adicionó tert-butil 3-hidroxipiperidina-1-carboxilato (200 mg; 2.0 equivalentes) a la mezcla seguido de la adición de diisopropil diazodicarboxilato (0.099 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró para eliminar las resinas y la mezcla de reacción se concentró y purificó por cromatografía instantánea (pentano/acetato de etilo = 1/1) para dar el intermedio 3a (55 mg).

25 El intermedio 3a (48.3 mg) se trató con 1 mL de HCl 4 N en dioxano durante 1 hora y después se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en diclorometano y se adicionó trietilamina (0.042 mL), seguido de cloruro de acrílo (0.010 mL). La reacción se detuvo después de 2 horas. La mezcla de reacción se lavó con 5% en peso de ácido cítrico acuoso y después con salmuera. La capa orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. La cromatografía instantánea (con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 25/1) dio 22 mg del compuesto 4a como un sólido de color blanco. MS (M+1): 441.2; <sup>1</sup>H-RMN (400MHz): 8.26, s, 1H; 7.65, m, 2H; 7.42, m, 2H; 7.1-7.2, m, 5H; 6.7-6.9, m, 1H; 6.1, m, 1H; 5.5-5.7, m, 1H; 4.7, m, 1H; 4.54, m, 0.5H; 4.2, m, 1H; 4.1, m, 0.5H; 3.7, m, 0.5H; 3.2, m, 1H; 3.0, m, 0.5H; 2.3, m, 1H; 2.1, m, 1H; 1.9, m, 1H; 1.6, m, 1H.

30 Ejemplo 1b: Síntesis de 3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)- 2,3-dihidroxiopropan-1-ona (5a)

Esquema VI.



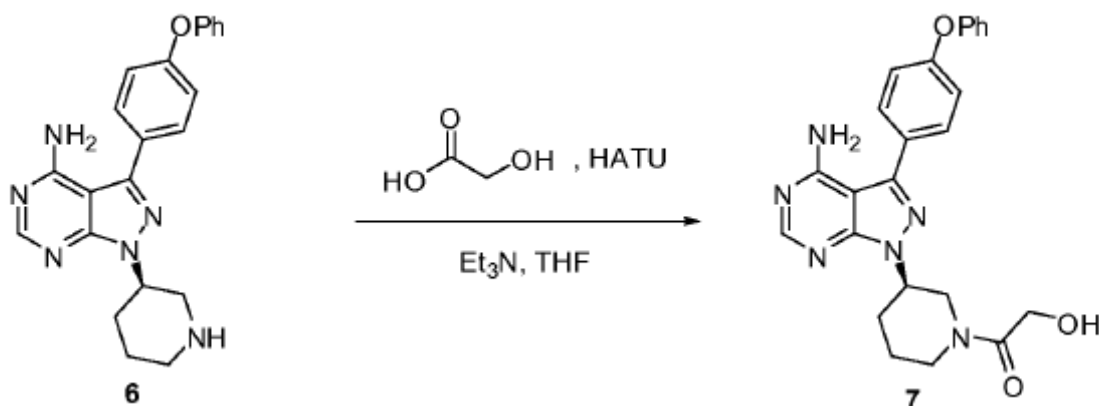
Una mezcla de 1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (4a, 220 mg), OsO<sub>4</sub> (2.5 % en peso en t-BuOH, 6.9 mL) y piridina (0.04 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 hrs. La mezcla se trató con una solución sat. acuosa de NaHSO<sub>3</sub> (6 mL) y se agitó durante otra hora. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (30 mL, 15 mL y 5 mL). Los extractantes orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se evaporaron a vacío. El producto en bruto se disolvió en una pequeña cantidad de diclorometano, y se purificó por cromatografía instantánea (sílica, 5% de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 10% de MeOH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar el compuesto base como un sólido de color blanco (105 mg).

5

10

Ejemplo Comparativo 2: Síntesis de (R)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)-2-hidroxietanona (7)

Esquema VII.



15

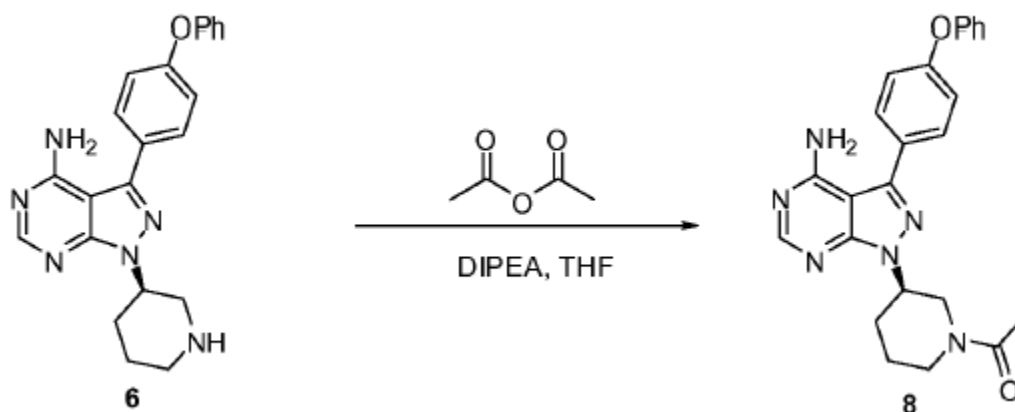
20

A una mezcla de (R)-3-(4-fenoxifenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (6) (38.62 g), ácido glicólico (9.13 g) y trietilamina (27.90 mL) en THF (500 mL) agitando en un baño de hielo, se le adicionó HATU (45.63 g) en una parte. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche (16 horas). El solvente se retiró por evaporación rotatoria. El residuo se diluyó con diclorometano (500 mL), se lavó con solución acuosa de NaOH (10%, 300 mL). El sólido se separó por filtración y el sistema bi-capa se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se evaporó a vacío. El residuo se trituró con acetonitrilo (300 mL) con un poco de calentamiento y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró después de estar sentado a temperatura ambiente durante la noche (16 horas) y se filtró. El sólido recogido se lavó con una pequeña cantidad de acetonitrilo y se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto base en forma de polvo blanco con un ligero color rosado (34.8 g).

Ejemplo Comparativo 3: Síntesis de (R)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)etanona (8)

25

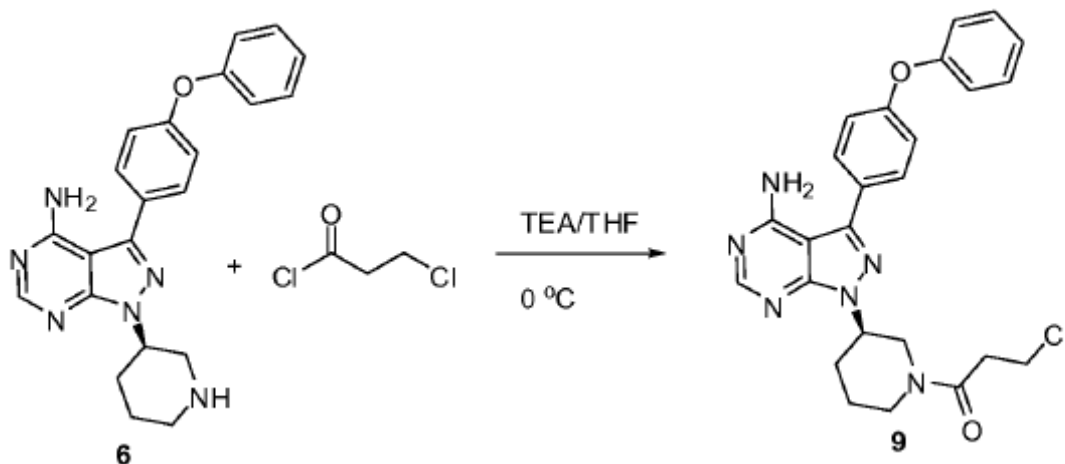
Esquema VIII.



5 A una solución de (*R*)-3-(4-fenoxifenil)-1-(piperidin-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (6) (0.05 g) en THF (1 mL) se adicionó anhídrido acético (12.8  $\mu$ L) y DIPEA (23.1  $\mu$ L). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Una muestra de la mezcla de reacción se preparó para el análisis LC/MS. 10  $\mu$ L de la mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O: ACN = 6:4 para dar lugar a una preparación de 0.1 mg/mL. LC/MS confirmó que el producto resultante (que tiene un m/z de 429) es el compuesto base.

Ejemplo Comparativo 4: Síntesis de (*R*)-1-(3-(4-Amino-3-(4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)-3-cloropropan-1-ona (9)

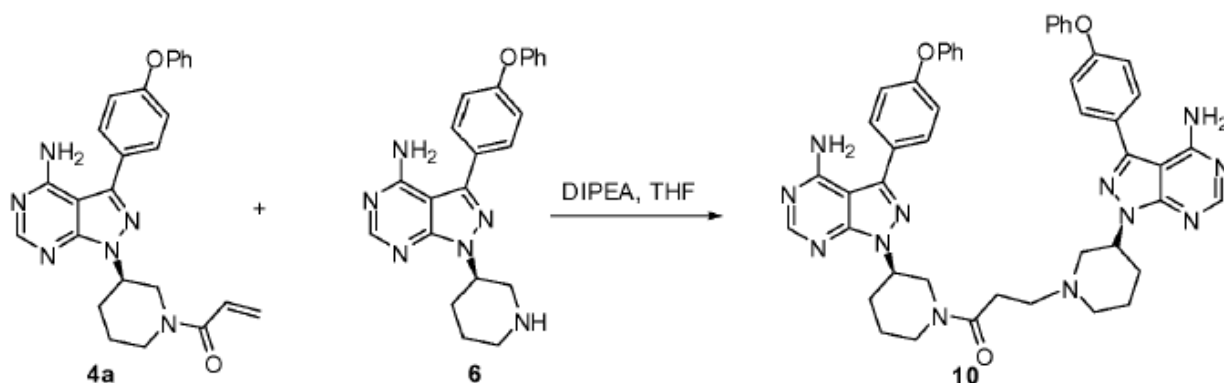
Esquema IX.



10 A una solución de (*R*)-3-(4-fenoxifenil)-1-(piperidin-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (6) (0.40 g, 1.04 mmol) y TEA (0.29 mL, 2.08 mmol) en THF (15 mL) se enfrió a 0°C se adicionó cloruro de 3-cloropropanoilo (0.132 g, 2.08 mmol). Después de agitar 1 hora a 0°C, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se lavó con agua (50 mL). La capa orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para recoger 0.49 g de un sólido de color blanco. El sólido de color blanco se sometió a cromatografía instantánea (5% de MeOH/EtOAc) para proporcionar 0.31 g (62%) de (*R*)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)-3-cloropropan-1-ona (9) como un sólido de color blanco. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO)  $\delta$  8.25 (s, 1H), 7.64 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 7.40 (m, 2H), 7.20–7.00 (m, 7H), 4.60 (m, 1H), 4.12–3.10 (m, 6H), 2.94–1.60 (m, 6H).

20 Ejemplo Comparativo 5: Síntesis de 1-((*R*)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)-3-((*S*)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)propan-1-ona (10)

Esquema X.



El compuesto base deseado (10) se sintetiza en condiciones básicas. Por ejemplo, compuesto 4a (52 mg) y compuesto 6 (46 mg) se disolvieron en THF anhidro (0.6 mL). Se adiciona DIPEA (20  $\mu$ L) a la mezcla de reacción y se calienta a 30–35 grados C. La reacción se agitó continuamente durante 48 horas. TLC Prep (acetona: MeOH 1:1) de la mezcla de reacción dio como resultado el compuesto base deseado 10.

Usos terapéuticos de compuestos inhibidores

Ejemplo 6: Actividad inhibidora de Btk *in vitro*

La  $IC_{50}$  de Btk de los compuestos revelados en este documento se determina, tanto en un ensayo de quinasa acelular y en un ensayo funcional celular de flujo de calcio inducido por BCR como se describe a continuación.

La actividad de quinasa Btk se determina utilizando una metodología de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET). Las mediciones se realizaron en un volumen de reacción de 50  $\mu$ L utilizando placas de ensayo de 96 pozos. La enzima quinasa, inhibidor, ATP (en la  $K_m$  para la quinasa), y sustrato de péptido 1  $\mu$ M (Biotina–AVLESEEEELYSSARQ–NH<sub>2</sub>) se incuban en una solución reguladora de reacción compuesta de Tris 20 mM, NaCl 50 mM, MgCl<sub>2</sub> (5–25 mM dependiendo en la quinasa), MnCl<sub>2</sub> (0–10 mM), DTT 1 mM, EDTA 0.1 mM, 0.01% de albúmina de suero bovino, 0.005% de Tween–20, y 10% de DMSO a pH 7.4, durante una hora. La reacción se inactivó mediante la adición de 1.2 equivalentes de EDTA (con respecto al catión divalente) en 25  $\mu$ L de 1 x solución reguladora Lance (Perkin–Elmer). Estreptavidina–APC (Perkin–Elmer) y anticuerpo p–Tyr100 marcado con Eu (Perkin–Elmer) en 1 x solución reguladora Lance se adicionan en un volumen de 25  $\mu$ L para dar concentraciones finales de 100 nM y 2.5 nM, respectivamente, y la mezcla se dejó incubar durante una hora. La señal de TR-FRET se mide en un lector de placa multimodo con una longitud de onda de excitación ( $\lambda_{Ex}$ ) de 330 m y longitudes de onda de detección ( $\lambda_{Em}$ ) de 615 y 665 mn. La actividad iss determinada por la relación de la fluorescencia a 665 mn con la de 615 mn. Para cada compuesto, la actividad enzimática iss medida a diversas concentraciones del compuesto. Las reacciones de control negativo se realizaron en ausencia de inhibidor en réplicas de seis, y dos controles no enzima se utilizan para determinar los niveles de fluorescencia de línea de base. Las constantes de inhibición,  $K_i$  (app), se obtienen utilizando el programa Batch $K_i$  (Kuzmic et al (2000), Anal Biochem 286:45–50). Las  $IC_{50}$  se obtienen de acuerdo con la ecuación:

$$IC_{50} = \{K_i(\text{app}) / (1 + [ATP] / K_m^{ATP})\} + [E]_{\text{total}} / 2;$$

Para todas las quinasas,  $[ATP] = K_m^{ATP}$ ,  $[Btk]_{\text{total}} = 0.5$  nM y  $[Lck]_{\text{total}} = 6$  nM.

Los ensayos basados en fluorescencia de flujo de calcio se llevan a cabo en un lector de placas de imágenes fluorométricas FlexStation II384 (Molecular Devices) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. En resumen, las células Ramos en crecimiento activo (ATCC) en medio RPM1 suplementado con 10% de FBS (Invitrogen) se lavan y se vuelven a sembrar en placas en medio bajo en suero en aproximadamente  $5 \times 10^5$  células por 100  $\mu$ L por pozo en una placa de 96 pozos. Los compuestos a ensayar se disuelven en DMSO y después se diluyeron en medio bajo en suero a concentraciones finales que oscilan desde 0 a 10  $\mu$ M (a un factor de dilución de 0.3). A continuación, los compuestos diluidos se adicionan a cada pozo (concentración final de DMSO fue 0.01%) y se incubaron a 37 grados en incubadora con CO<sub>2</sub> al 5%, durante una hora. Posteriormente, 100  $\mu$ L de un colorante sensible al calcio (del kit de ensayo de calcio 3, Molecular Devices) se adicionan a cada pozo y se incuban durante una hora adicional. Las células tratadas con el compuesto se estimulan con un anticuerpo IgM de cabra anti–humano (80  $\mu$ g/mL; Jackson ImmunoResearch) y se leen en la FlexStation 11384 utilizando una  $\lambda_{Ex} = 485$  nm y  $\lambda_{Em} = 538$   $\mu$ m para 200 segundos. La unidad relativa de fluorescencia (RFU) y la  $IC_{50}$  se registraron y analizaron utilizando un programa SoftMax incorporado (Molecular Devices).

## Ejemplo 7: Inhibición de Btk

Las propiedades de los compuestos revelados en este documento se caracterizan además por el ensayo de una serie de puntos finales bioquímicos y funcionales celulares. En particular, hemos tratado de evaluar la selectividad de estos compuestos para la inhibición de Btk en comparación con las proteínas quinasas estrechamente relacionadas Lck, Lyn y Syk. En células Ramos anti-IgM-estimulado (una línea de células B humana), se ensayan la fosforilación dependiente de Btk de fosforilación dependiente PLC- $\gamma$ ; Lyn y Syk de la tirosina 551 en Btk; y flujo de calcio activado con BCR. El efecto de los compuestos revelados en este documento en las células Jurkat se miden en donde una línea de células T humana en la que se requiere Lck y Itk, pero no Btk para flujo de Ca<sup>2+</sup> mediado por receptor de células T.

## 10 Ejemplo 8: Uso de un compuesto descrito en este documento para el tratamiento de la artritis reumatoide

La eficacia *in vivo* de los compuestos descritos en este documento se evalúa en un modelo de ratón de la artritis reumatoide. La artritis se indujo en ratones Balb/c mediante la administración de anticuerpos anti-colágeno y lipopolisacárido (LPS). Véase Nandakumar et al. (2003), Am. J. Pathol. 163:1827-1837. Ratones hembra Balb/c se tratan con 100 mg/kg de cóctel mAb Chemicon para colágeno de Tipo II por vía intravenosa en el día 0 y 1.25 mg/kg de LPS por vía intraperitoneal el día 1. Se administra un compuesto de prueba por vía oral en una formulación en suspensión acuosa a base de metilcelulosa a 1, 3, 10 y 30 mg/kg una vez al día a partir del día 2 hasta el día 12. Las muestras de sangre se recolectan en 0.5 y 2 horas después de la dosis de la administración del compuesto de prueba en el día 12. Las concentraciones en suero del compuesto de prueba se cuantifican por LC/MS/MS. Veinticuatro horas después de la dosis, los niveles del compuesto de prueba por debajo del nivel de cuantificación.

## 20 Ejemplo 9: Inhibición de la desgranulación de mastocitos

Las células CD34+ humanas diferenciadas para mastocitos por 9 semanas en cultivo en presencia de 1 ng/mL de IL-3, 50 ng/mL de IL-6, 100 ng/mL de SCF. Las células se incubaron con IgE + IL-4 por 4 días y a continuación, se induce la desgranulación por entrecruzamiento con anti-IgE. La desgranulación se cuantificó utilizando el ensayo de hexosaminidasa. La IC<sub>50</sub> en desgranulación de MC de los compuestos se determina. Los compuestos con valores de IC<sub>50</sub> deseados se utilizan para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, tales como el asma.

## Ejemplo 10: Composiciones farmacéuticas:

Las composiciones descritas a continuación se presentan con un compuesto descrito en este documento con fines ilustrativos; cualquiera de los compuestos descritos en este documento se utiliza opcionalmente en tales composiciones farmacéuticas.

## 30 Ejemplo 10a: Composición Parenteral

Para preparar una composición farmacéutica parenteral apropiada para administración por inyección, 100 mg de una sal soluble en agua de un compuesto de Fórmula (II) u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos en este documento se disuelve en DMSO y luego se mezcla con 10 mL de solución salina estéril al 0.9%. La mezcla se incorpora en una forma unitaria de dosificación apropiada para administración por inyección.

## 35 Ejemplo 10b: Composición Oral

Para preparar una composición farmacéutica para administración oral, 100 mg de un compuesto de Fórmula (II) u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos en este documento se mezclan con 750 mg de almidón. La mezcla se incorpora en una unidad de dosificación oral para, tal como una cápsula de gelatina dura, que es apropiada para la administración oral.

## 40 Ejemplo 10c: Composición sublingual (comprimido para deshacer en la boca duro)

Para preparar una composición farmacéutica para administración bucal, tales como un comprimido para deshacer en la boca duro, mezclar 100 mg de un compuesto de Fórmula (II) u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos en este documento, con 420 mg de azúcar en polvo mezclado, con 1.6 mL de jarabe de maíz claro, 2.4 mL de agua destilada y 0.42 mL de extracto de menta. La mezcla es mezclada suavemente y se vierte en un molde para formar un comprimido para deshacer en la boca duro apropiado para la administración bucal.

## Ejemplo 10d: Composición para inhalación

Para preparar una composición farmacéutica para administración por inhalación, 20 mg de un compuesto de Fórmula (II) u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos en este documento se mezclan con 50 mg de ácido cítrico anhidro y 100 mL de solución de cloruro de sodio al 0.9%. La mezcla se incorpora en una unidad de administración por inhalación, tal como un nebulizador, que es apropiado para la administración por inhalación.

Ejemplo 10e: Composición en gel rectal

- 5 Para preparar una composición farmacéutica para administración rectal, 100 mg de un compuesto de Fórmula (II) u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos en este documento se mezclan con 2.5 g de metilcelulosa (1.500 MPa), 100 mg de metilparabeno, 5 g de glicerina y 100 mL de agua purificada. La mezcla de gel resultante se incorpora después en unidades de administración rectal, tales como jeringas, que son apropiadas para la administración rectal.

Ejemplo 10f: Composición de gel tópica

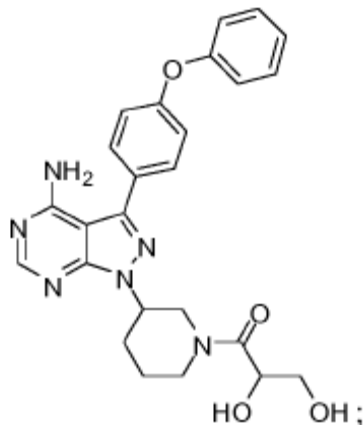
- 10 Para preparar una composición de gel tópica farmacéutica, 100 mg de un compuesto de Fórmula (II) u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos en este documento se mezclan con 1.75 g de hidroxipropilcelulosa, 10 mL de propilenglicol, 10 mL de miristato de isopropilo y 100 mL de alcohol purificado USP. La mezcla de gel resultante se incorpora a continuación en recipientes, tales como tubos, que son apropiadas para la administración tópica.

Ejemplo 10g: Composición oftálmica en solución

- 15 Para preparar una composición oftálmica en solución farmacéutica, 100 mg de un compuesto de Fórmula (II) u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos en este documento se mezcla con 0.9 g de NaCl en 100 mL de agua purificada y se filtró utilizando un filtro de 0.2 micras. La solución isotónica resultante se incorpora a continuación en unidades de administración oftálmica, tales como recipientes con gotero, que son apropiados para la administración oftálmica.

Reivindicaciones

1. Un compuesto que tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5
2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un excipiente, aglutinante o portador farmacéuticamente aceptable.
  3. El compuesto de la reivindicación 1, para su uso en la inhibición de la tirosina quinasa de Bruton.