

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 616 789**

51 Int. Cl.:

A01N 43/90 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.12.2006 E 12166300 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.11.2016 EP 2526771**

54 Título: **Inhibidores de tirosina cinasa de Bruton**

30 Prioridad:

22.09.2006 US 826720 P

06.10.2006 US 828590 P

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

14.06.2017

73 Titular/es:

PHARMACYCLICS, INC. (100.0%)

995 East Arques Avenue

Sunnyvale, CA 94086, US

72 Inventor/es:

HONIGBERG, LEE;

VERNER, ERIK y

PAN, ZHENGYING

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 616 789 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 tirosina cinasa de Bruton

Campo de la invención

5 Se describen en la presente memoria compuestos, procedimientos de preparación de dichos compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos que contienen dichos compuestos y procedimientos de uso de dichos compuestos y composiciones para inhibir la actividad de tirosina cinasas.

Antecedentes de la invención

10 La tirosina cinasa de Bruton (Btk), un miembro de la familia Tec de tirosina cinasas no receptoras, es una enzima señalizadora clave expresada en todos los tipos de células hematopoyéticas excepto linfocitos T y linfocitos citolíticos naturales. La Btk desempeña un papel esencial en la ruta de señalización de linfocitos B que liga la estimulación del receptor de linfocitos B de superficie celular (BCR) con respuestas intracelulares secuencia abajo.

15 La Btk es un regulador clave del desarrollo, activación, señalización y supervivencia de linfocitos B (Kurosaki, Curr. Op. Imm., 2000, 276-281; Schaeffer y Schwartzberg, Curr. Op. Imm., 2000, 282-288). Además, la Btk desempeña un papel en una serie de otras rutas de señalización de células hematopoyéticas, por ejemplo, producción de TNF- α mediada por receptor de tipo Toll (TLR) y por receptor de citocina en macrófagos, señalización de receptor de IgE (Fc ϵ RI) en mastocitos, inhibición de la señalización apoptótica de Fas/APO-1 en células linfoides de linaje B y agregación de plaquetas estimulada por colágeno. Véanse, por ejemplo, C. A. Jeffries y col., (2003), Journal of Biological Chemistry 278: 26258-26264; N. J. Horwood y col., (2003), The Journal of Experimental Medicine 197: 1603-1611; Iwaki y col. (2005), Journal of Biological Chemistry 280 (48): 40261-40270; Vassilev y col. (1999), Journal of Biological Chemistry 274(3): 1646-1656 y Quek y col. (1998), Current Biology 8(20): 1137-1140. El documento WO 2002/076986 describe pirazolopirimidas para terapia.

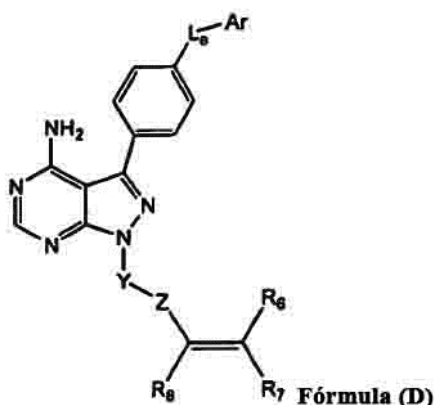
Resumen

La presente invención se refiere a un proceso para la preparación de compuestos con las fórmulas (4), (13) y (14) expuestos en la reivindicación 1 y a intermedios para usar en dicho proceso.

25 Se describen en la presente memoria inhibidores de tirosina cinasa de Bruton (Btk). Se describen también en la presente memoria inhibidores irreversibles de Btk. Se describen adicionalmente inhibidores irreversibles de Btk que forman un enlace covalente con un residuo de cisteína de Btk. Se describen adicionalmente en la presente memoria inhibidores irreversibles de otras tirosina cinasas, en la que las otras tirosina cinasas comparten homología con Btk al tener un residuo de cisteína (incluyendo un residuo de Cys 481) que puede formar un enlace covalente con el inhibidor irreversible (dichas tirosina cinasas se designan en la presente memoria como "homólogos de cisteína de tirosina cinasa Btk"). Se describen también en la presente memoria procedimientos para la síntesis de dichos inhibidores irreversibles, procedimientos para el uso de dichos inhibidores irreversibles en el tratamiento de enfermedades (incluyendo enfermedades en que la inhibición irreversible de Btk proporciona beneficio terapéutico a un paciente que tiene la enfermedad). Se describen adicionalmente formulaciones farmacéuticas que incluyen un inhibidor irreversible de Btk.

30 Los compuestos descritos en la presente memoria incluyen aquellos que tienen una estructura según cualquiera de la Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) o Fórmula (D) y sales, solvatos, ésteres, ácidos y profármacos de los mismos farmacéuticamente aceptables. En ciertos casos, también se describen isómeros y formas químicamente protegidas de compuestos que tienen una estructura como la representada por cualquiera de la Fórmula (A), Fórmula (B), Fórmula (C) o Fórmula (D).

En esta memoria se describe un compuesto de fórmula (D).



en la que:

L_a es CH_2 , O, NH o S;

Ar es un arilo sustituido o no sustituido, o un heteroarilo sustituido o no sustituido;

- 5 Y es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de entre alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo;

Z es $\text{C}(=\text{O})$, $\text{OC}(=\text{O})$, $\text{NHC}(=\text{O})$, $\text{C}(=\text{S})$, $\text{S}(=\text{O})_x$, $\text{OS}(=\text{O})_x$, $\text{NHS}(=\text{O})_x$, en que x es 1 o 2;

- 10 R_7 y R_8 se seleccionan independientemente de entre H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ no sustituido, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido, heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ no sustituido, heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ no sustituido, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ sustituido, heterocicloalquilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ no sustituido y heterocicloalquilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ sustituido; o

R_7 y R_8 tomados conjuntamente forman un enlace;

- 15 R_6 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido o no sustituido, heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido o no sustituido, alcoxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilaminoalquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo $\text{C}_2\text{-C}_8$ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquil $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-arilo}$, alquil $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-heteroarilo}$, alquil $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-cicloalquilo}$ $\text{C}_3\text{-C}_6$ o alquil $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-heterocicloalquilo}$ $\text{C}_2\text{-C}_6$; y

metabolitos farmacéuticamente activos o solvatos farmacéuticamente aceptables o sales farmacéuticamente aceptables o profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 20 Para todos y cada uno de los casos, los sustituyentes pueden seleccionarse de entre un subconjunto de las alternativas enumeradas. Por ejemplo, en algunos casos, L_a es CH_2 , O o NH. En otros casos, L_a es O o NH. En aún otros casos, L_a es O.

En algunos casos, Ar es un arilo sustituido o no sustituido. En aún otros casos, Ar es un arilo de 6 miembros. En algunas otros casos, Ar es fenilo.

En algunos casos, x es 2. En aún otros casos, Z es $\text{C}(=\text{O})$, $\text{OC}(=\text{O})$, $\text{NHC}(=\text{O})$, $\text{S}(=\text{O})_x$, $\text{OS}(=\text{O})_x$ o $\text{NHS}(=\text{O})_x$. En algunos otros casos, Z es $\text{C}(=\text{O})$, $\text{NHC}(=\text{O})$ o $\text{S}(=\text{O})_2$.

- 25 En algunos casos R_7 y R_8 se seleccionan independientemente de entre H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ no sustituido, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido, heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ no sustituido y heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido; o R_7 y R_8 tomados conjuntamente forman un enlace. Aún en otros casos, cada uno de R_7 y R_8 es H; o R_7 y R_8 tomados conjuntamente forman un enlace.

- 30 En algunos casos R_6 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido o no sustituido, heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido o no sustituido, alcoxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilaminoalquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquil $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-arilo}$, alquil $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-heteroarilo}$, alquil $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-cicloalquilo}$ $\text{C}_3\text{-C}_6$ o alquil $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-heterocicloalquilo}$ $\text{C}_2\text{-C}_6$. En algunos otros casos, R_6 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido o no sustituido, heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido o no sustituido, alcoxialquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquil $\text{C}_1\text{-C}_2\text{-N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)_2$, alquil $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-arilo}$, alquil $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-heteroarilo}$, alquil $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-cicloalquilo}$ $\text{C}_3\text{-C}_6$ o alquil $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-heterocicloalquilo}$ $\text{C}_2\text{-C}_6$. Aún en otros casos, R_6 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido o no sustituido, - $\text{CH}_2\text{-O}$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, - $\text{CH}_2\text{-N}(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_3)_2$, alquil $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-fenilo}$ o alquil $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-heteroarilo}$ de 5 o 6 miembros. Aún en otros casos, R_6 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido o no sustituido, - $\text{CH}_2\text{-O}$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, - $\text{CH}_2\text{-alquil } \text{C}_1\text{-C}_6\text{-amino}$, alquil $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-fenilo}$ o alquil $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-heteroarilo}$ de 5 o 6 miembros. En algunos casos, R_6 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido o no

sustituido, -CH₂-O-alquilo C₁-C₃, -CH₂-N-(alquilo C₁-C₃)₂, alquil C₁-C₄fenilo o alquil C₁-C₄-heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N, o alquil C₁-C₄-heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N.

5 En algunos casos, Y es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de entre alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo. En otros casos, Y es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de entre alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros y heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros. En aún otros casos, Y es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de entre alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo de 5 o 6 miembros y heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N. En algunos otros casos, Y es un cicloalquilo de 5 o 6 miembros o un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N.
10 En algunos casos, Y es un anillo cicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros o Y es un anillo heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros.

Se contempla en la presente memoria cualquier combinación de los grupos descritos anteriormente para las diversas variables. Se entiende que los sustituyentes y patrones de sustitución en los compuestos descritos en la presente memoria pueden seleccionarse por un especialista en la materia para proporcionar compuestos que sean químicamente estables y que puedan sintetizarse mediante técnicas conocidas en la materia, así como las expuestas en la presente memoria.
15

En un caso descrito en la presente memoria hay un compuesto seleccionado de entre:

1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto **4**); (E)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)but-2-en-1-ona (compuesto **5**); 1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)sulfonileno (compuesto **6**); 1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto **8**); 1-(4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto **9**); N-((1s,4s)-4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)acrilamida (compuesto **10**); 1-((R)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto **11**); 1-((S)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto **12**); 1-((R)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto **13**); 1-((S)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto **14**) y (E)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (compuesto **15**).
20
25

En un caso adicional se describen composiciones farmacéuticas que incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno cualquiera de los compuestos de la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable, un metabolito farmacéuticamente activo, un profármaco farmacéuticamente aceptable o un solvato farmacéuticamente aceptable. En ciertos casos, las composiciones descritas en la presente memoria incluyen adicionalmente un diluyente, excipiente y/o aglutinante farmacéuticamente aceptable.
30

Se describen composiciones farmacéuticas formuladas para administración por una vía apropiada y medios que contienen concentraciones eficaces de uno o más de los compuestos proporcionados en la presente memoria o derivados farmacéuticamente eficaces de los mismos, que suministran cantidades eficaces para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de enfermedades, trastornos o afecciones que se modulan o afectan de otro modo por la actividad tirosina cinasa, o en que está implicada la actividad tirosina cinasa. Las cantidades y concentraciones eficaces son eficaces para mejorar cualquiera de los síntomas de cualquiera de las enfermedades, trastornos o afecciones dados a conocer en la presente memoria.
35
40

En ciertos casos, se describe en la presente memoria una composición farmacéutica que contiene: i) un portador, diluyente y/o excipiente fisiológicamente aceptable y ii) uno o más compuestos descritos en la presente memoria.

En un caso, se describen en la presente memoria procedimientos para el tratamiento de un paciente mediante la administración de un compuesto descrito en la presente memoria. En algunos casos, se describe en la presente memoria un procedimiento de inhibición de la(s) actividad(es) tirosina cinasa(s), tal(es) como Btk, o de tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección que se beneficiaría de la inhibición de tirosina cinasa(s), tal(es) como Btk, en un paciente, lo que incluye administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno cualquiera de los compuestos de la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable, un metabolito farmacéuticamente activo, un profármaco farmacéuticamente aceptable o un solvato farmacéuticamente aceptable.
45

En otro caso, en la presente memoria, se describe el uso de un compuesto dado a conocer en la presente memoria para inhibir la actividad tirosina cinasa de Bruton (Btk) o para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección que se beneficiaría de la inhibición de la actividad tirosina cinasa de Bruton (Btk).
50

En algunos casos, los compuestos descritos en la presente memoria se administran a un ser humano.

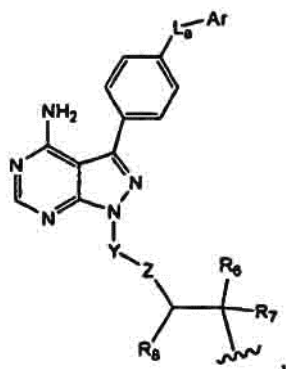
En algunos casos, los compuestos descritos en la presente memoria se administran por vía oral.

55 En otros casos, se usan los compuestos descritos en la presente memoria para la formulación de un medicamento

para la inhibición de la actividad tirosina cinasa. En algunos otros casos, se usan los compuestos descritos en la presente memoria para la formulación de un medicamento para la inhibición de la actividad tirosina cinasa de Bruton (Btk).

5 Se describen en la presente memoria artículos de fabricación que incluyen material de envasado, un compuesto o composición o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, que es eficaz para inhibir la(s) actividad(es) tirosina cinasa(s), tal(es) como Btk, en el material de envasado se proporciona una etiqueta que indica que el compuesto o composición, o sal farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, profármaco farmacéuticamente aceptable, o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo se usa para inhibir la(s) actividad(es) tirosina cinasa(s), tal(es) como Btk.

10 En otro caso son tirosina cinasas inhibidas que comprenden una tirosina cinasa de Bruton, un homólogo de tirosina cinasa de Bruton o un homólogo de cisteína de tirosina cinasa de Bruton de la misma unidas covalentemente con un inhibidor que tiene la estructura:



en la que

15



indica el punto de unión entre el inhibidor y la tirosina cinasa. En un caso adicional, el inhibidor se une covalentemente con un residuo de cisteína de la tirosina cinasa.

20

En un caso adicional, se describe en la presente memoria un procedimiento para la inhibición de la tirosina cinasa de Bruton en un sujeto necesitado mediante la administración al sujeto de una composición que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D). En algunos casos, el sujeto necesitado puede padecer una enfermedad autoinmunitaria, por ejemplo, enfermedad intestinal inflamatoria, artritis, lupus, artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, enfermedad de Still, artritis juvenil, diabetes, miastenia grave, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis de Ord, enfermedad de Graves, síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barré, encefalomiелitis diseminada aguda, enfermedad de Addison, síndrome opsoclono-mioclono, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpo antifosfolipídico, anemia aplásica, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad celiaca, síndrome de Goodpasture, púrpura trombocitopénica idiopática, neuritis óptica, escleroderma, cirrosis biliar primaria, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, anemia inmuno hemolítica por anticuerpos calientes, granulomatosis de Wegener, psoriasis, alopecia universal, enfermedad de Behçet, fatiga crónica, disautonomía, endometriosis, cistitis intersticial, neuromiotonía, escleroderma o vulvodinia.

30

En otros casos, el sujeto necesitado puede padecer una afección o enfermedad heteroinmunitaria, por ejemplo, enfermedad del hospedador frente al injerto, trasplante, transfusión, anafilaxis, alergia, hipersensibilidad de tipo I, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica o dermatitis atópica.

35

En ciertos casos, el sujeto necesitado puede padecer una enfermedad inflamatoria, por ejemplo, asma, apendicitis, blefaritis, bronquiolitis, bursitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, colitis, conjuntivitis, cistitis, dacrioadenitis, dermatitis, dermatomiositis, encefalitis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fasciitis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, hepatitis, hidradenitis supurante, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis, miocarditis, miositis, nefritis, ovaritis, orquitis, osteitis, otitis, pancreatitis, parotitis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, neumonía, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendinitis, tonsilitis, uveitis, vaginitis, vasculitis o vulvitis.

40

En otros casos, el sujeto necesitado padece un cáncer. En un caso, el cáncer puede ser un trastorno proliferativo de linfocitos B, por ejemplo, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma folicular, linfoma linfocítico crónico, leucemia

- linfocítica crónica, leucemia prolinfocítica de linfocitos B, linfoma linfoplasmacítico/macroglobulinemia de Waldenström, linfoma esplénico de la zona marginal, mieloma de células plasmáticas, plasmacitoma, linfoma extranodal de linfocitos B de la zona marginal, linfoma nodal de linfocitos B de la zona marginal, linfoma de células del manto, linfoma de linfocitos B mediastínicos grandes (tímicos), linfoma de linfocitos B grandes intravasculares,
- 5 linfoma de efusión primaria, linfoma/leucemia de Burkitt o granulomatosis linfomatoide. En algunos casos, cuando el sujeto padece un cáncer, puede administrarse un agente anticanceroso al sujeto además de uno de los compuestos anteriormente mencionados. En un caso, el agente anticanceroso es un inhibidor de la señalización de proteína cinasa activada por mitógeno, por ejemplo, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmanina o LY294002.
- 10 En casos adicionales, el sujeto necesitado puede padecer un trastorno tromboembólico, por ejemplo, infarto de miocardio, angina de pecho, reoclusión después de angioplastia, reestenosis después de angioplastia, reoclusión después de derivación aortocoronaria, reestenosis después de derivación aortocoronaria, apoplejía, isquemia transitoria, trastorno oclusivo arterial periférico, embolia pulmonar o trombosis venosa profunda.
- 15 En un caso adicional, se describe en la presente memoria un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria mediante la administración a un sujeto necesitado de ello de una composición que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D). En un caso, la enfermedad autoinmunitaria puede ser artritis. En otro caso, la enfermedad autoinmunitaria es lupus. En algunos casos, la enfermedad autoinmunitaria es enfermedad inflamatoria intestinal (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis,
- 20 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, encefalomiелitis diseminada aguda, enfermedad de Addison, síndrome opsoclono-mioclono, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpo antifosfolípido, anemia aplásica, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad celiaca, síndrome de Goodpasture, púrpura trombocitopénica idiopática, neuritis óptica, escleroderma, cirrosis biliar primaria, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, anemia inmunohemolítica por anticuerpos calientes, granulomatosis de Wegener, psoriasis, alopecia universal, enfermedad de Behçet, fatiga crónica, disautonomía, endometriosis, cistitis intersticial, neuromiotonía, escleroderma o vulvodinia.
- 25 En un caso adicional, se describe en la presente memoria un procedimiento para el tratamiento de una afección o enfermedad heteroinmunitaria mediante la administración a un sujeto necesitado de ello de una composición que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D). En algunos casos, la afección o enfermedad heteroinmunitaria es, por ejemplo, enfermedad del hospedador frente al injerto, trasplante, transfusión, anafilaxis, alergia, hipersensibilidad de tipo I, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica o dermatitis atópica.
- 30 En un caso adicional, se describe en la presente memoria un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria mediante la administración a un sujeto necesitado de ello de una composición que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D). En algunos casos, la enfermedad inflamatoria es asma, enfermedad inflamatoria intestinal (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), apendicitis, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, bursitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, colitis, conjuntivitis, cistitis, dacrioadenitis, dermatitis,
- 35 dermatomiositis, encefalitis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fasciitis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, hepatitis, hidradenitis supurante, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis, miocarditis, miositis, nefritis, ovaritis, orquitis, osteitis, otitis, pancreatitis, parotitis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, neumonía, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendinitis, tonsilitis, uveitis, vaginitis, vasculitis o vulvitis.
- 40 Aún en otro caso, se describe en la presente memoria un procedimiento para el tratamiento de un cáncer mediante la administración a un sujeto necesitado de ello de una composición que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D). En un caso, el cáncer es un trastorno proliferativo de linfocitos B, por ejemplo, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma folicular, linfoma linfocítico crónico, leucemia linfocítica crónica, leucemia prolinfocítica de linfocitos B, linfoma linfoplasmacítico/macroglobulinemia de Waldenström, linfoma esplénico de la zona marginal,
- 45 mieloma de células plasmáticas, plasmacitoma, linfoma extranodal de linfocitos B de la zona marginal, linfoma nodal de linfocitos B de la zona marginal, linfoma de células del manto, linfoma de linfocitos B mediastínicos grandes (tímicos), linfoma de linfocitos B grandes intravasculares, linfoma de efusión primaria, linfoma/leucemia de Burkitt o granulomatosis linfomatoide. En algunos casos, cuando el sujeto padece un cáncer, se administra un agente anticanceroso al sujeto además de uno de los compuestos anteriormente mencionados. En un caso, el agente anticanceroso es un inhibidor de la señalización de proteína cinasa activada por mitógeno, por ejemplo, U0126,
- 50 PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmanina o LY294002.
- 55 En otro caso, se describe en la presente memoria un procedimiento para el tratamiento de un trastorno tromboembólico mediante la administración a un sujeto necesitado de ello de una composición que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de la fórmula (A),
- 60

fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D). En algunos casos, el trastorno tromboembólico es infarto de miocardio, angina de pecho, reoclusión después de angioplastia, reestenosis después de angioplastia, reoclusión después de derivación aortocoronaria, reestenosis después de derivación aortocoronaria, apoplejía, isquemia transitoria, trastorno oclusivo arterial periférico, embolia pulmonar o trombosis venosa profunda.

- 5 En un caso adicional, se describe en la presente memoria un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria mediante la administración a un sujeto necesitado de ello de una composición que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que forma un enlace covalente con tirosina cinasa de Bruton. En un caso, el compuesto forma un enlace covalente con la forma activada de la tirosina cinasa de Bruton. En casos adicionales o alternativos, el compuesto inhibe irreversiblemente la tirosina cinasa de Bruton con la que está unido covalentemente. En un caso adicional o alternativo, el compuesto forma un enlace covalente con un residuo de cisteína de la tirosina cinasa de Bruton.

- 15 En un caso adicional, se describe en la presente memoria un procedimiento para el tratamiento de una afección o enfermedad heteroinmunitaria mediante la administración a un sujeto necesitado de ello de una composición que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que forma un enlace covalente con tirosina cinasa de Bruton. En un caso, el compuesto forma un enlace covalente con la forma activada de la tirosina cinasa de Bruton. En casos adicionales o alternativos, el compuesto inhibe irreversiblemente la tirosina cinasa de Bruton con la que está unido covalentemente. En un caso adicional o alternativo, el compuesto forma un enlace covalente con un residuo de cisteína de la tirosina cinasa de Bruton.

- 20 En un caso adicional, se describe en la presente memoria un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria mediante la administración a un sujeto necesitado de ello de una composición que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que forma un enlace covalente con tirosina cinasa de Bruton. En un caso, el compuesto forma un enlace covalente con la forma activada de la tirosina cinasa de Bruton. En casos adicionales o alternativos, el compuesto inhibe irreversiblemente la tirosina cinasa de Bruton con la que está unido covalentemente. En un caso adicional o alternativo, el compuesto forma un enlace covalente con un residuo de cisteína de la tirosina cinasa de Bruton. En otro caso más descrito en la presente memoria, se describe un método para tratar un cáncer, administrando a un sujeto necesitado una composición que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que forma un enlace covalente con tirosina cinasa de Bruton. En un caso, el compuesto forma un enlace covalente con la forma activada de tirosina cinasa de Bruton. En casos adicionales o alternativos, el compuesto inhibe irreversiblemente la tirosina cinasa de Bruton con la que está unido covalentemente. En un caso adicional o alternativo, el compuesto forma un enlace covalente con un residuo de cisteína de la tirosina cinasa de Bruton. En otro caso, descrito en la presente memoria un procedimiento para el tratamiento de un trastorno tromboembólico mediante la administración a un sujeto necesitado de ello de una composición que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que forma un enlace covalente con tirosina cinasa de Bruton. En un caso, el compuesto forma un enlace covalente con la forma activada de tirosina cinasa de Bruton. En casos adicionales o alternativos, el compuesto inhibe irreversiblemente la tirosina cinasa de Bruton con la que está unido covalentemente. En un caso adicional o alternativo, el compuesto forma un enlace covalente con un residuo de cisteína en la tirosina cinasa de Bruton.

- 40 En otro caso son procedimientos para la modulación en un mamífero, incluyendo la inhibición irreversible, de la actividad Btk u otras tirosina cinasas, en los que las otras tirosina cinasas comparten homología con Btk al tener un residuo de cisteína (incluyendo un residuo Cys 481) que puede formar un enlace covalente con al menos un inhibidor irreversible descrito en la presente memoria, que comprende administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D). En otro caso son procedimientos para la modulación, incluyendo la inhibición irreversible, de la actividad Btk en un mamífero, que comprende administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D). En otro caso son procedimientos para el tratamiento de afecciones o enfermedades dependientes de Btk o mediadas por Btk que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D).

- 50 En otro caso son procedimientos para el tratamiento de la inflamación que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de la fórmula (A), (B), (C) o (D).

En un caso adicional son procedimientos para el tratamiento del cáncer que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de la fórmula (A), (B), (C) o (D). El tipo de cáncer puede incluir, pero sin limitación, cáncer pancreático y otros tumores sólidos o hematológicos.

- 55 En otro caso son procedimientos para el tratamiento de enfermedades respiratorias que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de la fórmula (A), (B), (C) o (D). En un caso adicional de este caso, la enfermedad respiratoria es asma. En un caso adicional de este caso, la enfermedad respiratoria incluye, pero no se limita a, síndrome de las dificultades respiratorias en el adulto y asma alérgica (extrínseca), asma no alérgica (intrínseca), asma grave aguda, asma crónica, asma clínica, asma

nocturna, asma inducida por alérgeno, asma sensible a aspirina, asma inducida por el ejercicio, hiperventilación isocápnic, asma de inicio infantil, asma de inicio adulto, asma con variedad de tos, asma ocupacional, asma resistente a esteroides y asma estacional.

5 En otro caso son procedimientos para la prevención de artritis reumatoide y osteoartritis que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de fórmula (A), (B), (C) o (D).

10 En otro caso son procedimientos para el tratamiento de respuestas inflamatorias de la piel que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de fórmula (A), (B), (C) o (D). Dichas respuestas inflamatorias de la piel incluyen, a modo de ejemplo, dermatitis, dermatitis de contacto, eccema, urticaria, rosácea y cicatrización. En otro caso son procedimientos para reducir las lesiones psoriásicas en piel, articulaciones y otros tejidos u órganos, que comprenden administrar al mamífero una cantidad eficaz de un primer compuesto que tiene la estructura de la fórmula (A), (B), (C) o (D).

15 En otro caso es el uso de un compuesto de la fórmula (A), (B), (C) o (D) en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad o afección inflamatoria en un animal, en que la actividad Btk u otras tirosina cinasas, en las que las otras tirosina cinasas comparten homología con Btk al tener un residuo de cisteína (incluyendo un residuo Cys 481) que puede formar un enlace covalente con al menos un inhibidor irreversible descrito en la presente memoria, contribuye a la patología y/o síntomas de la enfermedad o afección. En un caso de este caso, la tirosina cinasa proteína es Btk. En otro caso adicional de este caso, la enfermedad o afección inflamatoria son enfermedades respiratorias, cardiovasculares o proliferativas.

20 En cualquiera de los casos antes mencionados hay casos adicionales en los que la administración es entérica, parenteral o ambas, y en los que (a) la cantidad eficaz del compuesto se administra por vía sistémica 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.

25 En cualquiera de los casos antes mencionados hay casos adicionales que comprenden las administraciones individuales de la cantidad eficaz del compuesto, incluyendo casos adicionales en los que (i) el compuesto se administra una vez; (ii) el compuesto se administra al mamífero múltiples veces durante el intervalo de un día; (iii) de forma continuada o (iv) de forma continua.

30 En cualquiera de los casos antes mencionados hay casos adicionales que comprenden las administraciones múltiples de la cantidad eficaz del compuesto, incluyendo casos adicionales en los que (i) el compuesto se administra en una dosis individual; (ii) el tiempo entre administraciones múltiples es cada 6 horas; (iii) el compuesto se administra al mamífero cada 8 horas. En casos adicionales o alternativos, el procedimiento comprende un descanso del fármaco, en el que la administración del fármaco se suspende temporalmente o la dosis del compuesto que se está administrando se reduce temporalmente; al final del descanso de fármaco, se retoma la dosificación del compuesto. La longitud de descanso del fármaco puede variar de 2 días a 1 año.

35 En cualquiera de los casos antes mencionados que implique el tratamiento de trastornos proliferativos, incluyendo cáncer, hay casos adicionales que comprenden administrar al menos un agente adicional seleccionado del grupo constituido por alemtuzumab, trióxido de arsénico, asparaginasa (pegilada o no), bevacizumab, cetuximab, compuestos basados en platino tales como cisplatino, cladribina, daunorubicina/doxorubicina/idarubicina, irinotecán, fludarabina, 5-fluorouracilo, gemtuzumab, metotrexato, Paclitaxel™, taxol, temozolomida, tioguanina, o clases de fármacos que incluyen hormonas (un antiestrógeno, un antiandrógeno o análogos de hormona liberadora de gonadotropina, interferones tales como interferón α , mostazas nitrogenadas tales como busulfano o melfalano o mecloretamina, retinoides tales como tretinoína, inhibidores de topoisomerasa tales como irinotecán o topotecán, inhibidores de tirosina cinasa tales como gefinitinib o imatinib, o agentes que tratan los signos o síntomas inducidos por dicha terapia, incluyendo alopurinol, filgrastim, granisetrón/ondansetrón/palonosetrón o dronabinol.

40 En cualquiera de los casos antes mencionados que implique la prevención o tratamiento de enfermedades o afecciones dependientes de Btk o mediadas por tirosina cinasa hay casos adicionales que comprenden la identificación de los pacientes mediante el cribado del haplotipo génico de tirosina cinasa. En casos adicionales o alternativos, el haplotipo génico de tirosina cinasa es un gen de la ruta de la tirosina cinasa, mientras que en otros casos adicionales o alternativos, el haplotipo génico de tirosina cinasa es un haplotipo de Btk.

45 En un caso adicional o alternativo, los compuestos de fórmula (A), (B), (C) o (D) son inhibidores irreversibles de la tirosina cinasa de Burton (Btk), mientras que en casos adicionales o alternativos, dichos inhibidores irreversibles pueden ser selectivos de Btk. En otros casos adicionales o alternativos, dichos inhibidores tienen una CI_{50} menor que 10 μM en ensayo enzimático. En un caso, un inhibidor irreversible de Btk tiene una CI_{50} menor que 1 μM , y en

otro caso, menor que 0,25 μM .

En un caso adicional o alternativo, los compuestos de fórmula (A), (B), (C) o (D) son inhibidores irreversibles selectivos de Btk frente a Itk. En un caso adicional o alternativo, los compuestos de fórmula (A), (B), (C) o (D) son inhibidores irreversibles selectivos de Btk frente a Lck. En un caso adicional o alternativo, los compuestos de fórmula (A), (B), (C) o (D) son inhibidores irreversibles selectivos de Btk frente a CMET. En un caso adicional o alternativo, los compuestos de fórmula (A), (B), (C) o (D) son inhibidores irreversibles selectivos de Btk frente a EGFR. En un caso adicional o alternativo, los compuestos de fórmula (A), (B), (C) o (D) son inhibidores irreversibles selectivos de Btk frente a Lyn.

En casos adicionales o alternativos, los inhibidores irreversibles de Btk son también inhibidores de EGFR.

Otros objetivos, características y ventajas de los métodos y composiciones descritos en esta memoria serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. Deberá entenderse, sin embargo, que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican casos específicos, se dan solo a modo ilustrativo, ya que distintos cambios y modificaciones dentro del espíritu y alcance de la presente descripción serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de esta descripción detallada. Los títulos de sección se emplean en esta memoria sólo con fines organizativos y no han de interpretarse como limitantes de la materia descrita.

Cierta terminología

A menos que se definan de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que se entiende habitualmente por un especialista en la materia a la que pertenece la materia en cuestión reivindicada. En el caso de que haya una pluralidad de definiciones para los términos de la presente memoria, prevalecerán aquellos de esta sección. Cuando se haga referencia a una URL o a otro de dichos identificadores o direcciones, se entiende que dichos identificadores pueden cambiar y que la información particular en Internet puede ir y venir, pero que puede encontrarse información equivalente buscando en Internet. La referencia a la misma evidencia la disponibilidad y difusión pública de dicha información.

Ha de entenderse que la descripción general anterior y la descripción detallada siguiente son solo ejemplares y explicativas y que no son limitantes de ninguna materia en cuestión reivindicada. En esta solicitud, el uso del singular incluye el plural a menos que se afirme específicamente otra cosa. Debe observarse que, como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen los referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente otra cosa. En esta solicitud, el uso de "o" significa "y/o" a menos que se afirme otra cosa. Además, el uso del término "incluir" así como de otras formas tales como "incluye", "incluya" e "incluido" no es limitante.

Los títulos de sección usados en la presente memoria son solo con fines organizativos y no han de considerarse como limitantes de la materia en cuestión descrita.

La definición de términos de la química estándar puede encontrarse en obras de referencia, incluyendo "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4ª ED." de Carey y Sundberg, vol. A (2000) y B (2001), Plenum Press, Nueva York. A menos que se indique otra cosa, se emplean procedimientos convencionales de espectroscopia de masas, RMN, HPLC, química de proteínas, bioquímica, técnicas de ADN recombinante y farmacología dentro de las habilidades de la materia. A menos que se describan definiciones específicas, la nomenclatura empleada con respecto a y en los procedimientos y técnicas de laboratorio de química analítica, química orgánica de síntesis y química medicinal y farmacéutica descritos en la presente memoria son los conocidos en la materia. Pueden usarse técnicas estándares para síntesis químicas, análisis químicos, preparación, formulación y suministro farmacéuticos, y el tratamiento de pacientes. Pueden usarse técnicas estándar para ADN recombinante, síntesis de oligonucleótidos y cultivo y transformación de tejidos (por ejemplo, electroporación, lipofección). Las reacciones y técnicas de purificación pueden efectuarse, por ejemplo, usando kits según las instrucciones del fabricante o como se logra habitualmente en la materia o como se describe en la presente memoria. Las técnicas y procedimientos anteriores pueden efectuarse generalmente a partir de procedimientos convencionales bien conocidos en la materia y como se describen en diversas referencias generales y más específicas que se citan y discuten a lo largo de la presente memoria descriptiva.

Ha de entenderse que los métodos y composiciones descritas en esta memoria no se limitan a la metodología, protocolos, líneas celulares, constructos y reactivos particulares descritos en esta memoria y como tales pueden variar. También ha de entenderse que la terminología usada en esta memoria tiene el fin de describir sólo casos particulares, y no se pretende que limite el alcance de los métodos y composiciones descritos en esta memoria, los cuales sólo estarán limitados por las reivindicaciones adjuntas.

Las publicaciones discutidas en esta memoria se describen sólo por su divulgación anterior a la fecha de presentación de la presente solicitud. Ninguna parte de esta memoria ha de interpretarse como la admisión de que las invenciones descritas en esta memoria no tienen derecho anterior a dichas descripciones en virtud de una invención anterior o por cualquier otra razón.

Un grupo "alquilo" designa un grupo hidrocarburo alifático. El resto alquilo puede ser un grupo "alquilo saturado", lo que significa que no contiene restos alqueno ni alquino. El resto alquilo puede ser también un resto "alquilo insaturado", lo que significa que contiene al menos un resto alqueno o alquino. Un resto "alqueno" designa un grupo que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono, y un resto "alquino" designa un grupo que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. El resto alquilo, tanto saturado como insaturado, puede ser de cadena ramificada, lineal o cíclica. Dependiendo de la estructura, un grupo alquilo puede ser un monorrádical o dirradical (concretamente, un grupo alquilenilo). El grupo alquilo podría ser también un "alquilo inferior" que tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Como se usa en la presente memoria, C_1-C_x incluye C_1-C_2 , C_1-C_3 ... C_1-C_x .

- 10 El resto "alquilo" puede tener de 1 a 10 átomos de carbono (siempre que aparezca en la presente memoria, un intervalo numérico tal como "1 a 10" designa cada entero del intervalo dado, por ejemplo, "1 a 10 átomos de carbono" significa que el grupo alquilo puede tener 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta e incluyendo 10 átomos de carbono, aunque la presente definición cubre también la aparición del término "alquilo" cuando no se designa un intervalo numérico). El grupo alquilo de los compuestos descritos en la presente memoria puede designarse como "alquilo C_1-C_4 " o designaciones similares. Solo a modo de ejemplo, "alquilo C_1-C_4 " indica que hay de uno a cuatro átomos de carbono en la cadena alquilo, concretamente, la cadena alquilo se selecciona de entre metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Por tanto, alquilo C_1-C_4 incluye alquilo C_1-C_2 y alquilo C_1-C_3 . Los grupos alquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero no están limitados en modo alguno a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, hexilo, etenilo, propenilo, butenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

Como se usa en la presente memoria, el término "alquilo no cíclico" designa un alquilo que no es cíclico (concretamente, una cadena lineal o ramificada que contiene al menos un átomo de carbono). Los alquilos no cíclicos pueden estar totalmente saturados o pueden contener alquenos y/o alquinos no cíclicos. Los alquilos no cíclicos pueden estar opcionalmente sustituidos.

- 25 El término "alquenilo" designa un tipo de grupo alquilo en 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 empieza con los átomos -C(R)=C(R)-R, en el que R designa las porciones restantes del grupo alquenilo, que pueden ser iguales o diferentes. El resto alquenilo puede ser de cadena ramificada, lineal o cíclica (en cuyo caso, sería conocido también como un grupo "cicloalquenilo"). Dependiendo de la estructura, un grupo alquenilo puede ser un monorrádical o dirradical (concretamente, un grupo alquenileno). Los grupos alquenilo pueden estar opcionalmente sustituidos. Los ejemplos no limitantes de grupo alquenilo incluyen -CH=CH₂, -C(CH₃)=CH₂, -CH=CHCH₃, -C(CH₃)=CHCH₃. Los grupos alquenileno incluyen, pero sin limitación, -CH=CH-, -C(CH₃)=CH-, -CH=CHCH₂-, -CH=CHCH₂CH₂- y -C(CH₃)=CHCH₂-. Los grupos alquenilo podrían tener de 2 a 10 carbonos. El grupo alquenilo podría ser también un "alquenilo inferior" que tiene de 2 a 6 átomos de carbono.
- 35 El término "alquinilo" designa un tipo de grupo alquilo en que los dos primeros átomos del grupo alquilo forman un triple enlace. Es decir, un grupo alquinilo empieza con los átomos -C≡C-R, en que R designa las porciones restantes del grupo alquinilo, que pueden ser iguales o diferentes. La porción "R" del resto alquinilo puede ser de cadena ramificada, lineal o cíclica. Dependiendo de la estructura, un grupo alquinilo puede ser un monorrádical o dirradical (concretamente, un grupo alquinileno). Los grupos alquinilo pueden estar opcionalmente sustituidos. Los ejemplos no limitantes de grupo alquinilo incluyen, pero sin limitación, -C≡CH, -C≡CCH₃, -C≡CCH₂CH₃, -C≡C- y -C≡CCH₂-. Los grupos alquinilo pueden tener de 2 a 10 carbonos. El grupo alquinilo podría ser también un "alquinilo inferior" que tiene de 2 a 6 átomos de carbono.

Un grupo "alcoxilo" designa un grupo (alquil)-O-, en que alquilo es como se define en la presente memoria.

- 45 "Hidroxiálquilo" designa un radical alquilo, como se define en la presente memoria, sustituido con al menos un grupo hidroxilo. Los ejemplos no limitantes de hidroxiálquilo incluyen, pero sin limitación, hidroximetilo, 2-hidroxiétilo, 2-hidroxiopropilo, 3-hidroxiopropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxi-butilo, 3-hidroxi-butilo, 4-hidroxi-butilo, 2,3-dihidroxiopropilo, 1-(hidroximetil)-2-hidroxiétilo, 2,3-dihidroxi-butilo, 3,4-dihidroxi-butilo y 2-(hidroximetil)-3-hidroxiopropilo.

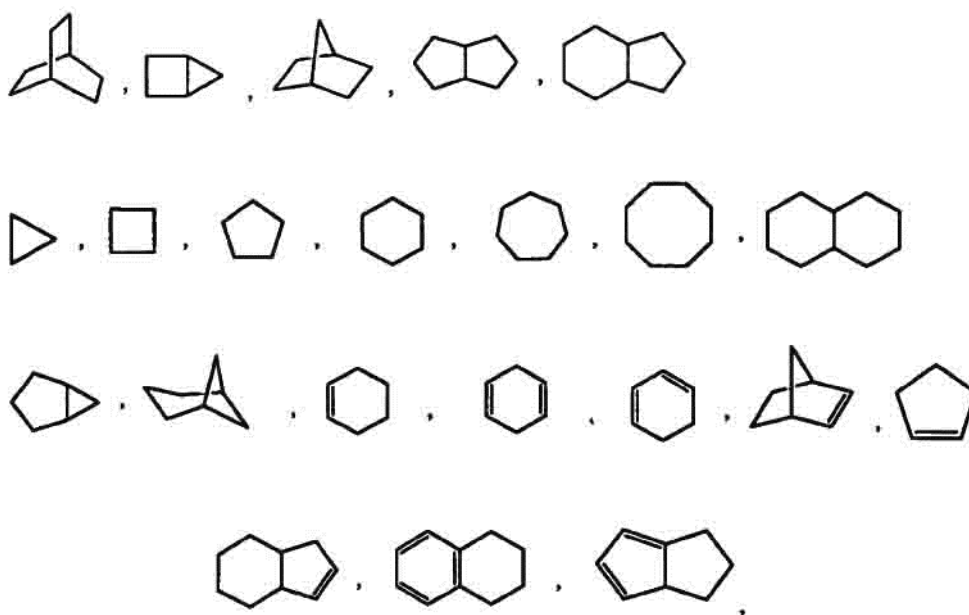
"Alcoxiálquilo" designa un radical alquilo, como se define en la presente memoria, sustituido con un grupo alcoxilo como se define en la presente memoria.

- 50 Un grupo "alqueniloxilo" designa un grupo (alquenil)-O- en que alquenilo es como se define anteriormente.

El término "alquilamina" designa el grupo -N(alquil)_xH_y, en que x e y se seleccionan de entre x=1, y=1 y x=2, y=0. Cuando x= 2, los grupos alquilo tomados conjuntamente con el átomo de N al que están unidos pueden formar opcionalmente un sistema de anillo cíclico.

- 55 "Alquilaminoalquilo" designa un radical alquilo, como se define en la presente memoria, sustituido con una alquilamina como se define en la presente memoria.

- Una "amida" es un resto químico de fórmula $-C(O)NHR$ o $-NHC(O)R$, en que R se selecciona de entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un carbono de anillo) y heteroalíciclo (unido a través de un carbono de anillo). Un resto amida puede formar un ligamiento entre un aminoácido o una molécula peptídica y un compuesto descrito en la presente memoria, formando así un profármaco. Cualquier cadena lateral amina o carboxilo en los compuestos descritos en la presente memoria puede amidarse. Los procedimientos y grupos específicos para preparar dichas amidas son conocidos para los especialistas en la materia y pueden encontrarse fácilmente en fuentes de referencia tales como Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999.
- El término "éster" designa un resto químico de fórmula $-COOR$, en que R se selecciona de entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un carbono de anillo) y heteroalíciclo (unido a través de un carbono de anillo). Cualquier cadena lateral de hidroxilo o carboxilo de los compuestos descritos en la presente memoria puede estar esterificada. Los procedimientos y grupos específicos para preparar dichos ésteres son conocidos por los especialistas en la materia y pueden encontrarse fácilmente en fuentes de referencia tales como Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999.
- Como se usa en la presente memoria, el término "anillo" designa cualquier estructura cerrada covalentemente. 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 estar opcionalmente sustituidos. Los anillos pueden ser monocíclicos o policíclicos.
- Como se usa en la presente memoria, el término "sistema de anillo" designa uno o más de un anillo.
- El término "anillo de x miembros" puede englobar cualquier estructura cíclica. El término "de x miembros" pretende denotar el número de átomos de la cadena principal que constituye el anillo. Por tanto, 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 "condensado" designa estructuras en que dos o más anillos comparten uno o más enlaces.
- El término "carbocíclico" o "carbociclo" designa un anillo en el que cada uno de los átomos que forman el anillo es un átomo de carbono. Carbociclo incluye arilo y cicloalquilo. El término distingue por tanto carbociclo de heterociclo ("heterocíclico"), en que la cadena principal del anillo contiene al menos un átomo que es diferente del carbono (concretamente, un heteroátomo). Heterociclo incluye heteroarilo y heterocicloalquilo. Los carbociclos y heterociclos pueden estar opcionalmente sustituidos.
- El término "aromático" designa un anillo plano que tiene un sistema de electrones π deslocalizados que contiene $4n + 2$ electrones π , en que n es un entero. Los anillos aromáticos pueden estar formados por 5, 6, 7, 8, 9 o más de 9 átomos. Los aromáticos pueden estar 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 monocíclicos o policíclicos de anillo condensado (concretamente, anillos que comparten pares adyacentes de átomos de carbono).
- Como se usa en la presente memoria, el término "arilo" designa un anillo aromático en que cada uno de los átomos que forman el anillo es un átomo de carbono. Los anillos arilo pueden estar formados por 5, 6, 7, 8, 9 o más de 9 átomos de carbono. Los grupos arilo pueden estar opcionalmente sustituidos. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero sin limitación, fenilo, naftalenilo, fenantrenilo, antraceno, fluorenilo e indenilo. Dependiendo de la estructura, un grupo arilo puede ser un monorradical o un dirradical (concretamente, un grupo arileno).
- Un grupo "ariloxilo" designa un grupo (aril)-O-, en que arilo es como se define en la presente memoria.
- "Aralquilo" significa un radical alquilo, como se define en la presente memoria, sustituido con un grupo arilo. Los grupos aralquilo no limitantes incluyen bencilo, fenetilo y similares.
- "Aralquenilo" significa un radical alquenilo, como se define en la presente memoria, sustituido con un grupo arilo como se define en la presente memoria.
- El término "cicloalquilo" designa un radical monocíclico o policíclico que contiene solo carbono e hidrógeno y puede estar saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado. Los grupos cicloalquilo incluyen grupos que tienen de 3 a 10 átomos de anillo. Los ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen los siguientes restos:



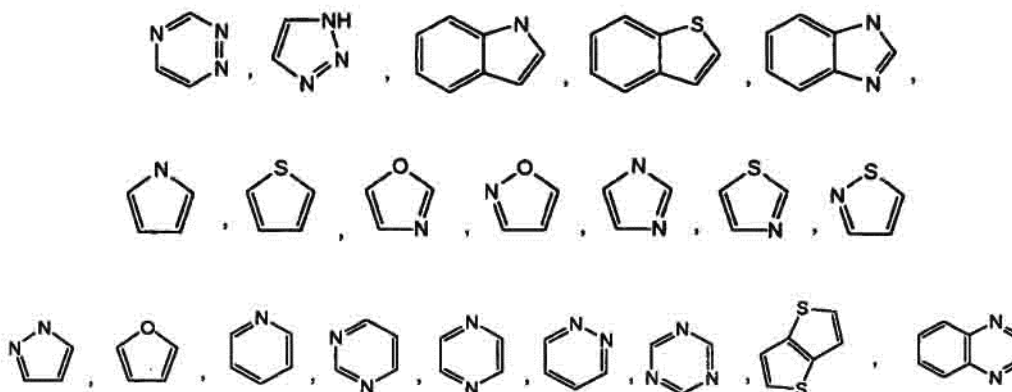
y similares. Dependiendo de la estructura, un grupo cicloalquilo puede ser un monorradical o un dirradical (por ejemplo, un grupo cicloalquileno). El grupo cicloalquilo podría ser también un "cicloalquilo inferior" que tiene de 3 a 8 átomos de carbono.

- 5 "Cicloalquilalquilo" significa un radical alquilo, como se define en la presente memoria, sustituido con un grupo cicloalquilo. Los grupos cicloalquilalquilo no limitantes incluyen ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo y similares.

El término "heterociclo" designa grupos heteroaromáticos y heteroalíclicos que contienen de 1 a 4 heteroátomos, seleccionados cada uno de O, S y N, en el que 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 contenga dos átomos de O o S adyacentes. En la presente memoria, siempre que se indique el número de átomos de carbono en un heterociclo (por ejemplo, heterociclo C₁-C₆), debe estar presente en el anillo al menos otro átomo (el heteroátomo). Denominaciones tales como "heterociclo C₁-C₆" designan solo el número de átomos de carbono en el anillo y no designan el número total de átomos en el anillo. Se entiende que el anillo heterocíclico puede tener heteroátomos adicionales en el anillo. Denominaciones tales como "heterociclo de 4-6 miembros" designan el número total de átomos que están contenidos en el anillo (concretamente, un anillo de 4, 5 o 6 miembros en el que al menos un átomo es un átomo de carbono, al menos un átomo es un heteroátomo y los restantes dos a cuatro átomos son átomos de carbono o heteroátomos). En heterociclos que tienen dos o más heteroátomos, esos dos o más heteroátomos pueden ser iguales o diferentes entre sí. Los heterociclos pueden estar opcionalmente sustituidos. La unión a un heterociclo puede ser en un heteroátomo o a través de un átomo de carbono. Los grupos heterocíclicos no aromáticos incluyen grupos que tienen solo 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 anillo benzocondensados. Es un ejemplo de grupo heterocíclico de 4 miembros el azetidino (derivado de azetidina). Es un ejemplo de un grupo heterocíclico de 5 miembros el tiazolilo. Es un ejemplo de un grupo heterocíclico de 6 miembros el piridilo, y es un ejemplo de un grupo heterocíclico de 10 miembros el quinolinilo. Son ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos pirrolidinilo, tetrahidrofurano, dihidrofurano, tetrahidrotienilo, tetrahidropirano, dihidropirano, tetrahidrotiopirano, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2*H*-piranilo, 4*H*-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, dítianilo, ditiolanilo, dihidropirano, dihidrotienilo, dihidrofurano, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, 3*H*-indolilo y quinolizino. Son ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizino, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. Los grupos anteriores, derivados de los grupos enumerados anteriormente, pueden estar unidos por C o unidos por N cuando sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido por N) o pirrol-3-ilo (unido por C). Además, un grupo derivado de imidazol puede ser imidazol-1-ilo o imidazol-3-ilo (ambos unidos por N) o imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo o imidazol-5-ilo (todos unidos por C). Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas de anillo benzocondensados y sistemas de anillo sustituidos con uno o dos restos oxo (=O) tales como pirrolidin-2-ona.

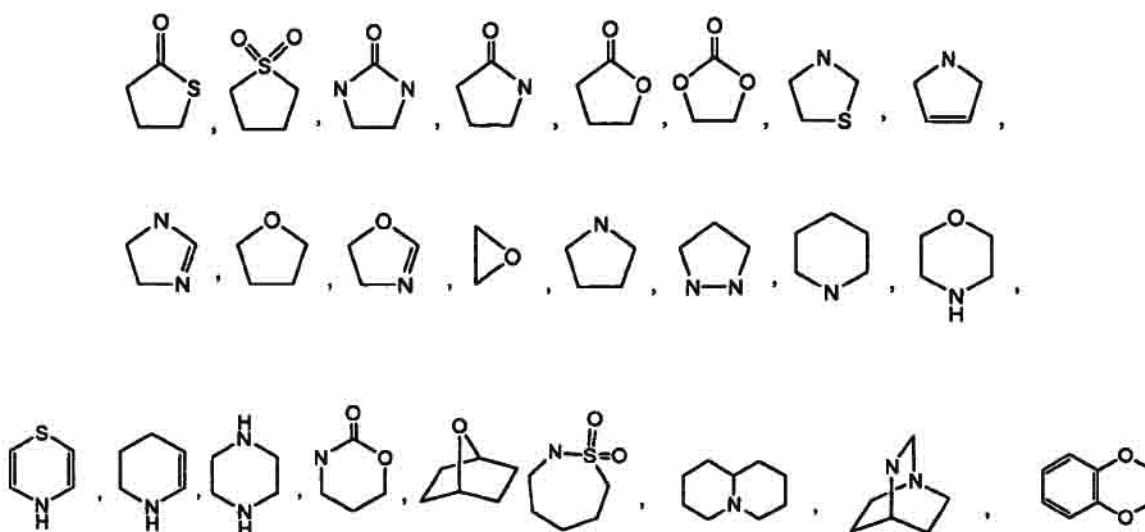
Dependiendo de la estructura, el grupo heterocíclico puede ser un monorradical o un dirradical (concretamente, un grupo heterociclenu).

- 5 Los términos "heteroarilo" o, como alternativa, "heteroaromático", designan un grupo arilo que incluye uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Un resto "heteroaromático" o "heteroarilo" que contiene N designa un grupo aromático en que al menos uno de los átomos de la cadena principal es un átomo de nitrógeno. Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen los siguientes restos:



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

- 10 Como se usa en la presente memoria, el término "heterociclo no aromático", "heterocicloalquilo" o "heteroalíciclo" designan un anillo no aromático en el que uno o más átomos que forman el anillo son un heteroátomo. Un grupo "heterociclo no aromático" o "heterocicloalquilo" designa un grupo cicloalquilo que incluye al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los radicales pueden estar condensados con un arilo o heteroarilo. Los anillos heterocicloalquílicos pueden estar formados por 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o más de 9 átomos. Los anillos heterocicloalquílicos pueden estar opcionalmente sustituidos. En ciertos casos, los heterociclos no aromáticos contienen uno o más grupos carbonilo o tiocarbonilo tales como, por ejemplo, grupos que contienen oxo y tio. Los ejemplos de heterocicloalquilos incluyen, pero sin limitación, lactamas, lactonas, imidas cíclicas, tioimidas cíclicas, carbamatos cíclicos, tetrahidropirano, 4H-pirano, tetrahidropirano, piperidina, 1,3-dioxina, 1,3-dioxano, 1,4-dioxina, 1,4-dioxano, piperazina, 1,3-oxatiano, 1,4-oxatiana, 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-ditiol, 1,3-ditiano, isoxazolina, isoxazolidina, oxazolina, oxazolidina, oxazolidinona, tiazolina, tiazolidina y 1,3-oxatiolano. Los ejemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquilo, también designados como heterociclos no aromáticos, incluyen:



25

y similares. El término heterociclo incluye también todas las formas de anillo de los carbohidratos incluyendo, pero sin limitación, monosacáridos, disacáridos y oligosacáridos. Dependiendo de la estructura, un grupo heterocicloalquilo puede ser un monorrádical o un dirradical (concretamente, un grupo heterocicloalquileo).

El término "halo" o, como alternativa "halógeno" o "haluro", significa fluoro, cloro, bromo y yodo.

- 5 Los términos "haloalquilo," "haloalqueno," "haloalquino" y "haloalcoxilo" incluyen estructuras de alquilo, alqueno, alquino y alcoxilo en que al menos un hidrógeno está reemplazado por un átomo de halógeno. En ciertos casos en que se reemplazan dos o más átomos de hidrógeno por átomos de halógeno, los átomos de halógeno son todos iguales entre sí. En otros casos en que se reemplazan dos o más átomos de hidrógeno por átomos de halógeno, los átomos de halógeno no son todos iguales entre sí.

- 10 El término "fluoroalquilo", como se usa en la presente memoria, designa un grupo alquilo en que se reemplaza al menos un hidrógeno por un átomo de flúor. Los ejemplos de grupos fluoroalquilo incluyen, pero sin limitación, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CH_2CH_2CF_3$ y similares.

- 15 Como se usa en la presente memoria, los términos "heteroalquilo", "heteroalqueno" y "heteroalquino" incluyen radicales alquilo, alqueno y alquino opcionalmente sustituidos en que uno o más átomos de la cadena principal son un heteroátomo, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno, azufre, silicio, fósforo o combinaciones de los mismos. El(los) heteroátomo(s) puede(n) estar dispuest(o)s en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo o en la posición en que el grupo heteroalquilo se une al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, $-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-S-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2$, $-S(O)-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$, $-CH=CHO-CH_3$, $-Si(CH_3)_3$, $-CH_2-CH=N-OCH_3$ y $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$. Además, pueden ser consecutivos hasta dos heteroátomos tales como, a modo de ejemplo, $-CH_2-NH-OCH_3$ y $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$.

- 25 El término "heteroátomo" designa un átomo distinto de carbono o hidrógeno. Típicamente, los heteroátomos se seleccionan independientemente de entre oxígeno, azufre, nitrógeno, silicio y fósforo, pero no están limitados a estos átomos. En casos en que están presentes dos o más heteroátomos, los dos o más heteroátomos pueden ser iguales o distintos, o algunos de los dos o más heteroátomos pueden ser diferentes de los demás.

El término "enlace" o "enlace sencillo" designa un enlace químico entre dos átomos, o dos restos cuando los átomos unidos por el enlace se considera que son parte de una estructura mayor.

Un grupo "isocianato" designa un grupo $-NCO$.

Un grupo "isotiocianato" designa un grupo $-NCS$.

- 30 El término "resto" designa un segmento específico o grupo funcional de una molécula. Los restos químicos son a menudo entidades químicas reconocidas incluidas o añadidas a una molécula.

Un grupo "sulfinilo" designa un $-S(=O)-R$.

Un grupo "sulfonilo" designa un $-S(=O)_2-R$.

Un grupo "tioalcoxilo" o "alquiltio" designa un grupo $-S$ -alquilo.

- 35 Un grupo "alquiltioalquilo" designa un grupo alquilo sustituido con un grupo $-S$ -alquilo.

Como se usa en la presente memoria, el término "O-carboxilo" o "aciloxilo" designa un grupo de fórmula $RC(=O)O-$.

"Carboxilo" significa un radical $-C(O)OH$.

Como se usa en la presente memoria, el término "acetilo" designa un grupo de fórmula $-C(=O)CH_3$.

"Acilo" designa el grupo $-C(O)R$.

- 40 Como se usa en la presente memoria, el término "trihalometanosulfonilo" designa un grupo de fórmula $X_3CS(O)_2-$ en que X es un halógeno.

Como se usa en la presente memoria, el término "ciano" designa un grupo de fórmula $-CN$.

"Cianoalquilo" significa un radical alquilo, como se define en la presente memoria, sustituido con al menos un grupo ciano.

- 45 Como se usa en la presente memoria, el término "N-sulfonamido" o "sulfonilamino" designa un grupo de fórmula $RS(=O)_2NH-$.

Como se usa en la presente memoria, el término "O-carbamilo" designa un grupo de fórmula $-OC(=O)NR_2$.

Como se usa en la presente memoria, el término "N-carbamilo" designa un grupo de fórmula ROC(=O)NH- .

Como se usa en la presente memoria, el término "O-tiocarbamilo" designa un grupo de fórmula -OC(=S)NR_2 .

Como se usa en la presente memoria, el término "N-tiocarbamilo" designa un grupo de fórmula ROC(=S)NH- .

Como se usa en la presente memoria, el término "C-amido" designa un grupo de fórmula -C(=O)NR_2 .

5 "Aminocarbonilo" designa un radical -CONH_2 .

Como se usa en la presente memoria, el término "N-amido" designa un grupo de fórmula RC(=O)NH- .

Como se usa en la presente memoria, el sustituyente "R" cuando aparece solo y sin una denominación numérica designa un sustituyente seleccionado de entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (unido a través de un carbono de anillo) y heterociclo no aromático (unido a través de un carbono de anillo).

10 El término "opcionalmente sustituido" o "sustituido" significa que el grupo referido puede estar sustituido con uno o más grupos adicionales seleccionados individual e independientemente de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalicyclo, hidroxilo, alcoxilo, ariloxilo, alquiltio, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona, arilsulfona, ciano, halo, acilo, nitro, haloalquilo, fluoroalquilo, amino incluyendo grupos amino mono- y disustituídos, y los derivados protegidos de los mismos. A modo de ejemplo, puede ser un sustituyente opcional L_sR_s , en el que cada L_s se selecciona independientemente de un enlace, -O- , -C(=O)- , -S- , -S(=O)- , $\text{-S(=O)}_2\text{-}$, -NH- , -NHC(O)- , -C(O)NH- , $\text{S(=O)}_2\text{NH-}$, -NHS(=O)_2 , -OC(O)NH- , -NHC(O)O- , -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido o -alqueno $\text{C}_2\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido; y cada R_s se selecciona independientemente de H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido o no sustituido, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, heteroarilo o heteroalquilo. Los grupos protectores que pueden formar los derivados protegidos de los sustituyentes anteriores son conocidos por los especialistas en la materia y pueden encontrarse en referencias tales como Greene y Wuts, anteriormente.

20 El término "resto aceptor de Michael" designa un grupo funcional que puede participar en una reacción de Michael, en la que se forma un nuevo enlace covalente entre una porción del resto aceptor de Michael y el resto donante. El resto aceptor de Michael es un electrófilo y el "resto donante" es un nucleófilo. Los grupos "G" presentados en cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B) o fórmula (C) son ejemplos no limitantes de restos aceptores de Michael.

25 El término "nucleófilo" o "nucleofílico" designa un compuesto rico en electrones, o resto del mismo. Un ejemplo de nucleófilo incluye, pero sin limitación alguna, un residuo de cisteína de una molécula tal como, por ejemplo, Cys 481 de Btk.

El término "electrófilo" o "electrofílico" designa una molécula pobre en electrones o deficiente de electrones, o resto de la misma. Los ejemplos de electrófilos incluyen, pero sin limitación alguna, restos aceptores de Michael.

30 El término "aceptable" o "farmacéuticamente aceptable", con respecto a una formulación, composición o ingrediente como se usa en la presente memoria, significa que no tiene un efecto perjudicial persistente sobre la salud general del sujeto que se está tratando o no anula la actividad biológica o propiedades del compuesto y que es relativamente no tóxico.

35 Como se usa en la presente memoria, el término "agonista" designa un compuesto cuya presencia da como resultado una actividad biológica de una proteína que es igual que la actividad biológica resultante de la presencia de un ligando de origen natural de la proteína tal como, por ejemplo, Btk.

Como se usa en la presente memoria, el término "agonista parcial" designa un compuesto cuya presencia da como resultado un actividad biológica de una proteína que es del mismo tipo que la resultante de la presencia de un ligando de origen natural de la proteína, pero de una magnitud menor.

40 Como se usa en la presente memoria, el término "antagonista" designa un compuesto cuya presencia da como resultado una reducción de la magnitud de la actividad biológica de una proteína. En ciertos casos, la presencia de un antagonista da como resultado la inhibición completa de la actividad biológica de una proteína tal como, por ejemplo, Btk. En ciertos casos, un antagonista es un inhibidor.

45 Como se usa en la presente memoria, "mejora" de los síntomas de una enfermedad, trastorno o afección particular mediante la administración de un compuesto o composición farmacéutica particular designa cualquier disminución de la gravedad, retardo del inicio, freno de la progresión o acortamiento de la duración, tanto permanente como temporal, duradero o transitorio, que pueda atribuirse a o estar asociado con la administración del compuesto o la composición.

50 "Biodisponibilidad" designa el porcentaje del peso de los compuestos dados a conocer en la presente memoria, tales como compuestos de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D), dosificados, es decir suministrados, a la circulación general del animal o ser humano que se está estudiando. La exposición total ($\text{AUC}_{(0-\infty)}$) de un fármaco cuando se administra por vía intravenosa se define habitualmente como 100 % biodisponible (%F).

“Biodisponibilidad oral” designa la extensión en que los compuestos dados a conocer en la presente memoria, tales como compuestos de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D), se absorben en la circulación general cuando la composición farmacéutica se toma por vía oral en comparación con la inyección intravenosa.

- 5 “Concentración plasmática sanguínea” designa la concentración de los compuestos dados a conocer en la presente memoria, tales como compuestos de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D), en el componente plasmático de la sangre de un sujeto. Se entiende que la concentración plasmática de compuestos de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D) puede variar significativamente entre sujetos, debido a la variabilidad con respecto al metabolismo y/o a las posibles interacciones con otros agentes terapéuticos.
- 10 De acuerdo con un caso dado a conocer en la presente memoria, la concentración plasmática sanguínea de los compuestos de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D) puede variar de sujeto a sujeto. Igualmente, valores tales como la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) o el tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima ($T_{m\acute{a}x}$), o el área total bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo ($AUC_{(0-\infty)}$) pueden variar de sujeto a sujeto. Debido a esta variabilidad, la cantidad necesaria para constituir “una cantidad terapéuticamente eficaz” de un compuesto de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D) puede variar de sujeto a sujeto.

El término tirosina cinasa de Bruton, como se usa en la presente memoria, designa la tirosina cinasa de Bruton de *Homo sapiens* como se da a conocer, por ejemplo, en la patente de EE.UU. n° 6.326.469 (n° de acceso a GenBank NP_000052).

- 20 El término “homólogo de tirosina cinasa de Bruton”, como se usa en la presente memoria, designa ortólogos de la tirosina cinasa de Bruton, por ejemplo, los ortólogos de ratón (n° de acceso a GenBank AAB47246), perro (n° de acceso a GenBank XP_549139.), rata (n° de acceso a GenBank NP_001007799), pollo (n° de acceso a GenBank NP_989564) o pez cebra (n° de acceso a GenBank XP_698117), y proteínas de fusión de cualquiera de los anteriores que exhiban actividad cinasa hacia uno o más sustratos de la tirosina cinasa de Bruton (por ejemplo, un sustrato peptídico que tenga la secuencia aminoacídica “AVLESEEELYSSARQ”).

Los términos “coadministración” o similares, como se usan en la presente memoria, pretenden englobar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un solo paciente, y se pretende que incluyan regímenes de tratamiento en que los agentes se administran por la misma o diferente vía de administración al mismo tiempo o en diferente momento.

- 30 Los términos “cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz”, como se usan en la presente memoria, designan una cantidad suficiente de un agente o compuesto que se está administrando que aliviará en cierta medida uno o más síntomas de la enfermedad o afección que se esté tratando. 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 composición que incluye un compuesto
- 35 como se da a conocer en la presente memoria necesaria para proporcionar una reducción clínicamente significativa de los síntomas de la enfermedad sin efectos secundarios adversos indebidos. Una “cantidad eficaz” apropiada puede determinarse en cualquier caso individual usando técnicas tales como un estudio de aumento de dosis. El término “cantidad terapéuticamente eficaz” incluye, por ejemplo, una cantidad profilácticamente eficaz. Una “cantidad eficaz” de un compuesto dado a conocer en la presente memoria es una cantidad eficaz para conseguir un efecto farmacológico o una mejora terapéutica deseados sin efectos secundarios adversos indeseados. Se entiende que
- 40 “una cantidad eficaz” o una “cantidad terapéuticamente eficaz” puede variar de sujeto a sujeto, debido a la variación en el metabolismo del compuesto de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D), edad, peso, estado general del sujeto, afección que se esté tratando, gravedad de la afección que se esté tratando y criterio del médico a cargo. Solo a modo de ejemplo, las cantidades terapéuticamente eficaces pueden determinarse mediante
- 45 experimentación rutinaria incluyendo, pero sin limitación, un ensayo clínico de aumento de dosis.

- Los términos “potenciar” o “potenciando” significan aumentar o prolongar la potencia o duración de un efecto deseado. A modo de ejemplo, “potenciar” el efecto de agentes terapéuticos designa la capacidad de aumentar o prolongar, en potencia o duración, el efecto de agentes terapéuticos durante el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección. Una “cantidad eficaz potenciadora”, como se usa en la presente memoria, designa una cantidad
- 50 adecuada para potenciar el efecto de un agente terapéutico en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección. Cuando se usan en un paciente, las cantidades eficaces para este uso dependerán de la gravedad y el curso de la enfermedad, trastorno o afección, de la terapia previa, del estado de salud del paciente, de la respuesta a los fármacos y del criterio del médico a cargo.

- El término “cisteína homóloga”, como se usa en la presente memoria, designa un residuo de cisteína encontrado en una posición de secuencia que es homóloga a la de la cisteína 481 de la tirosina cinasa de Bruton, como se define en la presente memoria. Por ejemplo, la cisteína 482 es la cisteína homóloga del ortólogo de rata de tirosina cinasa de Bruton; la cisteína 479 es la cisteína homóloga del ortólogo de pollo y la cisteína 481 es la cisteína homóloga del ortólogo de pez cebra. En otro ejemplo, la cisteína homóloga de TXK, un miembro de la familia de Tec cinasa relacionado con la tirosina de Bruton, es la Cys 350. Se muestran en la FIG. 1 otros ejemplos de cinasas que tienen

cisteínas homólogas. Véanse también los alineamientos de secuencia de las tirosina cinasas (TK) publicadas en internet en www.kinase.com/human/kinome/phylogeny.html.

El término “idéntico”, como se usa en la presente memoria, designa dos o más secuencias o subsecuencias que son iguales. Además, el término “sustancialmente idéntico”, como se usa en la presente memoria, designa dos o más secuencias que tienen un porcentaje de unidades secuenciales que son iguales cuando se comparan y alinean para correspondencia máxima en una ventana de comparación, o región designada medida usando algoritmos de comparación o mediante alineamiento manual e inspección visual. Solo a modo de ejemplo, dos o más secuencias pueden ser “sustancialmente idénticas” si las unidades secuenciales son aproximadamente un 60 % idénticas, aproximadamente un 65 % idénticas, aproximadamente un 70 % idénticas, aproximadamente un 75 % idénticas, aproximadamente un 80 % idénticas, aproximadamente un 85 % idénticas, aproximadamente un 90 % idénticas o aproximadamente un 95 % idénticas en una región especificada. Dichos porcentajes describen la “identidad porcentual” de dos o más secuencias. La identidad de una secuencia puede existir en una región que es de al menos aproximadamente 75-100 unidades secuenciales de longitud, en una región que es de aproximadamente 50 unidades secuenciales de longitud o, cuando no se especifica, en toda la secuencia. La definición designa también el complemento de una secuencia de ensayo. Solo a modo de ejemplo, dos o más secuencias polipeptídicas son idénticas cuando los residuos aminoacídicos son iguales, mientras que dos o más secuencias polinucleotídicas son “sustancialmente idénticas” si los residuos aminoacídicos son aproximadamente un 60 % idénticos, aproximadamente un 65 % idénticos, aproximadamente un 70 % idénticos, aproximadamente un 75 % idénticos, aproximadamente un 80 % idénticos, aproximadamente un 85 % idénticos, aproximadamente un 90 % idénticos o aproximadamente un 95 % idénticos en una región especificada. La identidad puede existir en una región que es de al menos aproximadamente 75-100 aminoácidos de longitud, en una región que es de aproximadamente 50 aminoácidos de longitud o, cuando no se especifica, en toda la secuencia de una secuencia polipeptídica. Además, solo a modo de ejemplo, dos o más secuencias polinucleotídicas son idénticas cuando los residuos de ácido nucleico son iguales, mientras que dos o más secuencias polinucleotídicas son “sustancialmente idénticas” si los residuos de ácido nucleico son aproximadamente un 60 % idénticos, aproximadamente un 65 % idénticos, aproximadamente un 70 % idénticos, aproximadamente un 75 % idénticos, aproximadamente un 80 % idénticos, aproximadamente un 85 % idénticos, aproximadamente un 90 % idénticos o aproximadamente un 95 % idénticos en una región especificada. La identidad puede existir en una región que es de al menos aproximadamente 75-100 ácidos nucleicos de longitud, una región que es de aproximadamente 50 ácidos nucleicos de longitud o, cuando no se especifica, en toda la secuencia de una secuencia polinucleotídica.

Los términos “inhibe”, “inhibir” o “inhibidor” de una cinasa, como se usan en la presente memoria, designan la inhibición de la actividad enzimática fosfotransferasa.

El término “inhibidor irreversible”, como se usa en la presente memoria, designa un compuesto que, tras el contacto con una proteína diana (por ejemplo una cinasa) causa la formación de un nuevo enlace covalente con o dentro de la proteína, con lo que una o más de las actividades biológicas de la proteína diana (por ejemplo, la actividad fosfotransferasa) se reduce o anula a pesar de la presencia o ausencia posterior del inhibidor irreversible.

El término “inhibidor irreversible de Btk”, como se usa en la presente memoria, designa un inhibidor de Btk que puede formar un enlace covalente con un residuo aminoacídico de Btk. En un caso, el inhibidor irreversible de Btk puede formar un enlace covalente con un residuo de Cys de Btk; en casos particulares, el inhibidor irreversible de Btk puede formar un enlace covalente con un residuo de Cys 481 (o un homólogo del mismo) de Btk o un residuo de cisteína en la correspondiente posición homóloga de otra tirosina cinasa, como se muestra en la Fig. 1.

El término “aislado”, como se usa en la presente memoria, designa separar y retirar un componente de interés de componentes no de interés. Las sustancias aisladas pueden estar en estado seco o semisecho o en disolución incluyendo, pero sin limitación, una disolución acuosa. El componente aislado puede estar en estado homogéneo o el componente aislado puede ser parte de una composición farmacéutica que comprende portadores y/o excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales. Solo a modo de ejemplo, los ácidos nucleicos o proteínas se “aislan” cuando dichos ácidos nucleicos o proteínas están exentos de al menos algunos de los componentes celulares con que están asociados en estado natural, o cuando el ácido nucleico o proteína se ha concentrado a un nivel superior a la concentración de su producción *in vivo* o *in vitro*. También, a modo de ejemplo, se aísla un gen cuando se separa de los marcos de lectura abiertos que flanquean al gen y codifican una proteína distinta del gen de interés.

Un “metabolito” de un compuesto dado a conocer en la presente memoria es un derivado de ese compuesto que se forma cuando se metaboliza el compuesto. El término “metabolito activo” designa un derivado biológicamente activo de un compuesto que se forma cuando se metaboliza el compuesto. El término “metabolizado”, como se usa en la presente memoria, designa la suma de procesos (incluyendo, pero sin limitación, las reacciones de hidrólisis y reacciones catalizadas por enzimas, tales como reacciones de oxidación) mediante los que se transforma una sustancia particular en un organismo. Por tanto, las enzimas pueden producir alteraciones estructurales específicas en un compuesto. Por ejemplo, el citocromo P450 cataliza una variedad de reacciones oxidativas y reductivas mientras que las uridina difosfato glucuronil transferasas catalizan la transferencia de una molécula de ácido glucurónico activada a alcoholes aromáticos, alcoholes alifáticos, ácidos carboxílicos, aminas y grupos sulfhidrilo libres. Puede obtenerse información adicional sobre el metabolismo en “The Pharmacological Basis of Therapeutics”,

- 9ª edición, McGraw-Hill (1996). Los metabolitos de los compuestos dados a conocer en la presente memoria pueden identificarse mediante la administración de compuestos a un hospedador y el análisis de las muestras de tejido del hospedador, o mediante la incubación de compuestos con células hepáticas *in vitro* y el análisis de los compuestos resultantes. Ambos procedimientos son bien conocidos en la materia. En algunos casos, se forman metabolitos de un compuesto mediante procesos oxidativos y corresponden al correspondiente compuesto que contiene hidroxilo. En algunos casos, se metaboliza un compuesto hasta metabolitos farmacológicamente activos.
- El término “modular”, como se usa en la presente memoria, significa interaccionar con una diana directa o indirectamente para alterar la actividad de la diana incluyendo, solo a modo de ejemplo, potenciar la actividad de la diana, inhibir la actividad de la diana, limitar la actividad de la diana o prolongar la actividad de la diana.
- Como se usa en la presente memoria, el término “modulador” designa un compuesto que altera la actividad de una molécula. Por ejemplo, un modulador puede causar un aumento o reducción de la magnitud de una cierta actividad de una molécula en comparación con la magnitud de la actividad en ausencia del modulador. En ciertos casos, un modulador es un inhibidor que reduce la magnitud de una o más actividades de una molécula. En ciertos casos, un inhibidor evita completamente una o más actividades de la molécula. En ciertos casos, el modulador es un activador que aumenta la magnitud de al menos una actividad de una molécula. En ciertos casos, la presencia de un modulador da como resultado una actividad que no aparece en ausencia del modulador.
- El término “cantidad profilácticamente eficaz”, como se usa en la presente memoria, designa la cantidad de una composición aplicada a un paciente que aliviará en cierta medida uno o más síntomas de una enfermedad, afección o trastorno que se esté tratando. En dichas aplicaciones profilácticas, dichas cantidades pueden depender del estado de salud, peso y similar del paciente. Se considera dentro de las habilidades de la materia determinar dichas cantidades profilácticamente eficaces mediante experimentación rutinaria incluyendo, pero sin limitación, un ensayo clínico de aumento de dosis.
- Como se usa en la presente memoria, el término “compuesto de unión selectiva” designa un compuesto que se une selectivamente con cualquier porción de una o más proteínas diana.
- Como se usa en la presente memoria, el término “se une selectivamente” designa 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 ciertos casos, la unión específica designa la unión a una diana con una afinidad que es al menos 10, 50, 100, 250, 500, 1000 o más veces mayor que la afinidad por una no diana.
- Como se usa en la presente memoria, el término “modulador selectivo” designa un compuesto que modula selectivamente una actividad diana respecto a una actividad no diana. En ciertos casos, modulación específica designa modular una actividad diana al menos 10, 50, 100, 250, 500, 1000 veces más que una actividad no diana.
- El término “sustancialmente purificado”, como se usa en la presente memoria, designa un componente de interés que puede estar sustancial o esencialmente exento de otros componentes que normalmente acompañan a o interaccionan con el componente de interés antes de la purificación. Solo a modo de ejemplo, un componente de interés puede ser “sustancialmente purificado” cuando la preparación del componente de interés contiene menos de aproximadamente en 30 %, menos de aproximadamente un 25 %, menos de aproximadamente un 20 %, menos de aproximadamente un 15 %, menos de aproximadamente un 10 %, menos de aproximadamente un 5 %, menos de aproximadamente un 4 %, menos de aproximadamente un 3 %, menos de aproximadamente un 2 % o menos de aproximadamente un 1 % (en peso seco) de componentes contaminantes. Por tanto, un componente de interés “sustancialmente purificado” puede tener un nivel de pureza de aproximadamente un 70 %, aproximadamente un 75 %, aproximadamente un 80 %, aproximadamente un 85 %, aproximadamente un 90 %, aproximadamente un 95 %, aproximadamente un 96 %, aproximadamente un 97 %, aproximadamente un 98 %, aproximadamente un 99 % o mayor.
- El término “sujeto”, como se usa en la presente memoria, designa un animal que es el objeto de tratamiento, observación o experimentación. Solo a modo de ejemplo, un sujeto puede ser, pero sin limitación, un mamífero incluyendo, pero sin limitación, un ser humano.
- Como se usa en la presente memoria, el término “actividad diana” designa una actividad biológica que puede modularse por un modulador selectivo. Ciertas actividades diana ejemplares incluyen, pero sin limitación, afinidad de unión, transducción de señal, actividad enzimática, crecimiento tumoral, inflamación o procesos relacionados con la inflamación y mejora de uno o más síntomas asociados con una enfermedad o afección.
- Como se usa en la presente memoria, el término “proteína diana” designa una molécula o una porción de una proteína capaz de unirse a un compuesto de unión selectiva. En ciertos casos, la proteína diana es Btk.
- Los términos “tratar”, “tratando” o “tratamiento”, como se usan en la presente memoria, incluyen el alivio, supresión o mejora de los síntomas de una enfermedad o afección, prevenir síntomas adicionales, mejorar o prevenir las causas metabólicas subyacentes de los síntomas, inhibir la enfermedad o afección, por ejemplo, detener el desarrollo de la enfermedad o afección, aliviar la enfermedad o afección, causar la regresión de la enfermedad o afección, aliviar una

afección causada por la enfermedad o afección o detener los síntomas de la enfermedad o afección. Los términos “tratar”, “tratando” o “tratamiento” incluyen, pero sin limitación, tratamientos profilácticos y/o terapéuticos.

5 Como se usa en la presente memoria, CI_{50} designa una cantidad, concentración o dosificación de un compuesto de ensayo particular que consigue un 50 % de inhibición de la respuesta máxima, tal como la inhibición de Btk, en un ensayo que mide dicha respuesta.

Como se usa en la presente memoria, CE_{50} designa una dosificación, concentración o cantidad de un compuesto de ensayo particular que desencadena una respuesta dependiente de la dosis de un 50 % de la expresión máxima de una respuesta particular que se induce, provoca o potencia por el compuesto de ensayo particular.

Breve descripción de las figuras

10 La Fig. 1 presenta una comparación de secuencia de Btk con otras tirosina cinasas.

La Fig. 2 presenta datos celulares ilustrativos respecto a la inhibición de la fosforilación de fosfolipasa Cy inducida por el receptor de linfocitos B por el compuesto **4**. En este ejemplo, había 2×10^6 células Ramos/pocillo en medio exento de suero; se pretrataron las células con compuesto con 1,5 h. Se estimuló el receptor de linfocitos B con anti-IgM durante 3 min y se añadió directamente a las células tampón de lisis 10x que contenía ADNasa. Se añadió 15 tampón de muestra y se cargó directamente en el gel. Se analizaron las muestras por transferencia Western, Btk fosforilada y PLC γ 1 y Btk total y PLC γ 1. Se tomó una imagen de la transferencia con ChemiDoc CCD y se cuantificó con ImageQuant. Se normalizó la banda fosforilada a la banda total y se calculó la CI_{50} .

La Fig. 3 presenta datos celulares ilustrativos que muestran que el compuesto **4** y el compuesto **15** inhiben el crecimiento de células DHL-6. En este ejemplo, había 3×10^4 células DHL-6/pocillo en medio completo. Se trataron 20 las células durante el tiempo indicado con compuesto a una concentración de DMSO final de 0,1 %. Se midió el número de células usando el ensayo de azul de Alamar según el protocolo estándar.

La Fig. 4 presenta los espectros de masas ilustrativos que muestran que el compuesto **4** modifica covalentemente Btk. En este ejemplo, se incubó compuesto **4** 30 μ M con Btk recombinante 6-7 μ M (mutante Y \rightarrow D, solo dominio 25 cinasa) durante una noche a TA. Se desala el complejo de proteína-inhibidor mediante HPLC en fase inversa y se analiza directamente en espectrómetro de masas para determinar el peso molecular. Mas del 99 % de la proteína Btk recombinante está modificada covalentemente por el compuesto **4**.

La Fig. 5 presenta la inhibición ilustrativa del desarrollo de artritis en un modelo de ratón por el compuesto **4**.

La Fig. 6 presenta los datos ilustrativos que demuestran que la eficacia del compuesto **4** está asociada con la reducción del factor reumatoide y de anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinado en el modelo de CAIA. En estos 30 ejemplos, * $p < 0,01$; ** $p < 0,001$ frente a vehículo o tratamiento salino.

La Fig. 7 presenta los datos ilustrativos respecto a la inhibición del desarrollo de artritis en un modelo de ratón por el compuesto **13**. Este enantiómero del compuesto **4** inhibía completamente el desarrollo de artritis en el modelo de CAIA a niveles de dosis de 10 y 30 mg/kg. Para comparación, se presentan los datos respecto a la inhibición del desarrollo de artritis en el mismo modelo de ratón para la dexametasona.

35 Descripción detallada de la invención

Los procedimientos descritos en la presente memoria incluyen la administración a un sujeto necesitado de ello de una composición que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos inhibidores irreversibles de Btk descritos en la presente memoria. Sin quedar ligado a una teoría, los diversos papeles desempeñados por la señalización de Btk en diversas funciones celulares hematopoyéticas, por ejemplo, activación 40 de receptor de linfocitos B, sugiere que los inhibidores de Btk de molécula pequeña son útiles para reducir el riesgo de o para tratar una variedad de enfermedades afectadas por o que afectan a muchos tipos celulares del linaje hematopoyético incluyendo, por ejemplo, enfermedades autoinmunitarias, afecciones o enfermedades heteroinmunitarias, enfermedades inflamatorias (por ejemplo, trastornos proliferativos de linfocitos B) y trastornos tromboembólicos. Además, los compuestos inhibidores irreversibles de Btk descritos en la presente memoria pueden 45 usarse para inhibir un pequeño subconjunto de otras tirosina cinasas que comparten homología con Btk al tener un residuo de cisteína (incluyendo un residuo de Cys 481) que puede formar un enlace covalente con el inhibidor irreversible. Véanse, por ejemplo, las proteínas cinasas de la FIG. 1. Por tanto, se espera también que un subconjunto de tirosina cinasas distintas de Btk sean también útiles como dianas terapéuticas en una serie de afecciones sanitarias.

50 En algunos casos, los procedimientos descritos en la presente memoria pueden usarse para tratar una enfermedad autoinmunitaria que incluye, pero sin limitación, 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 opsoclonio-mioclonos, espondilitis anquilosante, síndrome del anticuerpo

antifosfolípido, anemia aplásica, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad celiaca, síndrome de Goodpasture, púrpura trombocitopénica idiopática, neuritis óptica, escleroderma, cirrosis biliar primaria, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, anemia inmuno hemolítica por anticuerpos calientes, granulomatosis de Wegener, psoriasis, alopecia universal, enfermedad de Behçet, fatiga crónica, disautonomía, endometriosis, cistitis intersticial, neuromiotonía, escleroderma y vulvodinia.

5

En algunos casos, los procedimientos descritos en la presente memoria pueden usarse para tratar afecciones o enfermedades heteroinmunitarias que incluyen, pero sin limitación, enfermedad del injerto frente al hospedador, trasplante, transfusión, anafilaxis, alergias (por ejemplo, alergias a pólenes de planta, látex, fármacos, alimentos, venenos de insecto, pelo animal, caspa animal, ácaros del polvo o cáliz de cucaracha), hipersensibilidad de tipo I, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica y dermatitis atópica.

10

En otros casos, los procedimientos descritos en la presente memoria pueden usarse para tratar una enfermedad inflamatoria incluyendo, pero sin limitación, asma, enfermedad inflamatoria intestinal, apendicitis, blefaritis, bronquiolitis, bursitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, colitis, conjuntivitis, cistitis, dacrioadenitis, dermatitis, dermatomiositis, encefalitis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fasciitis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, hepatitis, hidradenitis supurante, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis, miocarditis, miositis, nefritis, ovaritis, orquitis, osteitis, otitis, pancreatitis, parotitis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, neumonía, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendinitis, tonsilitis, uveitis, vaginitis, vasculitis y vulvitis.

15

Aún en otros casos, los procedimientos descritos en la presente memoria pueden usarse para tratar un cáncer, por ejemplo, trastornos proliferativos de linfocitos B, que incluyen, pero sin limitación, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma folicular, linfoma linfocítico crónico, leucemia linfocítica crónica, leucemia prolinfocítica de linfocitos B, linfoma linfoplasmacítico/macroglobulinemia de Waldenström, linfoma esplénico de la zona marginal, mieloma de células plasmáticas, plasmacitoma, linfoma extranodal de linfocitos B de la zona marginal, linfoma nodal de linfocitos B de la zona marginal, linfoma de células del manto, linfoma de linfocitos B mediastínicos grandes (tímicos), linfoma de linfocitos B grandes intravasculares, linfoma de efusión primaria, linfoma/leucemia de Burkitt o granulomatosis linfomatoide.

20

25

En otros casos, los procedimientos descritos en la presente memoria pueden usarse para tratar trastornos tromboembólicos que incluyen, pero sin limitación, infarto de miocardio, angina de pecho (incluyen angina inestable), reoclusiones o reestenosis después de angioplastia o derivación aortocoronaria, apoplejía, isquemia transitoria, trastornos oclusivos arteriales periféricos, embolias pulmonares y trombosis venosa profunda.

30

Los síntomas, ensayos de diagnóstico y ensayos de pronóstico para cada una de las afecciones anteriormente mencionadas, son conocidos en la materia. Véase, por ejemplo, "Harrison's Principles of Internal Medicine®" 16ª ed., 2004, The McGraw-Hill Companies, Inc. Dey y col (2006), Cytojournal 3(24), y el sistema de clasificación de "Revised European American Lymphoma" (REAL) (véase la página web mantenida por el National Cancer Institute).

35

Una serie de modelos animales son útiles para establecer un intervalo de dosis terapéuticamente eficaces de compuestos inhibidores irreversibles de Btk para tratar cualquiera de las enfermedades anteriores.

Por ejemplo, la dosificación de compuestos inhibidores irreversibles de Btk para tratar una enfermedad autoinmunitaria puede valorarse en un modelo de ratón de artritis reumatoide. En este modelo, se induce la artritis en ratones Balb/c administrando anticuerpos anti-colágeno y lipopolisacárido. Véase Nandakumar y col. (2003), Am. J. Pathol. 163:1827-1837.

40

En otro ejemplo, puede examinarse la dosificación de inhibidores irreversibles de Btk para el tratamiento de trastornos proliferativos de linfocitos B, por ejemplo, en un modelo de xenoinjerto de ser humano a ratón en que se implantan células de linfoma de linfocitos B (por ejemplo, células Ramos) en ratones inmunodeficientes (por ejemplo, ratones "atímicos") como se describe, por ejemplo, en Pagel *et al.* (2005), Clin. Cancer Res. 11 (13):4857-4866.

45

Son también conocidos modelos animales para el tratamiento de trastornos tromboembólicos.

Puede optimizarse la eficacia terapéutica del compuesto para una de las enfermedades anteriores durante un curso de tratamiento. Por ejemplo, el sujeto que se está tratando puede experimentar una evaluación de diagnóstico para correlacionar el alivio de los síntomas de la enfermedad o patologías con la inhibición de la actividad Btk *in vivo* conseguida administrando una dosis dada de un inhibidor irreversible de Btk. Pueden usarse ensayos celulares conocidos en la materia para determinar la actividad *in vivo* de Btk en presencia o ausencia de un inhibidor irreversible de Btk. Por ejemplo, puesto que la Btk activada está fosforilada en la tirosina 223 (Y223) y la tirosina 551 (Y551), puede usarse la tinción inmunocitoquímica fosfoespecífica de células positivas de P-Y223 o P-Y551 para detectar o cuantificar la activación de Btk en una población de células (por ejemplo, mediante análisis FACS de células teñidas frente a células no teñidas). Véase, por ejemplo, Nisitani y col. (1999), Proc. Natl. Acad. Sci., USA 96: 2221-2226. Por tanto, la cantidad de compuesto inhibidor de Btk que se administra a un sujeto puede aumentarse o reducirse según sea necesario para mantener un nivel de inhibición de Btk óptimo para tratar el estado patológico

50

55

del sujeto.

Compuestos

5 En la siguiente descripción de compuestos inhibidores irreversibles de Btk adecuados para uso en los procedimientos descritos en la presente memoria, las definiciones de términos de la química estándar designadas pueden encontrarse en obras de referencia (si no se definen de otro modo en la presente memoria) incluyendo "Advanced Organic Chemistry 4^a Ed." de Carey y Sundberg, vol. A (2000) y B (2001), Plenum Press, Nueva York. A menos que se indique otra cosa, se emplean los procedimientos convencionales de espectroscopia de masas, RMN, HPLC, química de proteínas, bioquímica, técnicas de ADN recombinante y farmacología dentro de las habilidades de la materia. Además, las secuencias de ácido nucleico y aminoácidas de Btk (por ejemplo, Btk humana) son conocidas en la materia como se dan a conocer, por ejemplo, en la patente de EE.UU. n° 6.326.469. A menos que se describan definiciones específicas, la nomenclatura empleada con relación a, y en los procedimientos de laboratorio y técnicas de química analítica, química orgánica sintética y química medicinal y farmacéutica descritos en la presente memoria, son aquellos conocidos en la materia. Pueden usarse técnicas estándar para síntesis químicas, análisis químicos, preparaciones, formulaciones y suministro farmacéuticos, y el tratamiento de pacientes.

15 Los compuestos inhibidores de Btk descritos en la presente memoria son selectivos de Btk y de cinasas que tienen un residuo de cisteína en una posición de secuencia aminoácida de la tirosina cinasa que es homóloga de la posición de secuencia aminoácida de la cisteína 481 en Btk. Véanse, por ejemplo, las cinasas en la FIG. 1. Los compuestos inhibidores descritos en la presente memoria incluyen un resto aceptor de Michael.

20 Generalmente, un compuesto inhibidor irreversible de Btk usado en los procedimientos descritos en la presente memoria se identifica o caracteriza en un ensayo *in vitro*, por ejemplo, un ensayo bioquímico acelular o ensayo funcional celular. Dichos ensayos son útiles para determinar la CI_{50} *in vitro* para un compuesto inhibidor irreversible de Btk.

25 Por ejemplo, puede usarse un ensayo de cinasa acelular para determinar la actividad Btk después de la incubación de la cinasa en ausencia o presencia de un intervalo de concentraciones de un candidato a compuesto inhibidor irreversible de Btk. Si el compuesto candidato es de hecho un inhibidor irreversible de Btk, la actividad cinasa de Btk no se recuperará por un lavado repetido con medio exento de inhibidor. Véase, por ejemplo, J. B. Smail y col. (1999), *J. Med. Chem.* 42(10): 1803-1815. Además, la formación de complejo covalente entre Btk y un candidato a inhibidor irreversible de Btk es un indicador útil de que la inhibición irreversible de Btk puede determinarse fácilmente mediante una serie de procedimientos conocidos en la materia (por ejemplo, espectrometría de masas). Por ejemplo, algunos compuestos inhibidores irreversibles de Btk pueden formar un enlace covalente con Cys 481 de Btk (por ejemplo, mediante reacción de Michael).

30 Los ensayos funcionales celulares de inhibición de Btk incluyen la medida de uno o más valores de referencia celulares en respuesta a la estimulación de una ruta mediada por Btk en una línea celular (por ejemplo, activación de BCR en células Ramos) en ausencia o presencia de un intervalo de concentraciones de candidato a compuesto inhibidor irreversible de Btk. Los valores de referencia útiles para determinar una respuesta a la activación de BCR incluyen, por ejemplo, la autofosforilación de Btk, la fosforilación de una proteína diana de Btk (por ejemplo, PLC- γ) y el flujo de calcio citoplasmático.

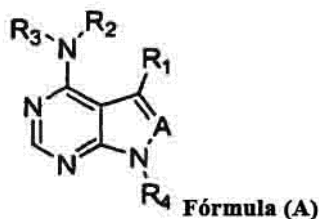
35 Son bien conocidos por los especialistas en la materia los ensayos de alto rendimiento para muchos ensayos bioquímicos acelulares (por ejemplo, ensayos de cinasa) y ensayos funcionales celulares (por ejemplo, flujo de calcio). Además, están comercialmente disponibles sistemas de cribado de alto rendimiento (véanse, por ejemplo, Zymark Corp., Hopkinton, MA; Air Technical Industries, Mentor, OH; Beckman Instruments, Inc. Fullerton, CA; Precision Systems, Inc., Natick, MA, etc.). Estos sistemas automatizan típicamente procedimientos completos, incluyendo todo el pipeteado de muestra y reactivos, dispensación de líquido, incubaciones cronometradas y lecturas finales de microplaca en detector(es) apropiado(s) para el ensayo. Los sistemas automatizados permiten así la identificación y caracterización de un gran número de compuestos inhibidores irreversibles de Btk sin esfuerzos indebidos.

Los compuestos inhibidores irreversibles de Btk pueden usarse para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquiera de las afecciones anteriores (por ejemplo, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, trastornos alérgicos, trastornos proliferativos de linfocitos B o trastornos tromboembólicos).

50 En algunos casos, el compuesto inhibidor irreversible de Btk usado para los procedimientos descritos en la presente memoria puede inhibir la actividad cinasa Btk u homólogo de Btk con una CI_{50} *in vitro* de menos de 10 μ M. (por ejemplo, menos de 1 μ M, menos de 0,5 μ M, menos de 0,4 μ M, menos de 0,3 μ M, menos de 0,1 μ M, menos de 0,08 μ M, menos de 0,06 μ M, menos de 0,05 μ M, menos de 0,04 μ M, menos de 0,03 μ M, menos de 0,02 μ M, menos de 0,01 μ M, menos de 0,008 μ M, menos de 0,006 μ M, menos de 0,005 μ M, menos de 0,004 μ M, menos de 0,003 μ M, menos de 0,002 μ M, menos de 0,001 μ M, menos de 0,00099 μ M, menos de 0,00098 μ M, menos de 0,00097 μ M, menos de 0,00096 μ M, menos de 0,00095 μ M, menos de 0,00094 μ M, menos de 0,00093 μ M, menos de 0,00092 μ M o menos de 0,00090 μ M).

En un caso, el compuesto inhibidor irreversible de Btk inhibe selectiva e irreversiblemente una forma activada de su tirosina cinasa diana (por ejemplo, una forma fosforilada de la tirosina cinasa). Por ejemplo, la Btk activada se transfosforila en la tirosina 551. Así, en estos casos, el inhibidor irreversible de Btk inhibe la cinasa diana en célula solo una vez se activa la cinasa diana por los eventos de señalización.

- 5 Se describen en la presente memoria compuestos de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D). Se describen también en la presente memoria sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables, metabolitos farmacéuticamente activos y profármacos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos. Se describen composiciones farmacéuticas que incluyen al menos uno de dichos compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo o profármaco farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto. En algunos casos, cuando los compuestos descritos en la presente memoria contienen un átomo de nitrógeno oxidable, el átomo de nitrógeno puede convertirse en N-óxido mediante procedimientos bien conocidos en la materia. En ciertos casos, también se describen isómeros y formas químicamente protegidas de los compuestos que tienen una estructura representada por cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D).
- 10
- 15 En un caso son compuestos de fórmula (A), sales farmacéuticamente aceptables y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos. La fórmula (A) es como sigue:



en la que

A se selecciona independientemente de N o CR₅;

- 20 R₁ es H, L₂-alquilo sustituido o no sustituido, L₂-cicloalquilo sustituido o no sustituido, L₂-alqueno sustituido o no sustituido, L₂-cicloalqueno sustituido o no sustituido, L₂-heterociclo sustituido o no sustituido, L₂-heteroarilo sustituido o no sustituido o L₂-arilo sustituido o no sustituido, en que L₂ es un enlace, O, S, -S(=O), -S(=O)₂, C(=O), -alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido o -alqueno C₂-C₆ sustituido o no sustituido;

R₂ y R₃ se seleccionan independientemente de H, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido;

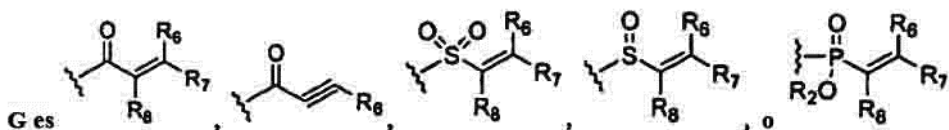
- 25 R₄ es L₃-X-L₄-G, en la que

L₃ es opcional y, cuando está presente, es un enlace, alquilo opcionalmente sustituido o no sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido o no sustituido, alqueno opcionalmente sustituido o no sustituido o alquino opcionalmente sustituido o no sustituido;

- 30 X es opcional, y cuando está presente, es un enlace, O, -C(=O), S, -S(=O), -S(=O)₂, -NH, -NR₉, -NHC(O), -C(O)NH, -NR₉C(O), -C(O)NR₉, -S(=O)₂NH, -NHS(=O)₂, -S(=O)₂NR₉, -NR₉S(=O)₂, -OC(O)NH-, -NHC(O)O-, -OC(O)NR₉, -NR₉C(O)O-, -CH=NO-, -ON=CH-, -NR₁₀C(O)NR₁₀-, heteroarilo, arilo, -NR₁₀C(=NR₁₁)NR₁₀-, -NR₁₀C(=NR₁₁)-, -C(=NR₁₁)NR₁₀-, -OC(=NR₁₁)- o -C(=NR₁₁)O-;

- 35 L₄ es opcional y, cuando está presente, es un enlace, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, alquino sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido;

L₃, X y L₄ tomados conjuntamente forman un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno;



en los que

R₆, R₇ y R₈ se seleccionan independientemente de entre H, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido, heteroalquilo

inferior o heteroalquilo inferior sustituido, cicloalquilo inferior sustituido o no sustituido y heterocicloalquilo inferior sustituido o no sustituido;

5 R_5 es H, halógeno, $-L_6$ -alquilo C_1 - C_3 sustituido o no sustituido, $-L_6$ -alqueno C_2 - C_4 sustituido o no sustituido, $-L_6$ -heteroarilo sustituido o no sustituido, o $-L_6$ -arilo sustituido o no sustituido, en los que L_6 es un enlace, O, S, $-S(=O)$, $S(=O)_2$, NH, C(O), $-NHC(O)O$, $-OC(O)NH$, $-NHC(O)$ o $-C(O)NH$;

cada R_9 se selecciona independientemente de entre H, alquilo inferior sustituido o no sustituido y cicloalquilo inferior sustituido o no sustituido;

cada R_{10} es independientemente H, alquilo inferior sustituido o no sustituido o cicloalquilo inferior sustituido o no sustituido;

10 o

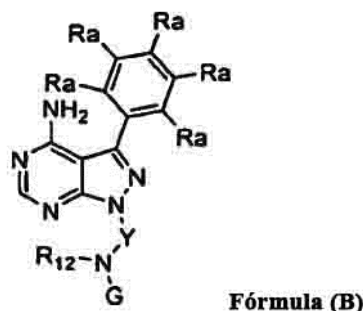
dos grupos R_{10} pueden formar conjuntamente un anillo heterocíclico de 5, 6, 7 u 8 miembros; o R_9 y R_{10} pueden formar conjuntamente un anillo heterocíclico de 5, 6, 7 u 8 miembros; o

cada R_{11} se selecciona independientemente de H, $-S(=O)_2R_8$, $-S(=O)_2NH_2$, $-C(O)R_8$, $-CN$, $-NO_2$, heteroarilo o heteroalquilo;

15 y

metabolitos farmacéuticamente activos, solvatos farmacéuticamente aceptables, sales farmacéuticamente aceptables o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

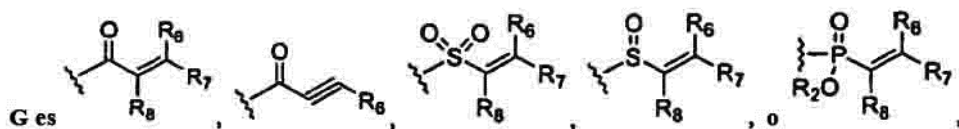
En un caso adicional o alternativo, el compuesto de fórmula (A) tiene la siguiente estructura de fórmula (B):



20 en la que

Y es alquilo o alquilo sustituido, o un anillo cicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros;

cada R_a es independientemente H, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, OH, NH_2 , $-L_a$ -alquilo sustituido o no sustituido, $-L_a$ -alqueno sustituido o no sustituido, $-L_a$ -heteroarilo sustituido o no sustituido o $-L_a$ -arilo sustituido o no sustituido, en las que L_a es un enlace, O, S, $-S(=O)$, $-S(=O)_2$, NH, C(O), CH_2 , $-NHC(O)O$, $-NHC(O)$ o $-C(O)NH$;



25

en los que,

R_6 , R_7 y R_8 se seleccionan independientemente de entre H, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido, heteroalquilo inferior o heteroalquilo inferior sustituido, cicloalquilo inferior sustituido o no sustituido y heterocicloalquilo inferior sustituido o no sustituido;

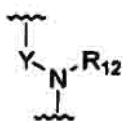
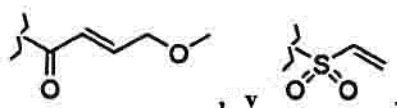
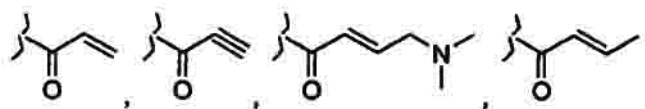
30 R_{12} es H o alquilo inferior; o

Y y R_{12} tomados conjuntamente forman un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros; y

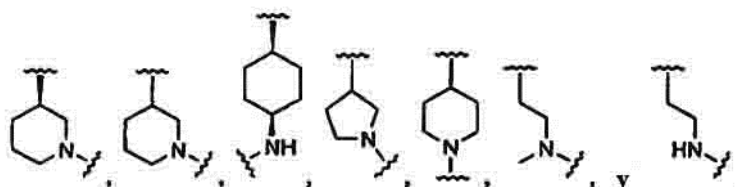
metabolitos activos farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables, sales

farmacéuticamente aceptables o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En casos adicionales o alternativos, G se selecciona de entre

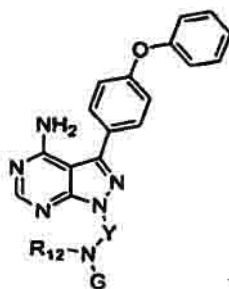


En casos adicionales o alternativos, se selecciona de entre



5

En un caso adicional o alternativo, el compuesto de fórmula (B) tiene la siguiente estructura de fórmula (C):

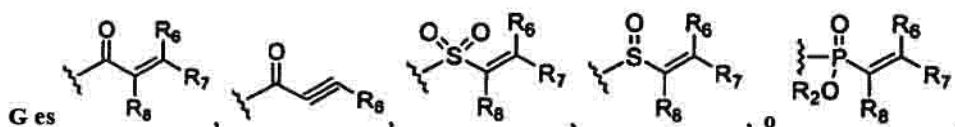


Fórmula (C)

Y es alquilo o alquilo sustituido, o un anillo cicloalquilo de 4, 5 o 6 miembros;

R₁₂ es H o alquilo inferior; o

10 Y y R₁₂ tomados conjuntamente forman un anillo heterocíclico de 4, 5 o 6 miembros;



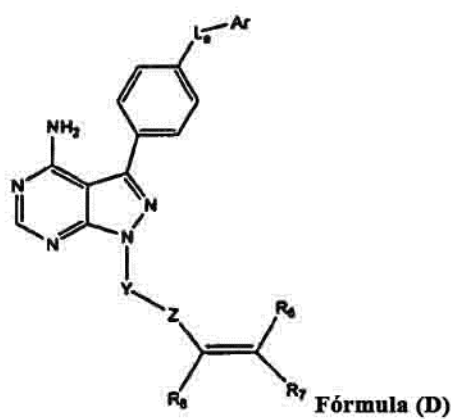
en los que,

15 R₆, R₇ y R₈ se seleccionan independientemente de entre H, alquilo inferior o alquilo inferior sustituido, heteroalquilo inferior o heteroalquilo inferior sustituido, cicloalquilo inferior sustituido o no sustituido y heterocicloalquilo inferior sustituido o no sustituido; y metabolitos activos farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente

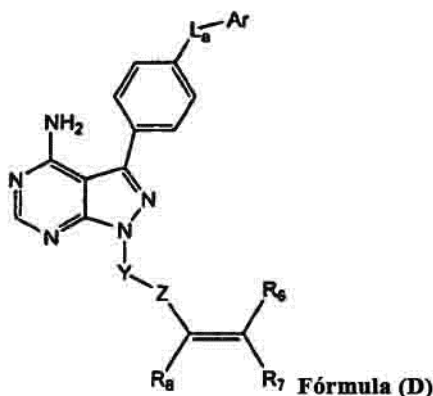
aceptables, sales farmacéuticamente aceptables o profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 5 En un caso adicional o alternativo, el grupo "G" de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B) o fórmula (C) es cualquier grupo que se usa para ajustar las propiedades físicas y biológicas de la molécula. Dichos ajustes/modificaciones se consiguen usando grupos que modulan la reactividad química de aceptor de Michael, la acidez, basicidad, lipofilicidad, solubilidad y otras propiedades físicas de la molécula. Las propiedades físicas y biológicas moduladas por dichas modificaciones de G incluyen, solo a modo de ejemplo, potenciar la reactividad química del grupo aceptor de Michael, la solubilidad, absorción *in vivo* y metabolismo *in vivo*. Además, el metabolismo *in vivo* puede incluir, solo a modo de ejemplo, controlar las propiedades PK *in vivo*, las actividades fuera de la diana, las toxicidades potenciales asociadas a interacciones con cypP450, interacciones fármaco-fármaco y similares. Además, las modificaciones de G permiten el ajuste de la eficacia *in vivo* del compuesto mediante la modulación, a modo de ejemplo, de la unión de proteína específica y no específica a proteínas plasmáticas y lípidos y la distribución en tejido *in vivo*.

En un caso adicional son compuestos que tienen la estructura de fórmula (D):



- 15 en la que
 L_a es CH_2 , O, NH o S;
 Ar es un carbociclo aromático opcionalmente sustituido o un heterociclo aromático;
 Y es un alquilo, heteroalquilo, carbociclo, heterociclo o combinación de los mismos opcionalmente sustituidos;
 Z es C(O), OC(O), NHC(O), C(S), S(O)_x, OS(O)_x, NHS(O)_x, en que x es 1 o 2; y
- 20 R_6 , R_7 , y R_8 se seleccionan independientemente de H, alquilo, heteroalquilo, carbociclo, heterociclo o combinaciones de los mismos.
 En un caso adicional o alternativo, L_a es O.
 En un caso adicional o alternativo, Ar es fenilo.
 En un caso adicional o alternativo, Z es C(O).
- 25 En un caso adicional o alternativo, cada uno de R_1 , R_2 y R_3 es H.
 En otro caso, se describe en esta memoria un compuesto de fórmula (D). La fórmula (D) es como sigue:



en la que:

L_a es CH_2 , O, NH o S;

Ar es un arilo sustituido o no sustituido, o un heteroarilo sustituido o no sustituido;

- 5 Y es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de entre alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo;

Z es $\text{C}(=\text{O})$, $\text{OC}(=\text{O})$, $\text{NHC}(=\text{O})$, $\text{C}(=\text{S})$, $\text{S}(=\text{O})_x$, $\text{OS}(=\text{O})_x$, $\text{NHS}(=\text{O})_x$, en que x es 1 o 2;

- 10 R_7 y R_8 se seleccionan independientemente de entre H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ no sustituido, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido, heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ no sustituido, heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ no sustituido, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ sustituido, heterocicloalquilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ no sustituido y heterocicloalquilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ sustituido; o

R_7 y R_8 tomados conjuntamente forman un enlace;

- 15 R_6 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido o no sustituido, heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido o no sustituido, alcoxilquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquil $\text{C}_1\text{-C}_8$ -aminoalquilo, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo $\text{C}_2\text{-C}_8$ sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido; alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$ -arilo, alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$ -heteroarilo, alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$ -cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ o alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$ -heterocicloalquilo $\text{C}_2\text{-C}_8$; y

metabolitos farmacéuticamente activos o solvatos farmacéuticamente aceptables, sales farmacéuticamente aceptables o profármacos farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 20 Para todos y cada uno de los casos, los sustituyentes pueden seleccionarse de entre un subconjunto de las alternativas enumeradas. Por ejemplo, en algunos casos, L_a es CH_2 , O o NH. En otros casos, L_a es O o NH. En aún otros casos, L_a es O.

En algunos casos, Ar es un arilo sustituido o no sustituido. En aún otros casos, Ar es un arilo de 6 miembros. En algunos otros casos, Ar es fenilo.

En algunos casos, x es 2. En aún otros casos, Z es $\text{C}(=\text{O})$, $\text{OC}(=\text{O})$, $\text{NHC}(=\text{O})$, $\text{S}(=\text{O})_x$, $\text{OS}(=\text{O})_x$ o $\text{NHS}(=\text{O})_x$. En algunos otros casos, Z es $\text{C}(=\text{O})$, $\text{NHC}(=\text{O})$ o $\text{S}(=\text{O})_2$.

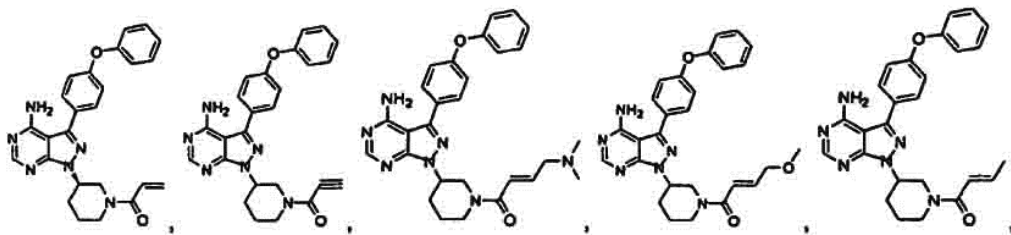
- 25 En algunos casos, R_7 y R_8 se seleccionan independientemente de entre H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ no sustituido, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido, heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ no sustituido y heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido; o R_7 y R_8 tomados conjuntamente forman un enlace. Aún en otros casos, cada uno de R_7 y R_8 es H; o R_7 y R_8 tomados conjuntamente forman un enlace.

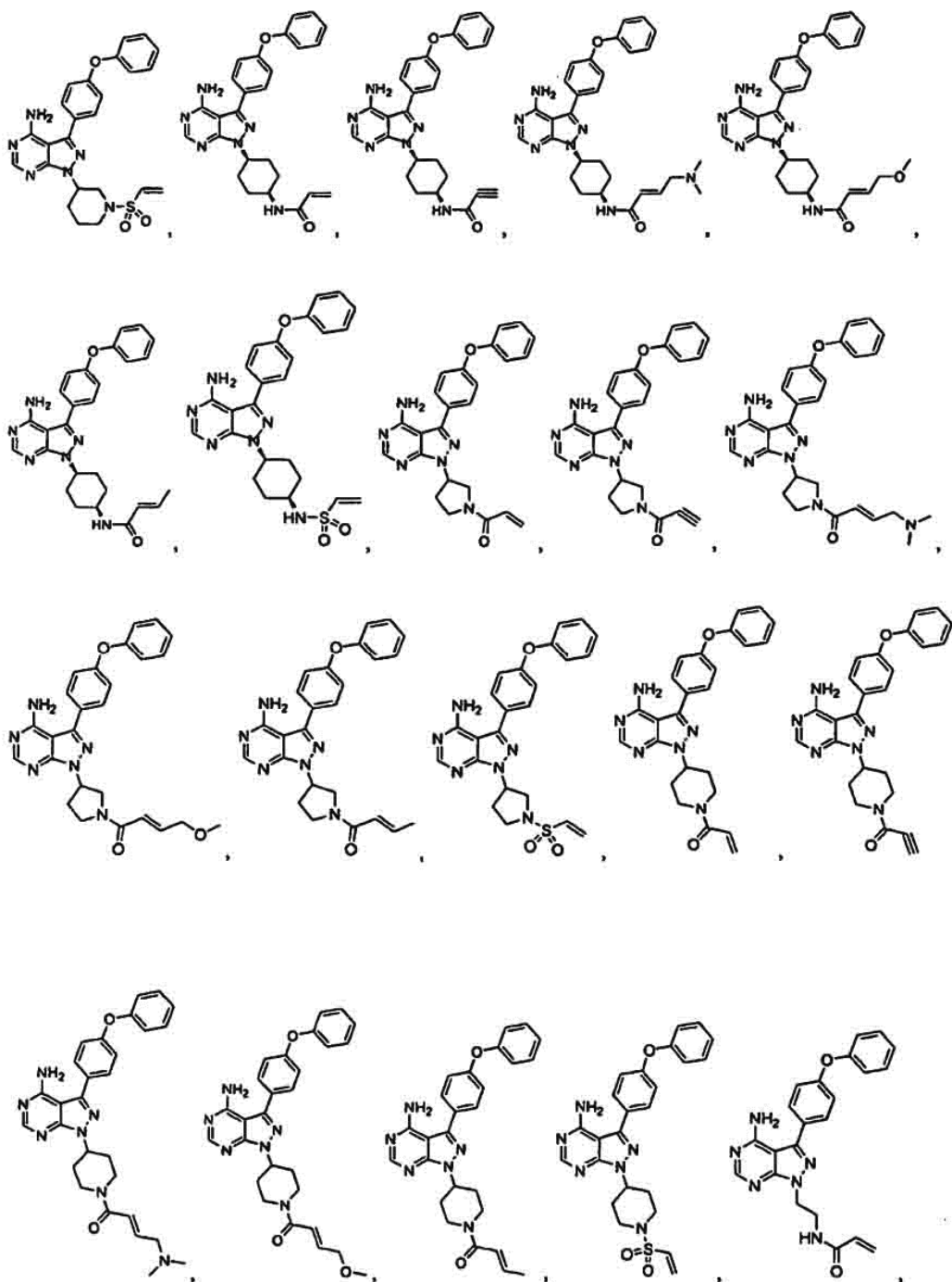
- 30 En algunos casos R_6 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido o no sustituido, heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido o no sustituido, alcoxilquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquil $\text{C}_1\text{-C}_2$ -*N*-(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$)₂, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$ -arilo, alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$ -heteroarilo, alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$ -cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ o alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$ -heterocicloalquilo $\text{C}_2\text{-C}_8$. En algunos otros casos, R_6 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido o no sustituido, heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido o no sustituido, alcoxilquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquil $\text{C}_1\text{-C}_2$ -*N*-(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$)₂, alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$ -arilo, alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$ -heteroarilo, alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$ -cicloalquiloxialquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ o alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$ -heterocicloalquilo $\text{C}_2\text{-C}_8$. Todavía en otros casos, R_6 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido o no sustituido, $-\text{CH}_2\text{-O}$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, $-\text{CH}_2\text{-N}$ -(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$)₂, alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$ -fenilo o alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros. En algunos casos, R_6 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido o no sustituido, $-\text{CH}_2\text{-O}$ -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, $-\text{CH}_2\text{-N}$ -(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$)₂, alquil $\text{C}_1\text{-C}$ -fenilo o alquil $\text{C}_1\text{-C}_4$ -heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ -heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N.
- 35

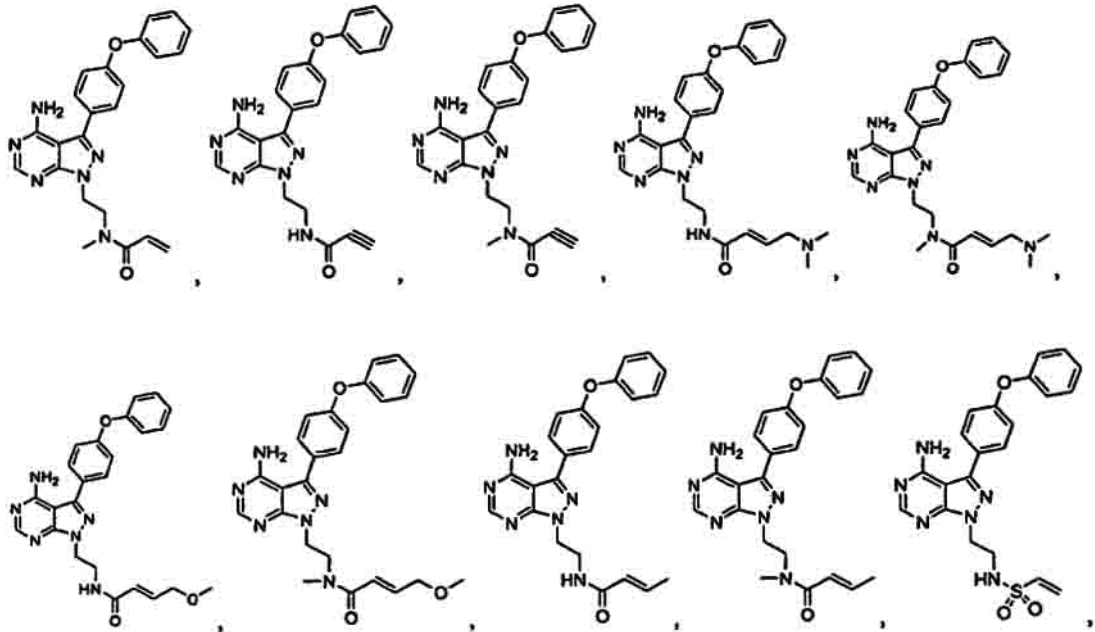
5 En algunos casos, Y es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de entre alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo. En otros casos, Y es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de entre alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros y heterocicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros. En aún otros casos, Y es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de entre alquilo C₁-C₆, heteroalquilo C₁-C₆, cicloalquilo de 5 o 6 miembros y heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N. En algunos otros casos, Y es un cicloalquilo de 5 o 6 miembros o un heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 átomos de N.

10 Se contempla en la presente memoria cualquier combinación de los grupos descritos anteriormente para las diversas variables. Se entiende que los sustituyentes y patrones de sustitución de los compuestos descritos en la presente memoria pueden seleccionarse por un especialista en la materia proporcionando compuestos que sean químicamente estables y que puedan sintetizarse mediante técnicas conocida en la materia, así como las expuestas en la presente memoria.

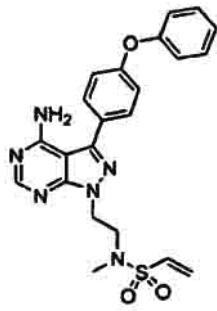
Casos adicionales de compuestos de fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) y fórmula (D) incluyen, pero no se limitan a, compuestos seleccionados del grupo que consiste en:



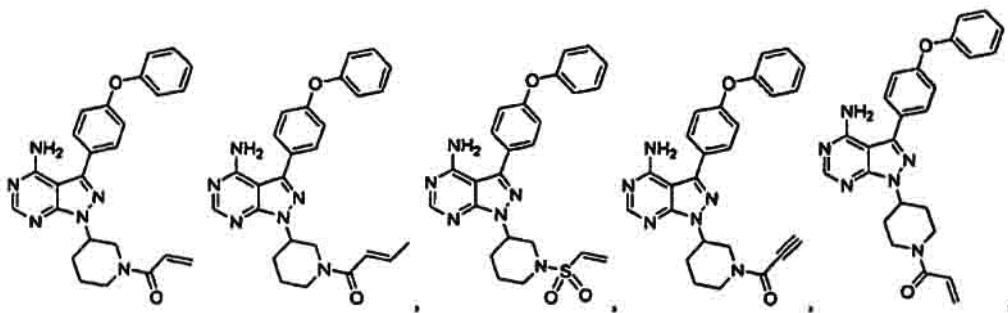


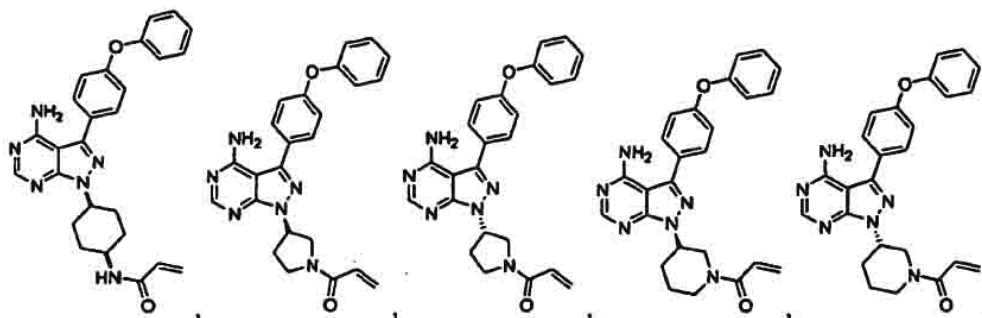


y

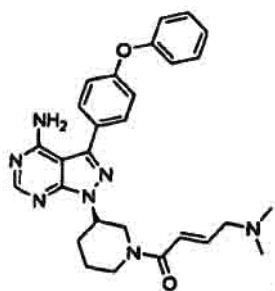


Aún en otro caso, los compuestos descritos en la presente memoria se seleccionan entre los siguientes:





y



- En un caso, en la presente memoria se describe un compuesto seleccionado de entre: 1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto **4**); (E)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)but-2-en-1-ona (compuesto **5**); 1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)sulfoniletano (compuesto **6**); 1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto **8**); 1-(4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto **9**); N-((1s,4s)-O-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)acrilamida (compuesto **10**); 1-((R)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto **11**); 1-((S)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto **12**); 1-((R)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto **13**); 1-((S)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto **14**) y (E)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (compuesto **15**).

A lo largo de la memoria descriptiva, los grupos y sustituyentes de los mismos pueden elegirse por un especialista en la materia para proporcionar restos y compuestos estables.

- Los compuestos de cualquiera de la fórmula (A) o fórmula (B) o fórmula (C) o fórmula (D) descritos en la presente memoria pueden inhibir irreversiblemente Btk y pueden usarse para tratar paciente que padecen afecciones o enfermedades dependientes de tirosina cinasa de Bruton o mediadas por tirosina cinasa de Bruton incluyendo, pero sin limitación, cáncer, enfermedades autoinmunitarias y otras inflamatorias.

Preparación de compuestos

- Los compuestos de cualquiera de la fórmula (A), (B), (C) o (D) pueden sintetizarse usando técnicas sintéticas estándar conocidas por los especialistas en la materia o usando procedimientos conocidos en la materia en combinación con procedimientos descritos en la presente memoria. Además, los disolventes, temperaturas y otras condiciones de reacción presentes en la presente memoria pueden variar según los especialistas en la materia. Como guía adicional, pueden utilizarse también los siguientes procedimientos sintéticos.

- Las reacciones pueden emplearse en secuencial lineal proporcionando los compuestos descritos en la presente memoria, o pueden usarse para sintetizar fragmentos que se unen posteriormente mediante los procedimientos descritos en la presente memoria y/o conocidos en la materia.

Formación de ligamientos covalentes mediante reacción de un electrófilo con un nucleófilo.

Los compuestos descritos en la presente memoria pueden modificarse usando diversos electrófilos o nucleófilos para formar nuevos grupos funcionales o sustituyentes. La Tabla 1 titulada "Ejemplos de ligamientos covalentes y

precursores de los mismos" enumera ejemplos seleccionados de ligamientos covalentes y grupos funcionales precursores que proporcionan y pueden usarse como guía hacia la variedad de combinaciones de electrófilos y nucleófilos disponibles. Los grupos funcionales precursores se muestran como grupos electrófilos y grupos nucleófilos.

5 **Tabla 1: Ejemplos de ligamientos covalentes y precursores de los mismos**

Producto de ligamiento 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	Acilnitrilos	Alcoholes/fenoles
Carboxamidas	Acilnitrilos	Aminas/anilinas
Iminas	Aldehídos	Aminas/anilinas
Hidrazonas	Aldehídos o cetonas	Hidrazinas
Oximas	Aldehídos o cetonas	Hidroxilaminas
Alquilaminas	Haluros de alquilo	Aminas/anilinas
Ésteres	Haluros de alquilo	Ácidos carboxílicos
Tioéteres	Haluros de alquilo	Tioles
Éteres	Haluros de alquilo	Alcoholes/fenoles
Tioéteres	Sulfonatos de alquilo	Tioles
Ésteres	Sulfonatos de alquilo	Ácidos carboxílicos
Éteres	Sulfonatos de alquilo	Alcoholes/fenoles
Ésteres	Anhídridos	Alcoholes/fenoles
Carboxamidas	Anhídridos	Aminas/anilinas
Tiofenoles	Haluros de arilo	Tioles
Arilaminas	Haluros de arilo	Aminas
Tioéteres	Azindinas	Tioles
Ésteres de boronato	Boronatos	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
Tioéteres	Epóxidos	Tioles
Tioéteres	Haloacetamidas	Tioles

Producto de ligamiento covalente	Electrófilo	Nucleófilo
Aminotriazinas	Halotriazinas	Aminas/anilinas
Triziniéteres	Halotriazinas	Alcoholes/fenoles
Amidinas	Imidoésteres	Aminas/anilinas
Ureas	Isocianatos	Aminas/anilinas
Ureanos	Isocianatos	Alcoholes/fenoles
Tioureas	Isotiocianatos	Aminas/anilinas
Tioéteres	Maleimidias	Tioles
Ésteres de fosfito	Fosforamiditas	Alcoholes
Sililéteres	Haluros de sililo	Alcoholes
Alquilaminas	Ésteres de sulfonato	Aminas/anilinas
Tioéteres	Ésteres de sulfonato	Tioles
Ésteres	Ésteres de sulfonato	Ácidos carboxílicos
Éteres	Ésteres de sulfonato	Alcoholes
Sulfonamidas	Haluros de sulfonilo	Aminas/anilinas
Ésteres de sulfoanto	Haluros de sulfonilo	Fenoles/alcoholes
Alquiltiol	Éster α,β -insaturado	Tioles
Alquiléteres	Éster α,β -insaturado	Alcoholes
Alquilaminas	Éster α,β -insaturado	Aminas
Alquiltiol	Vinilsulfona	Tioles
Alquiléteres	Vinilsulfona	Alcoholes
Alquilaminas	Vinilsulfona	Aminas
Sulfuro de vinilo	Propargilamida	Tiol

Uso de grupos protectores

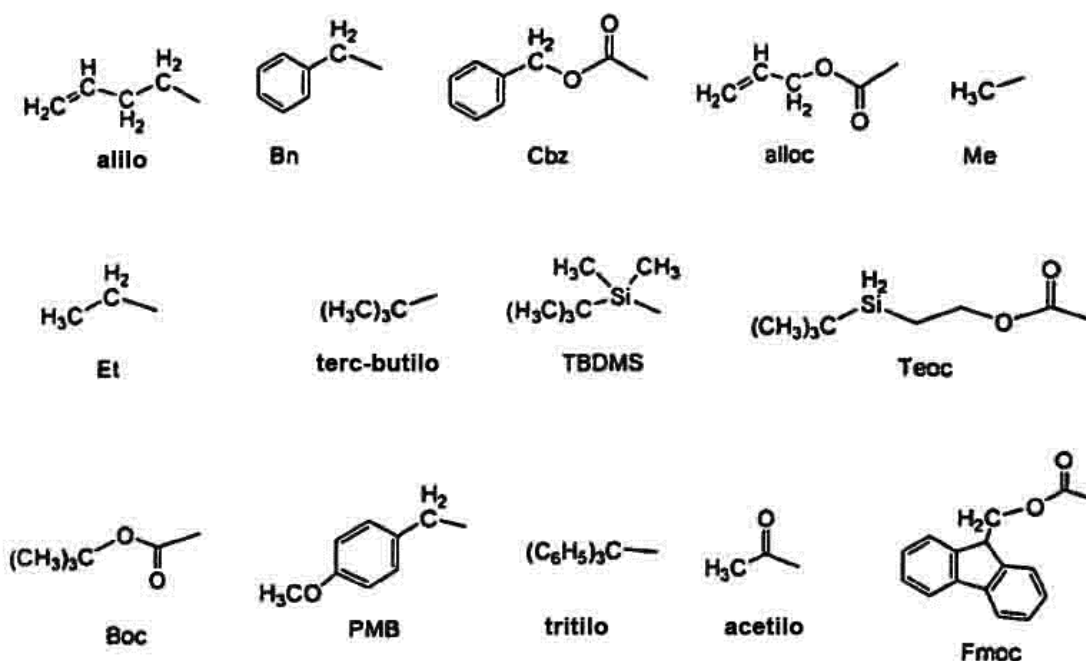
5 En las reacciones descritas, puede ser necesario proteger grupos reactivos funcionales, por ejemplo grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxilo, cuando estos se desean en el producto final, para evitar su participación indeseada en las reacciones. Los grupos protectores se usan para bloquear algunos o todos los restos reactivos y evitar que dichos grupos participen en reacciones químicas hasta que se retira el grupo protector. En un caso, cada grupo protector puede ser retirable por un medio diferente. Los grupos protectores que se escinden en condiciones de reacción totalmente distintas satisfacen el requisito de una retirada diferencial. Los grupos protectores pueden retirarse mediante ácido, base e hidrogenólisis. Los grupos tales como tritilo, dimetoxitritilo, acetal y *tert*-butildimetilsililo son lábiles frente a ácido y pueden usarse para proteger restos reactivos carboxilo e hidroxilo en presencia de grupos amino protegidos con grupos Cbz, que son retirables mediante hidrogenólisis, y grupos Fmoc que son lábiles frente a base. Los restos reactivos ácido carboxílico e hidroxilo pueden bloquearse con grupos lábiles frente a base tales como, pero sin limitación, metilo, etilo y acetilo en presencia de aminas bloqueadas con grupos lábiles frente a ácido tales como *tert*-butilo, carbamatos o con carbamatos que son estables frente a ácido y base pero hidrolíticamente retirables.

Los restos reactivos ácido carboxílico e hidroxilo pueden bloquearse también con grupos protectores retirables hidrolíticamente tales como el grupo bencilo, mientras que los grupos amina capaces de unión por puente de hidrógeno con ácidos pueden bloquearse con grupos lábiles frente a base tales como Fmoc. Los restos reactivos ácido carboxílico pueden protegerse mediante la conversión en compuestos de éster simples como se ejemplifica en

la presente memoria, o pueden bloquearse con grupos protectores retirables por oxidación tales como 2,4-dimetoxibencilo, mientras que los grupos amino coexistentes pueden bloquearse con carbamatos de sililo lábiles frente a fluoruro.

- 5 Los grupos bloqueantes de alilo son útiles en presencia de grupos protectores de ácido y base, puesto que los primeros son estables y pueden retirarse posteriormente mediante catalizadores metálicos o de ácido pi. Por ejemplo, un ácido carboxílico bloqueado con alilo puede desprotegerse con una reacción catalizada con Pd (0) en presencia de grupos protectores carbamato de *terc*-butilo lábil frente a ácido o aminoacetato lábil frente a base. Aún otra forma de grupo protector es una resina a la que puede unirse un compuesto o intermedio. Siempre que el residuo se une a la resina, el grupo funcional se bloquea y no puede reaccionar. Una vez liberado de la resina, el grupo funcional está disponible para reaccionar.
- 10

Los grupos bloqueantes/protectores típicos pueden seleccionarse de:



- 15 Se describen otros grupos protectores, más una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su retirada, en "Protective Groups in Organic Synthesis", de Greene y Wuts, 3ª Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999, y "Protective Groups" de Kocienski, Thieme Verlag, Nueva York, NY, 1994.

Síntesis de compuestos

- 20 En ciertos casos, se describen en la presente memoria procedimientos de preparación y procedimientos de uso de los compuestos inhibidores de tirosina cinasa descritos en la presente memoria. En ciertos casos los compuestos descritos en la presente memoria pueden sintetizarse usando los siguientes esquemas sintéticos. Los compuestos pueden sintetizarse usando metodologías análogas a las descritas a continuación mediante el uso de los materiales de partida alternativos apropiados.

- 25 Se describen en la presente memoria compuestos que inhiben la(s) actividad(es) tirosina cinasa(s), tal(es) como Btk, y procesos para su preparación. Se describen también en la presente memoria sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables, metabolitos farmacéuticamente aceptables y profármacos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos. Se describen composiciones farmacéuticas que incluyen al menos uno de dichos compuestos o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo o profármaco farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

- 30 El material de partida usado para la síntesis de los compuestos descritos en la presente memoria puede sintetizarse o puede obtenerse de fuentes comerciales tales como, pero sin limitación, Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin), Bachem (Torrance, California) o Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.). Los compuestos descritos en la presente memoria, y otros compuestos relacionados que tienen diferentes sustituyentes, pueden sintetizarse usando técnicas y materiales conocidos por los especialistas en la materia tales como los descritos, por ejemplo, en "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY", 4ª Ed., de March (Wiley 1992); "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY", 4ª Ed. de Carey y Sundberg, vol. A y B (Plenum 2000, 2001); "PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS" 3ª

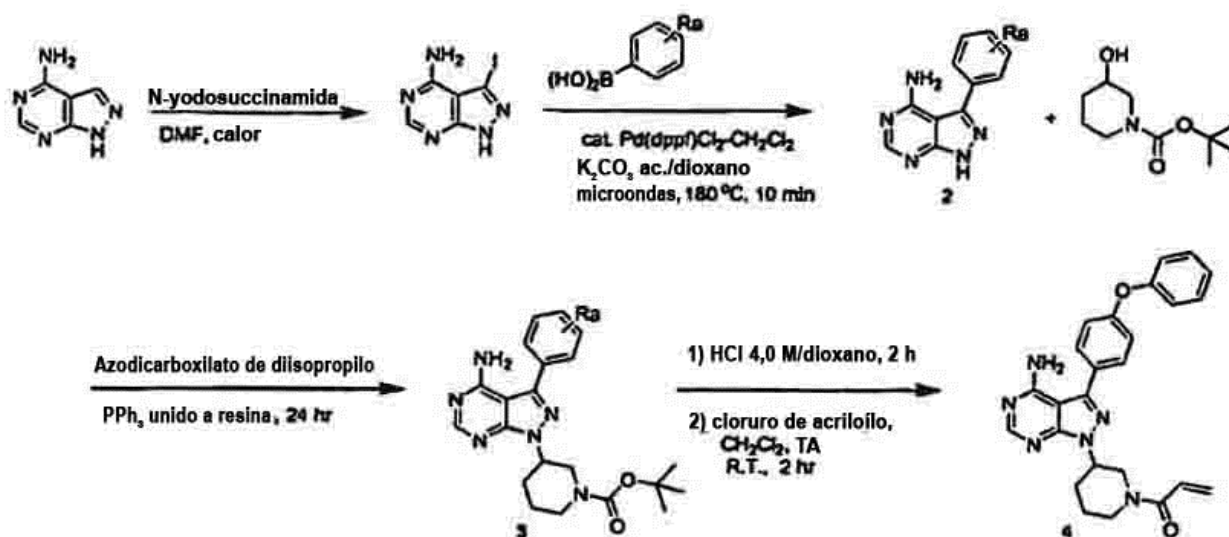
Ed., de Green y Wuts (Wiley 1999); "Reagents for Organic Synthesis", de Fieser y Fieser, volúmenes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); "Chemistry of Carbon Compounds", de Rodd, volúmenes 1-5 y suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989); "Organic Reactions", volúmenes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991) y "Comprehensive Organic Transformations" de Larock (VCH Publishers Inc., 1989). Pueden encontrarse otros procedimientos para la síntesis de los compuestos descritos en la presente memoria en la publicación internacional de patente nº WO O1/01982901, Arnold y col. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 10 (2000) 2167-2170; Burchat y col. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 12 (2002) 1687-1690. Los procedimientos generales para la preparación de compuestos como se dan a conocer en la presente memoria pueden derivar de reacciones conocidas en el campo, y las reacciones pueden modificarse mediante el uso de reactivos y condiciones apropiados, como reconocerá el especialista en la materia, para la introducción de los diversos restos encontrados en las fórmulas descritas en la presente memoria. Como guía, pueden utilizarse los siguientes procedimientos sintéticos.

Los productos de las reacciones pueden aislarse y purificarse, si se desea, usando técnicas convencionales que incluyen, pero sin limitación, filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Dichos materiales pueden caracterizarse usando medios convencionales, incluyendo las constantes físicas y los datos espectrales.

Los compuestos descritos en la presente memoria pueden prepararse usando los procedimientos sintéticos descritos en la presente memoria en forma de un isómero individual o una mezcla de isómeros.

Se muestra en el esquema I un ejemplo no limitante de enfoque sintético para la preparación de compuestos de cualquiera de la fórmula (A), (B), (C) o (D).

Esquema 1



La halogenación de 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina comercialmente disponible proporciona el acceso a la síntesis de compuestos de fórmula (A), (B), (C) y/o (D). En un caso se trata la 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina con N-yodosuccinamida, dando 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina. Se llevan a cabo entonces reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metal con 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina. En un caso el acoplamiento cruzado mediado por paladio de un ácido fenilborónico adecuadamente sustituido en condiciones básicas genera el intermedio 2. Se acopla el intermedio 2 con N-Boc-3-hidroxipiperidina (como ejemplo no limitante) mediante la reacción de Mitsunobu, dando el intermedio protegido con Boc (*terc*-butiloxicarbonilo) 3. Después de la desprotección con ácido, el acoplamiento, por ejemplo, pero no limitado a, con un cloruro de ácido tal como, pero no limitado a, cloruro de acrilóilo, completa la síntesis dando el compuesto 4.

Usando los procedimientos sintéticos descritos en la presente memoria, así como los conocidos en la materia, se obtienen inhibidores de tirosina cinasa como se describen en la presente memoria con buenos rendimientos y pureza. Los compuestos preparados mediante los procedimientos dados a conocer en la presente memoria se purifican mediante medios convencionales conocidos en la materia tales como, por ejemplo, filtración, recristalización, cromatografía, destilación y combinaciones de los mismos.

Se contempla en la presente memoria cualquier combinación de los grupos descritos anteriormente para las diversas variables. Se entiende que los sustituyentes y patrones de sustitución de los compuestos descritos en la presente memoria pueden seleccionarse por un especialista en la materia, proporcionando compuestos que sean químicamente estables y que puedan sintetizarse mediante técnicas conocidas en la materia, así como las expuestas en la presente memoria.

Formas adicionales de compuestos

En la presente memoria, se describen compuestos que tienen la estructura de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D). Se entiende que cuando se hace referencia a los compuestos descritos en la presente memoria, se pretende incluir los compuestos de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D), así como todos los compuestos específicos que entran dentro del alcance de estas fórmulas genéricas, a menos que se indique otra cosa.

Los compuestos descritos en la presente memoria pueden poseer uno o más estereocentros y cada centro puede existir en la configuración R o S. Los compuestos presentados en la presente memoria incluyen todas las formas diastereoisoméricas, enantioméricas y epiméricas, así como las mezclas apropiadas de las mismas. Los estereoisómeros pueden obtenerse, si se desea, mediante procedimientos conocidos en la materia como, por ejemplo, la separación de estereoisómeros mediante columnas de cromatografía quiral.

Las mezclas diastereoisoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias fisicoquímicas mediante procedimientos conocidos, por ejemplo, cromatografía y/o cristalización fraccionada. En un caso, los enantiómeros pueden separarse mediante columnas de cromatografía quiral. En otros casos, los enantiómeros pueden separarse también convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica mediante 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 dichos isómeros, incluyendo diastereómeros, enantiómeros y mezclas de los mismos, se consideran parte de las composiciones descritas en la presente memoria.

Los procedimientos y formulaciones descritos en la presente memoria incluyen el uso de *N*-óxidos, formas cristalinas (también conocidas como polimorfos) o sales farmacéuticamente aceptable de los compuestos descritos en la presente memoria. En algunas situaciones, los compuestos pueden existir en forma de tautómeros. Todos los tautómeros están incluidos en el alcance de los compuestos presentados en la presente memoria. Además, los compuestos descritos en la presente memoria pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol y similares. Las formas solvatadas de los compuestos presentados en la presente memoria se consideran también descritas en la presente memoria.

Los compuestos de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D) en forma no oxidada pueden prepararse a partir de *N*-óxidos de compuestos de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D) tratando con un agente reductor tal como, pero sin limitación, azufre, dióxido de azufre, trifetilfosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, tricloruro o tribromuro de fósforo o similar en un disolvente orgánico inerte adecuado tal como acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso o similar a 0 a 80 °C.

En algunos casos, los compuestos descritos en la presente memoria se preparan como profármacos. Un "profármaco" designa un agente que se convierte en el fármaco original *in vivo*. Los profármacos son a menudo útiles porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el fármaco original. Pueden estar, por ejemplo, biodisponibles por administración oral, mientras que el original no. El profármaco puede tener también una solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas frente al fármaco original. Un ejemplo, no limitativo, de profármaco es un compuesto que se administra en forma de éster (el "profármaco") para facilitar el cruce a través de la membrana celular en que la solubilidad acuosa es perjudicial para la movilidad, pero que se hidroliza entonces metabólicamente al ácido carboxílico, la entidad activa, una vez dentro de la célula donde la solubilidad acuosa es beneficiosa. Podría ser un ejemplo adicional de un profármaco un péptido corto (poliaminoácido) unido a un grupo ácido, donde se metaboliza el péptido para revelar el resto activo. En ciertos casos, tras la administración *in vivo*, se convierte químicamente el profármaco en la forma biológica, farmacéutica o terapéuticamente activa del compuesto. En ciertos casos, un profármaco se metaboliza enzimáticamente también mediante una o más etapas o procesos hasta la forma biológica, farmacéutica o terapéuticamente activa del compuesto. Para producir un profármaco, se modifica un compuesto farmacéuticamente activo de tal modo que el compuesto activo se regenera tras la administración *in vivo*. El profármaco puede diseñarse para alterar la estabilidad metabólica o las características de transporte de un fármaco, para enmascarar efectos secundarios o toxicidad, para mejorar el aroma de un fármaco o para mejorar otras características o propiedades de un fármaco. En virtud del conocimiento de los procesos farmacodinámicos y de metabolismo del fármaco *in vivo*, los especialistas en esta materia, una vez conocido el compuesto farmacéuticamente activo, pueden diseñar profármacos del compuesto (véanse, por ejemplo, Nogrady (1985) "Medicinal Chemistry A Biochemical Approach", Oxford University Press, Nueva York, páginas 388-392; Silverman (1992), "The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action", Academic Press, Inc., San Diego, páginas 352-401, Saulnier y col., (1994), "Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters", vol. 4, pág. (1985).

Las formas de profármacos de los compuestos descritos en la presente memoria, en los que el profármaco se metaboliza *in vivo* para producir un derivado como se expone en esta memoria, se incluyen dentro del alcance de las reivindicaciones. En algunos casos, algunos de los compuestos descritos en esta memoria pueden ser un profármaco para otro derivado o principio activo.

Los profármacos son a menudo útiles porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el

fármaco original. Por ejemplo, pueden estar biodisponibles para administración oral mientras que el original no. El profármaco puede tener también una solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas frente al fármaco original. Los profármacos pueden diseñarse como derivados reversibles del fármaco, para uso como modificadores para potenciar el transporte del fármaco a tejidos específicos de sitio. En algunos casos, el diseño de un profármaco aumenta la solubilidad acuosa eficaz. Véanse, por ejemplo, Fedorak y col., *Am. J. Physiol.*, 269:G210-218 (1995); McLoed y col., *Gastroenterol.*, 106: 405-413 (1994); Hochhaus y col., *Biomed. Chrom.*, 6: 283-286 (1992); J. Larsen y H. Bundgaard, *Int. J. Pharmaceutics*, 37, 87 (1987); J. Larsen y col., *Int. J. Pharmaceutics*, 47, 103 (1988); Sinkula y col., *J. Pharm. Sci.*, 64: 181-210 (1975); T. Higuchi y V. Stella, "Prodrugs as Novel Delivery Systems", vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series y Edward B. Roche, "Bioreversible Carriers in Drug Design", American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

Los sitios en la porción de anillo aromático de los compuestos de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D) pueden ser sensibles a diversas reacciones metabólicas, por lo tanto, la incorporación de sustituyentes apropiados a las estructuras de anillo aromáticas tales como, solo a modo de ejemplo, halógenos, puede reducir, minimizar o eliminar esta ruta metabólica.

Los compuestos descritos en la presente memoria incluyen compuestos marcados isotópicamente, que son compuestos idénticos a los indicados en las diversas fórmulas y estructuras presentadas en la presente memoria excepto por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los presentes compuestos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , respectivamente. Ciertos compuestos marcados isotópicamente descritos en la presente memoria, por ejemplo aquellos en que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución en tejido de fármaco y/o sustrato. Además, la sustitución por isótopos tales como deuterio, concretamente ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos.

En casos adicionales o alternativos, los compuestos descritos en la presente memoria se metabolizan tras la administración a un organismo necesitado de producir un metabolito, que se usa entonces para producir un efecto deseado, incluyendo un efecto terapéutico deseado.

Los compuestos descritos en la presente memoria pueden formarse y/o usarse como sales farmacéuticamente aceptables. El tipo de sales farmacéuticamente aceptables incluye, pero sin limitación: (1) sales de adición de ácido, formadas haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto con un ácido inorgánico farmacéuticamente aceptable 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 ciclohexanoico, 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-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-metilbicyclo-[2.2.2]oct-2-en-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 4,4'-metilbis-(3-hidroxi-2-en-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido *tert*-butilacético, ácido laurilsulfúrico, 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 un ión metálico, por ejemplo, un ión de metal alcalino (por ejemplo, litio, sodio o potasio), un ión alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio o calcio) o un ión 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.

Los correspondientes contraiones de las sales farmacéuticamente aceptables pueden analizarse e identificarse usando diversos procedimientos incluyendo, pero sin limitación, cromatografía de intercambio iónico, cromatografía iónica, electroforesis capilar, plasma acoplado por inducción, espectroscopia de absorción atómica, espectrometría de masas o cualquier combinación de los mismos.

Las sales se recuperan usando al menos una de las siguientes técnicas: filtración, precipitación con un no disolvente seguida de filtración, evaporación del disolvente o, en el caso de disoluciones acuosas, liofilización.

Debe entenderse que la referencia a una sal farmacéuticamente aceptable incluye las formas de adición de disolvente o formas cristalinas de la misma, particularmente solvatos o polimorfos. Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente, y pueden formarse durante el proceso de cristalización con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Se forman hidratos cuando el disolvente es agua, o se forman alcoholatos cuando el disolvente es alcohol. Los solvatos de los compuestos descritos en la presente memoria pueden prepararse convenientemente o formarse durante los procesos descritos en la presente memoria. Además, los compuestos descritos en la presente memoria pueden

existir en formas no solvatadas así como solvatadas. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de los compuestos y procedimientos descritos en la presente memoria.

5 Debe entenderse que la referencia a una sal incluye las formas de adición de disolvente o formas cristalinas de la misma, particularmente solvatos o polimorfos. Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente, y a menudo se forman durante el proceso de cristalización con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Se forman hidratos cuando el disolvente es agua, o se forman alcoholatos cuando el disolvente es alcohol. Los polimorfos incluyen las diferentes disposiciones de empaquetamiento cristalino de la misma composición elemental de un compuesto. Los polimorfos tienen habitualmente patrones de difracción de rayos X, espectros infrarrojos, puntos de fusión, densidad, dureza, forma
10 cristalina, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad diferentes. Diversos factores tales como el disolvente de recristalización, la velocidad de cristalización y la temperatura de almacenamiento pueden causar que predomine una sola forma cristalina.

Los compuestos descritos en la presente memoria pueden estar en diversas formas incluyendo, pero sin limitación, formas amorfas, formas molidas y formas nanoparticuladas. Además, los compuestos descritos en la presente memoria incluyen formas cristalinas, también conocidas como polimorfos. Los polimorfos incluyen las diferentes disposiciones de empaquetamiento cristalino de la misma composición elemental de un compuesto. Los polimorfos tienen habitualmente patrones de difracción de rayos X, espectros infrarrojos, puntos de fusión, densidad, dureza, forma
15 cristalina, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad diferentes. Diversos factores tales como el disolvente de recristalización, la velocidad de cristalización y la temperatura de almacenamiento pueden causar que predomine una sola forma cristalina.

El cribado y caracterización de las sales, polimorfos y/o solvatos farmacéuticamente aceptables puede lograrse usando una variedad de técnicas incluyendo, pero sin limitación, análisis térmico, difracción de rayos X, espectroscopia, absorción de vapor y microscopía. Los procedimientos de análisis térmico se dirigen a la degradación termoquímica o a procesos termofísicos incluyendo, pero sin limitación, transiciones polimórficas, y se usan dichos procedimientos para analizar las relaciones entre formas polimórficas, determinar la pérdida de peso, encontrar la temperatura de transición vítrea o para estudios de compatibilidad de excipiente. Dichos procedimientos incluyen, pero sin limitación, calorimetría de barrido diferencial (DSC), calorimetría de barrido diferencial modulado (MDCS), análisis termogravimétrico (TGA) y análisis termogravimétrico e infrarrojo (TG/IR). Los procedimientos de difracción de rayos X incluyen, pero sin limitación, difractómetros de cristal único y en polvo y fuentes sincrotrónicas.
25 Las diversas técnicas espectroscópicas usadas incluyen, pero sin limitación, Raman, FTIR, UVIS y RMN (en estado líquido y sólido). Las diversas técnicas de microscopía incluyen, pero sin limitación, microscopía de luz polarizada, microscopía electrónica de barrido (SEM) con análisis de rayos X por energía dispersiva (EDX), microscopía de barrido ambiental con EDC (en atmósfera de gas o vapor de agua), microscopía IR y microscopía Raman.

A lo largo de la memoria descriptiva, los grupos y sustituyentes de los mismos pueden elegirse por un especialista en la materia para proporcionar restos y compuestos estables.
35

Composición/formulación farmacéutica

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse de manera convencional usando uno o más portadores fisiológicamente aceptables incluyendo excipientes y auxiliares que faciliten el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que puedan usarse farmacéuticamente. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Puede usarse cualquiera de las técnicas, portadores y excipientes bien conocidos según sea adecuado y como se entiende en la materia. Puede encontrarse un sumario de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria, por ejemplo, en Remington: "The Science and Practice of Pharmacy" 19ª 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, Nueva York, N.Y., 1980 y "Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems", 7ª Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999).
45

Una composición farmacéutica, como se usa en la presente memoria, designa una mezcla de un compuesto descrito en la presente memoria, tal como por ejemplo compuestos de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D), 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 de los procedimientos de tratamiento o uso descritos en la presente memoria, se administran cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos descritos en la presente memoria en una composición farmacéutica a un mamífero que tiene una enfermedad, trastorno o afección para tratar. Preferiblemente, el mamífero es un ser humano. La cantidad terapéuticamente eficaz puede variar ampliamente dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto usado y otros factores. Los compuestos pueden usarse individualmente o en combinación con uno o más agentes terapéuticos como componentes de mezclas.
55

En ciertos casos, las composiciones pueden incluir también uno o más agentes de ajuste del pH o agentes de

tamponación, incluyendo ácidos tales como ácido acético, bórico, cítrico, láctico, fosfórico y clorhídrico; bases tales como hidróxido de sodio, fosfato de sodio, borato de sodio, citrato de sodio, acetato de sodio, lactato de sodio y trishidroximetilaminometano, y tampones tales como citrato/dextrosa, bicarbonato de sodio y cloruro de amonio. Dichos ácidos, bases y tampones se incluyen en la cantidad necesaria para mantener el pH de la composición en un intervalo aceptable.

En otros casos, las composiciones pueden incluir también una o más sales en la cantidad necesaria para llevar la osmolalidad de la composición a un intervalo aceptable. Dichas sales incluyen aquellas que tienen cationes de sodio, potasio o amonio y aniones cloruro, citrato, ascorbato, borato, fosfato, bicarbonato, sulfato, tiosulfato o bisulfito; las sales adecuadas incluyen cloruro de sodio, cloruro de potasio, tiosulfato de sodio, bisulfito de sodio y sulfato de amonio.

El término "combinación farmacéutica", como se usa en la presente memoria, significa un producto que resulta del mezclado o combinación de más de un ingrediente activo e incluye combinaciones tanto fijas como no fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo un compuesto descrito en la presente memoria y un coagente, se administran ambos a un paciente simultáneamente en forma de una entidad o dosificación individual. El término "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo un compuesto descrito en la presente memoria y un coagente, se administran a un paciente como entidades separadas simultánea, concurrente o secuencialmente sin límites de tiempo intermedios específicos, en el que dicha administración proporciona niveles eficaces de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último se aplica también a la politerapia, por ejemplo, la administración de tres o más ingredientes activos.

Las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden administrarse a un sujeto mediante múltiples rutas de administración incluyendo, pero sin limitación, las vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intramuscular), intranasal, bucal, tópica, rectal o transdérmica. Las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente memoria incluyen, pero sin limitación, dispersiones líquidas acuosas, dispersiones autoemulsionantes, disoluciones sólidas, dispersiones liposómicas, aerosoles, formas de dosificación sólidas, polvos, formulaciones de liberación intermedia, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, comprimidos, cápsulas, píldoras, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación por pulsos, formulaciones multiparticuladas y formulaciones de liberación mixta inmediata y controlada.

Las composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto descrito en la presente memoria pueden fabricarse de una manera convencional tal como, solo a modo de ejemplo, mediante procesos de mezclado, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o compresión convencionales.

Las composiciones farmacéuticas incluirán al menos un compuesto descrito en la presente memoria tal como, por ejemplo, un compuesto de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D), como ingrediente activo en forma ácida libre o base libre, o en forma de sal farmacéuticamente aceptable. Además, los procedimientos y composiciones farmacéuticas descritos en la presente memoria 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, los compuestos pueden existir como tautómeros. Todos los tautómeros están incluidos dentro del alcance de los compuestos presentados en la presente memoria. Adicionalmente, los compuestos descritos en la presente memoria pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Las formas solvatadas de los compuestos presentadas en la presente memoria se consideran también dadas a conocer en la presente memoria.

Los "agentes antiespumantes" reducen la espumación durante el procesamiento, que puede dar como resultado la coagulación de dispersiones acuosas, burbujas en la película acabada o generalmente perjudicar el procesamiento. Los agentes antiespumantes ejemplares incluyen emulsiones de silicio o sesquiolato de sorbitán.

Los "antioxidantes" incluyen, por ejemplo, hidroxitolueno butilado (BHT), ascorbato de sodio, ácido ascórbico, metabisulfito de sodio y tocoferol. En ciertos casos, los antioxidantes potencian la estabilidad química cuando es necesario.

En ciertos casos, las composiciones descritas en la presente memoria, pueden incluir también uno o más conservantes para inhibir la actividad microbiana. Los conservantes adecuados incluyen sustancias que contienen mercurio tales como merfeno y timerosal; dióxido de cloro estabilizado y compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de benzalconio, bromuro de cetiltrimetilamonio y cloruro de cetilpiridinio.

Las formulaciones descritas en la presente memoria pueden beneficiarse de los antioxidantes, agentes quelantes de metal, compuestos que contienen tiol y otros agentes estabilizantes generales. Los ejemplos de dichos agentes estabilizantes incluyen, pero sin limitación: (a) de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 2 % p/v de glicerol, (b) de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 1 % p/v de metionina, (c) de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 2 % p/v de monotioglicerol, (d) EDTA de aproximadamente 1 mM a aproximadamente 10 mM, (e)

de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 2 % p/v de ácido ascórbico, (f) de 0,003 % a aproximadamente 0,02 % p/v de polisorbato 80, (g) de 0,001 % a aproximadamente 0,05 % p/v de polisorbato 20, (h) arginina, (i) heparina, (j) sulfato de dextrano, (k) ciclodextrinas, (l) polisulfato de pentosano y otros heparinoides, (m) cationes divalentes tales como magnesio y cinc o (n) combinaciones de los mismos.

- 5 Los “aglutinantes” confieren cualidades cohesivas e incluyen, por ejemplo, ácido alginico y sales del mismo; derivado de celulosa tales como carboximetilcelulosa, metilcelulosa (por ejemplo, Methocel®), hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (por ejemplo, Klucel®), etilcelulosa (por ejemplo, Ethocel®) y celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel®); dextrosa microcristalina; amilosa; silicato de magnesio y aluminio; ácidos polisacáridos; bentonitas; gelatina; copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo; crospovidona; povidona; almidón; almidón pregelatinizado; tragacanto; dextrina, un azúcar tal como sacarosa (por ejemplo, Dipac®), glucosa, dextrosa, melazas, manitol, sorbitol, xilitol, (por ejemplo, Xylitab®) y lactosa; una goma natural o sintética tal como goma arábica, tragacanto, goma ghatti, mucílago de vainas de isapol, polivinilpirrolidona (por ejemplo, Polyvidone® CL, Kollidon® CL, Polyp lasdone® XL-10), arabinogalactano de alerce, Veegum®, polietilenglicol, ceras, alginato de sodio y similares.
- 10
- 15 Un “portador” o “materiales portadores” incluyen cualquier excipiente usado habitualmente en la farmacia y debe seleccionarse basándose en la compatibilidad con los compuestos dados a conocer en la presente memoria, tales como los compuestos de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D), y las propiedades de perfil de liberación de la forma de dosificación deseada. Los materiales portadores ejemplares incluyen, por ejemplo, aglutinantes, agentes de suspensión, agentes de disgregación, agentes de carga, tensioactivos, solubilizantes, estabilizantes, lubricantes, agentes humectantes, diluyentes y similares. Los “materiales portadores farmacéuticamente aceptables” pueden incluir, pero sin limitación, goma arábica, gelatina, dióxido de silicio coloidal, glicerofosfato de calcio, lactato de calcio, maltodextrina, glicerina, silicato de magnesio, polivinilpirrolidona (PVP), colesterol, ésteres de colesterol, caseinato de sodio, lecitina de soja, ácido taurocólico, fosfatidilcolina, cloruro de sodio, fosfato de tricalcio, fosfato de dipotasio, celulosa y conjugados de celulosa, azúcares, esteroil-lactilato de sodio, carragenano, monoglicérido, diglicérido, almidón pregelatinizado y similares. Véase, por ejemplo, Remington: “The Science and Practice of Pharmacy”, 19ª 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, Nueva York, N.Y., 1980 y “Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems”, 7ª Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999).
- 20
- 25
- 30 Los “agentes dispersantes” y/o “agentes moduladores de la viscosidad” incluyen materiales que controlan la difusión y homogeneidad de un fármaco en medios líquidos o en un procedimiento de granulación o procedimiento de combinación. En algunos casos, estos agentes facilitan también la eficacia de un recubrimiento o matriz erosionable. Los facilitadores de la difusión/ agentes dispersantes ejemplares incluyen, por ejemplo, polímeros hidrófilos, electrolitos, Tween® 60 o 80, PEG, polivinilpirrolidona (PVP; comercialmente conocido como Plasdone®) y los agentes dispersantes basados en carbohidratos tales como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosas (por ejemplo, HPC, HPC-SL y HPC-L), hidroxipropilmetilcelulosas (por ejemplo, HPMC K100, HPMC K4M, HPMC K15M y HPMC K100M), carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, hidroxipropilmetilcelulosa acetato estearato (HPMCAS), celulosa no cristalina, silicato de magnesio y aluminio, trietanolamina, poli(alcohol vinílico) (PVA), copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (S630), polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenol con óxido de etileno y formaldehído (también conocido como tiloxapol), poloxámeros (por ejemplo, Pluronic F68®, F88® y F108®, que son copolímeros de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno); y poloxaminas (por ejemplo, Tetronic 908®, también conocido como Poloxamine 908®, que es un copolímero de bloques tetrafuncional derivado de la adición secuencial de óxido de propileno y óxido de etileno a etilendiamina (BASF Corporation, Parsippany, N.J.)), polivinilpirrolidona K12, polivinilpirrolidona K17, polivinilpirrolidona K25 o polivinilpirrolidona K30, copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo (S-630), polietilenglicol, por ejemplo, el polietilenglicol puede tener un peso molecular de aproximadamente 300 a aproximadamente 6000, o de aproximadamente 3350 a aproximadamente 4000, o de aproximadamente 7000 a aproximadamente 5400, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polisorbato 80, alginato de sodio, gomas tales como, por ejemplo, goma de tragacanto y goma arábica, goma guar, xantanos incluyendo goma de xantana, azúcares, compuestos celulósicos tales como por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polisorbato 80, alginato de sodio, monolaurato de sorbitán polietoxilado, povidona, carbómeros, poli(alcohol vinílico) (PVA), alginatos, quitosanos y combinaciones de los mismos. Los plastificantes tales como celulosa o trietilcelulosa pueden usarse también como agentes dispersantes. Los agentes dispersantes particularmente útiles en dispersiones liposómicas y dispersiones autoemulsionantes son dimiristoilfosfatidilcolina, fosfatidilcolina natural de huevos, fosfatidilglicerol natural de huevos, colesterol y miristato de isopropilo.
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55

Pueden usarse también en las presentes composiciones combinaciones de uno o más facilitadores de la erosión con uno o más facilitadores de la difusión.

- 60 El término “diluyente” designa compuestos químicos que se usan para diluir el compuesto de interés antes del suministro. Los diluyentes pueden usarse también para estabilizar compuestos porque pueden proporcionar un entorno más estable. Las sales disueltas en disoluciones tamponadas (que pueden proporcionar también control o

mantenimiento del pH) se utilizan como diluyentes en la materia incluyendo, pero sin limitación, una disolución salina tamponada con fosfato. En ciertos casos, los diluyentes aumentan el volumen de la composición para facilitar la compresión o crear suficiente volumen para una combinación homogénea para el relleno de cápsulas. Dichos compuestos incluyen, por ejemplo, lactosa, almidón, manitol, sorbitol, dextrosa, celulosa microcristalina tal como Avicel®; fosfato de calcio dibásico, fosfato de dicalcio dihidratado; fosfato de tricalcio, fosfato de calcio; lactosa anhidra, lactosa secada por pulverización, almidón pregelatinizado, azúcar compresible tal como Di-Pac® (Amstar); manitol, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa acetato estearato, diluyentes basados en sacarosa, azúcar glas; sulfato de calcio monobásico monohidratado, sulfato de calcio dihidratado; lactato de calcio trihidratado, dextratos; sólidos de cereal hidrolizados, amilosa; celulosa en polvo, carbonato de calcio; glicina, caolín; manitol, cloruro de sodio; inositol, bentonita y similares.

El término “disgregar” incluye tanto la disolución como la dispersión de la forma de dosificación cuando se pone en contacto con fluido gastrointestinal. Los “agentes de disgregación o disgregantes” facilitan la degradación o disgregación de una sustancia. Los ejemplos de agentes disgregantes incluyen 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 glicolato almidón de sodio tal como Promogel® o Explotab®, una celulosa tal como un producto de madera, metilcelulosa cristalina, 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 almidón glicolato de sodio, un polímero reticulado tal como crospovidona, un polivinilpirrolidona reticulada, alginato tal como ácido algínico o una sal de ácido algínico tal como alginato de sodio, una arcilla tal como Veegum® HV (silicato de magnesio y aluminio), una goma tal como de agar, guar, algarrobbillo, Karaya, pectina o tragacanto, almidón glicolato de sodio, bentonita, una esponja natural, un tensioactivo, una resina tal como una resina de intercambio catiónico, pulpa cítrica, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de sodio en combinación con almidón y similares.

“Absorción de fármaco” o “absorción” designa típicamente el proceso de traslado del fármaco desde el sitio de administración de un fármaco a través de una barrera a un vaso sanguíneo o sitio de acción, por ejemplo, un fármaco que se traslada del tracto gastrointestinal a la vena porta o el sistema linfático.

Un “recubrimiento entérico” es una sustancia que permanece sustancialmente intacta en el estómago pero que se disuelve y libera el fármaco en el intestino delgado o el colon. Generalmente, el recubrimiento entérico comprende un material polimérico que evita la liberación en el entorno de bajo pH del estómago, pero que se ioniza a un pH mayor, típicamente un pH de 6 a 7, y por tanto se disuelve suficientemente en el intestino delgado o colon para liberar el agente activo en el mismo.

Los “facilitadores de la erosión” incluyen materiales que controlan la erosión de un material particular en fluido gastrointestinal. Los facilitadores de la erosión son generalmente conocidos por los especialistas en la materia. Los facilitadores de la erosión ejemplares incluyen, por ejemplo, polímeros hidrófilos, electrolitos, proteínas, péptidos y aminoácidos.

Los “agentes de carga” incluyen compuestos tales como lactosa, carbonato de calcio, fosfato de calcio, fosfato de calcio dibásico, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextrosa, dextratos, dextrano, almidones, almidón pregelatinizado, sacarosa, xilitol, lactitol, manitol, sorbitol, cloruro de sodio, polietilenglicol y similares.

Los “agentes aromatizantes” y/o “edulcorantes” útiles en las formulaciones descritas en la presente memoria incluyen, por ejemplo, jarabe de goma arábica, acesulfamo K, alitamo, anís, manzana, aspartamo, plátano, crema bávara, baya, grosella negra, caramelo de mantequilla, citrato de calcio, alcanfor, caramelo, cereza, crema de cereza, chocolate, canela, goma de mascar, cítricos, ponche de cítricos, crema de cítricos, algodón de azúcar, cacao, cola, cereza fresca, cítricos frescos, ciclamato, dextrosa, eucalipto, eugenol, fructosa, ponche de frutas, jengibre, glicirretinato, jarabe de regaliz, uva, pomelo, miel, isomalta, limón, lima, crema de limón, glirricinato de monoamonio (MagnaSweet®), maltol, manitol, arce, malvavisco, mentol, crema de menta, mezcla de bayas, neohesperidina DC, neotamo, naranja, pera, melocotón, menta piperita, crema de menta piperita, Prosweet® Powder, frambuesa, cerveza de raíz, ron, sacarina, safrol, sorbitol, hierbabuena, crema de hierbabuena, fresa, crema de fresa, estevia, sucralosa, sacarosa, sacarina de sodio, sacarina, aspartamo, acesulfamo de potasio, manitol, talina, silitol, sucralosa, sorbitol, crema suiza, tagatosa, mandarina, taumatina, macedonia, vainilla, nuez, sandía, cereza silvestre, gaulteria, xilitol o cualquier combinación de estos ingredientes aromatizantes, por ejemplo, anis-mentol, cereza-anís, canela-naranja, cereza-canela, chocolate-menta, miel-limón, limón-lima, limón-menta, mentol-eucalipto, naranja-crema, vainilla-menta y mezclas de los mismos.

Los “lubricantes” y “deslizantes” son compuestos que evitan, reducen o inhiben la adhesión o fricción de materiales. Los lubricantes ejemplares incluyen, por ejemplo, ácido esteárico, hidróxido de calcio, talco, estearilfumarato de sodio, un hidrocarburo tal como un aceite mineral o un aceite vegetal hidrogenado tal como aceite de soja hidrogenado (Sterotex®), ácidos grasos superiores y sus sales de metales alcalinos y alcalinotérreos tales como aluminio, calcio, magnesio y cinc, ácido esteárico, estearato de sodio, glicerol, talco, ceras, Stearowet®, ácido

bórico, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, leucina, un polietilenglicol (por ejemplo, PEG-4000) o un metoxipolietilenglicol tal como Carbowax™, oleato de sodio, benzoato de sodio, behenato de glicerilo, polietilenglicol, laurilsulfato de magnesio o sodio, sílice coloidal tal como Syloid™, Cab-O-Sil®, un almidón tal como almidón de maíz, aceite de silicona, un tensioactivo y similares.

- 5 Una “concentración sérica medible” o “concentración plasmática medible” describe la concentración sérica sanguínea o plasmática sanguínea, medida típicamente en mg, µg o ng, del agente terapéutico por ml, dl o l de suero sanguíneo, absorbido en la corriente sanguínea después de la administración. Como se usan en la presente memoria, las concentraciones plasmáticas medibles se miden típicamente en ng/ml o µg/ml.

- 10 “Farmacodinámica” designa los factores que determinan la respuesta biológica observada respecto a la concentración de fármaco en un sitio de acción.

“Farmacocinética” designa los factores que determinan la obtención y el mantenimiento de la concentración de fármaco apropiada en un sitio de acción.

- 15 Los “plastificantes” son compuestos usados para ablandar el material de microencapsulación o recubrimientos de película para hacerlo menos quebradizo. Los plastificantes adecuados incluyen, por ejemplo, polietilenglicoles tales como PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350 y PEG 800, ácido esteárico, propilenglicol, ácido oleico, trietilcelulosa y triacetina. En algunos casos, los plastificantes pueden funcionar también como agentes de dispersión o agentes humectantes.

- 20 Los “solubilizantes” incluyen compuestos tales como triacetina, citrato de trietilo, oleato de etilo, caprilato de etilo, laurilsulfato de sodio, docusato de sodio, TPGS de vitamina E, dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidona, *N*-hidroxietilpirrolidona, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilciclodextrinas, etanol, *n*-butanol, alcohol isopropílico, colesterol, sales biliares, polietilenglicol 200-600, glicofurol, transcutool, propilenglicol, isosorbida de dimetilo y similares.

Los “estabilizantes” incluyen compuestos tales como cualquier agente antioxidante, tampones, ácidos, conservantes y similares.

- 25 “Estado estacionario”, como se usa en la presente memoria, es cuando la cantidad de fármaco administrada es igual a la cantidad de fármaco eliminada en un intervalo de dosificación, dando como resultado una meseta o exposición a fármaco plasmático constante.

- 30 Los “agentes de suspensión” incluyen compuestos tales como polivinilpirrolidona, por ejemplo, polivinilpirrolidona K12, polivinilpirrolidona K17, polivinilpirrolidona K25 o polivinilpirrolidona K30, copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (S630), polietilenglicol, por ejemplo, el polietilenglicol puede tener un peso molecular de aproximadamente 300 a aproximadamente 6000, o de aproximadamente 3350 a aproximadamente 4000, o de aproximadamente 7000 a aproximadamente 5400, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroximetilcelulosa acetato estearato, polisorbato-80, hidroxietilcelulosa, alginato de sodio, gomas tales como, por ejemplo, goma de tragacanto y goma arábiga, goma guar, xantanos incluyendo goma xantana, azúcares, productos celulósicos tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, polisorbato-80, alginato de sodio, monolaurato de sorbitán polietoxilado, povidina y similares.

- 40 Los “tensioactivos” incluyen compuestos tales como laurilsulfato de sodio, docusato de sodio, Tween 60 o 80, triacetina, TPGS de vitamina E, monooleato de sorbitán, monooleato de polioxietilensorbitán, polisorbatos, poloxámeros, sales biliares, monoestearato de glicerilo, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno, por ejemplo, Pluronic® (BASF) y similares. Algunos otros tensioactivos incluyen polioxietileno-glicéridos de ácido graso y aceites vegetales, por ejemplo, polioxietileno (60), aceite de ricino hidrogenado y polioxietilenaquiléteres y alquilfeniléteres, por ejemplo, octoxinol 10, octoxinol 40. En algunos casos, los tensioactivos pueden incluirse para potenciar la estabilidad física o con otros fines.

- 45 Los “agentes potenciadores de la viscosidad” incluyen, por ejemplo, metilcelulosa, goma xantana, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa acetato estearato, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, carbómero, poli(alcohol vinílico), alginatos, goma arábiga, quitosanos y combinaciones de los mismos.

- 50 Los “agentes humectantes” incluyen compuestos tales como ácido oleico, monoestearato de glicerilo, monooleato de sorbitán, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina, monooleato de polioxietilensorbitán, monolaurato de polioxietilensorbitán, docusato de sodio, oleato de sodio, laurilsulfato de sodio, docusato de sodio, triacetina, Tween 80, TPGS de vitamina E, sales de amonio y similares.

Formas de dosificación

Las composiciones descritas en la presente memoria pueden formularse para administración a un sujeto mediante

cualquier medio convencional incluyendo, pero sin limitación, las vías de administración oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea o intramuscular), bucal, intranasal, rectal o transdérmica. Como se usa en la presente memoria, el término "sujeto" se usa para indicar un animal, preferiblemente un mamífero, incluyendo un ser humano o no humano. Los términos paciente y sujeto pueden usarse intercambiamente.

- 5 Además, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria, que incluyen un compuesto de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D), pueden formularse en cualquier forma de dosificación adecuada incluyendo, pero sin limitación, dispersiones orales acuosas, líquidos, geles, jarabes, elixires, suspensiones densas, suspensiones y similares para ingestión oral por un paciente a tratar, formas de dosificación oral sólida, aerosoles, formulación de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, formulaciones efervescentes, formulaciones liofilizadas, comprimidos, polvos, píldoras, grageas, cápsulas, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación por pulsos, formulaciones multiparticuladas y formulaciones de liberación inmediata y liberación controlada mixtas.

- 15 Las formulaciones farmacéuticas para uso oral pueden obtenerse mezclando uno o más excipientes sólidos con uno o más de los compuestos descritos en la presente memoria, moliendo opcionalmente la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir auxiliares adecuados si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de gragea. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, cargas tales como azúcares incluyendo lactosa, sacarosa, manitol; 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, pueden añadirse agentes disgregantes tales como croscarmelosa de sodio reticulada, polivinilpirrolidona, agar o ácido alginico o una sal de los mismos tal como alginato de sodio.

- 20 Los núcleos de gragea se describen con recubrimientos adecuados. Con este fin, pueden usarse disoluciones de azúcar concentradas que pueden contener, opcionalmente, goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, disoluciones de lacado y disolventes adecuados o mezclas de disolventes. Pueden añadirse tintes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de gragea para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.

- 25 Las preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral incluyen cápsulas duras hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los ingredientes activos mezclados con cargas tales 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 pueden estar disueltos o suspendidos en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, pueden añadirse estabilizantes. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosificaciones adecuadas para dicha administración.

- 30 En algunos casos, las formas de dosificación sólidas descritas en la presente memoria pueden estar en forma de comprimido (incluyendo un comprimido de suspensión, un comprimido de fusión rápida, un comprimido de disgregación bucal, un comprimido de disgregación rápida, un comprimido efervescente o un comprimido oblongo), una píldora, un polvo (incluyendo un polvo empaquetado estéril, un polvo dispensable o un polvo efervescente), una cápsula (incluyendo tanto cápsulas blandas como duras, por ejemplo, cápsulas hechas de gelatina derivada de animal o HPMC derivada de planta, o "cápsulas dispersables"), dispersión sólida, disolución sólida, forma de dosificación bioerosionable, formulaciones de liberación controlada, formas de dosificación de liberación por pulsos, formas de dosificación multiparticuladas, aglomerados, cápsulas o un aerosol. En otros casos, la formulación farmacéutica puede estar en forma de un polvo. En aún otros casos, la formulación farmacéutica está en forma de un comprimido incluyendo, pero sin limitación, un comprimido de fusión rápida. Adicionalmente, las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden administrarse en forma de una cápsula individual o en una forma de dosificación de cápsulas múltiples. En algunos casos, la formulación farmacéutica se administra en dos, tres o cuatro cápsulas o comprimidos.

- 35 En algunos casos formas de dosificación sólidas, por ejemplo, comprimidos, comprimidos efervescentes y cápsulas, se preparan mezclando partículas de un compuesto de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D) con uno o más excipientes farmacéuticos para formar una composición de combinación bruta. Cuando se designan estas composiciones de combinación brutas como homogéneas, se pretende que las partículas del compuesto de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D) se dispersen uniformemente por la composición de modo que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente eficaces, tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Las dosificaciones unitarias individuales pueden incluir también recubrimientos de película, que se disgregan tras la ingestión oral o tras el contacto con el diluyente. Estas formulaciones pueden fabricarse mediante técnicas farmacológicas convencionales.

- 40 Las técnicas farmacológicas convencionales incluyen, por ejemplo, uno o una combinación de procedimientos: (1) mezclado en seco, (2) compresión directa, (3) molido, (4) granulación en seco o no acuosa, (5) granulación en húmedo o (6) fusión. Véase, por ejemplo, Lachman y col., "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy" (1986). Otros procedimientos incluyen, por ejemplo, secado por pulverización, recubrimiento en cubeta, granulación en

estado fundido, granulación, secado o recubrimiento por pulverización en lecho fluidificado (por ejemplo, recubrimiento Wurster), recubrimiento tangencial, pulverización superior, formación de comprimidos, extrusión y similares.

5 Las formas de dosificación farmacéutica sólidas descritas en la presente memoria pueden incluir un compuesto descrito en la presente memoria y uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables tales como un portador, aglutinante, agente de carga, agente de suspensión, agente aromatizante, agente edulcorante, agente disgregante, agente dispersante, tensioactivo, lubricante, colorante, diluyente, solubilizante, agente humidificador, plastificante, estabilizante, potenciador de la penetración, agente humectante, agente antiespumante, antioxidante o conservante compatible, o uno o más de una combinación de los mismos. En todavía otros casos, al usar procedimientos de recubrimiento estándares, tales como los descritos en "Pharmaceutical Sciences" de Remington, 20ª edición (2000), se describe un recubrimiento de película alrededor de la formulación del compuesto de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D). En un caso, algunas o todas las partículas del compuesto de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D) están recubiertas. En otro caso, algunas o todas las partículas del compuesto de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D) están microencapsuladas. En aún otro caso, las partículas del compuesto de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D) no están microencapsuladas y no están recubiertas.

20 Los portadores adecuados para uso en las formas de dosificación sólidas descritas en la presente memoria incluyen, pero sin limitación, 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 de tricalcio, fosfato de dipotasio, estearoil-lactilato de sodio, carragenano, monoglicérido, diglicérido, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa acetato estearato, sacarosa, celulosa microcristalina, lactosa, manitol y similares.

25 Los agentes de carga adecuados para uso en las formas de dosificación sólidas descritas en la presente memoria incluyen, pero sin limitación, lactosa, carbonato de calcio, fosfato de calcio, fosfato de calcio dibásico, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextrosa, dextratos, dextrano, almidones, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, hidroxipropilmetilcelulosa acetato estearato (HPMCAS), sacarosa, xilitol, lactitol, manitol, sorbitol, cloruro de sodio, polietilenglicol y similares.

30 Para liberar el compuesto de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D) de una matriz de forma de dosificación sólida lo más eficazmente posible, se usan a menudo disgregantes en la formulación, especialmente cuando las formas de dosificación se comprimen con aglutinante. Los disgregantes ayudan a romper la matriz de forma de dosificación al hincharse o por acción capilar cuando se absorbe humedad por la forma de dosificación. Los disgregantes adecuados para uso en las formas de dosificación sólidas descritas en la presente memoria incluyen, pero sin limitación, 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 tal como Promogel® o Explotab®, una celulosa tal como un producto de la madera, metilcelulosa cristalina, 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 almidón glicolato de sodio, un polímero reticulado tal como crosopovidona, una polivinilpirrolidona reticulada, alginatos tales como ácido algínico o una sal de ácido algínico tal como alginato de sodio, una arcilla tal como Veegum® HV (silicato de magnesio y aluminio), una goma tal como de agar, guar, algarrobbillo, Karaya, pectina o tragacanto, almidón glicolato de sodio, bentonita, una esponja natural, un tensioactivo, una resina tal como una resina de intercambio catiónico, pulpa cítrica, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de sodio en combinación con almidón y similares.

45 Los aglutinantes confieren cohesividad a las formulaciones de forma de dosificación oral sólidas: para la formulación de cápsula rellena de polvo, ayudan a la formación del tapón que puede llenar cápsulas de cubierta blanda o dura y, para la formulación de comprimidos, aseguran que el comprimido permanezca intacto después de la compresión y ayudan a asegurar una uniformidad de combinación antes de la etapa de compresión o relleno. Los materiales adecuados para uso como aglutinantes en las formas de dosificación sólidas descritas en la presente memoria incluyen, pero sin limitación, carboximetilcelulosa, metilcelulosa (por ejemplo, Methocel®), hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, Hypromellose USP Pharmacoat-603), hidroxipropilmetilcelulosa acetato estearato (Aqoate HS-LF y HS), hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (por ejemplo, Kiucel®), etilcelulosa (por ejemplo, Ethocel®) y celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel®), dextrosa microcristalina, amilosa, silicato de magnesio y aluminio, ácidos polisacáridos, bentonitas, gelatina, copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo, crosopovidona, povidona, almidón, almidón pregelatinizado, tragacanto, dextrina, un azúcar tal como sacarosa (por ejemplo, Dipac®), glucosa, dextrosa, melazas, manitol, sorbitol, xilitol (por ejemplo, Xylitab®), lactosa, una goma natural o sintética tal como goma arábiga, tragacanto, goma ghatti, mucílago de vainas de isapol, 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.

60 En general, se usan niveles de aglutinante de 20-70 % en formulaciones de cápsula de gelatina rellenas de polvo. El nivel de uso de aglutinante en las formulaciones de comprimido varía con la compresión directa, granulación en

húmedo, compactación por rodillo o uso de otros excipientes tales como cargas que pueden actuar por sí solas como aglutinantes moderados. Los formuladores especialistas en la materia pueden determinar el nivel de aglutinante para las formulaciones, pero es común un nivel de uso de aglutinante de hasta un 70 % en formulaciones de comprimido.

- 5 Los lubricantes o deslizantes adecuados para uso en las formas de dosificación sólidas descritas en la presente memoria incluyen, pero sin limitación, ácido esteárico, hidróxido de calcio, talco, almidón de maíz, estearilfumarato de sodio, sales de metales alcalinos y alcalinotérreos tales como aluminio, calcio, magnesio y cinc, ácido esteárico, estearato de sodio, estearato de magnesio, estearato de cinc, ceras, Stearowet®, ácido bórico, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, leucina, un polietilenglicol o un metoxipolietilenglicol tal como Carbowax™, PEG 4000, PEG 5000, PEG 6000, propilenglicol, oleato de sodio, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, benzoato de glicerilo, laurilsulfato de magnesio o sodio y similares.

Los diluyentes adecuados para uso en las formas de dosificación sólidas descritas en la presente memoria incluyen, pero sin limitación, azúcares (incluyendo lactosa, sacarosa y dextrosa), polisacáridos (incluyendo dextratos y maltodextrina), polioles (incluyendo manitol, xilitol y sorbitol), ciclodextrinas y similares.

- 15 El término “diluyente no hidrosoluble” representa compuestos usados típicamente 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/cm³, por ejemplo, Avicel, celulosa en polvo) y talco.

- 20 Los agentes humectantes adecuados para uso en las formas de dosificación sólidas descritas en la presente memoria incluyen, por ejemplo, ácido oleico, monoestearato de glicerilo, monooleato de sorbitán, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina, monooleato de polioxietilensorbitán, monolaurato de polioxietilensorbitán, compuestos de amonio cuaternario (por ejemplo, Polyquat 10®), oleato de sodio, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio, docusato de sodio, triacetina, TPGS de vitamina E y similares.

- 25 Los tensioactivos adecuados para uso en las formas de dosificación sólidas descritas en la presente memoria incluyen, por ejemplo, laurilsulfato de sodio, monooleato de sorbitán, monooleato de polioxietilensorbitán, polisorbato, poloxámeros, sales biliares, monoestearato de glicerilo, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno, por ejemplo, Pluronic® (BASF) y similares.

- 30 Los agentes de suspensión adecuados para uso en las formas de dosificación sólidas descritas en la presente memoria incluyen, pero sin limitación, 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 de aproximadamente 3350 a aproximadamente 4000, o de aproximadamente 7000 a aproximadamente 5400, copolímero de vinilpirrolidona/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 arábiga, goma guar, xantanos incluyendo goma xantana, azúcares, productos 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.

- 40 Los antioxidantes adecuados para uso en las formas de dosificación sólidas descritas en la presente memoria incluyen, por ejemplo, hidroxitolueno butilado (BHT), ascorbato de sodio y tocoferol.

- 45 Debe apreciarse que hay una considerable superposición entre los aditivos usados en las formas de dosificación sólidas descritas en la presente memoria. Por tanto, los aditivos anteriormente enumerados deben tomarse como meramente ejemplares y no limitantes de los tipos de aditivos que pueden incluirse en las formas de dosificación sólidas descritas en la presente memoria. Las cantidades de dichos aditivos pueden determinarse fácilmente por un especialista en la materia según las propiedades particulares deseadas.

- 50 En otros casos, se plastifican una o más capas de la formulación farmacéutica. De forma ilustrativa, un plastificante es generalmente un sólido o líquido de alto punto de ebullición. Los plastificantes adecuados pueden añadirse de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 50 % en peso (p/p) de la composición de recubrimiento. Los plastificantes incluyen, pero sin limitación, ftalato de dietilo, ésteres citrato, polietilenglicol, glicerol, glicéridos acetilados, triacetina, polipropilenglicol, polietilenglicol, citrato de trietilo, sebacato de dibutilo, ácido esteárico, estearol, estearato y aceite de ricino.

- 55 Los comprimidos por compresión son formas de dosificación sólidas preparadas compactando la combinación bruta de las formulaciones descritas anteriormente. En diversos casos, los comprimidos por compresión que se diseñan para disolverse en la boca incluirán uno o más agentes aromatizantes. En otros casos, los comprimidos por compresión incluirán una película que rodea el comprimido por compresión final. En algunos casos, el recubrimiento de película puede proporcionar una liberación retardada del compuesto de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B),

fórmula (C) o fórmula (D) de la formulación. En otros casos, el recubrimiento de película ayuda al cumplimiento del paciente (por ejemplo, los recubrimientos Opadry® o recubrimiento de azúcar). Los recubrimientos de película incluyen Opadry® típicamente en el intervalo de aproximadamente 1 % a aproximadamente 3 % del peso del comprimido. En otros casos, los comprimidos por compresión incluyen uno o más excipientes.

- 5 Puede prepararse una cápsula, por ejemplo, disponiendo la combinación bruta de la formulación del compuesto de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D), descritas anteriormente, dentro de una cápsula. En algunos casos, las formulaciones (suspensiones y disoluciones no acuosas) se disponen en una cápsula de gelatina blanda. En otros casos, las formulaciones se disponen en cápsulas de gelatina estándares o cápsulas sin gelatina tales como cápsulas que comprenden HPMC. En otros casos, la formulación se dispone en una cápsula dispersable, en la que la cápsula puede tragarse entera o la cápsula puede abrirse y dispersarse los contenidos en alimento antes de comer. En algunos casos, la dosis terapéutica se divide en múltiples cápsulas (por ejemplo, dos, tres o cuatro). En algunos casos, se suministra la dosis completa de la formulación en forma de cápsula.

- 15 En diversos casos, se combinan en seco las partículas del compuesto de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D) y uno o más excipientes y se comprimen en una masa, tal como un comprimido, que tiene una dureza suficiente para proporcionar una composición farmacéutica que se disgrega 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 así la formulación al fluido gastrointestinal.

- 20 En otro caso, las formas de dosificación pueden incluir formulaciones microencapsuladas. En algunos casos, están presentes uno o más materiales compatibles en el material de microencapsulación. Los materiales ejemplares incluyen, pero sin limitación, modificadores del pH, facilitadores de la erosión, agentes antiespumantes, antioxidantes, agentes aromatizantes y materiales portadores tales como aglutinantes, agentes de suspensión, agentes de disgregación, agentes de carga, tensioactivos, solubilizantes, estabilizantes, lubricantes, agentes humectantes y diluyentes.

- 30 Los materiales útiles para la microencapsulación descritos en la presente memoria incluyen materiales compatibles con los compuestos de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D), que aíslan suficientemente el compuesto de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D) de otros excipientes no compatibles. Los materiales compatibles con los compuestos de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D) son aquellos que retardan la liberación *in vivo* de los compuestos de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D).

- 35 Los materiales de microencapsulación ejemplares útiles para retardar la liberación de las formulaciones que incluyen los compuestos descritos en la presente memoria incluyen, pero sin limitación, éteres de hidroxipropilcelulosa (HPC) tales como Klucel® o Nisso HPC, éteres de hidroxipropilcelulosa 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 (EC) y mezclas de las mismas tales como E461, Ethocel®, Aqualon®-EC, Surelease®, poli(alcohol vinílico) (PVA) tal como Opadry AMB, hidroxietilcelulosas tales como Natrosol®, carboximetilcelulosas y sales de carboximetilcelulosas (CMC) tales como Aqualon®-CMC, copolímeros de poli(alcohol vinílico) y polietilenglicol, tales como Kollicoat IR®, monoglicéridos (miverol), triglicéridos (KLX), polietilenglicoles, almidón alimentario modificado, 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, celulosa acetato ftalato, Sepifilms tales como mezclas de HPMC y ácido esteárico, ciclodextrinas y mezclas de estos materiales.

- 45 Aún en otros casos, plastificantes tales como polietilenglicoles, por ejemplo, PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 450, PEG 3350 y PEG 800, ácido esteárico, propilenglicol, ácido oleico y triacetina que se incorporan al material de microencapsulación. En otros casos, el material de microencapsulación útil para retardar la liberación de las composiciones farmacéuticas es de la USP o del National Formulary (NF). En aún otros casos, el material de microencapsulación es Klucel. En aún otros casos, el material de microencapsulación es Methocel.

- 55 Los compuestos microencapsulados de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D) pueden formularse mediante procedimientos conocidos por el especialista en la materia. Dichos procedimientos conocidos incluyen, por ejemplo, procesos de secado por pulverización, procesos de disco giratorio en disolvente, procesos de fusión en caliente, procedimientos de enfriamiento por pulverización, lecho fluidificado, deposición electrostática, extrusión centrífuga, separación de suspensión por rotación, polimerización en la interfase líquido-gas o sólido-gas, extrusión a presión o baño de extracción por pulverización de disolvente. Además de estas, podrían usarse también varias técnicas químicas, por ejemplo, coacervación de complejo, evaporación de disolvente, incompatibilidad polímero-polímero, polimerización interfásica en medio líquido, polimerización *in situ*, secado en líquido y desolvatación en medio líquido. Además, pueden usarse también otros procedimientos tales como compactación

con rodillo, extrusión/esferonización, coacervación o recubrimiento de nanopartículas.

En un caso, las partículas de los compuestos de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D) se microencapsulan antes de formularse en una de las formas anteriores. En aún otro caso, se recubren algunas o la mayoría de las partículas antes de formularse adicionalmente usando procedimientos de recubrimiento estándares, tales como los descritos en "Pharmaceutical Sciences" de Remington, 20ª edición (2000).

En otros casos, las formulaciones de dosificación sólidas de los compuestos de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D), se plastifican (recubren) con una o más capas. De forma ilustrativa, un plastificante es generalmente un sólido o líquido de alto punto de ebullición. Los plastificantes adecuados pueden añadirse de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 50 % en peso (p/p) de la composición de recubrimiento. Los plastificantes incluyen, pero sin limitación, ftalato de dietilo, ésteres citrato, polietilenglicol, glicerol, glicéridos acetilados, triacetina, polipropilenglicol, citrato de trietilo, sebacato de dibutilo, ácido esteárico, estearol, estearato o aceite de ricino.

En otros casos, un polvo que incluye las formulaciones con un compuesto de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D), descritas en la presente memoria, formuladas para incluir uno o más excipientes y aromas farmacéuticos. Dicho polvo puede prepararse, por ejemplo, mezclando la formulación y los excipientes farmacéuticos opcionales para formar una composición de combinación bruta. Casos adicionales incluyen también un agente de suspensión y/o humectante. Esta combinación bruta se subdivide uniformemente en envases de dosificación unitarios o unidades de envasado multidosis.

Aún en otros casos, se preparan también polvos efervescentes según la presente descripción. Las sales efervescentes se han usado 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, compuesta habitualmente por bicarbonato de sodio, ácido cítrico y/o ácido tartárico. Cuando se añaden las sales de las composiciones descritas en la presente memoria al agua, los ácidos y bases reaccionan liberando dióxido de carbono gaseoso, causando así la "efervescencia". Los 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. Puede usarse cualquier combinación de ácido-base que dé como resultado la liberación de dióxido de carbono en lugar de la combinación de bicarbonato de sodio y ácidos cítrico y tartárico, a condición de que los ingredientes sean adecuados para uso farmacéutico y den como resultado un pH de aproximadamente 6,0 o mayor.

En otros casos, las formulaciones descritas en la presente memoria que incluyen un compuesto de fórmula (A) son dispersiones sólidas. Los procedimientos de producción de dichas dispersiones sólidas son conocidos en la materia e incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, los de las patentes de EE.UU. n° 4.343.789, 5.340.591, 5.456.923, 5.700.485, 5.723.269, y la solicitud de publicación de EE.UU. 2004/0013734. Aún en otros casos, las formulaciones descritas en la presente memoria, son disoluciones sólidas. Las disoluciones sólidas incorporan una sustancia junto con el agente activo y otros excipientes de tal modo que el calentamiento de la mezcla dé como resultado la disolución del fármaco, y se enfría entonces la composición resultante, proporcionando una combinación sólida que puede formularse adicionalmente o añadirse directamente a una cápsula o comprimirse en un comprimido. Son conocidos en la materia los procedimientos de producción de dichas disoluciones sólidas e incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, las patentes de EE.UU. n° 4.151.273, 5.281.420 y 6.083.518.

Las formas de dosificación oral sólidas farmacéuticas, incluyendo las formulaciones descritas en la presente memoria, que incluyen un compuesto de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D), pueden formularse adicionalmente para proporcionar una liberación controlada del compuesto de fórmula (A). La liberación controlada designa la liberación del compuesto de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D) de la forma de dosificación en que se incorporan según un perfil deseado durante un periodo prolongado de tiempo. Los perfiles de liberación controlada incluyen, por ejemplo, perfiles de liberación sostenida, liberación prolongada, liberación por pulsos y liberación retardada. En contraposición con las composiciones de liberación inmediata, las composiciones de liberación controlada permiten el suministro de un agente a un sujeto durante un periodo prolongado de tiempo según un perfil predeterminado. Dichas velocidades de liberación pueden proporcionar niveles terapéuticamente eficaces de agente durante un periodo prolongado de tiempo y proporcionar así un periodo más largo de respuesta farmacológica, minimizando los efectos secundarios en comparación con las formas de dosificación de liberación rápida convencionales. Dichos periodos más largos de respuesta proporcionan muchos beneficios inherentes que no se consiguen con las correspondientes preparaciones de liberación inmediata de acción corta.

En algunos casos, las formas de dosificación sólidas descritas en la presente memoria pueden formularse como formas de dosificación oral de liberación retardada con recubrimiento entérico, concretamente, como forma de dosificación oral de una composición farmacéutica como se describe en la presente memoria que utiliza un recubrimiento entérico para efectuar la liberación en el intestino delgado del tracto gastrointestinal. La forma de dosificación con recubrimiento entérico puede ser un comprimido/molde por compresión o moldeo o extruido (recubierto o no recubierto) que contiene gránulos, polvo, aglomerados, perlas o partículas del ingrediente activo y/u

otros componentes de la composición, que están recubiertos o no recubiertos a su vez. La forma de dosificación oral con recubrimiento entérico puede ser también una cápsula (recubierta o no recubierta) que contiene aglomerados, perlas o gránulos del portador sólido o la composición, que están recubiertos o no recubiertos a su vez.

5 El término “liberación retardada”, como se usa en la presente memoria, designa el suministro de modo que pueda lograrse la liberación en una localización generalmente predecible en el tracto gastrointestinal más distal de lo que se lograría si no hubiera alteraciones de liberación retardada. En algunos casos, el procedimiento de retardo de la liberación es un recubrimiento. Se deberá aplicar cualquier recubrimiento con un grosor suficiente tal que el recubrimiento completo no se disuelva en los fluidos gastrointestinales a un pH inferior a aproximadamente 5, pero
10 que se disuelva a un pH de aproximadamente 5 y superior. Se espera que pueda usarse cualquier polímero aniónico que exhiba un perfil de solubilidad dependiente del pH como recubrimiento entérico en los procedimientos y composiciones descritos en la presente memoria para conseguir el suministro al tracto gastrointestinal inferior. En algunos casos, los polímeros descritos en la presente memoria son polímeros carboxílicos aniónicos. En otros casos, los polímeros y mezclas compatibles de los mismos, y algunas de sus propiedades, incluyen, pero sin limitación:

15 Goma laca, también llamada laca purificada, un producto refinado obtenido de la secreción resinosa de un insecto. Este recubrimiento se disuelve a una media de pH >7.

Polímeros acrílicos. El rendimiento de los polímeros acrílicos (principalmente su solubilidad en fluidos biológicos) puede variar basándose en el grado y tipo de sustitución. Los ejemplos de polímeros acrílicos adecuados incluyen copolímeros de ácido metacrílico y copolímeros de metacrilato de amonio. La serie Eudragit E, L, S, RL, RS y NE
20 (Rohm Pharma) está disponible solubilizada en disolvente orgánico, dispersión acuosa o polvos secos. La serie Eudragit RL, NE y RS es insoluble en el tracto gastrointestinal pero permeable, y se usa principalmente para orientación colónica. La serie Eudragit E se disuelve en el estómago. La serie Eudragit L, L-30D y S es insoluble en el estómago y se disuelve en el intestino.

Derivados de celulosa. Son ejemplos de derivados de celulosa adecuados: etilcelulosa; mezclas de reacción de ésteres acetato parciales de celulosa con anhídrido ftálico. El rendimiento puede variar basándose en el grado y tipo de sustitución. La celulosa acetato ftalato (CAP) se disuelve a pH >6. El Aquateric (FMC) es un sistema de base acuosa y es un seudolátex de CAP secado por pulverización con partículas <1 µm. Otros componentes de Aquateric pueden incluir Pluronic, Tweens y monoglicéridos acetilados. Otros derivados de celulosa adecuados incluyen:
30 celulosa acetato trimelitato (Eastman); metilcelulosa (Pharmacoat, Methocel); hidroxipropilmetilcelulosa ftalato (HPMCP); hidroxipropilmetilcelulosa succinato (HPMCS) e hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato (por ejemplo, AQOAT (Shin Etsu)). El rendimiento puede variar basándose en el grado y tipo de sustitución. Por ejemplo, son adecuadas HPMCP tales como las de tipos HP-50, HP-55, HP-55S y HP-55F. El rendimiento puede variar basándose en el grado y tipo de sustitución. Por ejemplo, los tipos adecuados de hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato incluyen, pero sin limitación, AS-LG (LF) que se disuelve a pH 5, AS-MG (MF) que se disuelve a pH 5,5, y
35 AS-HG (HF) que se disuelve a pH mayor. Estos polímeros se ofrecen como gránulos o polvos finos para dispersiones acuosas.

Polivinilacetato ftalato (PVAP). El PVAP se disuelve a pH >5, y es mucho menos permeable al vapor de agua y fluidos gástricos.

En algunos casos, el recubrimiento puede contener, y habitualmente lo hace, un plastificante y posiblemente otros excipientes de recubrimiento tales como colorantes, talcos y/o estearato de magnesio, que son bien conocidos en la materia. Los plastificantes adecuados incluyen citrato de trietilo (Citroflex 2), triacetina (triacetato de glicerilo), citrato de acetiltriethyl (Citroflex A2), Carbowax 400 (polietilenglicol 400), ftalato de dietilo, citrato de tributilo, monoglicéridos acetilados, glicerol, ésteres de ácido graso, propilenglicol y ftalato de dibutilo. En particular, los polímeros acrílicos carboxílicos aniónicos contendrán habitualmente 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 recubrimiento por pulverización o en cubeta para aplicar los recubrimientos. El grosor del recubrimiento debe ser suficiente para asegurar que la forma de dosificación oral permanece intacta hasta alcanzar el sitio deseado de suministro tópico en el tracto gastrointestinal.
45

Pueden añadirse colorantes, antiadherentes, tensioactivos, agentes antiespumantes, lubricantes (por ejemplo, cera de carnauba o PEG) a los recubrimientos además de los plastificantes para solubilizar o dispersar el material de recubrimiento y para mejorar el rendimiento de recubrimiento y el producto recubierto.
50

En otros casos, las formulaciones descritas en la presente memoria, que incluyen un compuesto de fórmula (A) se suministran usando una forma de dosificación por pulsos. Una forma de dosificación por pulsos es capaz de proporcionar uno o más pulsos de liberación inmediata en momentos predeterminados después de un tiempo de reposo controlado o en sitios específicos. Las formas de dosificación por pulsos incluyendo las formulaciones descritas en la presente memoria, que incluyen un compuesto de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D), pueden administrarse usando una variedad de formulaciones por pulsos conocidas en la materia. Por ejemplo, dichas formulaciones incluyen, pero sin limitación, aquellas descritas en las patentes de EE.UU. nº
55

5.011.692, 5.017.381, 5.229.135 y 5.840.329. Otras formas de dosificación de liberación por pulsos, adecuadas para usar con la presente formulación, incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, las de las patentes de EE.UU. nº 4.871.549, 5.260.068, 5.260.069, 5.508.040, 5.567.441 y 5.837.284. En un caso, la forma de dosificación de liberación controlada es una forma de dosificación oral sólida de liberación por pulsos que incluye al menos dos grupos de partículas (concretamente multiparticulada) que contienen cada uno la formulación descrita en la presente memoria. El primer grupo de partículas proporciona una dosis sustancialmente inmediata del compuesto de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D) tras la ingestión por un mamífero. El primer grupo de partículas puede estar no recubierto o incluir un recubrimiento y/o sellante. El segundo grupo de partículas incluye partículas recubiertas, incluyendo de aproximadamente 2 % a aproximadamente 75 %, de aproximadamente 2,5 % a aproximadamente 70 %, o de aproximadamente 40 % a aproximadamente 70 % en peso de la dosis total del compuesto de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D) en dicha formulación, mezcladas con uno o más aglutinantes. El recubrimiento incluye un ingrediente farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para proporcionar un retardo de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 7 horas después de la ingestión y antes de la liberación de la segunda dosis. Los recubrimientos adecuados incluyen uno o más recubrimientos degradables diferencialmente tales como, solo a modo de ejemplo, 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® S 12.5 y Eudragit® NE30D, Eudragit® NE 40D®) solas o combinadas con derivados de celulosa, por ejemplo, etilcelulosa, o recubrimientos no entéricos que tienen un grosor variable para proporcionar una liberación diferencial de la formulación que incluye un compuesto de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D).

Son conocidos muchos otros tipos de sistemas de liberación controlada por los especialistas en la materia y son adecuados para uso con las formulaciones descritas en la presente memoria. Los ejemplos de dichos sistemas de suministro incluyen, por ejemplo, sistemas de basados en polímeros, tales como poli(ácido láctico) y poli(ácido glicólico), polianhídridos y policaprolactona; matrices porosas, sistemas no basados en polímeros que son lipídicos, 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 silásticos; sistemas basados en péptidos; recubrimientos de cera, formas de dosificación bioerosionables, comprimidos por compresión que usan aglutinantes convencionales y similares. Véanse, por ejemplo, Liberman y col., "Pharmaceutical Dosage Forms", 2ª Ed., vol. 1, pág. 209-214 (1990); Singh y col., "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology", 2ª Ed., pág. 751-753 (2002); patentes de EE.UU. nº 4.327.725, 4.624.848, 4.968.509, 5.461.40, 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.

En algunos casos, se describen formulaciones farmacéuticas que incluyen partículas de los compuestos de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D), descritas en la presente memoria y al menos un agente de dispersión o agente de suspensión para administración oral a un sujeto. Las formulaciones pueden ser un polvo y/o gránulos para suspensión, y tras la mezcla con agua, se obtiene una suspensión sustancialmente uniforme.

Las formas de dosificación de formulación líquida para administración oral pueden ser suspensiones acuosas seleccionadas del grupo que incluye, pero sin limitación, dispersiones, emulsiones, disoluciones, elixires, geles y jarabes orales acuosos farmacéuticamente aceptables. Véase, por ejemplo, Singh y col., "Encyclopedia of Pharmaceutical Technology", 2ª Ed., pág. 754-757 (2002). Además de las partículas de compuesto de fórmula (A), las formas de dosificación líquida pueden incluir aditivos tales como: (a) agentes disgregantes; (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 aromatizante. En algunos casos, las dispersiones acuosas pueden incluir adicionalmente un inhibidor cristalino.

Las suspensiones y dispersiones acuosas descritas en la presente memoria pueden permanecer en estado homogéneo, como se define en la USP Pharmacists' Pharmacopeia (edición de 2005, capítulo 905), durante al menos 4 horas. La homogeneidad debe determinarse mediante un procedimiento de muestreo consistente con respecto a la determinación de la homogeneidad de la composición completa. En un caso, una suspensión acuosa puede resuspenderse en una suspensión homogénea mediante agitación física de menos de 1 minuto de duración. En otra realización, una suspensión acuosa puede resuspenderse en una suspensión homogénea mediante agitación física de menos de 45 segundos de duración. Aún en otro caso, una suspensión acuosa puede resuspenderse en una suspensión homogénea mediante agitación física de menos de 30 segundos de duración. Aún en otro caso, no es necesaria agitación para mantener una dispersión acuosa homogénea.

Los ejemplos de agentes disgregantes para uso en las suspensiones y dispersiones acuosas incluyen, pero sin limitación, un almidón, por ejemplo un almidón natural tal como almidón de maíz o almidón de patata, un almidón pregelatinizado tal como Nacional 1551 o Amijel®, o almidón glicolato de sodio tal como Promogel® o Explotab®; una celulosa tal como un producto de la madera, metilcelulosa cristalina, por ejemplo, Avicel®, Avicel® PH101, Avicel® PH102, Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tie® 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 almidón glicolato de sodio; un polímero reticulado tal como crospondona; una polivinilpirrolidona reticulada; alginatos tales como ácido algínico o una sal de ácido algínico tal como alginato de sodio; una arcilla tal como Veegum® HV (silicato de magnesio y aluminio); una goma tal como de agar, guar, algarrobbillo, Karaya, pectina o tragacanto; almidón glicolato de sodio; bentonita; una esponja natural; un tensioactivo; una resina tal como una resina de intercambio catiónico; pulpa cítrica; laurilsulfato de sodio; laurilsulfato de sodio en combinación con almidón y similares.

En algunos casos, los agentes dispersantes adecuados para suspensiones y dispersiones acuosas descritos en la presente memoria son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, polímeros hidrófilos, electrolitos, Tween® 60 o 80, PEG, polivinilpirrolidona (PVP; comercialmente conocida como Plasdone®) y los agentes dispersantes basados en carbohidrato tales como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa y éteres de hidroxipropilcelulosa (por ejemplo, HPC, HPC-SL y HPC-L), hidroxipropilmetilcelulosa y éteres de hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, HPMC K100, HPMC K4M, HPMC K15M y HPMC K100M), carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, hidroxipropilmetilcelulosa acetato estearato, celulosa no cristalina, silicato de magnesio y aluminio, trietanolamina, poli(alcohol vinílico) (PVA), copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo (Plasdone®, por ejemplo, S-630), polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenol con óxido de etileno y formaldehído (también conocido como tiloxapol), poloxámeros (por ejemplo, Pluronic F68®, F88® y F108®, que son copolímeros de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno) y poloxaminas (por ejemplo, Tetronic 908®, también conocido como Poloxamine 908®, que es un copolímero de bloques tetrafuncional derivado de la adición secuencial de óxido de propileno y óxido de etileno a etilendiamina (BASF Corporation, Parsippany, N.J.)). En otros casos, el agente dispersante se selecciona del grupo que no comprende uno de los siguientes agentes: polímeros hidrófilos; electrolitos; Tween® 60 o 80; PEG; polivinilpirrolidona (PVP); hidroxipropilcelulosa y éteres de hidroxipropilcelulosa (por ejemplo, HPC, HPC-SL y HPC-L); hidroxipropilmetilcelulosa y éteres de hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, HPMC K100, HPMC K4M, HPMC K15M, HPMC K100M y Pharmacoat® USP 2910 (Shin-Etsu)); carboximetilcelulosa de sodio; metilcelulosa; hidroxietilcelulosa; hidroxipropilmetilcelulosa ftalato; hidroxipropilmetilcelulosa acetato estearato; celulosa no cristalina; silicato de magnesio y aluminio; trietanolamina; poli(alcohol vinílico) (PVA); polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenol con óxido de etileno y formaldehído; poloxámeros (por ejemplo, Pluronic F68®, F88®, y F108®, que son copolímeros de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno) o poloxaminas (por ejemplo, Tetronic 908®, también conocido como Poloxamine 908®).

Los agentes humectantes adecuados para las suspensiones y dispersiones acuosas descritas en la presente memoria son conocidos en la materia e incluyen, pero sin limitación, alcohol cetílico, monoestearato de glicerol, ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitán (por ejemplo, los Tween® comercialmente disponibles tales 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 polioxietilensorbitán, monolaurato de polioxietilensorbitán, oleato de sodio, laurilsulfato de sodio, docusato de sodio, triacetina, TPGS de vitamina E, taurocolato de sodio, simeticona, fosfatidilcolina y similares.

Los conservantes adecuados para las suspensiones o dispersiones acuosas descritas en la presente memoria incluyen, por ejemplo, sorbato de potasio, parabenos (por ejemplo, metilparabeno y propilparabeno), ácido benzoico y sus sales, otros ésteres de 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 usan en la presente memoria, se incorporan a la forma de dosificación a una concentración suficiente para inhibir el crecimiento microbiano.

Los agentes potenciadores de la viscosidad adecuados para las suspensiones o dispersiones acuosas descritas en la presente memoria incluyen, pero sin limitación, metilcelulosa, goma xantana, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, Plasdon® S-630, carbómero, poli(alcohol vinílico), alginatos, goma arábiga, quitosanos y combinaciones de los mismos. La concentración del agente potenciador de la viscosidad dependerá del agente seleccionado y de la viscosidad deseada.

Los ejemplos de agentes edulcorantes adecuados para las suspensiones o dispersiones acuosas descritas en la presente memoria incluyen, por ejemplo, jarabe de goma arábiga, acesulfamo K, alitamo, anís, manzana, aspartamo, plátano, crema bávara, baya, grosella negra, caramelo de mantequilla, citrato de calcio, alcanfor, caramelo, cereza, crema de cereza, chocolate, canela, goma de mascar, cítricos, ponche de cítricos, crema de cítricos, algodón de azúcar, cacao, cola, cereza fresca, cítricos frescos, ciclamato, dextrosa, eucalipto, eugenol, fructosa, ponche de frutas, jengibre, glicirretinato, jarabe de regaliz, uva, pomelo, miel, isomalta, limón, lima, crema de limón, glicirrinato de monoamonio (MagnaSweet®), maltol, manitol, arce, malvavisco, mentol, crema de menta, mezcla de bayas, neohesperidina DC, neotamo, naranja, pera, melocotón, menta piperita, crema de menta piperita, Prosweet® Powder, frambuesa, cerveza de raíz, ron, sacarina, safrol, sorbitol, hierbabuena, crema de hierbabuena, fresa, crema de fresa, estevia, sucralosa, sacarosa, sacarina de sodio, sacarina, aspartamo, acesulfamo de potasio, manitol, talina, sucralosa, sorbitol, crema suiza, tagatosa, mandarina, taumatina, macedonia, vainilla, nuez, sandía, cereza silvestre, gaulteria, xilitol o cualquier combinación de estos ingredientes aromatizantes, por ejemplo, anís-mentol, cereza-anís, canela-naranja, cereza-canela, chocolate-menta, miel-limón, limón-lima, limón-menta, mentol-eucalipto,

naranja-crema, vainilla-menta y mezclas de los mismos. En un caso, la dispersión líquida acuosa puede comprender un agente edulcorante o agente aromatizante a una concentración en el intervalo de aproximadamente 0,001 % a aproximadamente 1,0 % en volumen de la dispersión acuosa. En otro caso, la dispersión líquida acuosa puede comprender un agente edulcorante o agente aromatizante a una concentración en el intervalo de aproximadamente 0,005 % a aproximadamente 0,5 % del volumen de la dispersión acuosa. En aún otro caso, la dispersión líquida acuosa puede comprender un agente edulcorante o agente aromatizante a una concentración en el intervalo de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 1,0 % del volumen de la dispersión acuosa.

Además de los aditivos enumerados anteriormente, las formulaciones líquidas pueden incluir también diluyentes inertes usados habitualmente en la materia, tales como agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes. Son emulsionantes ejemplares alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, laurilsulfato de sodio, docusato de sodio, colesterol, ésteres de colesterol, ácido taurocólico, fosfatidilcolina, aceites tales 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 ácido graso de sorbitán o mezclas de estas sustancias y similares.

En algunos casos, las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden ser sistemas de suministro de fármaco autoemulsionantes (SEDDS). Las emulsiones son dispersiones de una fase inmiscible con otra, habitualmente en forma de gotitas. Generalmente, las emulsiones se crean mediante dispersión mecánica vigorosa. Las SEDDS, en contraposición con emulsiones o microemulsiones, forman espontáneamente emulsiones cuando se añaden a un exceso de agua sin ninguna dispersión ni agitación mecánica externa. Es una ventaja de las SEDDS que solo es necesario un mezclado suave para distribuir las gotitas por la disolución. Adicionalmente, puede añadirse agua o la fase acuosa justo antes de la administración, lo que asegura la estabilidad de un ingrediente activo inestable o hidrófobo. Por tanto, las SEDDS proporcionan un sistema de suministro eficaz para el suministro oral y parenteral de ingrediente activos hidrófobos. Las SEDDS pueden proporcionar mejoras en la biodisponibilidad de ingredientes activos hidrófobos. Los procedimientos de producción de formas de dosificación autoemulsionantes son conocidos en la materia e incluyen, pero sin limitación, por ejemplo los de las patentes de EE.UU. n° 5.858.401, 6.667.048 y 6.960.563.

Ha de apreciarse que hay una superposición entre los aditivos enumerados anteriormente usados en las dispersiones o suspensiones acuosas descritos anteriormente, puesto que un aditivo dado a menudo se clasifica diferentemente por los diferentes practicantes del campo, o se usa habitualmente para cualquiera de varias funciones diferentes. Por tanto, los aditivos enumerados anteriormente deben tomarse como simplemente ejemplares, y no limitantes, de los tipos de aditivos que pueden incluirse en las formulaciones descritas en la presente memoria. Las cantidades de dichos aditivos pueden determinarse fácilmente por un especialista en la materia según las propiedades particulares deseadas.

35 Formulaciones intranasales

Las formulaciones intranasales son conocidas en la materia y se describen, por ejemplo, en las patentes de EE.UU. n° 4.476.116, 5.116.817 y 6.391.452. Las formulaciones que incluyen un compuesto de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D), que se preparan según estas y otras técnicas bien conocidas en la materia, se preparan en forma de disoluciones en disolución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la materia. Véase, por ejemplo, Ansel, H. C. y col., "Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems", 6ª Ed. (1995). Preferiblemente, estas composiciones y formulaciones se preparan con ingredientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables adecuados. Estos ingredientes son conocidos por los especialistas en la materia en la preparación de formas de dosificación nasal y algunos de ellos pueden encontrarse en "THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY", de Remington, 21ª edición, 2005, una referencia estándar en el campo. La elección de los portadores adecuados depende en gran medida de la naturaleza exacta de la forma de dosificación nasal, por ejemplo, disoluciones, suspensiones, ungüentos o geles. Las formas de dosificación nasal contienen generalmente grandes cantidades de agua además del ingrediente activo. Pueden estar presentes también cantidades minoritarias de otros ingredientes tales como compuestos de ajuste del pH, agentes emulsionantes o dispersantes, conservantes, tensoactivos, agentes gelificantes o tamponantes y otros agentes estabilizantes y solubilizantes. La forma de dosificación nasal debe ser isotónica con las secreciones nasales.

Para administración por inhalación, los compuestos de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D) descritos en la presente memoria pueden estar en forma de aerosol, niebla o polvo. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria se suministran convenientemente en forma de una presentación de pulverización por aerosol a partir de envases a presión o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol a presión, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos tales como, solo a modo de ejemplo, de gelatina para uso en un inhalador o insuflador pueden formularse para contener una mezcla en polvo del compuesto descrito en la presente memoria y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Formulaciones bucales

Las formulaciones bucales que incluyen compuestos de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D) pueden administrarse usando una variedad de formulaciones conocidas en la materia. Por ejemplo, dichas formulaciones incluyen, pero sin limitación, las de las patentes de EE.UU. n° 4.229.447, 4.596.795, 4.755.386 y 5.739.136. Además, las formas de dosificación bucal descritas en la presente memoria pueden incluir adicionalmente un portador polimérico bioerosionable (hidrolizable) que sirve también para adherir la forma de dosificación a la mucosa bucal. La forma de dosificación bucal se fabrica para erosionarse gradualmente durante un periodo de tiempo predeterminado, en el que el suministro del compuesto de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D) se describe esencialmente en su totalidad. El suministro de fármaco bucal, como se apreciará por los especialistas en la materia, evita las desventajas encontradas con la administración de fármaco oral, por ejemplo, absorción lenta, degradación del agente activo por 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 puede usarse prácticamente cualquier portador, a condición de que el perfil de liberación de fármaco deseado no esté comprometido, y que el portador sea compatible con el compuesto de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D) y cualquier otro componente que pueda estar presente en la unidad de dosificación bucal. Generalmente, el portador polimérico comprende polímeros hidrófilos (hidrosolubles e hinchables con agua) que se adhieren a la superficie húmeda de la mucosa bucal. Los ejemplos de portadores poliméricos útiles en la presente memoria incluyen polímeros y copolímeros de ácido acrílico, por ejemplo aquellos conocidos como "carbómeros" (Carbopol®), que puede obtenerse en B.F. Goodrich, es uno de dichos polímeros). Pueden incorporarse también otros componentes a las formas de dosificación bucal descritas en la presente memoria incluyendo, pero sin limitación, disgregantes, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, aromatizantes, colorantes, conservantes y similares. Para administración bucal o sublingual, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, trociscos o geles formulados de manera convencional.

Formulaciones transdérmicas

Las formulaciones transdérmicas descritas en la presente memoria pueden administrarse usando una variedad de dispositivos que se han descrito en la materia. Por ejemplo, dichos dispositivos incluyen, pero sin limitación, los de las patentes de EE.UU. n° 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 transdérmica descritas en la presente memoria pueden incorporar ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables que son convencionales en la materia. En un caso, las formulaciones transdérmicas descritas en la presente memoria incluyen al menos tres componentes: (1) una formulación de un compuesto de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D); (2) un potenciador de la penetración y (3) un coadyuvante acuoso. Además, las formulaciones transdérmicas pueden incluir componentes adicionales tales como, pero sin limitación, agentes gelificantes, cremas y bases de ungüentos y similares. En algunos casos, la formulación transdérmica puede incluir además un material de soporte tejido o no tejido para potenciar la absorción y evitar la retirada de la formulación transdérmica de la piel. En otros casos, las formulaciones transdérmicas descritas en la presente memoria pueden mantener un estado saturado o supersaturado para promover la difusión en la piel.

Las formulaciones adecuadas para administración transdérmica de los compuestos descritos en la presente memoria pueden emplear dispositivos de suministro transdérmico y parches de suministro transdérmico, y pueden ser emulsiones lipófilas o disoluciones acuosas tamponadas, disueltas y/o dispersadas en un polímero o adhesivo. Dichos parches pueden construirse para suministro continuo, por pulsos o a demanda de agentes farmacéuticos. Aún más, el suministro transdérmico de los compuestos descritos en la presente memoria puede lograrse mediante parches iontoforéticos y similares. Adicionalmente, los parches transdérmicos pueden proporcionar el suministro controlado de los compuestos de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D). La velocidad de absorción puede frenarse usando membranas controladoras de la velocidad o atrapando el compuesto en una matriz o gel polimérico. A la inversa, pueden usarse potenciadores de la absorción para aumentar la absorción. Un potenciador de la absorción o portador puede incluir disolventes farmacéuticamente absorbibles para ayudar al paso a través de la piel. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en forma de vendaje, que comprende un miembro de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera controladora de la velocidad para suministrar el compuesto a la piel del hospedador a una velocidad controlada y predeterminada durante un periodo prolongado de tiempo, y medios para fijar el dispositivo a la piel.

Formulaciones inyectables

Las formulaciones que incluyen un compuesto de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (d) adecuado para inyección intramuscular, subcutánea o intravenosa pueden incluir disoluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles fisiológicamente aceptables, y polvos estériles para reconstitución en disoluciones o dispersiones inyectables estériles. Los ejemplos de portadores, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos o no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, Cremophor y similares), mezclas adecuadas 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, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula necesario en el caso de las dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos. Las formulaciones adecuadas para inyección subcutánea pueden contener también aditivos, tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes y dispersantes. La prevención del crecimiento de microorganismos puede asegurarse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, tales como parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. Puede ser deseable también incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio y similares. Puede causarse la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable mediante el uso de agentes retardantes de la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

Para inyecciones intravenosas, los compuestos descritos en la presente memoria pueden formularse en disoluciones acuosas, preferiblemente en tampones fisiológicamente compatibles tales como disolución de Hank, disolución de Ringer o tampón fisiológico salino. Para administración transmucosa, se usan en la formulación los penetrantes apropiados para la barrera a permear. Dichos penetrantes son generalmente conocidos en la materia. Para otras inyecciones parenterales, las formulaciones apropiadas pueden incluir disoluciones acuosas o no acuosas, preferiblemente con tampones o excipientes fisiológicamente compatibles. Dichos excipientes son generalmente conocidos en la materia.

Las inyecciones parenterales pueden implicar inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en envases multidosis, con un conservante añadido. La composición farmacéutica descrita en la presente memoria puede estar en una forma adecuada para inyección parenteral en forma de suspensiones, disoluciones o emulsiones estériles en vehículos oleosos o acuosos, y puede contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen disoluciones acuosas de los compuestos activos en forma hidrosoluble. Adicionalmente, las suspensiones de los compuestos activos pueden prepararse en forma de suspensiones de inyección oleosas apropiadas. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo o ésteres de ácido graso sintético 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 puede contener también estabilizantes adecuados o agentes que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de disoluciones altamente concentradas. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril exenta de pirógenos, antes del uso.

Otras formulaciones

En ciertos casos se pueden emplear sistemas de suministro para compuestos farmacéuticos tales como, por ejemplo, liposomas y emulsiones. En ciertos casos, se describen composiciones que también pueden incluir un polímero mucoadhesivo, seleccionado de entre, por ejemplo, carboximetilcelulosa, carbómero (polímero de ácido acrílico), poli(metacrilato de metilo), poliacrilamida, policarbófilo, copolímero de ácido acrílico/acrilato de butilo, alginato de sodio y dextrano.

En algunos casos, los compuestos descritos en la presente memoria pueden administrarse por vía tópica y pueden formularse en una variedad de composiciones de administración tópica tales como disoluciones, suspensiones, lociones, geles, pasta, barras medicinales, bálsamos, cremas o ungüentos. Dichos compuestos farmacéuticos pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

Los compuestos descritos en la presente memoria pueden formularse también en composiciones rectales tales como enemas, geles rectales, aerosoles rectales, supositorios, supositorios de jalea 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 supositorio de las composiciones, se funde en primer lugar una cera de bajo punto de fusión tal como, pero sin limitación, una mezcla de glicéridos de ácido graso, opcionalmente en combinación con manteca de cacao.

Ejemplos de procedimientos de dosificación y regímenes de tratamiento

Los compuestos descritos en la presente memoria pueden usarse en la preparación de medicamentos para la inhibición de Btk o un homólogo de la misma, o para el tratamiento de enfermedades o afecciones que se beneficiarían, al menos en parte, de la inhibición de Btk o un homólogo de la misma. Además, un procedimiento para el tratamiento de cualquiera de las enfermedades o afecciones descritas en la presente memoria en un sujeto necesitado de dicho tratamiento, implica la administración a dicho sujeto de composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de cualquiera de la fórmula (A), fórmula (B), fórmula (C) o fórmula (D) descritas anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable, *N*-óxido farmacéuticamente aceptable o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en cantidades terapéuticamente eficaces.

Se describen composiciones que contienen el(los) compuesto(s) descrito(s) en la presente memoria, que pueden

- 5 administrarse para tratamientos profiláctico y/o terapéutico. En 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 del curso de la enfermedad o afección, terapia previa, estado de salud del paciente, peso y respuesta a fármacos, y del criterio del facultativo de tratamiento. Se considera dentro de las habilidades del especialista en la materia determinar dichas cantidades terapéuticamente eficaces mediante experimentación rutinaria (incluyendo, pero sin limitación, un ensayo clínico de aumento de dosis).
- 10 En aplicaciones profilácticas, las composiciones que contienen los compuestos descritos en la presente memoria se administran a un paciente sensible a o en riesgo de otro modo de una enfermedad, trastorno o afección particular. Dicha cantidad se define por ser una "cantidad o dosis profilácticamente eficaz". En este uso, las cantidades precisas dependen también del estado de salud del paciente, del peso y similares. Se considera dentro de las habilidades del especialista en la materia determinar dichas cantidades profilácticamente eficaces mediante experimentación rutinaria (por ejemplo, un ensayo clínico de aumento de dosis). Cuando se usan en un paciente, las cantidades eficaces para este uso dependerán de la gravedad y del curso de la enfermedad, trastorno o afección, terapia previa, estado de salud del paciente y respuesta a los fármacos, y del criterio del facultativo de tratamiento.
- 15 En el caso en que la afección del paciente no mejore, a discreción del médico puede realizarse la administración de los compuestos crónicamente, es decir, durante un periodo prolongado de tiempo, incluyendo durante la duración de vida del paciente para mejorar o controlar o limitar de otro modo los síntomas de la enfermedad o afección del paciente.
- 20 En el caso en que el estado del paciente no mejore, a discreción del médico puede realizarse la administración de los compuestos continuamente; como alternativa, la dosis del fármaco que se está administrando puede reducirse temporalmente o suspenderse temporalmente durante un cierto periodo de tiempo (concretamente, unas "vacaciones de fármaco"). La longitud de las vacaciones de fármaco puede variar entre 2 días y 1 año, incluyendo solo a modo de ejemplo, 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 dosis durante unas vacaciones de fármaco puede ser de 10 %-100 %, incluyendo, solo a modo de ejemplo, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 %.
- 25 Una vez ha ocurrido la mejora de las afecciones del paciente, se administra una dosis de mantenimiento si es necesario. Posteriormente, la dosificación o frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse, en función de los síntomas, a un nivel al que se retenga una enfermedad, trastorno o afección mejorada. Sin embargo, los pacientes pueden requerir un tratamiento intermitente a largo plazo basado en la recurrencia de los síntomas.
- 30 La cantidad de un agente dado que se corresponderá con 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 u hospedador necesitado de tratamiento, pero no obstante puede determinarse rutinariamente de manera conocida en la materia según las circunstancias particulares que rodeen el caso incluyendo, por ejemplo, el agente específico que se esté administrando, la vía de administración, la afección que se esté tratando y el sujeto u hospedador que se esté tratando. En general, sin embargo, las dosis empleadas para el tratamiento adulto humano estarán típicamente en el intervalo de 0,02-5000 mg al día, o de aproximadamente 1-1500 mg al día. La dosis deseada puede presentarse convenientemente en una dosis individual o en forma de dosis divididas simultáneamente (o durante un periodo de tiempo corto) o en intervalos apropiados, por ejemplo, en forma de dos, tres, cuatro o más subdosis al día
- 35 La composición farmacéutica descrita en la presente memoria puede estar en formas de dosificación unitaria para la administración individual de dosificaciones precisas. En la 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 forma de un envase que contiene cantidades discretas de la formulación. Los ejemplos no limitantes son comprimidos o cápsulas envasadas, y polvos en viales o ampollas. Las composiciones de suspensión acuosa pueden envasarse en recipientes monodosis no recerrables. Como alternativa, pueden usarse recipientes recerrables de múltiples dosis, en cuyo caso es típico incluir un conservante en la composición. Solo a modo de ejemplo, las formulaciones para inyección parenteral pueden presentarse en forma de dosificación unitaria que incluye, pero sin limitación, ampollas, o en envases multidosis, con un conservante añadido.
- 40 Los intervalos anteriores son simplemente propuestas, ya que el número de variables con respecto a un régimen de tratamiento individual es grande, y no son inhabituales desviaciones considerables de estos valores recomendados. Dichas dosificaciones pueden alterarse dependiendo de una serie de variables, no limitadas a la actividad del compuesto usado, la enfermedad o afección a tratar, el modo de administración, los requisitos del sujeto individual, la gravedad de la enfermedad o afección que se esté tratando y el criterio del facultativo.
- 45 La toxicidad y eficacia terapéutica de dichos regímenes terapéuticos pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándares en cultivos celulares o animales experimentales incluyendo, pero sin limitación, la
- 50
- 55

determinación de la DL₅₀ (la dosis letal para un 50 % de la población) y la DE₅₀ (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 puede expresarse como la relación entre DL₅₀ y DE₅₀. Se prefieren los compuestos que exhiben altos índices terapéuticos. Los datos obtenidos a partir de ensayos de cultivo celular y estudios animales pueden usarse en la formulación de un intervalo de dosificación para uso en ser humano. La dosificación de dichos compuestos se encuentra preferiblemente en el intervalo de concentraciones en circulación que incluyen la DE₅₀ con toxicidad mínima. La toxicidad puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y de la vía de administración utilizada.

Tratamientos de combinación

Las composiciones inhibitorias irreversibles de Btk descritas en la presente memoria pueden usarse también en combinación con otros reactivos terapéuticos bien conocidos que se seleccionan por su valor terapéutico para la afección a tratar. En general, en las composiciones descritas en la presente memoria y, en casos en que se emplea terapia de combinación, no tienen que administrarse otros agentes en la misma composición farmacéutica y, debido a las diferentes características físicas y químicas, pueden tener que administrarse por vías diferentes. La determinación del modo de administración y la aconsejabilidad de administración, cuando es posible en la misma composición farmacéutica, está dentro del conocimiento del facultativo especialista. La administración inicial puede realizarse según protocolos establecidos conocidos en la materia y, basándose entonces en los efectos observados, pueden modificarse la dosificación, modos de administración y tiempos de administración por el facultativo especialista.

En ciertos casos, puede ser apropiado administrar al menos un compuesto inhibidor irreversible de Btk descrito en la presente memoria en combinación con otro agente terapéutico. Solo a modo de ejemplo, si uno de los efectos secundarios experimentados por un paciente tras la recepción de uno de los compuestos inhibidores irreversibles de Btk descritos en la presente memoria es la náusea, puede ser apropiado entonces administrar un agente antináuseas en combinación con el agente terapéutico inicial. O, solo a modo de ejemplo, la eficacia terapéutica de uno de los compuestos descritos en la presente memoria puede potenciarse mediante la administración de un coadyuvante (concretamente, por sí solo el coadyuvante puede tener un beneficio terapéutico mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico, se potencia el beneficio terapéutico global para el paciente). O, solo modo de ejemplo, el beneficio experimentado por un paciente puede aumentarse mediante la administración de uno de los compuestos descritos en la presente memoria con otro agente terapéutico (que incluye también un régimen terapéutico) que tiene también beneficio terapéutico. En cualquier caso, independientemente de la enfermedad, trastorno o afección a tratar, el beneficio global experimentado por el paciente puede ser simplemente aditivo de los dos agentes terapéuticos o el paciente puede experimentar un beneficio sinérgico.

La elección particular de compuestos usados dependerá del diagnóstico de los facultativos a cargo y de su criterio sobre el estado del paciente y el protocolo de tratamiento apropiado. Los compuestos pueden administrarse concurrentemente (por ejemplo, simultáneamente, de forma esencialmente simultánea o en el mismo protocolo de tratamiento) o secuencialmente, dependiendo de la naturaleza de la enfermedad, trastorno o afección, del estado del paciente y de la elección real de los compuestos usados. La determinación del orden de administración y del número de repeticiones de administración de cada agente terapéutico durante el protocolo de tratamiento está dentro del conocimiento de un médico especialista después de la evaluación de la enfermedad que se esté tratando y del estado del paciente.

Es conocido por los especialistas en la materia que las dosificaciones terapéuticamente eficaces pueden variar cuando los fármacos se usan en combinaciones de tratamiento. Se describen en la bibliografía los procedimientos para determinar experimentalmente las dosificaciones terapéuticamente eficaces de los fármacos y otros agentes para uso en regímenes de tratamiento de combinación. Por ejemplo, se ha descrito extensamente en la bibliografía el uso de una dosificación metronómica, concretamente, que proporciona dosis más frecuentes y menores para minimizar los efectos secundarios tóxicos. El tratamiento de combinación incluye además tratamientos periódicos que se inician y terminan en diversos momentos para ayudar a la gestión clínica del paciente.

Para las terapias de combinación descritas en la presente memoria, las dosificaciones de los compuestos coadministrados variarán por supuesto dependiendo del tipo de fármaco asociado empleado, del fármaco específico empleado, de la enfermedad o afección que se esté tratando y demás. Además, cuando se coadministra con uno o más agentes biológicamente activos, el compuesto descrito en la presente memoria puede administrarse simultáneamente con el(los) agente(s) biológicamente activo(s), o secuencialmente. Si se administran secuencialmente, el médico a cargo decidirá la secuencia apropiada de administración de proteína en combinación con el(los) agente(s) biológicamente activo(s).

En cualquier caso, los agentes terapéuticos múltiples (uno de los cuales es un compuesto de la fórmula (A), (B), (C), o (D) descritas en la presente memoria) pueden administrarse en cualquier orden o incluso simultáneamente. Si se hace simultáneamente, los agentes terapéuticos múltiples se pueden describir de forma unificada individual o en múltiples formas (solo a modo de ejemplo, como una píldora individual o dos píldoras separadas). Uno de los agentes terapéuticos puede administrarse en dosis múltiples, o ambos pueden administrarse en dosis múltiples. Si

no se hace simultáneamente, el momento entre las dosis múltiples puede variar desde más de cero semanas a menos de 4 semanas. Además, los procedimientos, composiciones y formulaciones de combinación no han de limitarse al uso de solo dos agentes: se prevé también el uso de combinaciones terapéuticas múltiples.

5 Se entiende que el régimen de dosificación para tratar, prevenir o mejorar la(s) afección(es) para la(s) que se busca alivio, puede modificarse 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 tanto, el régimen de dosificación realmente empleado puede variar ampliamente y, por lo tanto, puede desviarse de los regímenes de dosificación expuestos en la presente memoria.

10 Los agentes farmacéuticos que constituyen la terapia de combinación dados a conocer en la presente memoria pueden ser una forma de dosificación combinada o formas de dosificación separadas pretendidas para administración sustancialmente simultánea. Los agentes farmacéuticos que constituyen la terapia de combinación pueden administrarse también secuencialmente, administrando cada compuesto terapéutico mediante un régimen que requiere administración en dos etapas. El régimen de administración en dos etapas puede requerir la administración secuencial de los agentes activos o la administración separada espaciadamente de los agentes
15 activos separados. El periodo de tiempo entre las etapas de administración múltiple puede estar en el intervalo de unos pocos minutos a varias horas, dependiendo de las propiedades de cada agente farmacéutico, tales como potencia, solubilidad, biodisponibilidad, semivida plasmática y perfil cinético del agente farmacéutico. La variación circadiana de la concentración de molécula diana puede determinar también el intervalo de dosis óptima.

20 Además, los compuestos descritos en la presente memoria pueden usarse también en combinación con procedimientos que pueden proporcionar un beneficio adicional o sinérgico al paciente. Solo a modo de ejemplo, se espera que los pacientes encuentren un beneficio terapéutico y/o profiláctico en los procedimientos descritos en la presente memoria, en los que se combina la composición farmacéutica de un compuesto dado a conocer en la presente memoria y/o combinaciones con otros productos terapéuticos con ensayos genéticos para determinar si ese individuo es un portador de un gen mutante que es conocido por estar correlacionado con ciertas enfermedades o afecciones.
25

Los compuestos descritos en la presente memoria y las terapias de combinación pueden administrarse 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. Por tanto, por ejemplo, los compuestos pueden usarse como profilaxis y pueden administrarse continuamente a sujetos con tendencia a desarrollar afecciones o enfermedades para prevenir
30 la aparición de la enfermedad o afección. Los compuestos y composiciones pueden administrarse a un sujeto durante o lo antes posible después del inicio de los síntomas. La administración de los compuestos puede iniciarse en las primeras 48 horas desde el inicio de los síntomas, en las primeras 6 horas desde el inicio de los síntomas o en las 3 horas desde el inicio de los síntomas. La administración inicial puede ser mediante cualquier vía práctica tal como, por ejemplo, una inyección intravenosa, una inyección en bolo, infusión durante 5 minutos a aproximadamente 5 horas, una píldora, cápsula, parche transdérmico, suministro bucal y similares, o una combinación de las mismas. Un compuesto debe administrarse lo antes que sea practicable desde que se detecta o sospecha el inicio de una enfermedad o afección, y durante el periodo de tiempo necesario para el tratamiento de la enfermedad tal como, por ejemplo, de aproximadamente 1 mes a aproximadamente 3 meses. La longitud del tratamiento puede variar para cada sujeto, y la longitud puede determinarse usando criterios conocidos. Por ejemplo,
35 el compuesto o una formulación que contiene el compuesto puede administrarse durante al menos 2 semanas, entre aproximadamente 1 mes a aproximadamente 5 años o de aproximadamente 1 mes a aproximadamente 3 años.
40

Agentes terapéuticos ejemplares para uso en combinación con un compuesto inhibidor irreversible de Btk

45 Cuando el sujeto padece o está en riesgo de padecer una enfermedad autoinmunitaria, una enfermedad inflamatoria o una enfermedad alérgica, el compuesto inhibidor irreversible de Btk puede usarse con uno o más de los siguientes agentes terapéuticos en cualquier combinación: inmunosupresores (por ejemplo, tacrolímús, 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 antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, salicilatos, ácidos arilalcanoicos, ácidos 2-arilpropiónicos, ácidos *N*-arilntranílicos, oxicamos, coxibas o sulfonanilidas), inhibidores específicos de Cox-2 (por ejemplo, valdecoxib, celecoxib o rofecoxib), leflunomida, tioglucosa de oro, tiomalato de oro, aurofina, sulfasalazina, hidroxicloroquinina, minociclina, proteínas de unión a TNF α (por ejemplo, nfliximab, etanercept o adalimumab), abatcept, anakinra, interferon- β , interferon- γ , interleucina 2, vacunas para la alergia, antihistamínicos, antileucotrienos, agonistas β , teofilina o anticolinérgicos.
50

55 Cuando el sujeto padece o está en riesgo de padecer un trastorno proliferativo de linfocitos B (por ejemplo, mieloma de células plasmáticas), el sujeto puede tratarse con un compuesto inhibidor irreversible de Btk en cualquier combinación con uno o más de otros agentes anticancerosos. En algunos casos, uno o más agentes anticancerosos son agentes proapoptóticos. Los ejemplos de agentes anticancerosos incluyen, pero sin limitación, cualquiera de los siguientes: gopipol, Genasense, polifenol E, clorofusina, ácido trans-retinoico (ATRA), briostatina, ligando inductor

de la apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral (TRAIL), 5-aza-2'-desoxicidina, ácido trans-retinoico, doxorubicina, vincristina, etopósido, gemcitabina, imatinib (Gleevec®), geldanamicina, 17-N-ailamino-17-desmetoxigeldanamicina (17-AAG), flavopiridol, LY294002, bortezomib, trastuzumab, BAY 11-7082, PKC412 o PD 184352, Taxol™, también designado como "paclitaxel", que es un fármaco anticanceroso bien conocido que actúa potenciando y estabilizando la formación de microtúbulos, y análogos de Taxol™ tales como Taxotere™. Se ha mostrado también que los compuestos que tienen el esqueleto básico del taxano como rasgo estructural común tienen la capacidad de detener a las células en las fases G2-M debido a los microtúbulos estabilizados, y pueden ser útiles para tratar cáncer en combinación con los compuestos descritos en la presente memoria.

Los ejemplos adicionales de agentes anticancerosos para uso en combinación con un compuesto inhibidor irreversible de Btk incluyen inhibidores de la señalización de proteína cinasa activada por mitógeno, por ejemplo, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY43-9006, wortmanina o LY294002; inhibidores de Syk; inhibidores de mTOR y anticuerpos (por ejemplo, rituxán).

Otros agentes anticancerosos que pueden emplearse en combinación con un compuesto inhibidor irreversible de Btk incluyen: adriamicina, dactinomicina, bleomicina, vinblastina, cisplatino, acivicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleukina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimetilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar de sodio; bropirimina; busulfano; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cladribina; mesilato de ecrisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; clorhidrato de daunorubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquona; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; fosfato de sodio de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina de sodio; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxurea; clorhidrato de idarubicina; ifosfamida; iimofosina; interleucina II (incluyendo la interleucina II recombinante o rIL2), interferón α -2a; interferón α -2b; interferón α -n1; interferón α -n3; interferón β -1a; interferón γ -1b; ioproplatino; clorhidrato de irinotecán; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol de sodio; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato de sodio; metoprina; meturedpa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatino; oxisurano; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobroman; pipo sulfano; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero de sodio; porfíromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puromicina; clorhidrato de puromicina; pirazofurina; riboprina; rogletimida; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato de sodio; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalano de sodio; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfina; tenipósido; teroxirina; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolone; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vapreotida; 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.

Otros agentes anticancerosos que pueden emplearse en combinación con un compuesto inhibidor irreversible de Btk incluyen: 20-epi-1,25-dihidroxitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleukina; todos los antagonistas de TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografolida; inhibidores de la angiogénesis; antagonista de D; antagonista de G; antarelix; proteína morfogenética antidorsalizante 1; antiandrógeno, carcinoma prostático; antiestrógeno; antineoplastón; oligonucleótidos anticodificantes; glicinato de afidicolina; moduladores génicos de la 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; benzoilestaurosporina; derivados de β -lactama; β -aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilespermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina; budotitano; butionina sulfoximina; calcipotriol; calfofina C; derivados de camptotecina; IL-2 de viruela del canario; capecitabina; carboxamidoaminotriazol; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartílago; carzelesina; inhibidores de caseína cinasa (ICOS); castanoespermina; cecropina B; cetorelix; clorinas; cloroquinoxalina sulfonamida; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A; ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshidrodidemina B; deslorelina; dexametasona; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamilo; diaziquona; didemina Ba; didox; dietilnoespermina; dihidro-5-azacitidina; 9- dioxamicina;

difenilespiromustina; docosanol; dolasetrón; doxifluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebseleno; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas de estrógeno; antagonistas de estrógeno; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaurorubicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfamo; heregulina; hexametileno bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofosina; ilomastat; imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor de receptor de factor de crecimiento de tipo insulina 1; agonistas de interferón; interferones; interleucinas; iobenguano; yododoxorubicina; 4-ipomeanol; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplakinolida; kahalalida F; triacetato de lamelarina-N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano; leptostatina; letrozol; factor inhibidor de leucemia; interferón α leucocitario; leuprolida+estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo lineal de poliamina; péptido disacárido lipófilo; compuestos de platino lipófilos; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecano; texafirina de lutecio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspin; inhibidores de matrilisina; inhibidores de metaloproteínasa de matriz; menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; ARN bicatenario desapareado; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; mitotoxina de factor de crecimiento de fibroblastos-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotrofina coriónica humana; monofosforil-lípido A +sk de pared celular de *Myobacterium*; mopidamol; inhibidor génico de multirresistencia a fármacos; terapia basada en el supresor tumoral múltiple 1; agente anticanceroso de mostaza; micaperoxido B; extracto de pared celular micobacteriana; miriaporona; *N*-acetildinalina; benzamidas *N*-sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino; nemorubicina; ácido neridrónico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores de óxido nítrico; antioxidante de nitróxido; nitrulina; O6-bencilguanina; octreotida; okicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; oracina; inductor de citocina oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; palauamina; palmitoilirizoxina; ácido pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato de sodio de pentosano; pentostatina; pentozol; perflubrón; perfosfamida; alcohol perílico; fenazinomicina; acetato de fenilo; inhibidores de fosfatasa; picibanilo; clorhidrato de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor de activador de plasminógeno, complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero de sodio; porfiromicina; prednisona; propilbisacridona; prostaglandina J2; inhibidores de proteosoma; modulador inmunitario basado en la proteína A; inhibidor de proteína cinasa C; inhibidores de proteína cinasa C de microalgas; inhibidores de proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de hemoglobina piridoxilada-polioxi-etileno; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetrón; inhibidores de ras farnesil proteína transferasa; inhibidores de ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; RII retinamida; rogletimida; rohituquina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; Ruboxilo; safingol; saintopina; SarCNU; sarcófitol A; sargramostim; miméticos de Sdi; semustina; inhibidor derivado de la senescencia 1; oligonucleótidos codificantes; inhibidores de la transducción de la señal; moduladores de la transducción de la señal; proteína de unión a antígeno monocatenario; sizofirán; sobuzoxano; borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol; proteína de unión a somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongiastatina 1; escualamina; inhibidor de citoblastos; inhibidores de la división de citoblastos; estipiamida; inhibidores de estromelisina; sulfmosina; antagonista del péptido vasoactivo intestinal superactivo; suradista; suramina; swainsonina; glucosaminoglucanos sintéticos; talimustina; metyoduro de tamoxifeno; taumomustina; tazaroteno; tecogalán de sodio; tegafur; telurapirilio; inhibidores de telomerasa; temoporfina; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina; mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista de receptor de timopoyetina; timotrínano; hormona estimulante de tiroides; etiletiopurpurina de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; factor citoblástico totipotente; inhibidores de la traducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetrón; turosterida; inhibidores de tirosina cinasa; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas de receptor de urocina; vapreotida; variolina B; sistema vector de la terapia génica eritrocítica; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb y estimalámero de zinostatina.

Aún otros agentes anticancerosos que pueden emplearse en combinación con un compuesto inhibidor irreversible 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, busulfano), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomustina, etc.) o triazenos (decarbazona, etc.). Los ejemplos de antimetabolitos incluyen, pero sin limitación, análogos de ácido fólico (por ejemplo, metotrexato) o análogos de pirimidina (por ejemplo, citarabina) o análogos de purina (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina).

Los ejemplos de productos naturales útiles en combinación con un compuesto inhibidor irreversible de Btk incluyen, pero sin limitación, alcaloides del cornezuelo (por ejemplo, vinblastina, vincristina), epipodofilotoxinas (por ejemplo, etopósido), antibióticos (por ejemplo, daunorubicina, doxorubicina, bleomicina), enzimas (por ejemplo, L-asparaginasa) o modificadores de la respuesta biológica (por ejemplo, interferón α).

Los ejemplos de agentes alquilantes que pueden emplearse en combinación con un compuesto inhibidor irreversible de Btk incluyen, pero sin limitación, mostazas nitrogenadas (por ejemplo, mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucil, melfalán, etc.), etilenimina y metilmelaminas (por ejemplo, hexametilmelamina, tiotepa), sulfonatos de alquilo (por ejemplo, busulfano), nitrosoureas (por ejemplo, carmusina, lomustina, semustina, estreptozocina, etc.) o triazenos (decarbazona, etc.). Los ejemplos de antimetabolitos incluyen, pero sin limitación, análogos de ácido fólico (por ejemplo metotrexato) o análogos de pirimidina (por ejemplo, fluorouracilo, floxouridina, citarabina), análogos de purina (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina).

Los ejemplos de hormonas y antagonistas útiles en combinación con un compuesto inhibidor irreversible de Btk incluyen, pero sin limitación, adrenocorticosteroides (por ejemplo, prednisona), progestinas (por ejemplo, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona), estrógenos (por ejemplo, dietiestilbestrol, etinilestradiol), antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno), andrógenos (por ejemplo, propionato de testosterona, fluoximesterona), antiandrógenos (por ejemplo, flutamida), análogos de hormona de liberación de gonadotropina (por ejemplo, leuprolida). Otros agentes que pueden usarse en los procedimientos y composiciones descritos en la presente memoria para el tratamiento o prevención del cáncer incluyen complejos de coordinación de platino (por ejemplo, cisplatino, carboplatino), antracenedionas (por ejemplo, mitoxantrona), urea sustituida (por ejemplo, hidroxiiurea), derivados de metilhidrazina (por ejemplo, procarbazona) o supresores adrenocorticales (por ejemplo, mitotano, aminoglutetimida).

Los ejemplos de agentes anticancerosos que pueden actuar deteniendo las células en las fases G2-M debido a microtúbulos estabilizados y que pueden usarse en combinación con un compuesto inhibidor irreversible de Btk incluyen, sin limitación, los siguientes fármacos comercializados y fármacos en desarrollo: erbulozol (también conocido como R-55104), dolastatina 10 (también conocida como DLS-10 y NSC-376128), isetionato de mivobulina (también conocido como CI-980), vincristina, NSC-639829, discodermolida (también conocida como NVP-XX-A-296), ABT-751 (Abbott, también conocido como E-7010), altorirtinas (tal como altorirtina A y altorirtina C), espongistatinas (tales como espongistatina 1, espongistatina 2, espongistatina 3, espongistatina 4, espongistatina 5, espongistatina 6, espongistatina 7, espongistatina 8 y espongistatina 9), clorhidrato de cemadotina (también conocido como LU-103793 y NSC-D-669356), epotilones (tales como epotilón A, epotilón B, epotilón C (también conocido como desoxiepotilón A o dEpoA), epotilón D (también designado como KOS-862, dEpoB y desoxiepotilón B), epotilón E, epotilón F, N-óxido de epotilón B, N-óxido de epotilón A, 16-aza-epotilón B, 21-aminoepotilón B (también conocido como BMS-310705), 21-hidroxiopotilón D (también conocido como desoxiepotilón F y dEpoF), 26-fluoroepotilón), auristatina PE (también conocida como NSC-654663), soblidotina (también conocida como TZT-1027), LS-4559-P (Pharmacia, también conocido como LS-4577), LS-4578 (Pharmacia, también conocido como LS-477-P), LS-4477 (Pharmacia), LS-4559 (Pharmacia), RPR-112378 (Aventis), sulfato de vincristina, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, también conocido como WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Hungarian Academy of Sciences), BSF-223651 (BASF, también conocido como ILX-651 y LU-223651), SAH-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armad/Kyowa Hakko), AM-132 (Armad), AM-138 (Armad/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena), criptoficina 52 (también conocida como LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, también conocido como AVE-8063A y CS-39.HCl), AC-7700 (Ajinomoto, también conocido como AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl y RPR-258062A), vitilevuamida, tubulisina A, canadensol, centaureidina (también conocida como NSC-106969), T-138067 (Tularik, también conocido como T-67, TL-138067 y TI-138067), COBRA-1 (Parker Hughes Institute, también conocido como DDE-261 y WHI-261), H10 (Kansas State University), H16 (Kansas State University), oncocidina A1 (también conocida como BTO-956 y DIME), DDE-313 (Parker Hughes Institute), fijianolida B, laulimalida, SPA-2 (Parker Hughes Institute), SPA-1 (Parker Hughes Institute, también conocido como SPIKET-P), 3-IAABU (citoesqueleto/Mt. Sinai School of Medicine, también conocido como MF-569), narcosina (también conocida como NSC-5366), nascalpina, D-24851 (AstaMedica), A-105972 (Abbott), hemiasterlina, 3-BAABU (citoesqueleto/Mt. Sinai School of Medicine, también conocido como MF-191), TMPN (Arizona State University), acetilacetato de vanadoceno, T-138026 (Tularik), monsatrol, inanocina (también conocida como NSC-698666), 3-1AABE (citoesqueleto/Mt. Sinai School of Medicine), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, también conocido como T-900607), RPR-115781 (Aventis), eleuterobinas (tales como desmetileleuterobina, desacetileleuterobina, isoeleuterobina A y Z-eleuterobina), caribaeosida, caribaeolina, halicondrina B, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), diazonamida A, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), tacalonolida A, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), diozostatina, (-)-fenilhistina (también conocida como NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), mioseverina B, D-43411 (Zentaris, también conocido como D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), HTI-286 (también conocido como SPA-110, sal trifluoroacetato) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), fosfato de sodio de resverastatina, BPR-OY-007 (Nacional Health Research Institutes) y SSR-250411 (Sanofi).

Cuando el sujeto padece o tiene riesgo de un trastorno tromboembólico (por ejemplo, apoplejía), el sujeto puede tratarse con un compuesto inhibidor irreversible de Btk en cualquier combinación con uno o más agentes antitrombóticos diferentes. Los ejemplos de agentes antitrombóticos incluyen, pero sin limitación, cualquiera de los siguientes: agentes trombolíticos (por ejemplo, alteplasa, anistreplasa, estreptocinasa, urocina o activador de plasminógeno de tejido), heparina, tinzaparina, warfarina, dabigatrán (por ejemplo etexilato de dabigatrán), inhibidores del factor Xa (por ejemplo, fondaparinux, draparinux, rivaroxabán, DX-9065a, otamixabán, LY517717 o YM150), ticlopidina, clopidogrel, CS-747 (prasugrel, LY640315), ximelagatran o BIBR 1048.

Kits/artículos de fabricación

Para uso en las aplicaciones terapéuticas descritas en la presente memoria, se describen también en la presente memoria kits y artículos de fabricación. Dichos kits pueden incluir un portador, envase o recipiente que esté compartimentado para recibir uno o más recipientes tales como viales, tubos y similares, incluyendo cada uno de los recipientes los elementos separados para usar en un procedimiento descrito en la presente memoria. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas y tubos de ensayo. Los recipientes pueden estar formados por una variedad de materiales tales como vidrio o plástico.

Los artículos de fabricación descritos en la presente memoria contienen materiales de envasado. Los materiales de envasado para uso en el envasado de productos farmacéuticos son bien conocidos por los especialistas en la materia. Véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. n° 5.323.907, 5.052.558 y 5.033.252. Los ejemplos de materiales de envasado farmacéuticos incluyen, pero sin limitación, paquetes en blíster, botellas, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, viales, recipientes, jeringas, botellas y cualquier material de envasado adecuado para la formulación seleccionada y el modo de administración y tratamiento pretendidos. Se contemplan un amplio conjunto de formulación de los compuestos y composiciones descritos en la presente memoria, ya que hay una variedad de tratamientos para cualquier enfermedad, trastorno o afección que se beneficiaría de la inhibición de Btk, o en la que Btk es un mediador o contribuyente a los síntomas o la causa.

Por ejemplo el(los) recipiente(s) puede(n) incluir uno o más compuestos descritos en la presente memoria, opcionalmente en una composición o en combinación con otro agente como se da a conocer en la presente memoria. El(los) recipiente(s) tiene(n) opcionalmente un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente puede ser una bolsa de disolución intravenosa o un vial que tenga un tapón perforable por una aguja de inyección hipodérmica). Dichos kits comprenden opcionalmente un compuesto con una descripción o etiqueta identificativa o instrucciones respecto a su uso en los procedimientos descritos en la presente memoria.

Un kit podrá incluir típicamente uno o más recipientes adicionales, cada uno de los cuales con uno o más de diversos materiales (tales como reactivos, opcionalmente en forma concentrada, y/o dispositivos) deseables desde el punto de vista comercial y del usuario para el uso de un compuesto descrito en la presente memoria. Los ejemplos no limitantes de dichos materiales incluyen, pero sin limitación, tampones, diluyentes, filtros, agujas, jeringas; etiquetas de portador, envase, recipiente, vial y/o tubo que enumeran los contenidos y/o instrucciones para uso, e insertos de envasado con instrucciones para uso. Se incluirá típicamente también un conjunto de instrucciones.

Una etiqueta puede estar sobre o asociada con el recipiente. Una etiqueta puede estar sobre un recipiente cuando las letras, números u otros caracteres que forman la etiqueta están unidos, moldeados o grabados en el recipiente mismo; una etiqueta puede estar asociada a un recipiente cuando está presente en un receptáculo o portador que porta también el recipiente, por ejemplo, como un inserto de envasado. Puede usarse una etiqueta para indicar que los contenidos van a usarse para una aplicación terapéutica específica. La etiqueta puede indicar también instrucciones para el uso de los contenidos, tal como en los procedimientos descritos en la presente memoria.

En ciertos casos las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en un paquete o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitaria que contienen un compuesto descrito en la presente memoria. El paquete puede contener, por ejemplo, lámina metálica o plástica, tal como un paquete de blíster. El paquete o dispositivo dispensador puede estar acompañado de instrucciones para administración. El paquete o dispensador puede estar también acompañado de una nota asociada con el recipiente en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regule la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos, reflejando dicha nota la aprobación por la agencia de la forma del fármaco para administración humana o veterinaria. Dicha nota puede ser, por ejemplo, el etiquetado aprobado por la U.S. Food and Drug Administration para la prescripción de fármacos, o el inserto de producto aprobado. Pueden prepararse también composiciones que contienen un compuesto descrito en la presente memoria formulado en un portador farmacéutico compatible, disponerse en un recipiente apropiado y etiquetarse para el tratamiento de una afección indicada.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos específicos y no limitantes han de considerarse como simplemente ilustrativos, y no limitan en absoluto la presente descripción de ninguna manera.

Ejemplo 1: Síntesis de compuestos**50 Preparación de 4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (intermedio 2)**

Se prepara 4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (intermedio 2) como se da a conocer en la publicación de patente internacional n° WO 01/019829. Brevemente, se añade ácido 4-fenoxibenzoico (48 g) a cloruro de tionilo (100 ml) y se calienta a reflujo suave durante 1 hora. Se retira el cloruro de tionilo por destilación, se disuelve el aceite residual en tolueno y se retira el material volátil a 80 °C/2 kPa. Se disuelve el cloruro de ácido resultante en tolueno (200 ml) y tetrahidrofurano (35 ml). Se añade malononitrilo (14,8 g) y se agita la disolución a -10 °C añadiendo diisopropiletetilamina (57,9 g) en tolueno (150 ml), manteniendo la temperatura por debajo de

0 °C. Después de 1 hora a 0 °C, se agita la mezcla a 20 °C durante una noche. Se retira el clorhidrato de amina mediante filtración y se evapora el filtrado a vacío. Se recoge el residuo en acetato de etilo, se lava con ácido sulfúrico 1,25 M y entonces con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio. La evaporación de los disolventes da un residuo semisólido que se trata con un poco de acetato de etilo, dando 4,1 g de 1,1-diciano-2-hidroxi-2-(4-fenoxifenil)eteno en forma de un sólido blanco (p.f. 160-162 °C). El filtrado da por evaporación 56,58 g (96 %) de 1,1-diciano-2-hidroxi-2-(4-fenoxifenil)eteno en forma de un sólido gris amarronado, que es suficientemente puro para uso posterior.

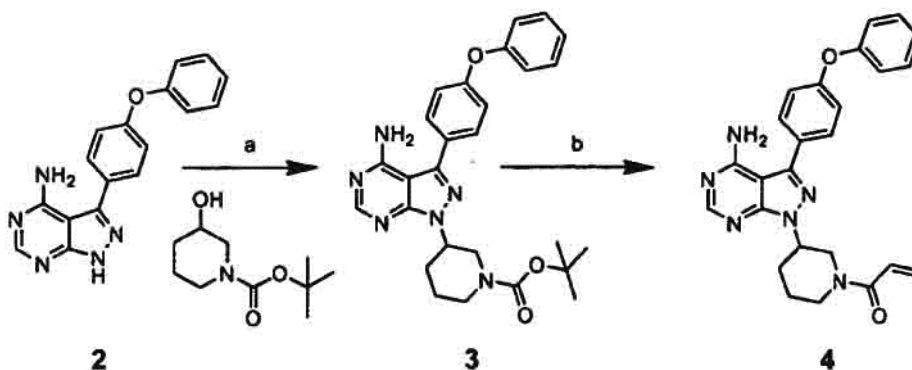
Se agita 1,1-diciano-2-hidroxi-2-(4-fenoxifenil)eteno (56,5 g) en acetonitrilo (780 ml) y metanol (85 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C añadiendo diisopropiletilamina (52,5 ml) seguida de trimetilsilildiazometano 2 M (150 ml) en THF. Se agita la reacción durante 2 días a 20 °C y se añaden entonces 2 g de sílice (para cromatografía). Se evapora la disolución marrón rojiza a vacío, se disuelve el residuo en acetato de etilo y se lava bien con agua y entonces salmuera, se seca y se evapora. Se extrae el residuo con dietiléter (3x250 ml), decantando el aceite insoluble. La evaporación de los extractos de éter da 22,5 g de 1,1-diciano-2-metoxi-2-(4-fenoxifenil)eteno en forma de un sólido naranja pálido. Se purifica el aceite insoluble por cromatografía ultrarrápida, dando 15,0 g de un aceite rojo anaranjado.

Se tratan 1,1-diciano-2-metoxi-2-(4-fenoxifenil)eteno (22,5 g) y aceite de 1,1-diciano-2-metoxi-2-(4-fenoxifenil)eteno (15 g) con una disolución de hidrato de hidrazina (18 ml) en etanol (25 ml), y se calientan en baño de vapor durante 1 hora. Se añade etanol (15 ml) seguido de agua (10 ml). Se recoge el sólido precipitado y se lava con etanol:agua (4:1) y se seca entonces al aire, dando 3-amino-4-ciano-5-(4-fenoxifenil)pirazol en forma de un sólido naranja pálido.

Se suspende 3-amino-4-ciano-5-(4-fenoxifenil)pirazol (29,5 g) en formamida (300 ml) y se calienta en atmósfera de nitrógeno a 180 °C durante 4 horas. Se enfría la mezcla de reacción a 30 °C y se añade agua (300 ml). Se recoge el sólido, se lava bien con agua y entonces con metanol y se seca al aire, dando 4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina.

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

Esquema 1



Síntesis del compuesto 4; a) trifenílfosfina (TPP) unida a un polímero, diazodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), tetrahidrofurano (THF); b) HCl/dioxano y entonces cloruro de acrililo, trietilamina (TEA).

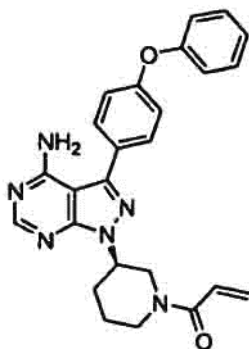
Se sintetizaron los compuestos descritos en la presente memoria siguiente las etapas expuestas en el esquema 1. Se describe un ejemplo ilustrativo de las condiciones de reacción mostradas en el Esquema 1 para la síntesis de 1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto 4).

Se mezclaron 101 mg de 4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina y 330 mg de trifenílfosfina (TPP) unida a un polímero junto con 5 ml de tetrahidrofurano (THF). Se añadió 3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg; 2,0 equivalentes) a la mezcla, seguido de la adición de diazodicarboxilato de diisopropilo (0,099 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se filtró la mezcla de reacción para retirar las resinas, se concentró la mezcla de reacción y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (pentano/acetato de etilo = 1/1), dando el intermedio 3 (55 mg).

Se trató el intermedio 3 (48,3 mg) con 1 ml de HCl 4 N en dioxano durante 1 hora y se concentró entonces hasta sequedad. Se disolvió el residuo en diclorometano y se añadió trietilamina (0,042 ml) seguida de cloruro de acrililo (0,010 ml). Se detuvo la reacción después de 2 horas. Se lavó la mezcla de reacción con ácido cítrico acuoso al 5 % en peso y entonces con salmuera. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se concentró. La cromatografía

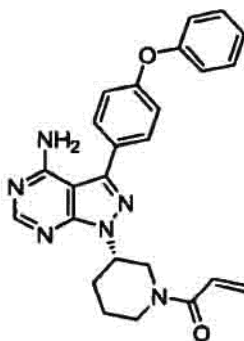
ultrarrápida (con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 25/1$) dio 22 mg del compuesto **4** en forma de un sólido blanco. MS (M+1): 441,2; RMN- ^1H (400 MHz): 8,26, s, 1H; 7,65, m, 2H; 7,42, m, 2H; 7,1-7,2, m, 5H; 6,7-6,9, m, 1H; 6,1, m, 1H; 5,5-5,7, m, 1H; 4,7, m, 1H; 4,54, m, 0,5H; 4,2, m, 1H; 4,1, 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.

- 5 **Ejemplo 1b: Síntesis de 1-((R)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto 13).**



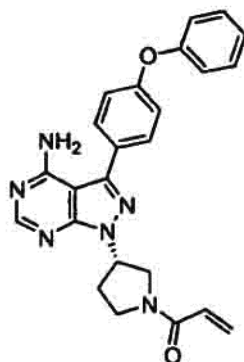
Se logró la síntesis del compuesto **13** usando un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 1a. EM (calc.): 440,2; MS (ESI) m/e (M+1H) $^+$: 441,1, (M-1H) $^-$: 439,2.

- 10 **Ejemplo 1c: Síntesis de 1-((S)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto 14).**



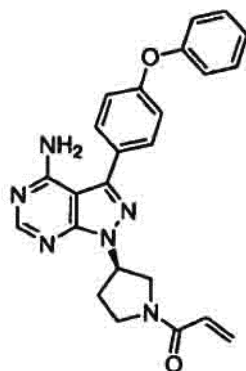
Se logró la síntesis del compuesto **14** usando un procedimiento análogo al descrito para el ejemplo 1a. EM (calc.): 440,2; MS (ESI) m/e (M+1H) $^+$: 441,5, (M-1H) $^-$: 439,2.

- 15 **Ejemplo 1d: Síntesis de 1-((S)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto 12).**



Se logró la síntesis de este compuesto usando un procedimiento análogo al descrito para el ejemplo 1a. EM (calc.): 426,18; MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 427,2, (M-1H)⁻: 425,2.

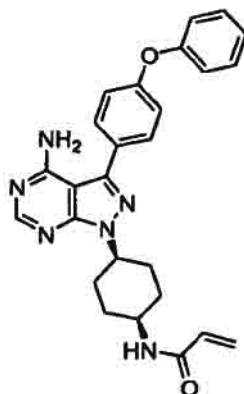
Ejemplo 1e: Síntesis de 1-((R)-3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)prop-2-en-1-ona (compuesto 11).



5

Se logró la síntesis de este compuesto usando un procedimiento análogo al descrito para el ejemplo 1a. EM (calc.): 426,18; MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 427,2.

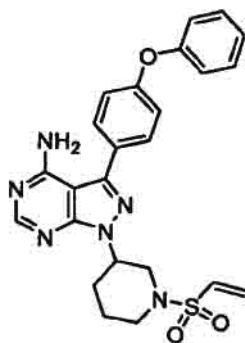
Ejemplo 1f: Síntesis de N-((1s,4s)-4-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)acrilamida (compuesto 10).



10

Se logró la síntesis de este compuesto usando un procedimiento análogo al descrito para el ejemplo 1a. EM (calc.): 454,21; MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 455,1, (M-1H)⁻: 453,1.

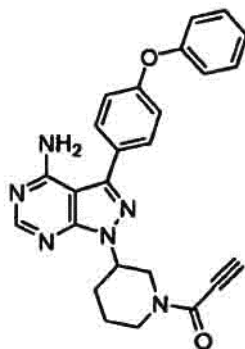
Ejemplo 1g: Síntesis de 1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)sulfonileno (compuesto 6).



15

Se logró la síntesis del compuesto 6 usando un procedimiento análogo al descrito para el ejemplo 1a. EM (calc.): 476,16; MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 478,0, (M-1H)⁻: 475,3.

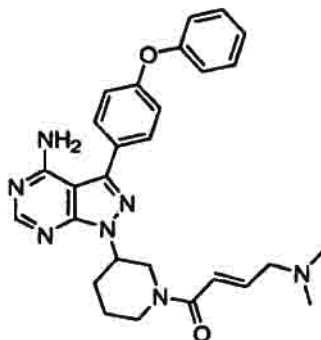
Ejemplo 1h: Síntesis de 1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)prop-2-in-1-ona (compuesto 8).



5

Se logró la síntesis del compuesto 8 usando un procedimiento análogo al descrito para el ejemplo 1a. EM (calc.): 438,18; MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 439,2, (M-1H)⁻: 437,2.

Ejemplo 1i: Síntesis de (E)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)-4-(dimetilamino)but-2-en-1-ona (compuesto 15).



10

Se logró la síntesis del compuesto 15 usando un procedimiento análogo al descrito para el ejemplo 1a. EM (calc.): 497,25; MS (ESI) m/e (M+1H)⁺: 498,4, (M-1H)⁻: 496.

Ejemplo 2: Actividad inhibidora de Btk *in vitro*

Se determinaron las Cl_{50} de Btk de los compuestos dados a conocer en la presente memoria tanto en un ensayo de cinasa acelular como en un ensayo funcional celular de flujo de calcio inducido por BCR como se describe a continuación.

Se determinó la actividad cinasa usando una metodología de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET). Se efectuaron las medidas en un volumen de reacción de 50 μ l usando placas de ensayo de 96 pocillos.

Se incubaron enzima cinasa, inhibidor, ATP (a la K_m de la cinasa) y sustrato peptídico 1 μ M (biotina-AVLESEEEELYSSARQ-NH₂) en un tampón de reacción compuesto por tris 20 mM, NaCl 50 mM, MgCl₂ (5-25 mM dependiendo de la cinasa), MnCl₂ (0-10 mM), DTT 1 mM, EDTA 0,1 mM, 0,01 % de seroalbúmina bovina, 0,005 % de Tween-20 y 10 % de DMSO a pH 7,4 durante 1 hora. Se inactivó la reacción mediante la adición de 1,2 equivalentes de EDTA (respecto al catión divalente) en 25 ml de tampón 1x Lance (Perkin-Elmer). Se añadieron estreptavidina-APC (Perkin-Elmer) y anticuerpo p-Tyr 100 marcado con Eu (Perkin-Elmer) en tampón 1x Lance en un volumen de 25 ml, dando concentraciones finales de 100 nM y 2,5 nM, respectivamente, y se dejó incubar la mezcla durante 1 hora. Se midió la señal TR-FRET en un lector de placas multimodal con una longitud de onda de excitación (λ_{ex}) de 330 nm y longitudes de onda de detección de 615 nm y 665 nm. Se determinó la actividad mediante la relación de fluorescencia a 665 nm a 615 nm. Para cada compuesto, se midió la actividad enzimática a

diversas concentraciones de compuesto. Se efectuaron reacciones de control negativo en ausencia de inhibidor repetidas 6 veces, y se usaron dos controles no enzimáticos para determinar los niveles de fluorescencia del valor de referencia. Se obtuvieron las constantes de inhibición $K_i(\text{app})$ usando el programa BatchKi (Kuzmic *et al.* (2000), *Anal. Biochem.* 286:45-50). Se obtuvieron las CI_{50} según la ecuación:

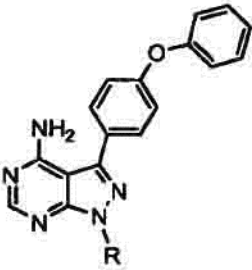
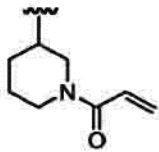
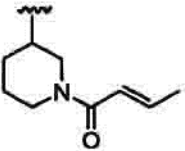
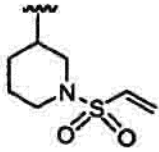
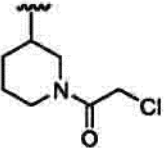
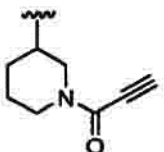
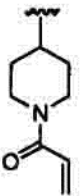
$$5 \quad CI_{50} = \{Ki(\text{app}) / (1 + [ATP] / K_m^{ATP})\} + [E]_{\text{total}} / 2;$$

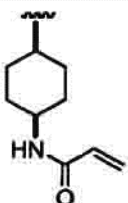
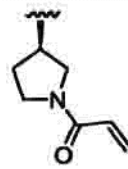
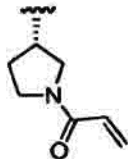
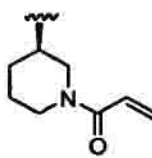
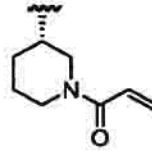
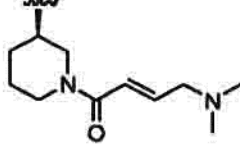
Para todas las cinasas, $[ATP] = K_m^{ATP}$, $[Btk]_{\text{total}} = 0,5 \text{ nM}$ y $[Lck]_{\text{total}} = 6 \text{ nM}$.

Se efectuaron los ensayos basados en fluorescencia de flujo de calcio en un lector de placas de formación de imágenes fluorométricas FlexStation II384 (Molecular Devices) según las instrucciones del fabricante. Brevemente, se lavaron células Ramos de crecimiento activo (ATCC) en medio RPM 1 suplementado con FBS al 10 % (Invitrogen) y se volvieron a sembrar en medio bajo en suero a aproximadamente 5×10^5 células por 100 μl en una placa de 96 pocillos. Se disolvieron los compuestos a ensayar en DMSO y se diluyeron entonces en medio bajo en suero a concentraciones finales en el intervalo de 0 a 10 μM (a un factor de dilución de 0,3). Se añadieron entonces los compuestos diluidos a cada pocillo (la concentración de DMSO final fue de 0,01 %) y se incubaron a 37 °C en incubadora a 5 % de CO_2 durante 1 hora. Después de ello, se añadieron 100 μl de un tinte sensible al calcio (del kit de ensayo Calcium 3, Molecular Devices) a cada pocillo y se incubó durante 1 hora adicional. Se estimularon las células tratadas con compuesto con un anticuerpo de cabra anti-IgM humana (80 $\mu\text{g}/\text{ml}$; Jackson ImmunoResearch) y se leyeron en el FlexStation II384 usando una $\lambda_{\text{ex}} = 485 \text{ nm}$ y una $\lambda_{\text{em}} = 538 \text{ nm}$ durante 200 segundos. Se registraron las unidades de fluorescencia relativa (UFR) y CI_{50} y se analizaron usando un programa SoftMax integrado (Molecular Devices).

20

Tabla 2: Datos de ensayo para compuestos representativos

			
N° de compuesto	R	Cl ₅₀ de Btk (nM)	Cl ₅₀ del flujo de Ca de células Ramos (nM)
4		0.72	10
5*		20	89
6		0.52	92
7*		0.58	9
8		0.72	9
9		3.6	48

Nº de compuesto	R	Cl ₅₀ de Btk (nM)	Cl ₅₀ del flujo de Ca de células Ramos (nM)
10		0.58	3
11		1.6	24
12		1.9	90
13		<0.5	10
14		1.4	7
15		2.5	36

5 Dos series de pruebas demostraron la inhibición irreversible de Btk por estos compuestos. En primer lugar, después de pretratar Btk recombinante con compuestos, no se recuperó su actividad mediante un lavado repetido con medio exento de inhibidor (véase, por ejemplo, J. B. Smail, *et al.*, *J. Med. Chem.* 1999, 42, 1803). En segundo lugar, se observó un pico másico mayoritario mediante espectrometría de masas correspondiente al peso molecular de un complejo covalente 1:1 entre el compuesto **4** y Btk (compuesto **4**: 440 Da, dominio cinasa de Btk recombinante: 33.487 Da; complejo: esperado 33.927 Da, observado 33.927 Da).

10 Estos compuestos son inhibidores muy potentes de la actividad Btk cinasa con Cl₅₀ en el intervalo subnanomolar al intervalo nanomolar de un dígito para actividad cinasa *in vitro*. Sus Cl₅₀ en el ensayo de flujo de Ca²⁺ (en células Ramos) estaban en el intervalo de 3 a 92 nM.

15 Ha de observarse que se encontraron tres tipos de aceptores de Michael, acrilamida, vinilsulfonamida y propargilamida, que exhibían fuertes interacciones con Btk. Añadir un grupo metilo orientado a trans al grupo vinilo reducía la potencia como se muestra por el compuesto **5**, que era 28 veces menos potente que **4**. Esto se relaciona presuntamente con la electrofilia reducida de la olefina más sustituida. El compuesto **15** con un grupo amina terciario recuperó cierta potencia en comparación con **5**, aunque seguía padeciendo una caída de potencia respecto al compuesto **13**. El compuesto **10** era aproximadamente 6 veces más potente que **9**, presuntamente debido a la diferencia en la orientación electrofílica. Finalmente, se determinó la configuración **R** como la configuración de estereoquímica absoluta ligeramente preferida por dos conjuntos de enantiómeros (**11** frente a **12** y **13** frente a **14**).

Ejemplo 3: Inhibición de Btk

Se caracterizaron adicionalmente las propiedades de estos compuestos ensayando una serie de valores de referencia bioquímicos y funcionales celulares. En particular, se buscó valorar la selectividad de estos compuestos por la inhibición de Btk frente a las proteína cinasas estrechamente relacionadas Lck, Lyn y Syk. En células Ramos estimuladas con anti-IgM (una línea de linfocitos B humanos), se ensayó la fosforilación dependiente de Btk de PLC- γ 1; la fosforilación dependiente de Lyn y Syk de la tirosina 551 de Btk y el flujo de calcio activado por BCR. Se midió también el efecto del compuesto **4** sobre células Jurkat humanas, una línea de linfocitos T en que Lck y Itk, pero no Btk, son necesarias para el flujo de Ca^{2+} mediado por el receptor de linfocitos T. Como se muestra en la Tabla 3, el compuesto **4** exhibía una selectividad significativa por Btk en ensayos celulares. En células Ramos estimuladas con anti-IgM, el compuesto **4** inhibía la fosforilación de PLC- γ 1 con una $\text{CI}_{50} = 0,014 \mu\text{M}$, mientras que la fosforilación dependiente de Lyn y Syk de la tirosina 551 de Btk se inhibía más débilmente ($\text{CI}_{50} > 7,5 \mu\text{M}$). Por tanto, el compuesto **4** exhibe una selectividad >500 veces mayor entre Btk y Lyn o Syk en las células. Además, el compuesto **4** era 11 veces menos activo en la inhibición del flujo de Ca^{2+} que en células Ramos, apoyando la selectividad esperada por linfocitos B frente a T.

Tabla 3. Datos de ensayo celular para el compuesto 4

Comp.	Btk ^a (nM)	Lck ^a (nM)	Lyn ^a (nM)	Btk p551 ^b (μM)	pPLC- γ 1 ^b (μM)	Flujo de Ca en Ramos ^b (μM)	Flujo de Ca en Jurkat ^b (μM)
4	0,72 ^b	97	14	>7,5	0,014	0,0405	0,466

15 [a] $\text{Ki}(\text{app})$ [b] CI_{50}

Ejemplo 4: Uso del compuesto 4 para tratar artritis reumatoide

Se evaluó la eficacia *in vivo* del compuesto **4** en un modelo de ratón de artritis reumatoide. Se indujo la artritis en ratones Balb/c mediante la administración de anticuerpos anticolagenosos y lipopolisacárido (LPS). Véase Nandakumar *et al.* (2003), *Am. J. Pathol.* 163: 1827-1837.

20 Se trataron ratones Balb/c hembra con politerapia de mAb Chemicon 100 mg/kg de colágeno de tipo II por vía intravenosa el día 0 y LPS 1,25 mg/kg por vía intraperitoneal el día 1. Se administró el compuesto **4** por vía oral en una formulación en suspensión acuosa basada en metilcelulosa a 1, 3, 10 y 30 mg/kg una vez al día partiendo del día 2 al día 12. Se recogieron muestras de sangre a 0,5 y 2 horas después de la administración de la dosis del compuesto **4** el día 12 (véase la Tabla 4). Se cuantificaron las concentraciones séricas del compuesto **4** mediante LC/MS/MS. 24 horas después de la dosis, los niveles de compuesto **4** estaban por debajo del nivel de cuantificación.

Tabla 4. Dependencia de la dosis y del tiempo de la concentración plasmática de compuesto 4

Dosis (mg/kd/día)	Tiempo de recogida (h)	Conc. (μM)	
		Media	DE
1	0,5	0,0657	0,0153
	2	0,0485	0,0200
3	0,5	0,250	0,019
	2	0,135	0,059
10	0,5	0,635	0,053
	2	0,670	0,190
30	0,5	1,72	0,15
	2	1,10	0,19

La inhibición de la artritis por el compuesto **4** era dependiente de la dosis, con un efecto máximo ($>95\%$ de inhibición) a niveles de dosis de 10 y 30 mg/kg. Las concentraciones plasmáticas de compuesto **4** que inducían ese efecto máximo estaban en el intervalo de 0,6-1,7 μM al $T_{\text{máx}}$ (2 h) y no tenían que mantenerse a altos niveles durante 24 horas para conseguir eficacia, lo que no es sorprendente para un inhibidor irreversible. Basándose en el análisis de secuencia y la modelización molecular, se propone que los inhibidores irreversibles descritos en la presente memoria formen un enlace covalente con la Cys 481 de Btk (por ejemplo, la porción aceptora de la reacción de Michael de los compuestos descritos en la presente memoria reacciona con el residuo Cys 481 de Btk). Basándose en el análisis de homología de secuencia (Figura 1), se espera también que los compuestos presentados en la

presente memoria actúen como inhibidores irreversibles de las cinasas que tienen una Cys 481 o residuo de cisteína homólogo, pero que se unan reversiblemente con cinasas que tienen un aminoácido diferente en la posición 481 en una secuencia de dominio catalítico que es por lo demás homóloga de la de Btk. Véanse, por ejemplo, las secuencias enumeradas en la Figura 1. Véanse también los alineamientos de secuencia de tirosina cinasas (TK) publicados en internet en www.kinase.com/human/kinome/phylogeny.html.

Ejemplo 5: Inhibición de la desgranulación de mastocitos

Se diferenciaron células CD34⁺ humanas en mastocitos a las 9 semanas de cultivo en presencia de IL-3 1 ng/ml, IL-6 50 ng/ml, SCF 100 ng/ml. Se incubaron las células con IgE + IL-4 durante 4 días se indujo entonces la desgranulación reticulando con anti-IgE. Se cuantificó la desgranulación usando el ensayo de hexoxaminidasa. El compuesto no inhibió la desgranulación inducida por el ionóforo de Ca²⁺ ionomicina y no afectó a la viabilidad celular determinada por el ensayo de azul de Alamar. El compuesto 4 tiene una CI₅₀ en la desgranulación de MC menor que 100 nM. Como tales, los compuestos descritos en la presente memoria pueden usarse para el tratamiento de enfermedades inflamatorias tales como asma.

Ejemplo 6: Composiciones farmacéuticas:

Las composiciones descritas a continuación se presentan con un compuesto de fórmula (A) con fines ilustrativos; puede usarse cualquiera de los compuestos de cualquiera de la fórmula (A), (B), (C) o (D) en dichas composiciones farmacéuticas.

Ejemplo 6a: Composición parenteral

Para preparar una composición farmacéutica parenteral adecuada para administración por inyección, se disuelven 100 mg de una sal hidrosoluble de un compuesto de fórmula (A) en DMSO y se mezclan entonces con 10 ml de solución salina estéril al 0,9 %. Se incorpora la mezcla a una forma de unidad de dosificación adecuada para administración por inyección.

Ejemplo 6b: Composición oral

Para preparar una composición farmacéutica para suministro oral, se mezclan 100 mg de un compuesto de fórmula (A) con 750 mg de almidón. Se incorpora la mezcla a una unidad de dosificación oral, tal como una cápsula de gelatina dura, que sea adecuada para administración oral.

Ejemplo 6c: Composición sublingual (troscisco duro)

Para preparar una composición farmacéutica para suministro bucal, tal como un troscisco duro, se mezclan 100 mg de un compuesto de fórmula (A) con 420 mg de azúcar en polvo mezclado con 1,6 ml de jarabe de maíz ligero, 2,4 ml de agua destilada y 0,42 ml de extracto de menta. Se combina suavemente la mezcla y se vierte en un molde, formando un troscisco adecuado para administración bucal.

Ejemplo 6d: Composición de inhalación

Para preparar una composición farmacéutica para suministro por inhalación, se mezclan 20 mg de un compuesto de fórmula (A) con 50 mg de ácido cítrico anhídrido y 100 ml de disolución de cloruro de sodio al 0,9 %. Se incorpora la mezcla a una unidad de suministro por inhalación, tal como un nebulizador, que es adecuado para administración por inhalación.

Ejemplo 6e: Composición de gel rectal

Para preparar una composición farmacéutica para suministro rectal, se mezclan 100 mg de un compuesto de fórmula (A) con 2,5 g de metilcelulosa (1500 mPa), 100 mg de metilparabeno, 5 g de glicerina y 100 ml de agua purificada. Se incorpora entonces la mezcla de gel resultante a unidades de suministro rectal, tales como jeringas, que son adecuadas para administración rectal.

Ejemplo 6f: Composición de gel tópico

Para preparar una composición de gel tópico farmacéutico, se mezclan 100 mg de un compuesto de fórmula (A) con 1,75 g de hidroxipropilcelulosa, 10 ml de propilenglicol, 10 ml de miristato de isopropilo y 100 ml de alcohol purificado USP. Se incorpora entonces la mezcla de gel resultante a recipientes, tales como tubos, que son adecuados para administración tópica.

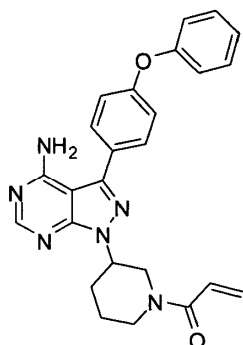
Ejemplo 6g: Composición de disolución oftálmica

Para preparar una composición de disolución oftálmica farmacéutica, se mezclan 100 mg de un compuesto de fórmula (A) con 0,9 g de NaCl en 100 ml de agua purificada y se filtra usando un filtro de 0,2 µm. Se incorpora entonces la disolución isotónica resultante a unidades de suministro oftálmico, tales como recipientes de gota ocular,

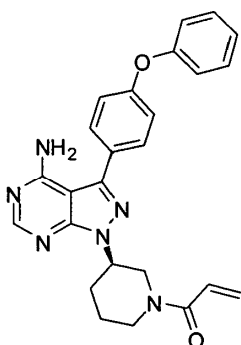
que son adecuados para administración oftálmica.

REIVINDICACIONES

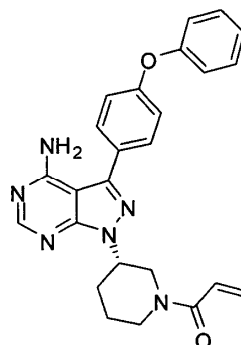
1. Procedimiento para preparar compuestos de fórmula 4, 13 and 14:



4

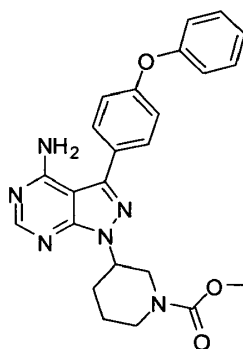


13



14

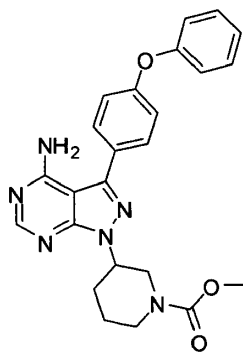
por conversión a partir de un compuesto de fórmula 3:



3

5

2. El procedimiento según la reivindicación 1, que comprende el tratamiento del compuesto 3:

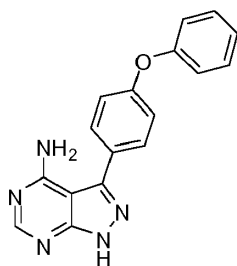


Compuesto 3

con un ácido, y después con una base seguido por el acoplamiento con un cloruro de ácido.

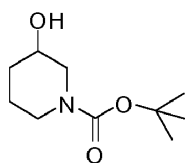
3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que el ácido es ácido clorhídrico.
- 10 4. El procedimiento de la reivindicación 2 ó 3, en el que el ácido es ácido clorhídrico en dioxano.
5. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que el cloruro de ácido es cloruro de acrilóilo.
6. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en el que el procedimiento comprende el tratamiento del compuesto 3 con ácido clorhídrico en dioxano, seguido por concentración de la reacción hasta sequedad y acoplamiento con cloruro de acrilóilo.
- 15 7. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en el que el compuesto 4, 13 ó 14 se lava con ácido cítrico acuoso y salmuera.
8. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, en el que el compuesto 4, 13 ó 14 se purifica por cromatografía ultrarrápida.

9. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el compuesto 3 existe en configuración R o configuración S.
10. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que además comprende formar una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto 4, 13 ó 14.
- 5 11. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que además comprende hacer reaccionar el compuesto 4, 13 ó 14 con un ácido inorgánico para formar una sal farmacéuticamente aceptable.
12. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que ácido inorgánico es ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico o ácido metafosfórico.
- 10 13. El procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que además comprende hacer reaccionar el compuesto 4, 13 ó 14 con un ácido orgánico para formar una sal farmacéuticamente aceptable.
14. El procedimiento de la reivindicación 13, en el que el ácido orgánico es 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-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-metilbicyclo-[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 4,4'-metilen-bis-(3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terc-butilacético, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico o ácido mucónico.
- 15 15. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el compuesto 3 se prepara haciendo reaccionar el compuesto 2:
- 20

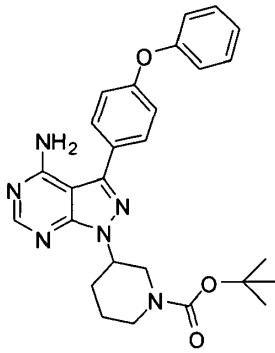


Compuesto 2

con terc-butil-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato:



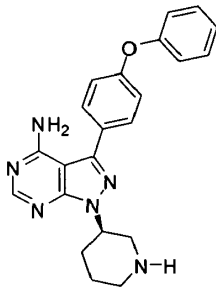
- 25
- en las condiciones de la reacción de Mitsunobu.
16. El procedimiento de la reivindicación 15, en el que las condiciones de la reacción de Mitsunobu comprenden el uso de trifenilfosfina unida a un polímero, azodicarboxilato de diisopropilo y tetrahidrofurano.
17. El procedimiento de la reivindicación 15, en el que el compuesto 3 se purifica por cromatografía ultrarrápida.
- 30 18. Un compuesto que tiene la estructura del



Compuesto 3

en donde el compuesto 3 existe en la configuración R o S o una mezcla de ambas.

19. Un compuesto que tiene la estructura



5 o una sal del mismo.

#	473	474	475	476	477	478	479	480	481	482	483
BTk	I	T	E	Y	M	A	N	G	C	L	L
BMX	V	T	E	Y	M	A	R	G	C	L	L
TEC	V	T	E	F	M	E	R	G	C	L	L
TXK	V	T	E	F	M	E	N	G	C	L	L
ITK	V	T	E	F	M	E	H	G	C	L	S
EGFR	I	T	Q	L	M	P	F	G	C	L	L
ErbB2	V	T	Q	L	M	P	Y	G	C	L	L
ErbB4	V	T	Q	L	M	P	H	G	C	L	L
JAK3	V	M	E	Y	L	P	S	G	C	L	R
BLK	V	T	E	Y	L	P	S	G	C	L	L
LCK	I	T	E	Y	M	A	N	G	S	L	V
LYN	I	T	E	Y	M	A	K	G	S	L	L
SYK	V	M	E	M	A	E	L	G	P	L	N

Fig. 1

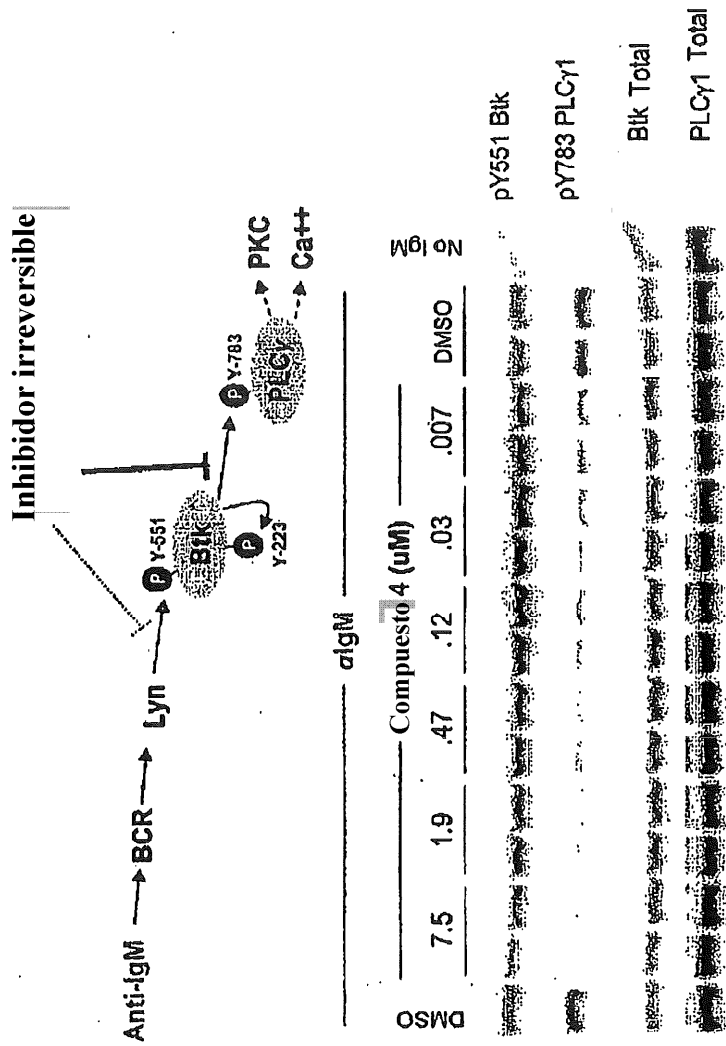
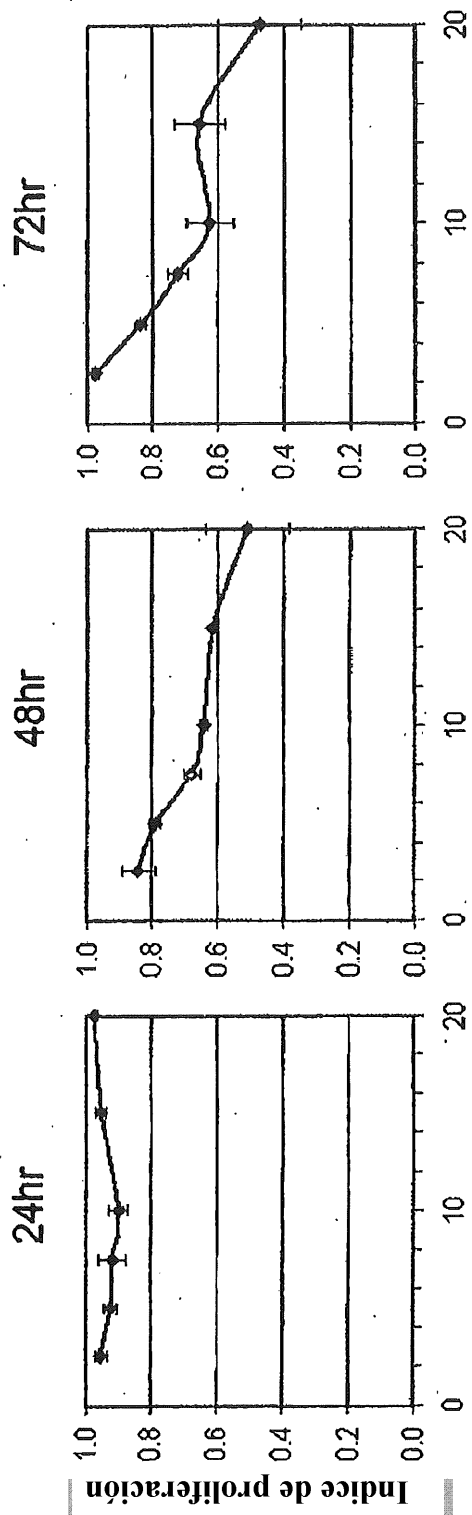


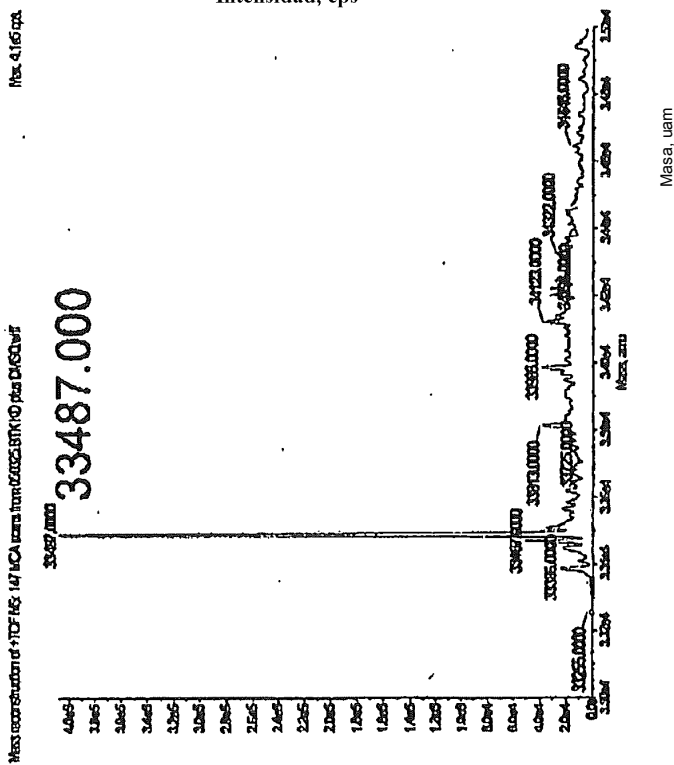
Fig. 2



µM Compuesto 4

Fig. 3

Btk + DMSO



Btk + Compuesto 4 (MW=441)

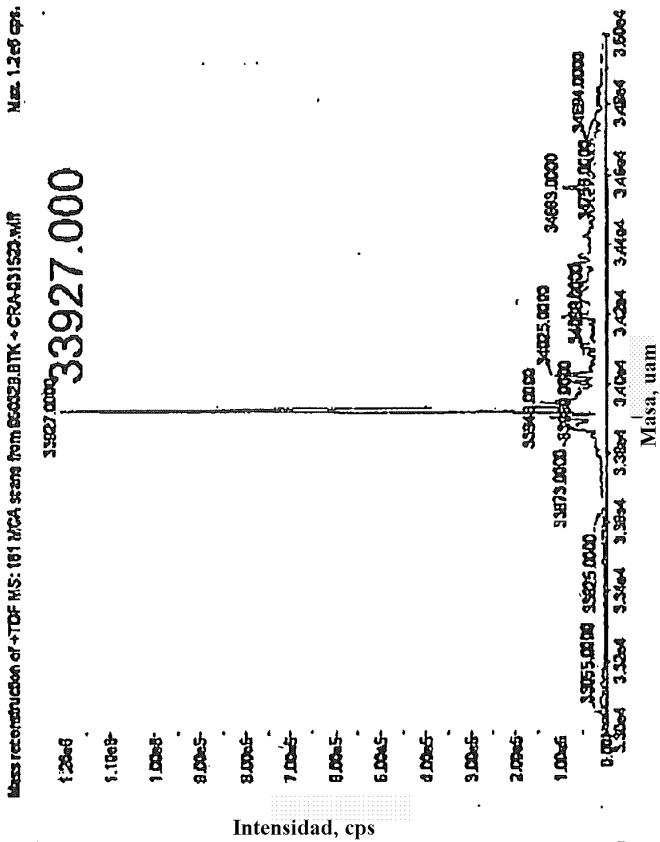
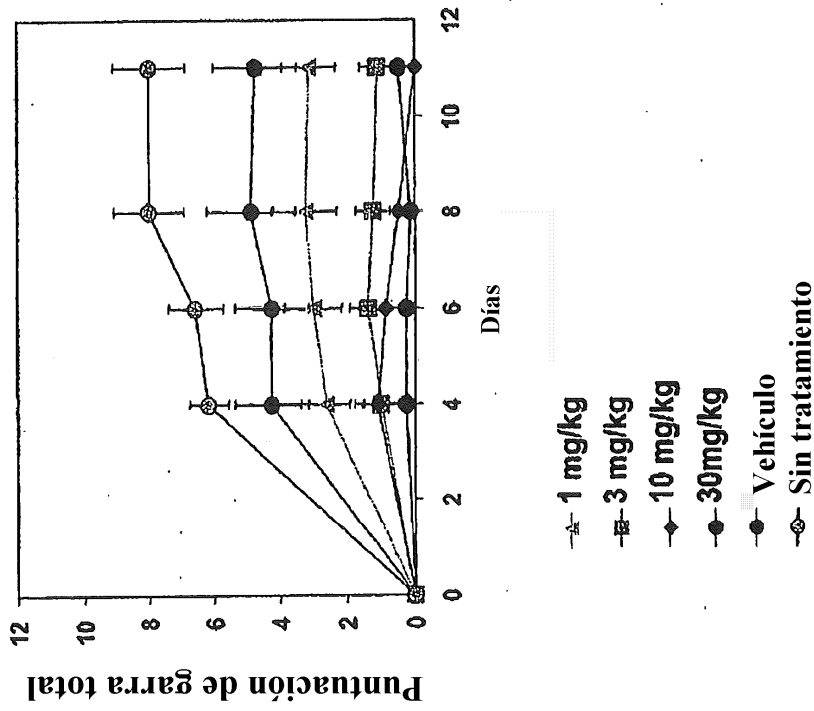


Fig. 4

Compuesto 4



Niveles en el plasma después de la dosis final

Dosis (mg/kg)	Concentración (µM)	
	0.5 hr	2 hr
1	0.066	0.049
3	0.250	0.135
10	0.635	0.670
30	1.720	1.103

Fig. 5

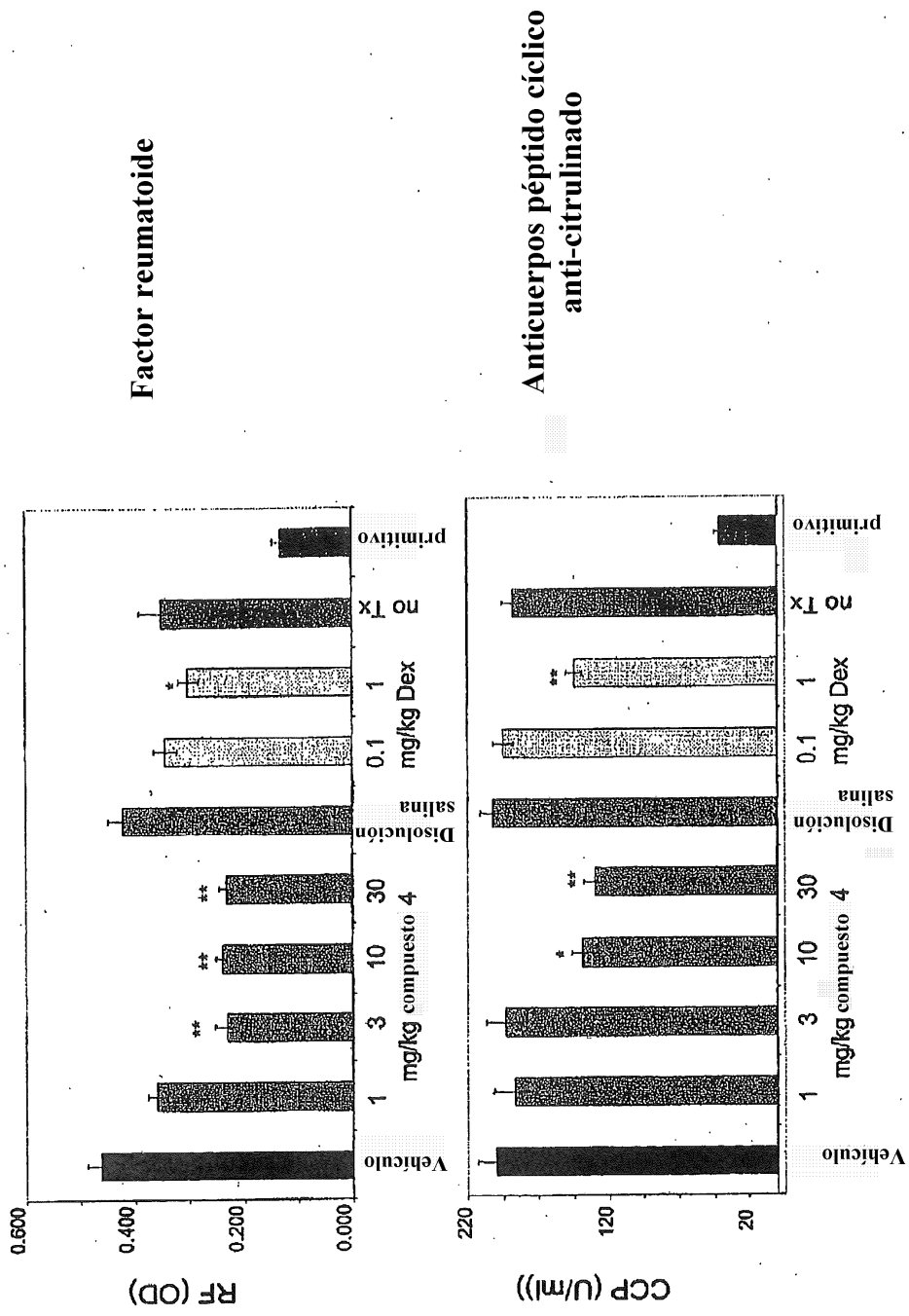


Fig. 6

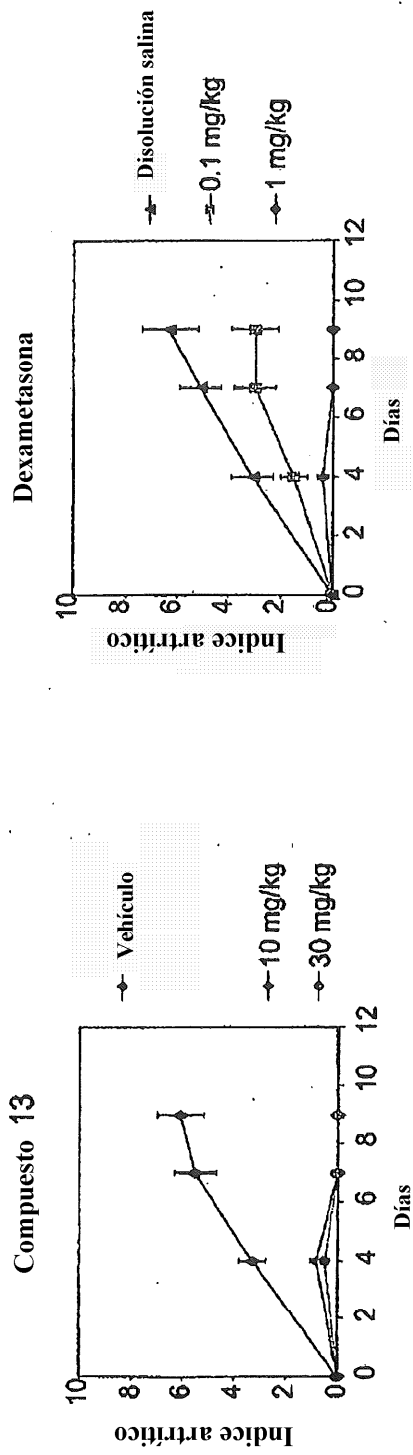


Fig. 7