



No. 12-057551- -00000-0000

Fecha: 2012-04-09 15:34:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 141



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N° _____

54. TÍTULO INHIBIDORES DE LA TIROSINA QUINASA DE BRUTON.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 487/04

71. SOLICITANTE PHARMACYCLICS, INC

DOMICILIO California, Estados Unidos de América

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C. _____



No. 12-057551- -00000-0000

Fecha: 2012-04-09 15:34:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 141

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capitulo I

☐

Capitulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: PHARMACYCLICS, INC.

Dirección: 995 East Arques Avenue
Sunnyvale, California 94085, Estados
Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: California, Estados
Unidos de América.

Lugar de Constitución: Estados Unidos de
América.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)

Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ
D'ALEMAN

Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6

Teléfono: 6 181088 Fax: 6350824

E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 41.654.882
T.P 20824 CSJ

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER HOJA ANEXA

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/052377 Fecha 12 de octubre de 2010

Publicación Internacional No. WO 2011/046964 A2 Fecha 21 de abril de 2011

6 TITULO (54) INHIBIDORES DE LA TIROSINA QUINASA DE BRUTON.

7 Clasificación Internacional (51) C07D 487/04

8 Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

Estados Unidos de América

Estados Unidos de América

Estados Unidos de América

(32) Fecha

12 de octubre de 2009

16 de octubre de 2009

16 de octubre de 2009

(31) Número de Solicitud

61/250.787

12/581.044

12/581.062

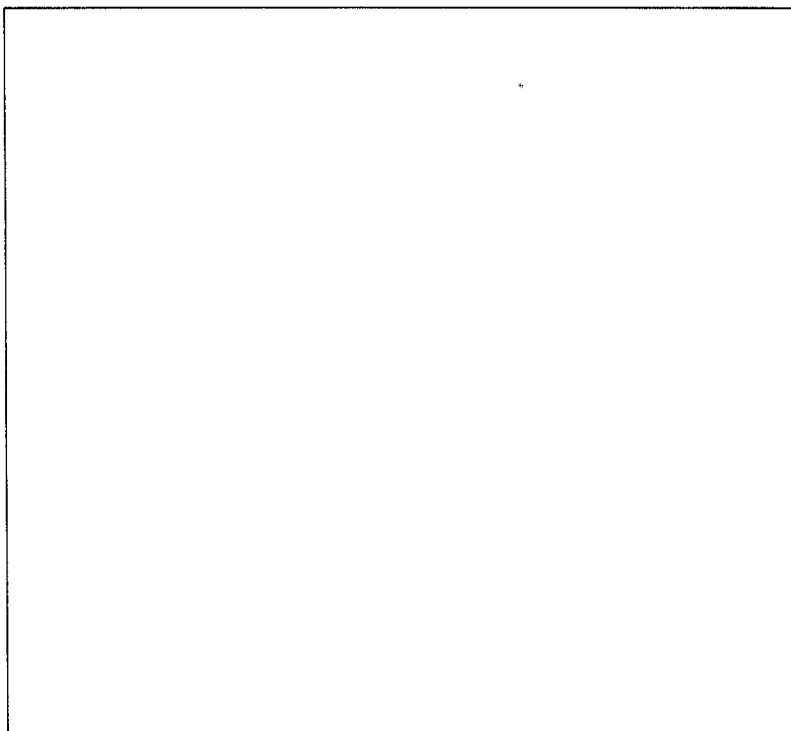
9 Comprobante de pago No. 12-28185 // 12-28186 // 12-28187 // 12-28188 // 12-28306 // 12-28319
Fecha 21 de marzo de 2012.

10

ANEXOS

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

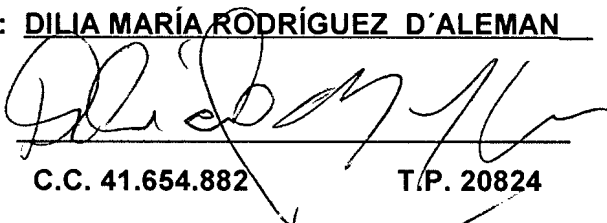
11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:


C.C. 41.654.882 T.P. 20824

As. P-3297

ANEXO
INVENTORES

1.) CHEN, Wei

(791 Ridgeview Terrace, Fremont, California 94536, Estados Unidos de América);

2.) LOURY, David J.

(7130 Galli Drive, San Jose, California 95129, Estados Unidos de América);

3.) MODY, Tarak D.

(955 La Mesa Terrace #E. Sunnyvale, California 94086, Estados Unidos de América);

4.) VERNER, Erik

(1521 Notre Dame Avenue, Belmont, California 94002, Estados Unidos de América);

5.) SMYTH, Mark Stephen

(211 Rock Harbor Lane, Foster City, California 94404, Estados Unidos de América);

6.) LUO, Wenchen

(3540 Greer Road, Palo Alto, California 94303, Estados Unidos de América).

000002

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0028185

Bogotá D.C., Marzo 21 de 2012 - 17:10:32

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325109562	20/03/2012	66.900.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-02	PRORROGAS Y RENOVACIONES	30	PRORROGAS Y RENOVACIONES
			820.000.00	820.000.00
				\$820.000.00

SON: **OCHOCIENTOS VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-057551- -00000-0000

Fecha: 2012-04-09 15:34:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 141

000003

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Marzo 21 de 2012 - 17:10:43

P-3297

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0028186

Bogotá D.C., Marzo 21 de 2012 - 17:10:32

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325109562	20/03/2012	66.900.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-02	PRORROGAS Y RENOVACIONES	30	PRORROGAS Y RENOVACIONES
			820.000.00	820.000.00
				\$820.000.00

SON: **OCHOCIENTOS VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-057551- -00000-0000

Fecha: 2012-04-09 15:34:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 141

000004

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 21 de 2012 - 17:10:43

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0028187

Bogotá D.C., Marzo 21 de 2012 - 17:10:32

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325109562	20/03/2012	66.900.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-02	PRORROGAS Y RENOVACIONES	30	PRORROGAS Y RENOVACIONES
			820.000.00	820.000.00
				\$820.000.00

SON: **OCHOCIENTOS VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-057551- -00000-0000

Fecha: 2012-04-09 15:34:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 141

000005

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Marzo 21 de 2012 - 17:10:43

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0028188

Bogotá D.C., Marzo 21 de 2012 - 17:10:32

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325109562	20/03/2012	66.900.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-02 PRORROGAS Y RENOVACIONES	30 PRORROGAS Y RENOVACIONES	820.000.00	820.000.00
				\$820.000.00
			=====	

SON: **OCHOCIENTOS VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-057551- -00000-0000

Fecha: 2012-04-09 15:34:31

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 141

000006

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 21 de 2012 - 17:10:43

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0028306

Bogotá D.C., Marzo 21 de 2012 - 17:10:32

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325109562	20/03/2012	66.900.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACION DE MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	120.000.00	120.000.00
				\$120.000.00
			=====	

SON: **CIENTO VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-057551- -00000-0000

Fecha: 2012-04-09 15:34:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 141

000007

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Linea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 21 de 2012 - 17:10:47

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0028319

Bogotá D.C., Marzo 21 de 2012 - 17:10:32

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325109562	20/03/2012	66.900.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-08 PRORROGA DE TERMINOS	1609 S.DISTINTIVOS PRORROGA DE TERMINOS O PLAZO ADICIONAL	100.000.00	100.000.00
				\$100.000.00

SON: **CIENTEN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-057551- -00000-0000

Fecha: 2012-04-09 15:34:31
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 141

000008

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 21 de 2012 - 17:10:47

RESUMEN

Se describen aquí compuestos inhibidores de quinasa, métodos para sintetizar tales inhibidores y métodos para utilizar tales inhibidores en el tratamiento de enfermedades. Se describen aquí
5 adicionalmente métodos, ensayos y sistemas para determinar un inhibidor apropiado de una proteína, incluyendo una quinasa.

000009

INHIBIDORES DE LA TIROSINA QUINASA DE BRUTON

REFERENCIA CRUZADA

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de los Estados Unidos No. 61/250,187, presentada el 12 de octubre de 2009; la solicitud de los Estados Unidos No. 12/581,044 presentada el 16 de octubre de 2009, ahora patente de los Estados Unidos No. 7,718,662; y la solicitud de los Estados Unidos No. 12/581,062 presentada el 16 de octubre de 2009, ahora patente de los Estados Unidos No. 7,741,330; las cuales se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCION

- Se describen aquí compuestos inhibidores de quinasa, métodos para sintetizar tales inhibidores, y métodos para utilizar tales inhibidores en el tratamiento de enfermedades.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

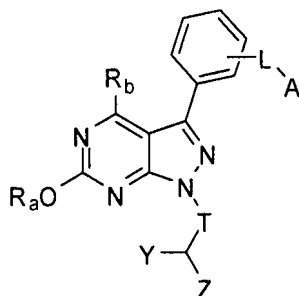
- Una quinasa, conocida alternativamente como una fosfotransferasa, es un tipo de enzima que transfiere grupos fosfato desde moléculas donantes de alta energía, tales como ATP, a moléculas objetivo específicas. El proceso se denomina fosforilación. Las proteínas quinasas, que actúan sobre y modifican la actividad de proteínas específicas, se utilizan para transmitir señales y controlar procesos complejos en células. En humanos se han identificado hasta 518 quinasas diferentes. Su enorme diversidad y papel en la señalización las hace objetivos atractivos para el diseño de fármacos.
- La tirosina quinasa de Bruton (Btk), un miembro de la familia de tirosina quinasas no receptoras TEC, es una enzima de señalización clave expresada en todos los tipos de células hematopoyética excepto los linfocitos T y las células asesinas naturales. La Btk juega un papel esencial en la ruta de señalización de las células B que enlaza la superficie de las células con la estimulación del receptor de células B (BCR) a respuestas intracelulares corriente abajo.
- La Btk es un regulador clave del desarrollo, activación, señalización y supervivencia de las células B (Kurosaqui, Curr Op Imm, 2000, 276-281; Schaeffer y Schwartzberg, Curr Op Imm 2000, 282-288). Además, la Btk juega un papel importante en un cierto número de rutas de señalización de otras células hematopoyéticas, por ejemplo, receptor similar a Toll (TLR) y TNF-alfa de citoquinas mediado por receptor, producción en macrófagos, receptor IgE (FcepsilonRI) con su señalización en células mastocíticas, inhibición de la señalización apoptótica de Fas/APO-1 en células linfoides de línea B, y agregación de plaquetas estimulada por colágeno. Véase, por ejemplo, C. A. Jeffries, et al., (2003), Journal of Biological Chemistry 278:26258-26264; N. J. Horwood, et al., (2003), The Journal of Experimental Medicine 197:1603-1611; Iwaqui et al. (2005), Journal of Biological Chemistry 280(48):40261-40270; Vassilev et al. (1999), Journal of Biological Chemistry 274(3):1646-1656, y Quek et al. (1998), Current Biology 8(20):1137-1140.

RESUMEN DE LA INVENCION

- Se describen aquí inhibidores de la tirosina quinasa de Bruton (Btk). También se describen aquí inhibidores irreversibles de Btk. Se describen adicionalmente inhibidores reversibles de Btk que forman un enlace covalente con un residuo de cisteína sobre Btk. Se describen aquí

000010

adicionalmente inhibidores irreversibles de otras tirosina quinasas, donde las otras tirosina quinasas comparten homología con Btk teniendo un residuo de cisteína (incluyendo un residuo Cys481) que puede formar un enlace covalente con el inhibidor irreversible (tales tirosina quinasas, se denominan aquí como "homólogos de tirosina quinasas cisteína Btk"). Se describen adicionalmente aún métodos para sintetizar tales inhibidores, métodos para utilizar tales inhibidores en el tratamiento de enfermedades (incluyendo enfermedades donde la inhibición de Btk proporciona beneficio terapéutico a un paciente que tiene la enfermedad). Se describen adicionalmente formulaciones farmacéuticas que incluyen un inhibidor de Btk. En un aspecto, se proporcionan aquí compuestos de Fórmula (I) que tienen la estructura:



Fórmula (I)

en donde:

L es un enlace, CH₂, O, NR₂, S, CO, C=NR₂, o C=N-OR₂;

T es un enlace, C₁-C₆alquileo, o C₃-C₆cicloalquileo;

A es arilo o heteroarilo en donde arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con al menos un R₁;

Y y Z son cada uno seleccionado independientemente de H, C₁-C₆alquilo, C₂-C₆alquenilo, C₃-C₁₀cicloalquilo, C₁-C₆heteroalquilo, C₂-C₆heteroalquenilo, C₄-C₁₀heterocicloalquenilo y C₂-C₁₀heterocicloalquilo, en donde C₁-C₆alquilo, C₂-C₆alquenilo, C₃-C₁₀cicloalquilo, C₁-C₆heteroalquilo, C₂-C₆heteroalquenilo, C₄-C₁₀heterocicloalquenilo y C₂-C₁₀heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con al menos un R₁; o

Y y Z junto con el átomo de carbono al cual están enlazados forman un C₃-C₁₀cicloalquilo, C₂-C₁₀heterocicloalquilo, C₄-C₁₀heterocicloalquenilo, arilo, o heteroarilo, en donde C₃-C₁₀cicloalquilo, C₂-C₁₀heterocicloalquilo, C₄-C₁₀heterocicloalquenilo, arilo, o heteroarilo, están opcionalmente sustituidos con al menos un X;

en donde cuando Y y Z junto con el átomo de carbono al cual están enlazados forman C₂-C₁₀heterocicloalquilo o C₄-C₁₀heterocicloalquenilo que contiene un átomo de nitrógeno, el átomo de nitrógeno del C₂-C₁₀heterocicloalquilo o C₄-C₁₀heterocicloalquenilo está opcionalmente sustituido con W y los átomos de carbono del C₂-C₁₀heterocicloalquilo o C₄-C₁₀heterocicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con al menos un X;

W se selecciona de J, C(=O)-J, C(=O)O-J, C(=O)NR₂-J, C(=NR₂)-J, -C(=NR₂)NR₂-J, C(=N-OR₃)-J, C(=S)-J, S(=O)_v-J, S(=O)_vO-J;

X es F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OR₃, -N(R₂)₂, -SR₂, -C₁-C₆alquilo, -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -NR₂C(=O)R₂, -NR₂C(=O)N(R₂)₂, -C(=O)N(R₂)₂, -C(=NR₂)N(R₂)₂, -C(=N-OR₂)N(R₂)₂, -C(=S)R₂, -S(=O)_vR₂, -OS(=O)_vR₂, -NR₂C(=O)OR₂, -NR₂S(=O)_vR₂;

000011

J es -C₁-C₆alquilo, C₃-C₆cicloalquilo, -C₂-C₆alqueno, C₂-C₆heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo opcionalmente sustituidos con al menos un R₁;

v es 1 o 2;

R_a es H, -SO₃H, o C₁-C₄alquilo;

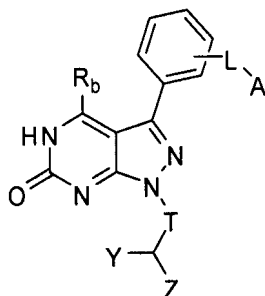
5 R_b es NH₂, OH, OSO₃H o NHSO₃H;

R₁se selecciona de F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -SR₂, -OR₃, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆hidroxialquilo, -OC₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆heteroalquilo, C₃-C₆cicloalquilo, C₂-C₆heterocicloalquilo, fenilo, -NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂N(R₂)₂, -C(=O)CF₃, -C(=O)NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂NR₂C(=O)R₂, -N(R₂)₂, en dondelos dos grupos R₂ de N(R₂)₂ y átomo de nitrógeno al cual
10 están enlazados forman un anillo C2-C6 heterocicloalquilo, -NR₂C(=O)R₂, -NR₂C(=O)N(R₂)₂, -CO₂R₂, -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -C(=O)N(R₂)₂, -OS(=O)₂R₂, -OS(=O)₂OR₂, -S(=O)R₂, -S(=O)₂R₂, -SO₃H, y al menos un fragmento de aminoácidos;

R₂ es H, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆hidroxialquilo, o C₃-C₆cicloalquilo;

R₃ es H, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, tert-butilo, o SO₃H; o una sal,
15 solvato o forma tautomérica farmacéuticamente aceptables de los mismos.

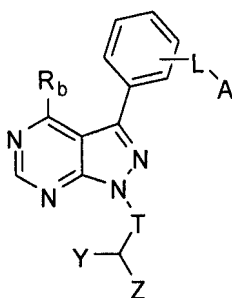
Para cualquiera y todas las realizaciones los sustituyentes se seleccionan opcionalmente de entre un conjunto de las alternativas listadas. En una realización, la forma tautomérica del compuesto de la Fórmula (I) tiene la estructura de la Fórmula (IA):



Fórmula (IA).

Cualquier combinación de grupos descrita más arriba para las diversas variables se contempla aquí.

En otro aspecto es un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II):



Fórmula (II);

en donde:

L es un enlace, CH₂, O, NR₃, S, CO, C=NR₂, o C=N-OR₂;

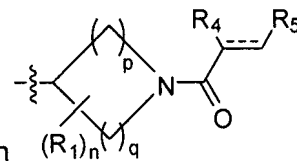
T es un enlace, C₁-C₆alquileno, o C₃-C₆cicloalquileno;

A es arilo o heteroarilo en donde arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con al menos
30 un R₁;

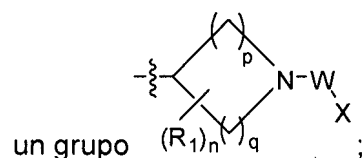
000012

Y es C₁-C₆alquilenos-CO₂H o C₂-C₆alquenilen-C(=O)H;

Z es C₁-C₆alquilenos-NR₂C(=O)C₁-C₆alquilo opcionalmente sustituidos con al menos un R₁; o



Y y Z junto con el átomo de carbono al cual están enlazados forman un



un grupo

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

p es 0-6;

q es 0-6; en donde p+q es ≥1;

n es 0-4;

10 R₁se selecciona de F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -SR₂, -OR₃, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆hidroxialquilo, -OC₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆heteroalquilo, C₃-C₆cicloalquilo, C₂-C₆heterocicloalquilo, fenilo, -NR₃S(=O)₂R₂, -S(=O)₂N(R₂)₂, -C(=O)CF₃, -C(=O)NR₃S(=O)₂R₂, -S(=O)₂NR₃C(=O)R₂, -N(R₂)₂, en donde los dos grupos R₂ de N(R₂)₂ y átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo C₂-C₆ heterocicloalquilo, -NR₂C(=O)R₂, -NR₂C(=O)NR₂, -CO₂R₂, -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -C(=O)N(R₂)₂, -OS(=O)₂R₂, -OS(=O)₂OR₂, -S(=O)R₂, -S(=O)₂R₂, y al menos un fragmento de aminoácidos;

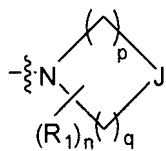
R_b es NH₂, OH, OSO₃H o NHSO₃H;

R₂ es H, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆hidroxialquilo, C₁-C₆dihidroxialquilo, o C₃-C₆cicloalquilo;

R₃ es H, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, tert-butilo o SO₃H;

20 R₄ y R₅son cada uno seleccionado independientemente de H, F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -SR₂, -OR₃, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆hidroxialquilo, -OC₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆heteroalquilo, C₃-C₆cicloalquilo, C₂-C₆heterocicloalquilo, fenilo, -OSO₃H, -NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂N(R₂)₂, -C(=O)CF₃, -C(=O)NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂NR₂C(=O)R₂, -N(R₂)₂, -NR₂C(=O)R₂, -CO₂R₂, -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -C(=O)N(R₂)₂, -OS(=O)₂R₂, -OS(=O)₂OR₂, -S(=O)R₂, -S(=O)₂R₂, y al menos un fragmento de aminoácidos; u opcionalmente cuando // es un enlace sencillo entonces R₄ y R₅ junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman un epóxido; en donde cuando // es un enlace sencillo entonces R₄ y R₅ no son ambos hidrógeno;

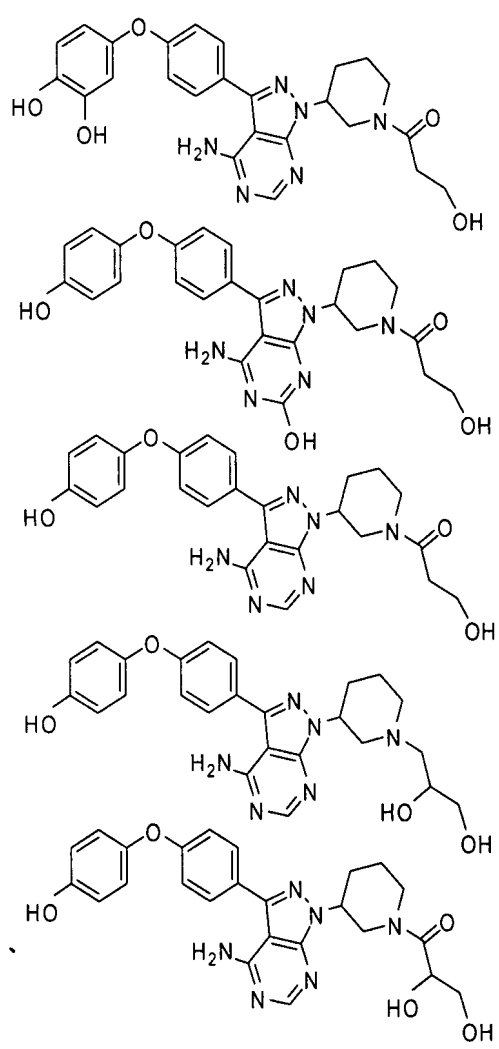
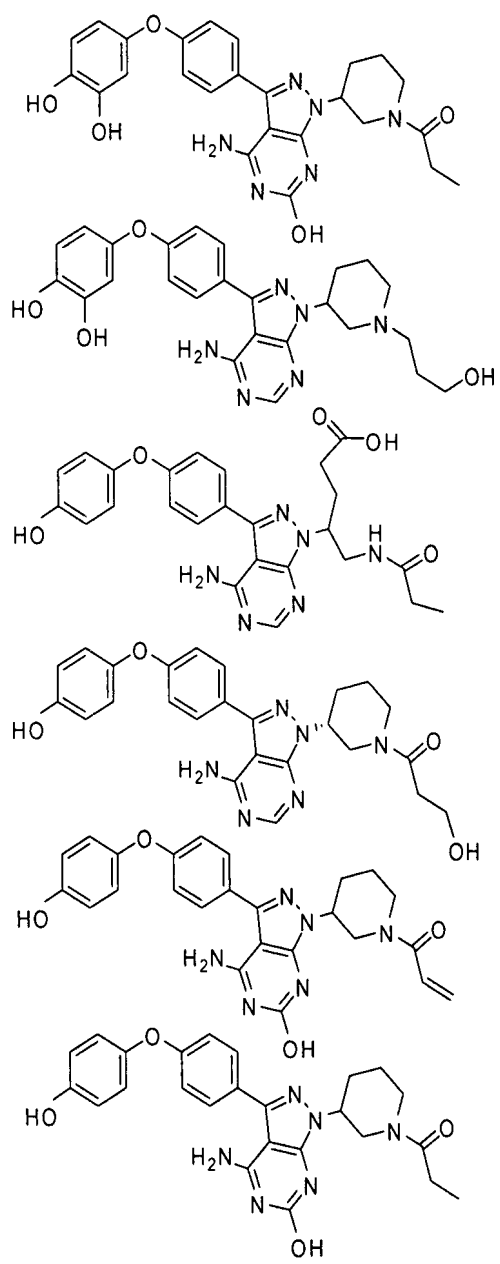
W se selecciona de -C(=O)-, -C(=O)R₂-, -C(=O)OR₂-, -C(=NR₂)-, -C(=N-OR₃)-, -(C=S)-, -S(=O)_v-;



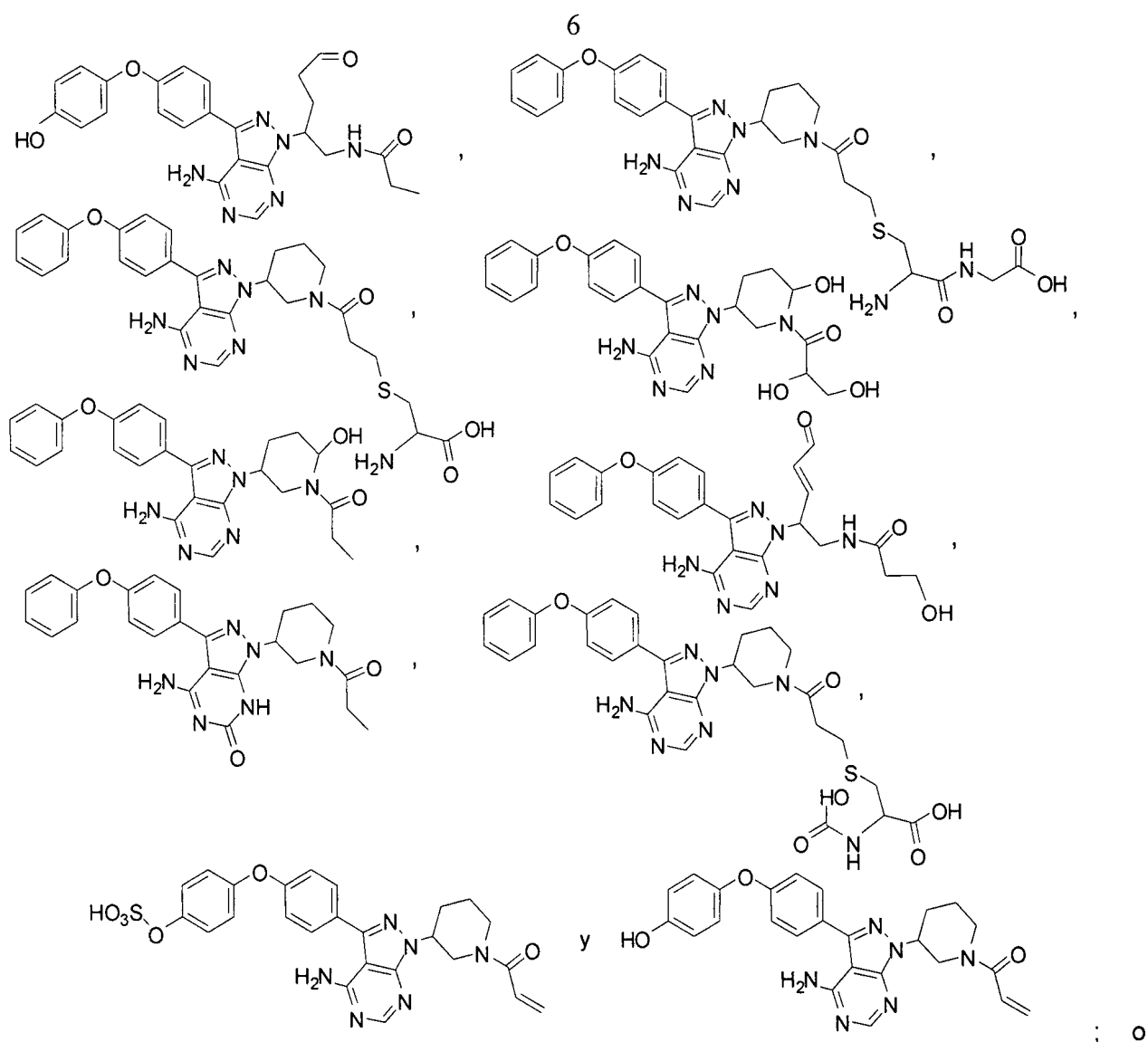
X es (R₁)_n(R₁)_q, en donde J es O, NR₆ o C(R₂)₂.

30 R₆se selecciona de H, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆hidroxialquilo, C₁-C₆heteroalquilo, C₃-C₆cicloalquilo, C₂-C₆heterocicloalquilo, fenilo, -S(=O)₂N(R₂)₂, -C(=O)CF₃, -CO₂R₂, -C(=O)R₂, -C(=O)N(R₂)₂, -OS(=O)₂R₂, -OS(=O)₂OR₂, -S(=O)R₂, -S(=O)₂R₂; o una sal, tautómero o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización es 5 un compuesto seleccionado de:

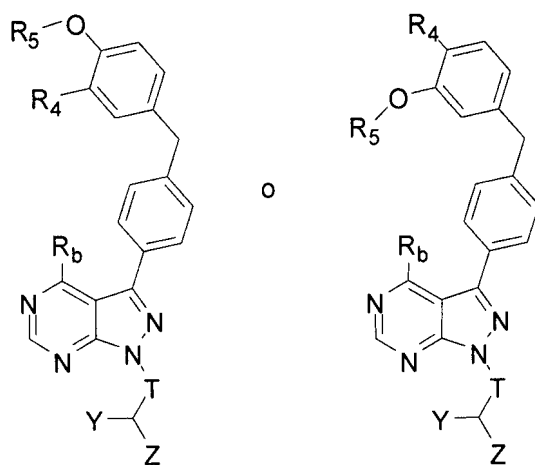


000014



una sal, solvato o forma tautomérica farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización adicional es un compuesto de la fórmula (IIIA) o (IIIB) que tiene la estructura:



Fórmula (IIIA);

Fórmula (IIIB)

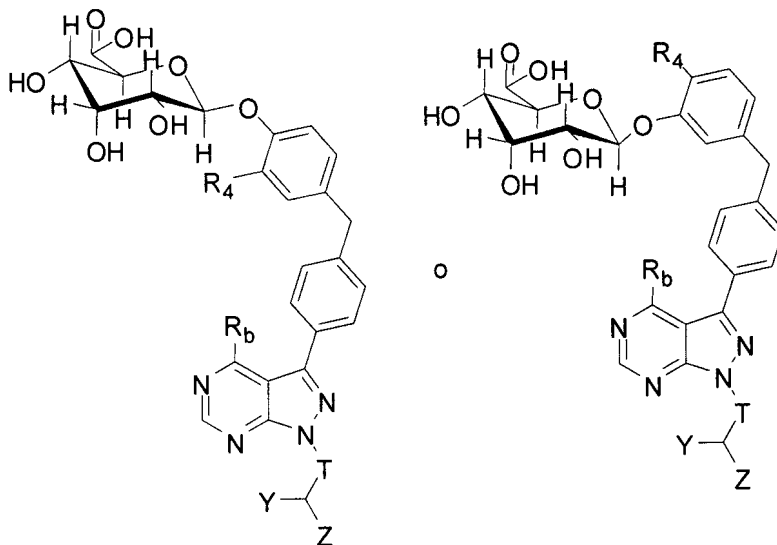
donde R_b , T, Y y Z son como se describe anteriormente y R_4 es H u OH; y R_5 es una glicona.

En una realización, la glicona es un monosacárido. En otra realización, la glicona es un disacárido. En una realización adicional, la glicona es un poligosacárido. En aún otra realización, la glicona es glucosa. En una realización adicional, la glicona es fructosa. En otra realización, la glicona es manosa. En aún otra realización, la glicona es ácido glucurónico. En

000015

una realización, la glicona está enlazada al átomo de oxígeno del compuesto de Fórmula (IIIA) o (IIIB) a través de un enlace α -glicosídico. En otra realización, la glicona está enlazada al átomo de oxígeno del compuesto de la fórmula (IIIA) o (IIIB) a través de un enlace β -glicosídico. En una realización, la glicona es piranosa. En otra realización, la glicona es furanosa.

5 En otra realización es un compuesto de la Fórmula (IIIC) o (IIID) que tiene la estructura:



Fórmula (IIIC);

Fórmula (IIID);

donde:

T es un enlace, C_1 - C_6 alquileo, o C_3 - C_6 cicloalquileo;

10 Y y Z son cada uno seleccionado independientemente de H, C_1 - C_6 alquilo, C_2 - C_6 alquenilo, C_3 - C_{10} cicloalquilo, C_1 - C_6 heteroalquilo, C_2 - C_6 heteroalquenilo, C_4 - C_{10} heterocicloalquenilo y C_2 - C_{10} heterocicloalquilo, en donde C_1 - C_6 alquilo, C_2 - C_6 alquenilo, C_3 - C_{10} cicloalquilo, C_1 - C_6 heteroalquilo, C_2 - C_6 heteroalquenilo, C_4 - C_{10} heterocicloalquenilo y C_2 - C_{10} heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con al menos un R_1 ; o

15 Y y Z junto con el átomo de carbono al cual están enlazados forman un C_3 - C_{10} cicloalquilo, C_2 - C_{10} heterocicloalquilo, C_4 - C_{10} heterocicloalquenilo, arilo, o heteroarilo, en donde C_3 - C_{10} cicloalquilo, C_2 - C_{10} heterocicloalquilo, C_4 - C_{10} heterocicloalquenilo, arilo, o heteroarilo, están opcionalmente sustituidos con al menos un X;

20 en donde cuando Y y Z junto con el átomo de carbono al cual están enlazados forman que contiene un átomo de nitrógeno C_2 - C_{10} heterocicloalquilo o C_4 - C_{10} heterocicloalquenilo, EL ÁTOMO DE NITRÓGENO DEL C_2 - C_{10} heterocicloalquilo o C_4 - C_{10} heterocicloalquenilo está opcionalmente sustituido con W y los átomos de carbono del C_2 - C_{10} heterocicloalquilo o C_4 - C_{10} heterocicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con al menos un X;

25 W se selecciona de J, $C(=O)$ -J, $C(=O)O$ -J, $C(=O)NR_2$ -J, $C(=NR_2)$ -J, $-C(=NR_2)NR_2$ -J, $C(=N-OR_3)$ -J, $C(=S)$ -J, $S(=O)_v$ -J, $S(=O)_vO$ -J;

X es F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OR₃, -N(R₂)₂, -SR₂, - C_1 - C_6 alquilo, - $C(=O)R_2$, -OC(=O)R₂, -NR₂C(=O)R₂, -NR₂C(=O)N(R₂)₂, -C(=O)N(R₂)₂, -C(=NR₂)N(R₂)₂, -C(=N-OR₂)N(R₂)₂, -C(=S)R₂, -S(=O)_vR₂, -OS(=O)_vR₂, -NR₂C(=O)OR₂, -NR₂S(=O)_vR₂;

J es - C_1 - C_6 alquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, - C_2 - C_6 alqueno, C_2 - C_6 heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo
30 opcionalmente sustituidos con al menos un R_1 ;

000016

v es 1 o 2;

R_b es NH_2 , OH, OSO_3H o $NHSO_3H$;

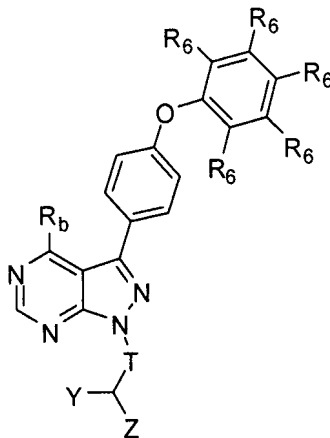
R_1 se selecciona de F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -SR₂, -OR₃, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆hidroxialquilo, -OC₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆heteroalquilo, C₃-C₆cicloalquilo, C₂-C₆heterocicloalquilo, fenilo, -NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂N(R₂)₂, -C(=O)CF₃, -C(=O)NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂NR₂C(=O)R₂, -N(R₂)₂, en donde los dos grupos R₂ de N(R₂)₂ y átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo C₂-C₆ heterocicloalquilo, -NR₂C(=O)R₂, -NR₂C(=O)N(R₂)₂, -CO₂R₂, -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -C(=O)N(R₂)₂, -OS(=O)₂R₂, -OS(=O)₂OR₂, -S(=O)R₂, -S(=O)₂R₂, -SO₃H, y al menos un fragmento de aminoácidos;

R_2 es H, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆hidroxialquilo, o C₃-C₆cicloalquilo;

R_3 es H, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, tert-butilo, o SO₃H;

R_4 es H o OH; o una sal, solvato o forma tautomérica farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización adicional es un compuesto de la Fórmula (IV) que tiene la estructura.



Fórmula (IV);

en donde:

T es un enlace, C₁-C₆alquileno, o C₃-C₆cicloalquileno;

Y y Z son cada uno seleccionado independientemente de H, C₁-C₆alquilo, C₂-C₆alquenilo, C₃-C₁₀cicloalquilo, C₁-C₆heteroalquilo, C₂-C₆heteroalquenilo, C₄-C₁₀heterocicloalquenilo y C₂-C₁₀heterocicloalquilo, en donde C₁-C₆alquilo, C₂-C₆alquenilo, C₃-C₁₀cicloalquilo, C₁-C₆heteroalquilo, C₂-C₆heteroalquenilo, C₄-C₁₀heterocicloalquenilo y C₂-C₁₀heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con al menos un R₁; o

Y y Z junto con el átomo de carbono al cual están enlazados forman un C₃-C₁₀cicloalquilo, C₂-C₁₀heterocicloalquilo, C₄-C₁₀heterocicloalquenilo, arilo, o heteroarilo, en donde C₃-C₁₀cicloalquilo, C₂-C₁₀heterocicloalquilo, C₄-C₁₀heterocicloalquenilo, arilo, o heteroarilo, están opcionalmente sustituidos con al menos un X;

en donde cuando Y y Z junto con el átomo de carbono al cual están enlazados forman que contiene un átomo de nitrógeno C₂-C₁₀heterocicloalquilo o C₄-C₁₀heterocicloalquenilo, el átomo de nitrógeno DEL C₂-C₁₀heterocicloalquilo o C₄-C₁₀heterocicloalquenilo está opcionalmente sustituido con W y los átomos de carbono del C₂-C₁₀heterocicloalquilo o C₄-C₁₀heterocicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con al menos un X;

000017

W se selecciona de J, C(=O)-J, C(=O)O-J, C(=O)NR₂-J, C(=NR₂)-J, -C(=NR₂)NR₂-J, C(=N-OR₃)-J, C(=S)-J, S(=O)_v-J, S(=O)_vO-J;

X es F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OR₃, -N(R₂)₂, -SR₂, -C₁-C₆alquilo, -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -NR₂C(=O)R₅, -NR₂C(=O)N(R₂)₂, -C(=O)N(R₂)₂, -C(=NR₂)N(R₂)₂, -C(=N-OR₂)N(R₂)₂, -C(=S)R₂, -S(=O)_vR₂, -OS(=O)_vR₂, -NR₂C(=O)OR₂, -NR₂S(=O)_vR₂;

J es -C₁-C₆alquilo, C₃-C₆cicloalquilo, -C₂-C₆alqueno, C₂-C₆heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo opcionalmente sustituidos con al menos un R₁;

v es 1 o 2;

R_b es NH₂, OH, OSO₃H o NHSO₃H, halogen, -CN, -NO₂, -SR₂, C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido; N(R₂)₂ o NHR₇;

R₁se selecciona de F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -SR₂, -OR₃, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆hidroxialquilo, -OC₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆heteroalquilo, C₃-C₆cicloalquilo, C₂-C₆heterocicloalquilo, fenilo, -NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂N(R₂)₂, -C(=O)CF₃, -C(=O)NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂NR₂C(=O)R₂, -N(R₂)₂, en dondelos dos grupos R₂ de N(R₂)₂ y átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo C₂-C₆ heterocicloalquilo, -NR₂C(=O)R₂, -NR₂C(=O)R₈, -NR₂C(=O)N(R₂)₂, -CO₂R₂, -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -C(=O)N(R₂)₂, -OS(=O)₂R₂, -OS(=O)₂OR₂, -S(=O)R₂, -S(=O)₂R₂, -SO₃H, y al menos un fragmento de aminoácidos;

R₂ es H, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆hidroxialquilo, o C₃-C₆cicloalquilo;

R₃ es H, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, tert-butilo, o SO₃H;

R₆se selecciona de H, F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -SR₂, -OR₃, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆hidroxialquilo, -OC₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆heteroalquilo, C₃-C₆cicloalquilo, C₂-C₆heterocicloalquilo, fenilo, -NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂N(R₂)₂, -C(=O)CF₃, -C(=O)NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂NR₂C(=O)R₂, -N(R₂)₂, en dondelos dos grupos R₂ de N(R₂)₂ y átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo C₂-C₆ heterocicloalquilo, -NR₂C(=O)R₂, -NR₂C(=O)N(R₂)₂, -CO₂R₂, -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -C(=O)N(R₂)₂, -OS(=O)₂R₂, -OS(=O)₂OR₂, -S(=O)R₂, -S(=O)₂R₂, -SO₃H, y al menos un fragmento de aminoácidos; en donde cada R₆no pueden ser todos H;

R₇es un grupo protector de amino;

R₈ es un C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido, un C₂-C₆ alqueno opcionalmente sustituido, un C₂-C₆ alquino opcionalmente sustituido, o un C₃-C₆ cicloalquilo opcionalmente sustituido; o una sal, solvato o metabolito farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En algunas realizaciones se proporcionan sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las Fórmulas (I), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos aquí. A manera de ejemplo solamente, son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico. Sales adicionales incluyen aquellas en las cuales el contraión es un anión, tal como adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, camforato, canforsulfanato, citrato, ciclopentanopropionato, dicluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, emisulfato, heptanoato,

hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanolsulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, péptinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocinato, p-toluenosulfonato, undecanoato y valerato. Sales adicionales incluyen aquellas en las cuales el contraión es un catión, tal como los cationes sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, amonio y amonio cuaternario (sustituido con al menos una unidad estructural orgánica). También se describen aquí sales de un compuesto de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos aquí que tienen al menos un grupo sulfato formado con un contraión, tal como a manera de ejemplo solamente, cationes sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, amonio y amonio cuaternario.

En otra realización son ésteres farmacéuticamente aceptables de compuestos de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV), (IIIA), (IIIB); (IIIC), o (IIID), u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos aquí, incluyendo aquellos en los cuales el grupo éster se selecciona de formiato, acetato, propionato, butirato, acrilato y etilsuccinato.

En otra realización son carbamatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las Fórmulas (I); (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV), u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos aquí. En otra realización son derivados N-acilo farmacéuticamente aceptables de los compuestos de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA); (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos aquí. Ejemplos de grupos N-acilo incluyen grupos N-acetilo y N-etoxicarbonilo.

En un aspecto adicional se proporcionan composiciones farmacéuticas, que incluyen una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos de uno cualquiera de los compuestos descritos aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable, o solvato farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, las composiciones provistas aquí incluyen adicionalmente un diluyente, excipiente y/o aglomerante farmacéuticamente aceptable.

Se proveen composiciones farmacéuticas formuladas para administración mediante una ruta y medios apropiados contienen concentraciones efectivas de uno o más de los compuestos aquí provistos, o derivados farmacéuticamente efectivos de los mismos, que administran cantidades efectivas para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de enfermedades, trastornos o condiciones que son modulados o de alguna otra manera afectados por la actividad de la tirosina quinasa, o en los cuales la actividad de la tirosina quinasa está implicada. Las cantidades y concentraciones son efectivas para mejorar cualquiera de los síntomas de cualquiera de las enfermedades, trastornos o condiciones divulgadas aquí.

En un aspecto, se proporcionan aquí métodos para tratar un paciente administrando un compuesto provisto aquí. En algunas realizaciones, se proporciona aquí un método para inhibir la actividad de tirosinas quinasas, tal como Btk, o para tratar una enfermedad, trastorno o condición, que se beneficia de la inhibición de las tirosina quinasas, tal como Btk, en un paciente, lo que incluye la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva

de al menos uno cualquiera de los compuestos descritos aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable, tautómero farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable o solvato farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, se proporciona aquí el uso de un compuesto divulgado aquí para inhibir la actividad de la tirosina quinasa de Bruton (Btk) o para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o condición, lo cual se beneficia de la inhibición de la actividad de la tirosina quinasa de Bruton (Btk).

En algunas realizaciones, los compuestos provistos aquí se administran a un humano. En algunas realizaciones, los compuestos provistos aquí se administran oralmente. En otras realizaciones, la formulación farmacéutica que se fórmula para una ruta de administración se selecciona de administración oral, administración parenteral, administración bucal, administración nasal, administración tópica o administración rectal.

En otras realizaciones, los compuestos provistos aquí se utilizan para la formulación de un medicamento para la inhibición de la actividad de tirosina quinasa. En algunas otras realizaciones, los compuestos provistos aquí se utilizan para la formulación de un medicamento para la inhibición de la actividad de la tirosina quinasa de Bruton (Btk).

Se proveen artículos de manufactura que incluyen material de empaque, un compuesto o composición o derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos provisto aquí, los cuales son efectivos para inhibir la actividad de la tirosina quinasa, tal como Btk, dentro del material de empaque, y una etiqueta que indica que el compuesto o composición, o sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros farmacéuticamente aceptables, profármacos farmacéuticamente aceptables o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, se utilizan para inhibir la actividad de tirosinas quinasas, tales como Btk.

En un aspecto adicional, se proporciona aquí un método para tratar una enfermedad autoinmune administrando a un sujeto que así lo requiere una composición que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto que tiene la estructura de las Fórmulas (I); (IA), (II), (IIIA); (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos aquí. En una realización, la enfermedad autoinmune es artritis. En otra realización, la enfermedad autoinmune es lupus. En algunas realizaciones, la enfermedad autoinmune es enfermedad inflamatoria de los intestinos (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa), artritis reumatoide, artritis soriática, osteoartritis, enfermedad de Still, artritis juvenil, lupus, diabetes, miastenia gravis, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis de Ord, enfermedad de Graves, síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barré, encefalomiелitis aguda diseminada, enfermedad de Addison, síndrome de opsoclonus-myooclonus, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, anemia aplásica, hepatitis autoinmune, enfermedad celíaca, síndrome de Goodpasture, púrpura idiopática trombocitopénica, neuritis óptica, escleroderma, cirrosis biliar primaria, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, anemia hemolítica autoinmune cálida, granulomatosis de Wegener, soriasis, alopecia universalis, enfermedad de Behçet, fatiga crónica, disautonomía, endometriosis, cistitis intersticial, neuromiotonia, escleroderma o vulvodinia.

000020

En un aspecto adicional, se proporciona aquí un método para tratar una condición o enfermedad autoinmune administrando a un sujeto que así lo requiere una composición que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto que tiene la estructura de las Fórmulas (I), (IA), (II); (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos aquí. En algunas realizaciones, la condición o enfermedad heteroinmune es una enfermedad de injerto versus huésped, trasplante, transfusión, anafilaxis, alergia, hipersensibilidad tipo 1, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica o dermatitis atópica.

En un aspecto adicional, se proporciona aquí un método para tratar una enfermedad inflamatoria administrando a un sujeto que así lo requiere una composición que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto que tiene la estructura de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos aquí. En algunas realizaciones, la enfermedad inflamatoria es asma, enfermedad inflamatoria de los intestinos (incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa), apendicitis, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, bursitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, colitis, conjuntivitis, cistitis, dacrioadenitis, dermatitis, dermatomiositis, encefalitis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fasciitis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, hepatitis, hidradenitis supurativa, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis miocarditis, miositis, nefritis, ooforitis, orquitis, osteítis, otitis, pancreatitis, parotitis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, neumonía, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendónitis, tonsilitis, uveítis, vaginitis, vasculitis, o vulvitis.

En aún otro aspecto, se proporciona aquí un método para tratar un cáncer administrando a un sujeto que así lo requiere una composición que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto que tiene la estructura de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos aquí. En una realización, el cáncer es un trastorno proliferativo de células B, por ejemplo, linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular, linfoma linfocítico crónico, leucemia linfocítica crónica, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmaicítico/macroglobulinemia de Waldenström, linfoma de zona marginal esplénico, mieloma de plasma celular, plasmacitoma, linfoma de células B en zona marginal extronadal, linfoma de células B en zona marginal nodal, linfoma de células de manto, linfoma de células B grandes mediastinal (tímico), linfoma de células B grandes intravasculares, linfoma de fusión primaria, linfoma de Burkitt/leucemia o granulomatosis linfomatoide. En algunas realizaciones, cuando el sujeto sufre de un cáncer, se administra un agente anticáncer además de uno de los compuestos anteriormente mencionados. En una realización, el agente anticáncer es un inhibidor de la señalización de la proteína quinasa activada por mitógeno, por ejemplo U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmanina, o LY294002.

En otro aspecto, se proporciona aquí un método para tratar un trastorno tromboembólico administrando a un sujeto que así lo requiere una composición que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto que tiene la estructura de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos

000021

aquí. En algunas realizaciones, el trastorno tromboembólico es un infarto del miocardio, angina pectoris, reoclusión después de angioplastia, restenosis después de angioplastia, reoclusión después de un *bypass*aortocoronario, restenosis después de *bypass* aortocoronario, apoplejía, isquemia transitoria, un trastorno oclusivo arterial periférico, embolia pulmonar o trombosis venosa profunda.

En otro aspecto, se proporciona aquí un método para tratar una mastocitosis administrando a un sujeto que así lo requiere una composición que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto que tiene la estructura de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos aquí.

En aún otro aspecto, se proporciona aquí un método para tratar una osteoporosis o trastornos de resorción de hueso administrando a un sujeto que así lo requiere una composición que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto que tiene la estructura de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos aquí. En realizaciones adicionales, la reversibilidad del compuesto inhibe la tirosina quinasa de Bruton.

También se describen aquí inhibidores de quinasa que se enlazan selectivamente a una proteína tirosina quinasa seleccionada de Btk, un homólogo de Btk y un homólogo de Btk quinasa cisteína, en los cuales el inhibidor de quinasa se enlaza reversiblemente y de forma no selectiva a una multiplicidad de proteínas tirosina quinasas. En una realización la vida media en plasma del inhibidor de la quinasa es menor de aproximadamente 4 horas. En otra realización la vida media en plasma del inhibidor de quinasa es menos de aproximadamente 3 horas.

En una realización adicional son inhibidores de quinasa que se enlazan selectivamente a al menos uno entre BTK, Jak3, Blk, Bmx, Tec e Itk. En otra realización son inhibidores de quinasa que se enlazan selectivamente a Btk. En otra realización son inhibidores de quinasa que se enlazan selectiva e irreversiblemente a Jak3. En otra realización son inhibidores de quinasa que se enlazan selectivamente a Tec. En otra realización son inhibidores de quinasa que se enlazan selectivamente a Itk. En otra realización son inhibidores de quinasa que se enlazan selectivamente a Btk y Tec. En otra realización son inhibidores de quinasa que se enlazan selectivamente a Blk. En aún una realización adicional son inhibidores de quinasa que se enlazan reversible y no selectivamente a una multiplicidad de inhibidores de proteína quinasa de la familia src.

También se describen aquí inhibidores que se identifican utilizando tales métodos ensayos y sistemas. En algunas realizaciones, el inhibidor es un inhibidor selectivo, incluyendo selectividad por un homólogo particular de la Btk quinasa cisteína sobre otros homólogos de Btk quinasa cisteína.

Se describen aquí adicionalmente formulaciones farmacéuticas que comprenden los inhibidores de quinasa de cualquier compuesto inhibidor previamente listado. En una realización la formulación farmacéutica incluye un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas previstas aquí se administran a un humano. En algunas realizaciones, los inhibidores selectivos de quinasa previstos aquí administran

oralmente. En otras realizaciones, los inhibidores selectivos de quinasa provistos aquí se utilizan para la formulación de un medicamento para la inhibición de la actividad de la tirosina quinasa. En algunas otras realizaciones, los inhibidores selectivos de quinasa provistos aquí se utilizan para la formulación de un medicamento para la inhibición de una actividad de quinasa, incluyendo una actividad de tirosina quinasa, incluyendo una actividad de Btk, incluyendo una actividad de un homólogo de Btk, incluyendo una actividad de un homólogo de Btk quinasa cisteína.

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

En cualquiera de los aspectos antes mencionados son realizaciones adicionales que comprenden administraciones individuales de la cantidad efectiva de la formulación farmacéutica, incluyendo realizaciones adicionales en las cuales (i) la formulación farmacéutica se administra una vez; (ii) la formulación farmacéutica se administra a mamífero una vez al día; (iii) las formulaciones farmacéuticas se administran a mamífero múltiples veces durante el transcurso de un día; (iv) continuadamente; o (v) continuamente.

En cualquiera de los aspectos antes mencionados son realizaciones adicionales que comprenden administraciones múltiples de la cantidad efectiva de las formulaciones farmacéuticas, incluyendo realizaciones adicionales en las cuales (i) la formulación farmacéutica se administra en una dosis individual; (ii) el tiempo entre las administraciones múltiples es cada 6 horas; (iii) las formulaciones farmacéuticas se administran al mamífero cada 8 horas. En realizaciones adicionales o alternativas, el método comprende unas vacaciones de fármaco, donde la administración de las formulaciones farmacéuticas se suspende temporalmente o la dosis de las formulaciones farmacéuticas que están siendo administradas se reduce temporalmente; y al final de las vacaciones del fármaco, se reasume la dosificación de las formulaciones farmacéuticas. La longitud de las vacaciones de fármaco varía de dos días a un año.

En algunos aspectos descritos aquí el inhibidor es selectivo para una quinasa seleccionada de una Btk, un homólogo de Btk, y un homólogo de Btk quinasa cisteína sobre al menos otra quinasa seleccionada de Btk, un homólogo de Btk y un homólogo de Btk quinasa cisteína. En

000023

otros aspectos descritos aquí el inhibidor es selectivo para al menos una quinasa seleccionada de Btk, un homólogo de Btk y un homólogo de Btk quinasa cisteína sobre al menos otra molécula diferente de quinasa que tenga un grupo SH accesible.

En ciertas realizaciones, se proporciona aquí una composición farmacéutica que contiene: (i) un vehículo, diluyente y/o excipiente fisiológicamente aceptable; y (ii) uno o más compuestos provistos aquí.

Otros objetivos, características y ventajas de los métodos y composiciones descritos aquí serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. Debe entenderse, sin embargo, que la descripción detallada y los ejemplos específicos, a la vez que indican realizaciones específicas, sean solamente a manera de ilustración. Los encausamientos de la sección se utilizan aquí para propósitos organizativos solamente y no deben considerarse como limitantes de la materia objetivo descrita.

Cierta Terminología

Debe entenderse que la descripción general anterior y la siguiente descripción detallada van solamente a título de ejemplo y explicación y no son restrictivas de ninguna materia objeto reivindicada. En esta solicitud, el uso del singular incluye el plural a menos que se establezca específicamente otra cosa. Debe notarse que, tal como se utiliza en la especificación y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares "un" "una" y "el" o "la" incluyen 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 establezca otra cosa. Adicionalmente, el uso del término "que incluye" así como otras formas, tales como "incluyen", "incluye", e "incluido" no es limitante.

La definición de los términos de la química estándar se encuentran en trabajos de referencia, incluyendo Carey y Sundberg "Advanced Organic Chemistry 4th Ed." Vols. A (2000) y B (2001), Plenum Press, New York. A menos que se indique otra cosa, se emplean métodos convencionales de espectroscopia de masas, RMN, HPLC, química de proteínas, bioquímica, técnicas de ADN recombinante y farmacología, dentro la experiencia de la técnica. A menos que se proporcionen definiciones específicas, la nomenclatura empleada en relación con, y los procedimientos y técnicas de laboratorio de, química analítica, química orgánica sintética y química medicinal y farmacéutica descritas aquí son aquellos conocidos en la técnica. Se utilizan técnicas estándar opcionalmente para síntesis químicas, análisis químicos, preparación farmacéutica, formulación y administración y tratamiento de pacientes. Se utilizan opcionalmente técnicas estándar para ADN recombinante, síntesis de oligonucleótidos y cultivos y transformación tisular (por ejemplo, electroporación, lipofección). Las reacciones y técnicas de purificación se llevan a cabo utilizando metodologías documentadas o tal como se describe aquí.

Debe entenderse que los métodos y composiciones descritos aquí no son limitados a la metodología, protocolos, líneas celulares, constructos y reactivos particulares descritos aquí y como tales varían opcionalmente. También debe entenderse que la terminología utilizada aquí es para el propósito de describir realizaciones particulares únicamente, y no pretende limitar el

000024

alcance de los métodos y composiciones descritos aquí, los cuales serán limitados únicamente por las reivindicaciones anexas.

A menos que se establezca otra cosa, los términos utilizados para unidades estructurales complejas (por ejemplo, cadenas múltiples de unidades estructurales) deben leerse de forma equivalente bien sea de izquierda a derecha o de derecha a izquierda. Por ejemplo, el grupo alquilencicloalquilo se refiere tanto a un grupo alquilén seguido por un grupo cicloalquileno como a un grupo cicloetileno seguido por un grupo alquileno.

El sufijo "eno" anexo a un grupo indica que tal grupo es un dirradical. A manera de ejemplo solamente, un metileno es un dirradical de un grupo metilo, esto es, es un grupo $-\text{CH}_2-$; y un etileno es un dirradical de un grupo etilo, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

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

Una unidad estructural "alqueno" se refiere a un grupo que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono, y una unidad estructural "alquino" se refiere a un grupo que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. La unidad estructural alquino, bien sea saturada o no saturada, incluye unidades estructurales ramificadas, de cadena recta o cíclica. Dependiendo de la estructura, un grupo alquilo incluye un monorradical o un dirradical (esto es, un grupo alquileno) y si es un "alquilo inferior" tiene de 1 a 6 átomos de carbono.

Tal como se utiliza aquí, C_1-C_x incluye C_1-C_2 , C_1-C_3 ... C_1-C_x .

La unidad estructural "alquilo" tiene opcionalmente de 1 a 10 átomos de carbono (siempre que aparezca aquí, un rango numérico tal como "1 a 10" se refiere a cada entero en el rango dado, por ejemplo, "1 a 10 átomos de carbono" significa que el grupo alquilo está seleccionado de una unidad estructural que tiene 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono etc., hasta e incluyendo 10 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la presencia del término "alquilo" cuando no se designa un rango numérico). El grupo alquilo de los compuestos descritos aquí puede designarse como " C_1-C_4 alquilo" o designaciones similares. A manera de ejemplo solamente, " C_1-C_4 alquilo" indica que hay de 1 a 4 átomos de carbono en la cadena alquilo, esto es, la cadena alquilo se selecciona de entre metilo, etilo, propilo, iso-propilo, N-butilo, iso-butilo, sec-butilo y t-butilo. Así C_1-C_4 alquilo incluye C_1-C_2 alquilo y C_1-C_3 alquilo. Los grupos alquilo están sustituidos o no sustituidos opcionalmente. Grupos alquilo típicos incluyen, pero no están limitados de ninguna manera a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, hexilo, etenilo, propenilo, butenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

El término "alquenilo" se refiere a un tipo de grupo alquilo en el cual los primeros dos átomos del grupo alquilo forman un doble enlace que no es parte de un grupo aromático. Esto es un grupo alquenilo comienza con los átomos $-\text{C}(\text{R})=\text{C}(\text{R})-\text{R}$, donde R se refiere a las porciones restantes del grupo alquenilo, que son tanto la misma como diferentes. La unidad estructural alquenilo es opcionalmente ramificada, de cadena recta o cíclica (en cuyo caso, se conoce también como un

grupo "cicloalquenilo"). Dependiendo de la estructura, un grupo alquenilo incluye un monorradi- cal o un dirradical (esto es, un grupo alquenileno). Los grupos alquenilos están opcionalmente sustituidos. Ejemplos no limitantes de un grupo alquenilo incluyen $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_3$. Los grupos alquenileno incluyen, pero no se limitan a $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2-$ y $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_2-$. Los grupos alquenilo tienen opcionalmente de 2 a 10 átomos, y si es un "alquenilo inferior" tienen de 2 a 6 átomos de carbono.

El término "alquinilo" se refiere a un tipo de grupo alquilo en el cual los dos primeros átomos del grupo alquilo forman un triple enlace. Esto es, un grupo alquinilo comienza con los átomos $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}$, donde R se refiere a las porciones remanentes del grupo alquinilo, el cual es bien sea el mismo o diferente. La porción "R" de la unidad estructural alquinilo puede ser ramificada, de cadena recta o cíclica. Dependiendo de la estructura, el grupo alquinilo incluye un monorradi- cal o un dirradical (esto es un grupo alquinileno). Los grupos alquinilo están opcionalmente sustituidos. Ejemplos no limitantes de un grupo alquinilo incluyen, pero no se limitan a $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, y $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$. Los grupos alquinilo tienen opcionalmente de 2 a 10 carbonos, y si es un "alquinilo inferior" tiene de 2 a 6 átomos de carbono.

Un grupo "alcoxi" se refiere a un grupo (alquil)O-, donde alquilo es como se definió aquí.

"Hidroxialquilo" se refiere a un radical alquilo, tal como se definió aquí, sustituido con al menos un grupo hidroxil. Ejemplos no limitantes de un hidroxialquilo incluyen, pero no se limitan a hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-hidroxietilo, 2,3-dihidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo y 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropilo.

"Alcoxialquilo" se refiere a un radical alquilo, tal como se define aquí, sustituido con un grupo alcoxi, tal como se define aquí.

El término "alquilamina" se refiere al grupo $-\text{N}(\text{alquil})_x\text{H}_y$, donde x y y se seleccionan de entre $x=1$, $y=1$ y $x=2$, $y=0$, cuando $x=2$, los grupos alquilo, tomados junto con el átomo de N al cual están enlazados, pueden formar opcionalmente un sistema de anillo cíclico.

"Alquilaminoalquilo" se refiere a un radical alquilo, tal como se define aquí, sustituido con una alquilamina, tal como se define aquí.

"Hidroxialquilaminoalquilo" se refiere a un radical alquilo, tal como se define aquí, sustituido con una alquilamina, y alquilhidroxil, tal como se define aquí.

"Alcoxialquilamonoalquilo" se refiere a un radical alquilo, tal como se define aquí, sustituido con una alquilamina y sustituido con un alquilalcoxi tal como se define aquí.

Una "Amida" es una unidad estructural química con la fórmula $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}$ o $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}$ donde R se selecciona de entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (enlazado a través de un carbono de anillo) y heteroalíclico (enlazado a través de un carbono de anillos). En algunas realizaciones, una unidad estructural amida forma una unión entre un aminoácido o una molécula de péptido y un compuesto descrito aquí, formando por lo tanto un profármaco. Cualquier amina o cadena lateral carboxilo sobre los compuestos descritos aquí puede ser amidificada. Los procedimientos y grupos específicos para hacer tales amidas se encuentran en

000026

fuentes tales como Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, la cual se incorpora aquí como referencia para esta divulgación.

El término "fragmento de aminoácidos" se refiere a una porción de un aminoácido, tal como a manera de ejemplo solamente, los 20 aminoácidos comunes codificados genéticamente (esto

es, alanina, arginina, aspargina, ácido aspártico, cisteína, glutamina, ácido glutámico, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, trionina, triptófano, tirosina y valina), o un dipéptido, tripéptido u otro polipéptido que comprende una combinación

de los 20 aminoácidos comunes o un aminoácido no natural. En algunas realizaciones, el fragmento de aminoácido esta enlazado al compuesto de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB),

(IIIC), (IIID), o (IV) u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos aquí a través de una cadena lateral del aminoácido. En una realización, el fragmento de aminoácido es un fragmento

de cisteína donde la porción remanente del compuesto de la Fórmula (II) se enlaza a través de un enlace sulfuro. En otra realización, la porción restante de un compuesto de la Fórmula (II)

está enlazada a través de un enlace sulfuro de un fragmento de glutatona. En otra realización,

los fragmentos de aminoácidos se derivan de los beta-aminoácidos. En realizaciones adicionales, los fragmentos de aminoácidos se elevan a partir de porciones de polipéptidos o proteínas. En aún realizaciones adicionales, el fragmento de aminoácido está enlazado al compuesto de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) u otros compuesto de pirazolopirimidina descritos aquí a través del terminal N o del terminal acilo del aminoácido.

El término "éster" se refiere a una unidad estructural química con fórmula $-COOR$, donde R se selecciona de entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (enlazado a través de un carbono del anillo) y heteroalíclico (enlazado a través de un carbono de anillo). Cualquier hidroxilo o cadena lateral carboxilo sobre los compuestos descritos aquí pueden ser esterificados. Los procedimientos y grupos específicos para hacer tales ésteres se encuentran en fuentes tales

como Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, la cual se incorpora aquí como referencia para esta divulgación.

Tal como se utiliza aquí, el término "anillo" se refiere a 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.

Tal como se utiliza aquí, el término "sistema de anillos" se refiere a uno, o a más de un anillo.

El término "anillo de miembros" puede abarcar cualquier estructura cíclica. El término "con miembros" implica el número de átomos de esqueleto que constituyen el anillo. Así, por ejemplo, el ciclohexilo, piridina, pirano y tiopiranos son anillos de 6 miembros y ciclopentilo, pirrol, furano y tiofeno son anillos de 5 miembros.

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

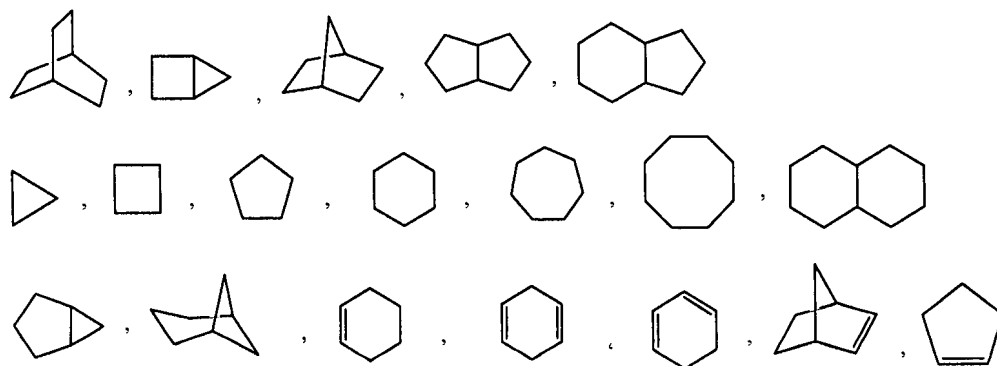
El término "carbocíclico" o "carbociclo" se refiere a un anillo donde cada uno de los átomos que forman el anillo es un átomo de carbono. Un carbociclo incluye arilo y cicloalquilo. El término distingue así entre carbociclo y heterociclo ("heterocíclico") en el cual el esqueleto de anillo contiene al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

El término "aromático" se refiere a un anillo plano que tiene un sistema de electrones π deslocalizados que contiene $4n+2\pi$ electrones, donde n es un entero. Los anillos aromáticos pueden formarse a partir de cinco, seis, siete, ocho, nueve o más de nueve átomos. Los aromáticos pueden estar opcionalmente sustituidos. El término "aromáticos" incluye tanto a arilos carbocíclicos (por ejemplo fenilo) y arilo heterocíclico (o "heteroarilo" o "heteroaromático") con grupos (por ejemplo piridina). El término incluye grupos monocíclicos o policíclicos con anillos fusionados (esto es, anillos que comparten pares adyacentes de átomos de carbono).

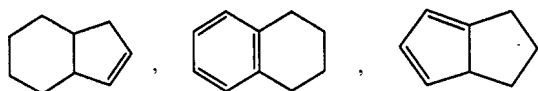
Tal como se utiliza aquí, el término "arilo" se refiere a un anillo aromático donde cada uno de los átomos que forman el anillo es un átomo de carbono. Los anillos de arilo pueden formarse con cinco, seis, siete, ocho, nueve o más de nueve átomos de carbono. Los grupos arilo pueden estar sustituidos opcionalmente. Ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a fenilo, naftalenilo, fenantrenilo, antracenilo, fluorenilo e indenilo. Dependiendo de la estructura, un grupo arilo puede ser un monorradical o un dirradical (monorradicales) (esto es un grupo arileno).

Un grupo "ariloxi" se refiere a un grupo (aril)O-, donde arilo es como se define aquí. El término "carbonilo" tal como se utiliza aquí se refiere a un grupo que contiene una unidad estructural seleccionada del grupo consistente de $-C(O)-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2$ y $-C(S)-$, incluyendo, pero no limitándose a, grupos que contienen al menos un grupo cetona y/o al menos un grupo aldehído y/o al menos un grupo éster, y/o al menos un grupo ácido carboxílico, y/o al menos un grupo tioéster. Tales grupos carbonilo incluyen cetonas, aldehídos, ácidos carboxílicos, ésteres y tioésteres. En algunas realizaciones, tales grupos son parte de moléculas lineales, ramificadas o cíclicas.

El término "cicloalquilo" se refiere a un radical monocíclico o policíclico que contiene solamente carbono e hidrógeno, y es opcionalmente saturado, parcialmente insaturado o completamente insaturado. El grupo cicloalquilo incluyen grupos que tienen de 3 a 10 átomos de anillo. Ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen las siguientes unidades estructurales:



000028



, y similares. Dependiendo de la estructura, un grupo cicloalquilo es bien sea un monorradical o un dirradical (por ejemplo, un grupo cicloalquileno), y sí es un "cicloalquilo inferior" tiene de 3 a 8 átomos de carbono.

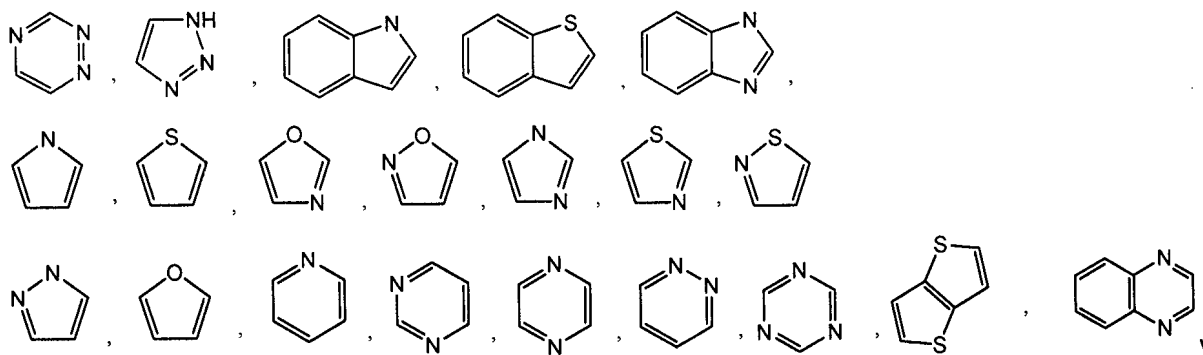
5 "Cicloalquialquilo" significa un radical alquilo, tal como se define aquí, sustituido con un grupo cicloalquilo. Grupos cicloalquilo no limitantes incluyen ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, y similares.

El término "heterociclo" se refiere a grupos heteroaromáticos y heteroalíclicos que contienen 1 a 4 heteroátomos seleccionados cada uno de O, S y N, donde cada grupo heterocíclico tiene de 4 a 10 átomos en su sistema de anillo, y con la condición de que el anillo de dicho grupo no
10 contenga dos átomos de O o S adyacentes. Aquí, cada vez que se indica el número de carbonos en un heterociclo (por ejemplo, C₁-C₆ heterociclos), al menos otro átomo (el heteroátomo) debe estar presente en el anillo. Designaciones tales como "C₁-C₆ heterociclo" se refiere solamente al número de átomos de carbono en el anillo y no se refieren al número total de átomos en el anillo. Se entiende que el anillo heterocíclico puede tener heteroátomos
15 adicionales en el anillo. Definiciones tales como "heterociclo de 4 a 6 miembros" se refieren al número total de átomos que están contenidos en el anillo (esto es, un anillo de cuatro, cinco, o seis miembros, en los cuales al menos un átomo es un átomo de carbono, al menos un átomo es un heteroátomo y los restantes dos a cuatro átomos son bien sea átomos de carbono o heteroátomos). En heterociclos que tengan dos o más heteroátomos, aquellos dos o más
20 heteroátomos pueden ser el mismo o diferentes uno de otro. Los heterociclos pueden estar opcionalmente sustituidos. El enlazamiento 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 solamente 4 o más 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
25 incluyen sistemas de anillo benzo-fusionados. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 4 miembros es azetidino (derivado de azetidina). Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 5 miembros es tiazolilo. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 6 miembros es piridilo, y un ejemplo de un grupo heterocíclico de 10 miembros es quinolinilo. Ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos son pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, dihydrofuranilo, tetrahydrotienilo,
30 tetrahydropiranilo, dihydropiranilo, tetrahydrotiopiranilo, piperidino, morpholino, tiomorpholino, tiofanilo, piperazinilo, azetidino, oxetanilo, tioxanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiopanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditanilo, ditiolanilo, dihydropiranilo, dihydrotienilo, dihydrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-
35 azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, 3H-indolilo y quinolizino. Ejemplos de grupos aromáticos heterocíclicos son piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizino, phthalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo,

000029

oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, y fuopiridinilo. Los grupos anteriores, como derivados de los grupos listados anteriormente, están opcionalmente enlazados a C o enlazados a N cuando sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol incluye pirrol-1-ilo (enlazado a N) o pirrol-3-ilo (enlazado a C). Adicionalmente, un grupo derivado de imidazol incluye imidazol-1-ilo o imidazol-3-ilo (ambos enlazados a N) o imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo o imidazol-5-ilo (todos enlazados a C). Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas de anillo benzo-fusionados y sistemas de anillos sustituidos con una o dos unidades estructurales oxo (=O) tales como pirrolidin-2-ona. Dependiendo de la estructura, un grupo heterociclo puede ser un monorradicale o un dirradical (esto es, un grupo heterociclenu).

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

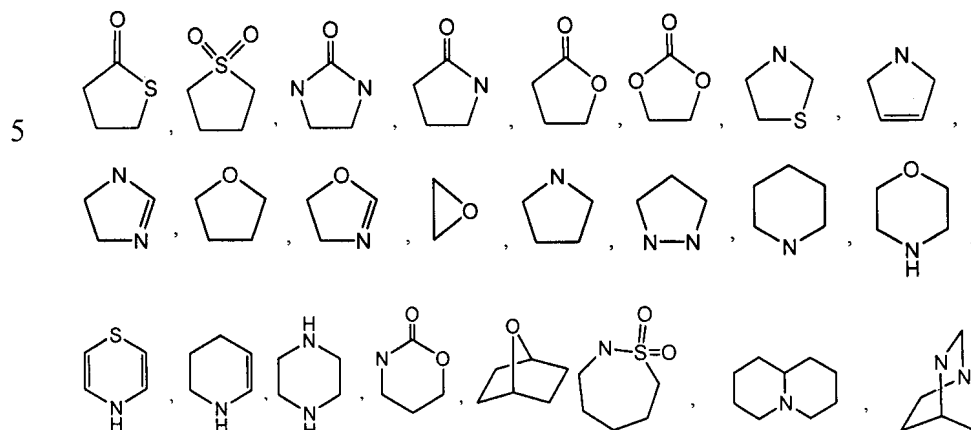


similares. Dependiendo de la estructura, un grupo heteroarilo puede ser un monorradicale o un dirradical (esto es, un grupo heteroarilenu).

Tal como se utiliza aquí, el término "heterociclo no aromático", "heterocicloalquilo" o "heteroalícliclo" se refiere a un anillo no aromático donde uno o más átomos que forman el anillo es un heteroátomo. Un grupo "heterociclo no aromático" o "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo que incluye al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, los radicales están fusionados con un arilo o heteroarilo.

Los anillos heterocicloalquilo pueden formarse con tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o más de nueve átomos. Los anillos de heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos. En ciertas realizaciones, los heterociclos no aromáticos contienen uno o más grupos carbonilo o tiocarbonilo tales como, por ejemplo, grupos que contienen oxo y tio. Ejemplos de heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a lactamas, lactonas, imidas cíclicas, tioimidas cíclicas, carbamatos cíclicos, tetrahidrotiopirano, 4H-pirano, tetrahidropirano, piperidina, 1,3-dioxin, 1,3-dioxano, 1,4-dioxin, 1,4-dioxano, piperazina, 1,3-oxatiano, 1,4-oxatiina, 1,4-oxatiano, tetrahidro-1,4-tiazina, 2H-1,2-oxazina, maleimida, succinimida, ácido barbitúrico, ácido tiobarbitúrico, dioxopiperazina, hidantoína, dihidrouracil, morfolina, trioxano, hexahidro-1,3,5-triazina, tetrahidrotiofeno, tetrahidrofurano, pirrolina, pirrolidina, pirrolidona, pirrolidiona,

pirazolina, pirazolidina, imidazolina, imidazolidina, 1,3-dioxol, 1,3-dioxolano, 1,3-ditio, 1,3-ditiolano, isoxazolina, isoxazolidina, oxazolina, oxazolidina, oxazolidinona, tiazolina, tiazolidina y 1,3-oxatolano. Ejemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquilo, también denominados como heterociclos no aromáticos, incluyen:



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

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

El término "haloalquilo", se refiere a estructuras de alquilo en las cuales al menos un hidrógeno esta remplazado con un átomo de halógeno. En ciertas realizaciones en las cuales dos o más átomos de hidrógeno están remplazados con átomos de halógeno, los átomos de halógeno son todos los mismos uno que otro. En otras realizaciones en las cuales dos o más átomos de hidrógeno están remplazados con átomos de halógeno, los átomos de halógeno no son el mismo uno y otro.

El término "fluoroalquilo" tal como se utiliza aquí, se refiere a un grupo alquilo en el cual al menos un hidrógeno esta remplazado con un átomo de flúor. Ejemplo de grupos fluoroalquilo incluyen, pero no se limitan a $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CH_2CH_2CF_3$ y similares.

Tal como se utiliza aquí el término "heteroalquilo" se refiere a radicales alquilo opcionalmente sustituidos en los cuales uno o más átomos de la cadena esqueleto es un heteroátomo, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno, azufre, silicio, fósforo o combinaciones de los mismos. Los heteroátomos se colocan en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo o en la posición en la cual el grupo heteroalquilo está enlazado al resto de la molécula. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, $-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-CH_2-O-CH_3$, $-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$, $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$, $-CH_2-S-CH_2-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$, $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$, $-CH=CH-O-CH_3$, $-Si(CH_3)_3$, $-CH_2-CH=N-OCH_3$, y $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$. Además, en algunas realizaciones, hasta dos heteroátomos son consecutivos, tales como, por ejemplo, $-CH_2-NH-OCH_3$ y $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$.

El término "heteroátomo" se refiere a un átomo diferente a carbono o hidrógeno. Los heteroátomos son seleccionados independientemente de forma típica entre oxígeno, azufre, nitrógeno, silicio y fósforo, pero no se limitan a estos átomos. En las realizaciones en las cuales

están presentes dos o más heteroátomos, los dos o más heteroátomos pueden ser el mismo uno que otro, o algunos o todos los dos o más heteroátomos pueden ser diferentes uno de otro.

El término "enlace" o "enlace sencillo" se refiere a un enlace químico entre dos átomos, o dos unidades estructurales donde los átomos unidos por el enlace se consideran como parte de una subestructura mayor.

El término "unidad estructural" se refiere a un segmento específico o grupo funcional de una molécula. Las unidades estructurales químicas son frecuentemente entidades químicas reconocidas encajadas en o anexas a una molécula.

Un grupo "tioalcoxi" o "alquiltio" se refiere a un grupo -S-alquilo.

Un grupo "SH" también se refiere a cualquiera entre un grupo tiol o un grupo sulfhidrilo.

El término "opcionalmente sustituido" o "sustituido" significa que el grupo referenciado puede estar sustituido con uno o más grupos adicionales individual e independientemente seleccionados de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona, arilsulfona, ciano, halo, acilo, nitro, haloalquilo, fluoroalquilo, amino, incluyendo grupos amino mono y disustituidos, y los derivados protegidos de los mismos. A manera de ejemplo de sustituyentes opcionales pueden estar L_sR_s , en donde cada L_s es seleccionado independientemente de un enlace, -O-, -C(=O)-, -S-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, -NH-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, S(=O)₂NH-, -NHS(=O)₂-, -OC(O)NH-, -NHC(O)O-, -(C₁-C₆ alquil sustituido o no sustituido), o -(C₂-C₆ alquenilo sustituido o no sustituido); y cada R_s es seleccionado independientemente de H, (C₁-C₄ alquilo sustituido o no sustituido), (C₃-C₆ cicloalquil es sustituido o no sustituido), heteroarilo, o heteroalquilo. Los grupos protectores que forman los derivados protectores de los sustituyentes anteriores incluyen los encontrados en fuentes tales como Greene y Wuts, citada anteriormente.

El término "aceptable" o "farmacéuticamente aceptable", con respecto a una formulación, composición o ingrediente, tal como se utiliza aquí significa que no tiene efecto nocivo persistente sobre la salud general del sujeto que está siendo tratado o no abroga la actividad o propiedades biológicas del compuesto, y es relativamente no tóxico.

Tal como se utiliza aquí, el término "agonista" se refiere a un compuesto, cuya presencia da como resultado una actividad biológica de una proteína que es la misma que la actividad biológica resultante de la presencia del ligando de origen natural para la proteína tal como, por ejemplo, Btk.

Tal como se utiliza aquí, el término "agonista parcial" se refiere a un compuesto cuya presencia da como resultado una actividad biológica de una proteína que es del mismo tipo que la resultante de la presencia de un ligando de origen natural para la proteína, pero con una magnitud inferior.

Tal como se utiliza aquí, el término "antagonista" se refiere a un compuesto, cuya presencia da como resultado un descenso en la magnitud de una actividad biológica de una proteína. En ciertas realizaciones, la presencia de un antagonista da como resultado una inhibición completa de una actividad biológica de una proteína, tal como, por ejemplo, Btk. En ciertas realizaciones, un antagonista es un inhibidor.

000032

Tal como se utiliza aquí, "mejoras" de los síntomas de una enfermedad, trastorno o condición particular por administración de un compuesto o composición farmacéutica en particular se refiere a cualquier disminución de la severidad, retardo en la aparición, desaceleración en la progresión, o acortamiento de la duración, bien sea permanente o temporal, duradera o transiente que puede ser atribuida o asociada con la administración del compuestos o composición.

"Biodisponibilidad" se refiere al porcentaje en peso de compuestos divulgados aquí, tales como compuestos de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos aquí, dosificación que es administrada en la circulación general del animal o humano que está siendo estudiado. La exposición total ($AUC_{(0-\infty)}$) de un fármaco cuando se administra intravenosamente se define usualmente como 100% disponible (F%). La "biodisponibilidad oral" se refiere al grado en el cual los compuestos divulgados aquí, tales como, los compuestos de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos aquí, se absorbe en la circulación general cuando la composición farmacéutica se toma oralmente en comparación con inyección intravenosa.

"Concentración en plasma sanguíneo" se refiere a la concentración de compuestos divulgados aquí, tales como los compuestos de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) y otros compuestos de pirazolopirimidina descritos aquí, en el componente de plasma de sangre de un sujeto. Se entiende que la concentración en plasma de los compuestos de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos aquí, puede variar significativamente entre sujetos debido a la variabilidad con respecto al metabolismo y/o posibles interacciones con otros agentes terapéuticos. De acuerdo con una realización divulgada aquí, la concentración en plasma sanguíneo de los compuestos de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos aquí, varía de sujeto a sujeto efectivamente. De la misma forma, los valores tales como concentración máxima en el plasma (C_{max}) o tiempo para alcanzar la concentración máxima en plasma (T_{max}), o el área total bajo la curva de tiempo de concentración en plasma ($AUC_{(0-\infty)}$) pueden variar de sujeto a sujeto. Debido a esta variabilidad, la cantidad necesaria para constituir "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos aquí, se espera que varíe de sujeto a sujeto.

El término "tirosina quinasa de Bruton", tal como se utiliza aquí se refiere a la tirosina quinasa de Bruton de Homo Sapiens, tal como se divulga en, por ejemplo la patente de los Estados Unidos No 6,326,469 (GenBank Accession No. NP_000052).

El término "homologo de la tirosina quinasa de Bruton" tal como se utiliza aquí, se refiere a ortólogos de la tirosina quinasa de Bruton, por ejemplo, los ortólogos de ratón (GenBank Accession No. AAB47246), perro (GenBank Accession No. XP_549139.), rata (GenBank Accession No. NP_001007799), pollo (GenBank Accession No. NP_989564), o pez cebra (GenBank Accession No. XP_698117) y proteínas de fusión de cualquiera de las anteriores que exhiban actividad de quinasa hacia uno o más substratos de la tirosina quinasa de Bruton.

000033

(por ejemplo, un sustrato peptídico que tiene la secuencia de aminoácidos "AVLESEEEELYSSARQ").

Los términos "coadministración" o similares, tal como se utilizan aquí, se entiende que abarcan la administración de agentes terapéuticos seleccionados a un paciente individual, y está previsto que incluyan regímenes de tratamiento en los cuales los agentes se administran por la misma o diferente ruta de administración o al mismo o diferente tiempo. Los términos "cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva", tal como se utilizan aquí, se refieren a una cantidad suficiente de un agente o un compuesto que está siendo administrado que aliviarán hasta cierto grado uno o más de los síntomas de la enfermedad o condición que está siendo tratada. 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 efectiva" para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que incluye un compuesto tal como se divulga aquí requerida para proveer un descenso clínicamente significativo en los síntomas de una enfermedad sin efectos colaterales adversos indebidos.

Una "cantidad efectiva" apropiada en cualquier caso individual se determina opcionalmente utilizando técnicas, tales como el estudio de escalamiento de dosis. El término "cantidad terapéuticamente efectiva" incluye, por ejemplo, una cantidad profilácticamente efectiva. Una "cantidad efectiva" de un compuesto divulgado aquí es una cantidad efectiva para alcanzar un efecto farmacológico deseado o un mejoramiento terapéutico sin efectos colaterales adversos indebidos. Se entiende que "una cantidad efectiva" o "una cantidad terapéuticamente efectiva" pueden variar de sujeto a sujeto, debido a la variación en el metabolismo del compuesto de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID); O (IV) u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos aquí, la edad, el peso, la condición general del sujeto, la condición que está siendo tratada, la severidad de la condición que está siendo tratada y el juicio del médico que la prescribe.

El término "potenciar" o "potenciamiento" significa incrementar o prolongar bien sea en potencia o duración un efecto deseado. A manera de ejemplo, "potenciar" el efecto de los agentes terapéuticos se refiere a la capacidad de incrementar o prolongar, bien sea en potencia o duración el efecto de agentes terapéuticos sobre la duración del tratamiento de una enfermedad, trastorno o condición. Una "cantidad efectiva para potenciar" tal como se utiliza aquí, se refiere a una cantidad adecuada para potenciar el efecto de un agente terapéutico en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o condición. Cuando se utiliza en un paciente, las cantidades efectivas para este uso dependerán de la severidad y transcurso de la enfermedad, trastorno o condición, terapia previa y el estado de salud del paciente y respuesta a los fármacos, y el juicio del médico tratante.

El término "cisteína homóloga", tal como se utiliza aquí se refiere a un residuo de cisteína encontrado con una posición en secuencia que es homóloga a la de la cisteína 481 de la tirosina quinasa de Bruton, tal como se define aquí. Por ejemplo, la cisteína 482 es la cisteína homóloga del ortólogo de rata de la tirosina quinasa de Bruton; la cisteína 479 es la cisteína homóloga del ortólogo de pollo; y la cisteína 481 es la cisteína homóloga en el ortólogo de pez

000034

cebra. En otro ejemplo, la cisteína homóloga de TXK, un miembro de la familia de la Tec quinasa relacionado con la tirosina de Bruton, es Cys 350. Véanse también los alineamientos de secuencia de las tirosina quinasas (TK) publicados en la red en quinase.com/human/quinome/phylogeny.html.

- 5 El término "idéntico", tal como se utiliza aquí, se refiere a dos o más secuencias o subsecuencias que son la misma. Además, el término "sustancialmente idéntico" tal como se utiliza aquí, se refiere a dos o más secuencias que tienen un porcentaje de unidades secuenciales que son la misma cuando se comparan y se alinean para correspondencia máxima sobre una ventana de comparación, o región designada tal como se mide utilizando
- 10 algoritmos de comparación o mediante alineamiento e inspección visual manuales. A manera de ejemplo solamente, dos o más secuencias son "sustancialmente idénticas" si las unidades secuenciales son aproximadamente 60% idénticas, aproximadamente 65% idénticas, aproximadamente 70% idénticas, aproximadamente 75% idénticas, aproximadamente 80% idénticas, aproximadamente 85% idénticas, aproximadamente 90% idénticas, o
- 15 aproximadamente 95% idénticas en una región especificada. Tales porcentajes para describir la "identidad porcentual" de dos o más secuencias. La identidad de la secuencia puede existir sobre una región que tiene aproximadamente 75-100 unidades secuenciales de longitud, sobre una región que tiene aproximadamente 50 unidades secuenciales de longitud o, cuando no se especifica, a través de la secuencia completa. Esta definición también se refiere al
- 20 complemento de una secuencia de prueba. A manera de ejemplo solamente, dos o más secuencias de polipéptidos son idénticas cuando los residuos de aminoácidos son los mismos, mientras que dos o más secuencias de polipéptidos son "sustancialmente idénticas" si los residuos aminoácidos son aproximadamente 60% idénticos, aproximadamente 65% idénticos, aproximadamente 70% idénticos, aproximadamente 75% idénticos, aproximadamente 80%
- 25 idénticos, aproximadamente 85% idénticos, aproximadamente 90% idénticos, o aproximadamente 95% idénticos sobre una región especificada. La identidad puede existir sobre una región que tiene al menos aproximadamente 75-100 aminoácidos de longitud, sobre una región que tiene aproximadamente 50 aminoácidos de longitud, o, cuando no se especifica, a través de la secuencia completa de una secuencia de polipéptidos. Además, a manera de
- 30 ejemplo solamente, dos o más secuencias de polinucleótidos son idénticas cuando los residuos de ácidos nucleicos son los mismos, mientras que dos o más secuencias de polinucleótidos son "sustancialmente idénticas" si los residuos de ácidos nucleicos son aproximadamente 60% idénticos, aproximadamente 65% idénticos, aproximadamente 70% idénticos, aproximadamente 75% idénticos, aproximadamente 80% idénticos, aproximadamente 85% idénticos,
- 35 aproximadamente 90% idénticos, o aproximadamente 95% idénticos sobre una región especificada. La identidad puede existir sobre una región que tenga al menos 75-100 ácidos nucleicos de longitud, sobre una región que tenga aproximadamente 50 ácidos nucleicos de longitud, o, cuando no se especifica, a través de la secuencia completa de una secuencia de polinucleótidos.

000035

Los términos “inhibe”, “inhibición” o “inhibidor” de una quinasa, tal como se utilizan aquí, se refieren a la inhibición de la actividad enzimática de la fosfotransferasa.

El término “aislado”, tal como se utiliza aquí, se refiere a la separación y retiro de un componente de interés de al menos una porción de componentes que no son de interés. Las sustancias aisladas pueden estar bien sea en un estado seco o semiseco, o en solución, incluyendo pero no limitándose a una solución acuosa. El componente aislado puede estar en un estado homogéneo o el componente aislado puede ser parte de una composición farmacéutica que comprende vehículos y/o excipientes adicionales farmacéuticamente aceptables. A manera de ejemplo solamente, los ácidos nucleicos o las proteínas están “aislados” cuando tales ácidos nucleicos o proteínas están libres de al menos una parte de los componentes celulares con los cuales están asociados en su estado natural, o cuando los ácidos nucleicos o proteínas han sido concentrados a un nivel superior a la concentración de su producción in vivo o in vitro. También, a manera de ejemplo, un gen está aislado cuando se separa de los marcos de lectura abiertos que flanquean el gen y codifican una proteína diferente a la del gen de interés.

El término “inhibidor irreversible” tal como se utiliza aquí, se refiere a un compuesto que, por contacto con una proteína objetivo (por ejemplo, una quinasa) produce la formación de un nuevo enlace covalente con o dentro de la proteína, mediante lo cual una o más de las actividades biológicas de la proteína objetivo (por ejemplo, actividad de la fosfotransferasa) se disminuye o elimina sin importar la presencia o ausencia subsecuente del inhibidor irreversible.

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

El término “enlace”, tal como se utiliza aquí se refiere a enlaces o a una unidad estructural química formada a partir de una reacción química entre el grupo funcional de un enlazante y otra molécula. En algunas realizaciones, tales enlaces incluyen, pero no se limitan a, enlaces covalentes y enlaces no covalentes, mientras que tales unidades estructurales químicas incluyen, pero no se limitan a, ésteres, carbonatos, iminas, ésteres de fosfato, hidrazonas, acetales, protoésteres, enlaces peptídicos y enlaces oligonucleotídicos. Los enlaces hidrolíticamente estables implican que los enlaces son sustancialmente estables en agua y no reaccionan con agua a valores de pH útiles, incluyendo, pero no limitándose a, bajo condiciones fisiológicas durante un periodo extendido de tiempo, tal vez incluso indefinidamente. Los enlaces inestables o degradables hidrolíticamente implican que los enlaces son degradables en agua o en soluciones acuosas, incluyendo, por ejemplo, sangre. En otras realizaciones, los enlaces enzimáticamente inestables o degradables implican que el enlace es degradado por una o más enzimas. A manera de ejemplo solamente, el PEG y los polímeros relacionados incluyen enlaces degradables en el esqueleto del polímero o en el grupo enlazante entre el

esqueleto del polímero y uno o más de los grupos funcionales terminales de la molécula del polímero. Tales enlaces degradables incluyen, pero no se limitan a, enlaces éster formados por la reacción de ácidos carboxílicos PEG o ácidos carboxílicos PEG activados con grupos alcohol sobre un agente biológicamente activo, donde tales grupos ésteres generalmente se hidrolizan bajo condiciones fisiológicas para liberar el agente biológicamente activo. Otros enlaces hidrolíticamente degradables incluyen pero no se limitan a enlaces carbonato; enlaces imina resultantes de la reacción de una amina y un aldehído; enlaces de éster de fosfato formados por reacción de un alcohol con un grupo fosfato; enlaces hidrazona que son el producto de reacción de una hidracida y un aldehído; enlaces acetal que son el producto de reacción de un aldehído y un alcohol; enlaces ortoéster que son el producto de reacción de un formiato y un alcohol; enlaces peptídicos formados por un grupo amina, incluyendo pero no limitándose a, en un extremo de un polímero tal como PEG, y un grupo carboxilo de un péptido; y enlaces de oligonucleótidos formados por un grupo fosforamidita, incluyendo pero no limitándose a, en el extremo de un polímero, y un grupo 5' hidroxilo de un oligonucleótido.

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

El término "modular", tal como se utiliza aquí implica la interacción con un objetivo bien sea directa o indirectamente de tal manera que se altera la actividad del objetivo, incluyendo, a manera de ejemplo solamente, potenciar la actividad del objetivo, inhibir la actividad del objetivo, limitar la actividad del objetivo, o extender la actividad del objetivo.

Tal como se utiliza aquí, el término "modulador" se refiere a un compuesto que altera una actividad de una molécula. Por ejemplo, un modulador puede producir un incremento o descenso en la magnitud de cierta actividad de una molécula en comparación con la magnitud de la actividad en ausencia del modulador. En ciertas realizaciones, un modulador es un inhibidor, el cual hace disminuir la magnitud de una o más actividades de una molécula. En ciertas realizaciones, un inhibidor evita completamente una o más actividades de una molécula. En ciertas realizaciones, un modulador es un activador, el cual hace incrementar la magnitud de al menos una actividad de una molécula. En ciertas realizaciones la presencia de un modulador da como resultado una actividad que no se presenta en ausencia del modulador.

El término "nanopartículas", tal como se utiliza aquí, se refiere a una partícula que tiene un tamaño de partícula entre aproximadamente 500nm hasta aproximadamente 1nm.

Tal como se utiliza aquí, el término "pERK" se refiere a ERK1 y ERK2 fosforilados en Thr202/Tyr204 según se detecte mediante anticuerpos fosfoespecíficos comercialmente disponibles (por ejemplo, Cell Signaling Technologies #4377).

El término "vida media en plasma" tal como se utiliza aquí se refiere a la vida media en ratas, perros o humanos según se determine mediante la medición de la concentración del fármaco

000037

con respecto al tiempo en plasma después de una dosis individual y con el ajuste de los datos a modelos farmacocinéticos estándar utilizando software tales como WinNonLin para determinar el tiempo en el cual el fármaco ha sido eliminado en un 50% del plasma.

El término "cantidad profilácticamente efectiva" tal como se utiliza aquí, se refiere a una cantidad de una composición aplicada a un paciente la cual aliviará hasta cierto grado uno o más de los síntomas de una enfermedad, condición o trastorno que están siendo tratados. Tales aplicaciones profilácticas, tales cantidades pueden depender del estado de salud, peso y similares del paciente.

Tal como se utiliza aquí, el término "compuesto de enlazamiento selectivo" se refiere a un compuesto que se enlaza selectivamente a cualquier porción de una o más proteínas objetivo.

Tal como se utiliza aquí, el término "se enlaza selectivamente" se refiere a la capacidad de un compuesto de enlazamiento selectivo para enlazarse a una proteína objetivo, tal como, por ejemplo Btk, con mayor afinidad que la que lo enlaza a una proteína no objetivo. En ciertas realizaciones, el enlazamiento específico se refiere a un enlazamiento a un objetivo con una afinidad que es al menos 10, 50, 100, 250, 500, 1000 o más veces mayor que la afinidad por un no objetivo.

Tal como se utiliza aquí, el término "modulador selectivo" se refiere a un compuesto que modula selectivamente una actividad de un objetivo con respecto a una actividad no objetivo. En ciertas realizaciones, un modulador específico se refiere a la modulación de una actividad objetivo al menos 10, 50, 100, 250, 500, 1000 veces más que una actividad no objetivo.

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

El término "sujeto" tal como se utiliza aquí, se refiere a un animal que es el objeto de tratamiento, observación o experimento. A manera de ejemplo solamente, un sujeto puede ser, pero no está limitado a, un mamífero que incluye, pero no se limita a, un humano.

Tal como se utiliza aquí, el término "actividad objetivo" se refiere a una actividad biológica capaz de ser modulada por un modulador selectivo. Ciertas actividades objetivo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, afinidad de enlazamiento, transducción de señal, actividad enzimática,

crecimiento tumoral, inflamación o procesos relacionados con inflamación, y mejora de uno o más síntomas asociados con una enfermedad o condición.

Tal como se utiliza aquí, el término "proteína objetivo" se refiere a una molécula o porción de una proteína capaz de ser enlazada por un compuesto de enlazamiento selectivo. En ciertas realizaciones, una proteína objetivo es Btk.

Los términos "tratar" "tratando" o "tratamiento" tal como se utilizan aquí, incluyen aliviar, abatir o mejorar síntomas de una enfermedad o condición, evitando síntomas adicionales, mejorando o evitando las causas metabólicas subyacentes de los síntomas, inhibiendo la enfermedad o condición, por ejemplo, deteniendo el desarrollo de la enfermedad o condición, aliviando la enfermedad o condición, produciendo la regresión de la enfermedad o condición, aliviando una condición causada por la enfermedad o condición, o deteniendo los síntomas de la enfermedad o condición. Los términos "tratar" "tratando" o "tratamiento" incluyen, pero no se limitan a, tratamientos profilácticos y/o terapéuticos.

Tal como se utiliza aquí, el IC_{50} se refiere a una cantidad, concentración o dosificación de un compuesto de prueba particular que alcanza un 50% de inhibición de una respuesta máxima, tal como una inhibición de Btk, en un ensayo que mide tal respuesta.

Tal como se utiliza aquí, EC_{50} se refiere a una dosificación, concentración o cantidad de un compuesto de prueba particular que estimula una respuesta dependiente de la dosis al 50% de expresión máxima de una respuesta particular que es inducida, provocada o potenciada por el compuesto de prueba particular.

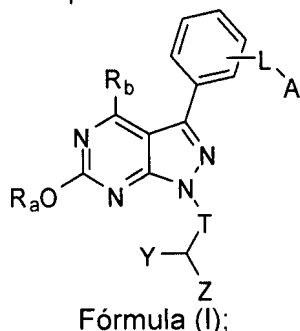
000039

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Compuestos inhibidores

En la siguiente descripción de los compuestos inhibidores de quinasa adecuados para uso en los métodos aquí descritos, las definiciones de los términos de química estándar a los que se hace referencia puede encontrarse en trabajos de referencia (si no se define otra cosa aquí), incluyendo Carey y Sundberg "Advanced Organic Chemistry 4th Ed." Vols. A (2000) y B (2001), Plenum Press, New York. Además, las secuencias de ácidos nucleicos y aminoácidos para Btk (por ejemplo, Btk humana) se divulgan en, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos No 6,326,469. A menos que se provean definiciones específicas, la nomenclatura empleada en relación con, y los procedimientos y técnicas de laboratorio de, química analítica, química orgánica sintética, y química medicinal y farmacéutica descritos aquí son los conocidos en la técnica. Pueden utilizarse técnicas estándar para síntesis química, análisis químico, preparación, formulación y administración farmacéuticas, y tratamiento de pacientes.

En un aspecto, se proporcionan aquí compuestos de la Fórmula (I) que tienen la estructura:



en donde:

L es un enlace, CH₂, O, NR₂, S, CO, C=NR₂, o C=N-OR₂;

T es un enlace, C₁-C₆alquileo, o C₃-C₆cicloalquileo;

A es arilo o heteroarilo en donde arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con al menos un R₁;

Y y Z son cada uno seleccionado independientemente de H, C₁-C₆alquilo, C₂-C₆alquenilo, C₃-C₁₀cicloalquilo, C₁-C₆heteroalquilo, C₂-C₆heteroalquenilo, C₄-C₁₀heterocicloalquenilo y C₂-C₁₀heterocicloalquilo, en donde C₁-C₆alquilo, C₂-C₆alquenilo, C₃-C₁₀cicloalquilo, C₁-C₆heteroalquilo, C₂-C₆heteroalquenilo, C₄-C₁₀heterocicloalquenilo y C₂-C₁₀heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con al menos un R₁; o

Y y Z junto con el átomo de carbono al cual están enlazados forman un C₃-C₁₀cicloalquilo, C₂-C₁₀heterocicloalquilo, C₄-C₁₀heterocicloalquenilo, arilo, o heteroarilo, en donde C₃-C₁₀cicloalquilo, C₂-C₁₀heterocicloalquilo, C₄-C₁₀heterocicloalquenilo, arilo, o heteroarilo, están opcionalmente sustituidos con al menos un X;

en donde cuando Y y Z junto con el átomo de carbono al cual están enlazados forman que contiene un átomo de nitrógeno C₂-C₁₀heterocicloalquilo o C₄-C₁₀heterocicloalquenilo, el átomo de nitrógeno del C₂-C₁₀heterocicloalquilo o C₄-C₁₀heterocicloalquenilo está opcionalmente sustituido con W y los átomos de carbono del C₂-C₁₀heterocicloalquilo o C₄-C₁₀heterocicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con al menos un X;

000040

W se selecciona de J, C(=O)-J, C(=O)O-J, C(=O)NR₂-J, C(=NR₂)-J, -C(=NR₂)NR₂-J, C(=N-OR₃)-J, C(=S)-J, S(=O)_v-J, S(=O)_vO-J;

X es F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OR₃, -N(R₂)₂, -SR₂, -C₁-C₆alquilo, -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -NR₂C(=O)R₂, -NR₂C(=O)N(R₂)₂, -C(=O)N(R₂)₂, -C(=NR₂)N(R₂)₂, -C(=N-OR₂)N(R₂)₂, -C(=S)R₂, -S(=O)_vR₂, -OS(=O)_vR₂, -NR₂C(=O)OR₂, -NR₂S(=O)_vR₂;

J es -C₁-C₆alquilo, C₃-C₆cicloalquilo, -C₂-C₆alqueno, C₂-C₆heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo opcionalmente sustituidos con al menos un R₁;

v es 1 o 2;

R_a es H, -SO₃H, o C₁-C₄alquilo;

10 R_b es NH₂, OH, OSO₃H o NHSO₃H;

R₁ se selecciona de F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -SR₂, -OR₃, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆hidroxialquilo, -OC₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆heteroalquilo, C₃-C₆cicloalquilo, C₂-C₆heterocicloalquilo, fenilo, -NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂N(R₂)₂, -C(=O)CF₃, -C(=O)NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂NR₂C(=O)R₂, -N(R₂)₂, en donde los dos grupos R₂ de N(R₂)₂ y átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo C₂-C₆ heterocicloalquilo, -NR₂C(=O)R₂, -NR₂C(=O)N(R₂)₂, -CO₂R₂, -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -C(=O)N(R₂)₂, -OS(=O)₂R₂, -OS(=O)₂OR₂, -S(=O)R₂, -S(=O)₂R₂, -SO₃H, y al menos un fragmento de aminoácidos;

R₂ es H, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆hidroxialquilo, o C₃-C₆cicloalquilo;

R₃ es H, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, tert-butilo, o SO₃H; o una sal, solvato o forma tautomérica farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Para cualquiera de las realizaciones, los sustituyentes seleccionados opcionalmente de entre un subconjunto de las alternativas listadas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, L es un enlace, CH₂, O, NR₂, S, CO, C=NR₂, o C=N-OR₂. En otras realizaciones, L es un enlace u O. En aún otras realizaciones L es O.

25 En algunas realizaciones, A es un arilo sustituido con al menos un R₁. En aún otras realizaciones, A es un arilo de 6 miembros. En algunas otras realizaciones, A es fenilo. En otras realizaciones, el fenilo está sustituido con un R₁ seleccionado de F, Cl, Br, I, -CN, NO₂, -SR₂, -OR₃, -N(R₂)₂, metilo, y etilo. En realizaciones adicionales, fenilo está sustituido con -OH, o -OSO₃H. En aun realizaciones adicionales, fenilo está sustituido con dos R₁ seleccionado de F,

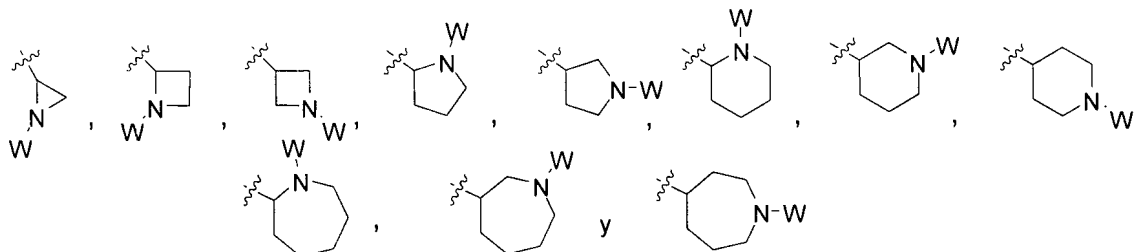
30 Cl, Br, I, -CN, NO₂, -SR₂, y -OR₃. En otra realización, fenilo está sustituido con dos -OH, dos -OSO₃H o -OH y -OSO₃H. En algunas realizaciones, T es un enlace. En otras realizaciones, T es C₁-C₆alquilenio. En realizaciones adicionales, C₁-C₆alquilenio es CH₂. En otras realizaciones, R_a es H, R_b es NH₂, y L es O. En otra realización, Y es C₁-C₆alquilo o C₂-C₆alqueno. En una realización, C₁-C₆alquilo o C₂-C₆alqueno está sustituido con -C(=O)R₂ o -CO₂R₂. En una

35 realización adicional, R₂ es H. En una realización, Z es C₁-C₆alquilo. En una realización, C₁-C₆alquilo está sustituido con -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -NR₂C(=O)R₂, o -C(=O)N(R₂)₂. En una realización, C₁-C₆alquilo está sustituido con -NR₂C(=O)R₂. En una realización, cada R₂ es H. En una realización, R₂ es C₁-C₆alquilo. En otra realización, C₁-C₆alquilo se selecciona de metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, o tert-butilo. En una realización, R₂ es C₁-

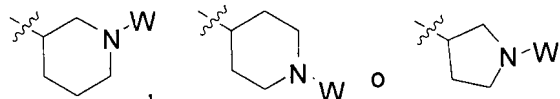
40 C₆hidroxialquilo.

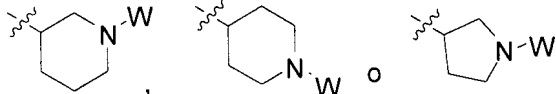
000041

En una realización, Y y Z junto con el átomo de carbono al cual están enlazados forman un C₂-C₁₀heterocicloalquilo que contiene un átomo de nitrógeno. En otra realización, el C₂-C₁₀heterocicloalquilo que contiene el átomo de nitrógeno se selecciona de:



5 En aún otras realización, el C₂-C₁₀heterocicloalquiloque contiene el átomo de nitrógeno es



En una realización adicional,  está sustituido con al menos un X. En aún una realización adicional, X se selecciona de F, Cl, Br, I, -CN, -OR₃, y NO₂.

10 En una realización, X es -OH o -OSO₃H. En otra realización, W se selecciona de J, C(=O)-J, C(=O)O-J, y C(=O)NR₂-J. En aun otra realización, W es C(=O)-J. En una realización adicional, J es C₁-C₆alquilo.

En aun una realización adicional, C₁-C₆alquilo es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, y tert-butilo. En una realización, C₁-C₆alquilo está sustituido con un R₁. En otra realización, C₁-C₆alquilo está sustituido con dos R₁. En aun otra realización, R₁se selecciona de F, Cl, Br, I, -CN, NO₂, -OR₃, y al menos un fragmento de aminoácidos. En una realización adicional, W es J.

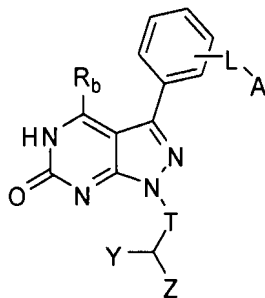
En aun una realización adicional, J es C₁-C₆alquilo. En una realización, C₁-C₆alquilo es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, y tert-butilo. En otra realización, C₁-C₆alquilo está sustituido con un R₁. En aun otra realización, C₁-C₆alquilo está sustituido con dos R₁. En una realización adicional, R₁se selecciona de F, Cl, Br, I, -CN, NO₂, y OR₃. En aún una realización adicional, R₁ es al menos un fragmento de aminoácido. En una realización, el al menos un fragmento de aminoácido es un fragmento de cisteína o glutatona. En otra realización, un R₁ es un fragmento amino y el otro R₁ se selecciona de F, Cl, Br, I, -CN, NO₂, -OH, y -OSO₃H. En aún otra realización, el al menos un fragmento de aminoácido es un

25 fragmento de dipéptido. En una realización adicional, el al menos un fragmento de aminoácido es un fragmento de tripéptido. En aún una realización adicional, el fragmento de dipéptido es un fragmento de Cys-Gly. En una realización, J es C₂-6alqueno. En otra realización, C₂-C₆alqueno es C₂H₃. En una realización, C₂-C₆alqueno está sustituido con al menos un R₁seleccionado de F, Cl, Br, I, -CN, NO₂, OH, y -OSO₃H. En una realización, J es C₂-C₆heterocicloalquilo. En otra realización C₂-C₆heterocicloalquilo es an epoxide. En una realización adicional, es un compuesto de la Fórmula (I) en donde R₁se selecciona de -NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂N(R₂)₂, -C(=O)NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂NR₂C(=O)R₂, -OS(=O)₂R₂, -OS(=O)₂OR₂, -S(=O)R₂, o -S(=O)₂R₂.

000042

En una realización, R_1 es $OS(=O)_2R_2$. En una realización, R_1 es $-S(=O)_2R_2$. En otra realización, R_2 es C_1 - C_6 haloalquilo. En una realización adicional, C_1 - C_6 haloalquilo es CF_3 .

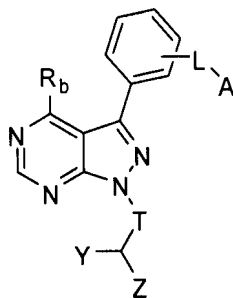
En una realización, la forma tautomérica del compuesto de la Fórmula (I) tiene la estructura de la Fórmula (IA):



Fórmula (IA)

Se contempla aquí cualquier combinación de los grupos descritos anteriormente para las diversas variables.

En otro aspecto es un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (II):



en donde:

L es un enlace, CH_2 , O, NR_3 , S, CO, $C=NR_2$, o $C=N-OR_2$;

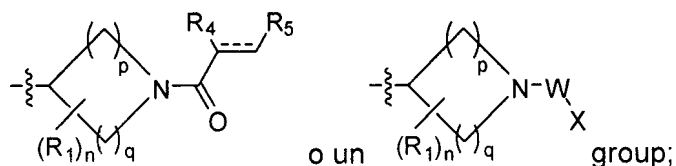
T es un enlace, C_1 - C_6 alquileno, o C_3 - C_6 cicloalquileno;

A es arilo o heteroarilo en donde arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con al menos un R_1 ;

Y es C_1 - C_6 alquileno- CO_2H o C_2 - C_6 alquenilen- $C(=O)H$;

Z es C_1 - C_6 alquileno- $NR_2C(=O)C_1$ - C_6 alquilo opcionalmente sustituidos con al menos un R_1 ; o

Y y Z junto con el átomo de carbono al cual están enlazados forman un



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

p es 0-6;

q es 0-6; en donde $p+q$ es ≥ 1 ;

n es 0-4;

R_1 se selecciona de F, Cl, Br, I, -CN, $-NO_2$, $-SR_2$, $-OR_3$, C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 haloalquilo, C_1 - C_6 hidroxialquilo, $-OC_1$ - C_6 haloalquilo, C_1 - C_6 heteroalquilo, C_3 - C_6 cicloalquilo, C_2 - C_6 heterocicloalquilo, fenilo, $-NR_3S(=O)_2R_2$, $-S(=O)_2N(R_2)_2$, $-C(=O)CF_3$, $-C(=O)NR_3S(=O)_2R_2$, $-S(=O)_2NR_3C(=O)R_2$, $-N(R_2)_2$, en donde los dos grupos R_2 de $N(R_2)_2$ y átomo de nitrógeno al cual

están enlazados forman un anillo C2-C6 heterocicloalquilo, $-\text{NR}_2\text{C}(=\text{O})\text{R}_2$, $-\text{NR}_2\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2$, $-\text{CO}_2\text{R}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_2)_2$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}_2$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}_2$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_2$, y al menos un fragmento de aminoácidos;

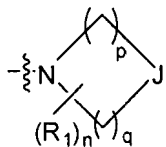
R_b es NH_2 , OH , OSO_3H o NHSO_3H ;

- 5 R_2 es H , $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ hidroxialquilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ dihidroxialquilo, o $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquilo;

R_3 es H , metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, tert-butilo o SO_3H ;

- R_4 y R_5 son cada uno seleccionado independientemente de H , F , Cl , Br , I , $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SR}_2$, $-\text{OR}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ hidroxialquilo, $-\text{OC}_1\text{-C}_6$ haloalquilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroalquilo, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquilo, $\text{C}_2\text{-C}_6$ heterocicloalquilo, fenilo, $-\text{OSO}_3\text{H}$, $-\text{NR}_2\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_2)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CF}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}_2\text{C}(=\text{O})\text{R}_2$, $-\text{N}(\text{R}_2)_2$, $-\text{NR}_2\text{C}(=\text{O})\text{R}_2$, $-\text{CO}_2\text{R}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_2$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_2)_2$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}_2$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}_2$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_2$, y al menos un fragmento de aminoácidos; u opcionalmente cuando $\diagup$ es un enlace sencillo entonces R_4 y R_5 junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman un epóxido; en
- 15 donde cuando $\diagup$ es un enlace sencillo entonces R_4 y R_5 no son ambos hidrógeno;

W se selecciona de $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_2-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_2-$, $-\text{C}(=\text{NR}_2)-$, $-\text{C}(=\text{N-OR}_3)-$, $-(\text{C}=\text{S})-$, $-\text{S}(=\text{O})_v-$;

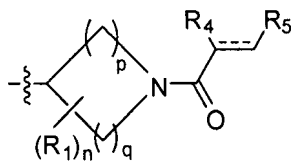


X es $(\text{R}_1)_n$, en donde J es O , NR_6 o $\text{C}(\text{R}_2)_2$.

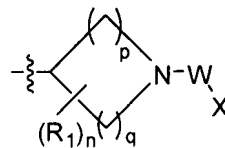
- R_6 se selecciona de H , $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ hidroxialquilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ heteroalquilo, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquilo, $\text{C}_2\text{-C}_6$ heterocicloalquilo, fenilo, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_2)_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CF}_3$, $-\text{CO}_2\text{R}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_2)_2$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}_2$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}_2$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_2$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_2$; o una sal, tautómero o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 20

- En una realización es un compuesto de la Fórmula (II) donde T es un enlace. En una realización es un compuesto de la Fórmula (II) en donde T es $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilenos. En otra $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilenos es CH_2 . En aun otra realización es un compuesto de la Fórmula (II) en donde L es O y R_b es NH_2 .
- 25 En una realización adicional A es arilo. En aun una realización adicional arilo es fenilo. En una realización fenilo está sustituido con un R_1 seleccionado de F , Cl , Br , I , $-\text{CN}$, NO_2 , $-\text{OH}$, $-\text{SR}_2$, y $-\text{OR}_3$. En otra realización es un compuesto de Fórmula (II) en donde fenilo está sustituido con $-\text{OH}$ o $-\text{OSO}_3\text{H}$. En aun otra realización es un compuesto de la Fórmula (II) en donde fenilo está sustituido con dos R_1 seleccionado de F , Cl , Br , I , $-\text{CN}$, NO_2 , $-\text{SR}_2$, y $-\text{OR}_3$. En una realización
- 30 adicionales un compuesto de la Fórmula (II) en donde fenilo está sustituido con dos $-\text{OH}$ o dos $-\text{OSO}_3\text{H}$ o $-\text{OH}$ y $-\text{OSO}_3\text{H}$. En aun una realización adicional Y es $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilenos- CO_2H . En una realización $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilenos es C_2H_5 . En otra realización es un compuesto de Fórmula (II) en donde Y es $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquilenos- $\text{C}(=\text{O})\text{H}$. En aun otra realización $\text{C}_2\text{-C}_6$ alquilenos es C_2H_3 . En una realización adicionales un compuesto de la Fórmula (II) en donde Z es $\text{CH}_2\text{-NHC}(=\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo. En aun una realización adicional $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo se selecciona de metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, o tert-butilo. En una realización es un compuesto de la Fórmula (II) en donde Y y Z junto con el átomo de carbono al cual están enlazados forman un grupo
- 35

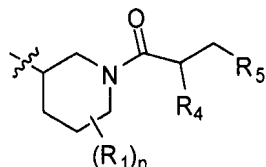
000044



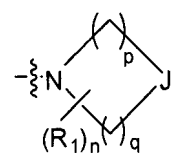
. En una realización adicional, p es 1 y q es 0-3. En una realización adicional, q es 3. En aún una realización adicional, es un compuesto de Fórmula (II) donde Y y



Z junto con el átomo de carbono al cual están enlazados forman un grupo. En una realización, Y y Z junto con el átomo de carbono al cual están enlazados forman un grupo



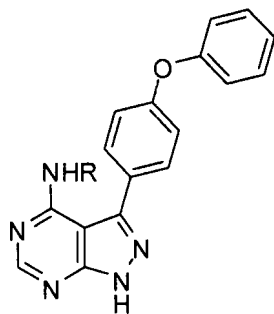
- 5 . En otra realización es un compuesto de la Fórmula (II) donde R₄ y R₅ se seleccionan independientemente cada uno de H, F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -SR₂, -OR₃, C₁-C₆alquilo, y al menos un fragmento de aminoácidos. En una realización adicionales un compuesto de la Fórmula (II) en donde R₄ es H y R₅ es -OH. En aun otra realización es un compuesto de la Fórmula (II) en donde R₄ es -OH y R₅ es H. En una realización es un compuesto de la Fórmula (II) en donde R₄ y R₅ son ambos -OH. En aún una realización adicional es un compuesto de la Fórmula (II) donde R₄ es H y R₅ es al menos un fragmento de aminoácido. En una realización es un compuesto de la Fórmula (II) donde el al menos un fragmento de aminoácido es un fragmento de cisteína o glutatona. En una realización es un compuesto de la Fórmula (II) en donde R₁ se selecciona de F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -SR₂, -OR₃, y C₁-C₆alquilo. En una realización es un compuesto de la Fórmula (II) en donde R₁ es -OH o -OSO₃H. En una realización adicionales un compuesto de la Fórmula (II) en donde X es
- 10
- 15



. En una realización, p es 1, y q es 2. En otra realización, J es C(R₂)₂. En una realización adicional, cada R₂ es Hidrógeno. En aun otra realización, p es 2, q es 2 y J es O. En aun una realización adicional, X es morfolina o pirrolidina. En aun una realización adicional, X está susituido con al menos un R₁.

20

En otra realización es un compuesto que tiene la estructura:



; donde R es un grupo protector de amino; o una sal, solvato o metabolitofarmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, el grupo protector de amino es seleccionado de Fmoc, Boc, Cbz, Ac, trifluoroacetamida, Bn, tritilo, bencilidinamina, Ts, o el H enlazado al átomo de nitrógeno de la primera amina está ausente y R y el átomo de

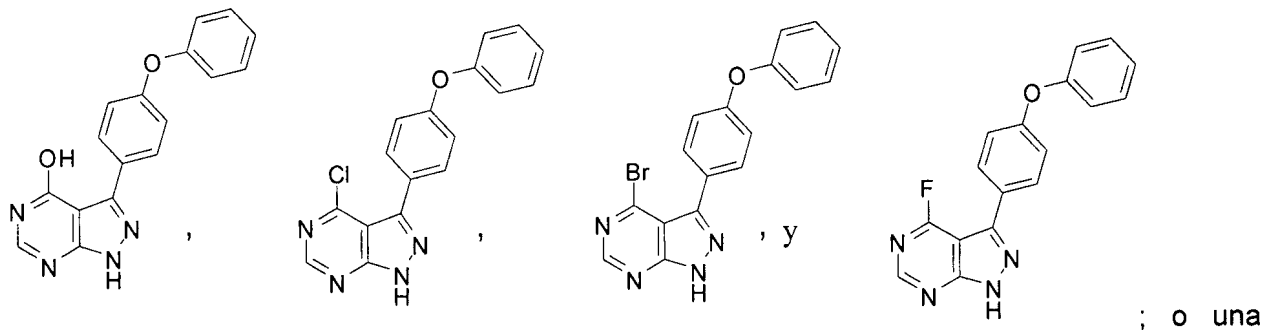
25

000045

nitrógeno al cual está enlazado forman un grupo ftalimida; o una sal, solvato o metabolito farmacéuticamente aceptables del mismo.

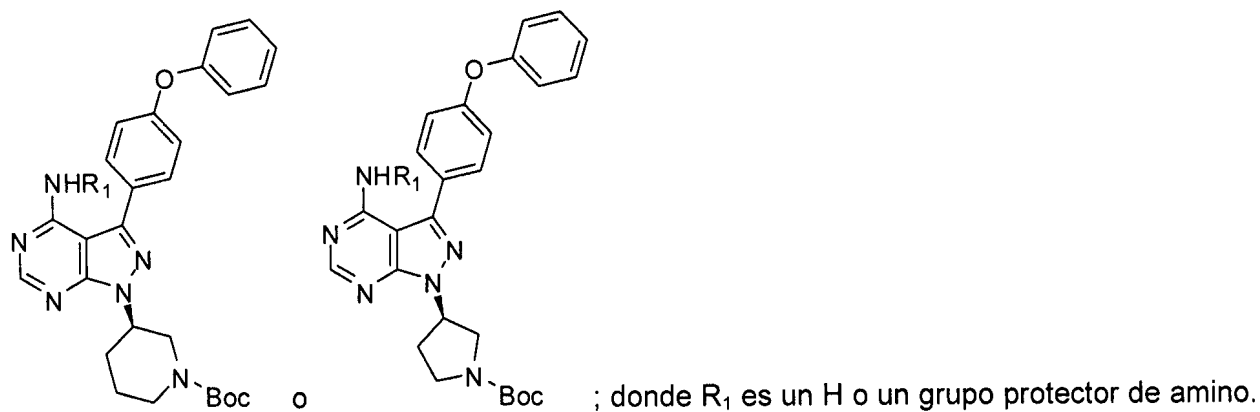
En una realización, R es un grupo Boc. En otra realización, R es un grupo Fmoc. En una realización adicional, R es un grupo Cbz.

- 5 En una realización adicional es un compuesto seleccionado de:



sal, solvato o metabolito farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización es un compuesto que tiene la estructura:

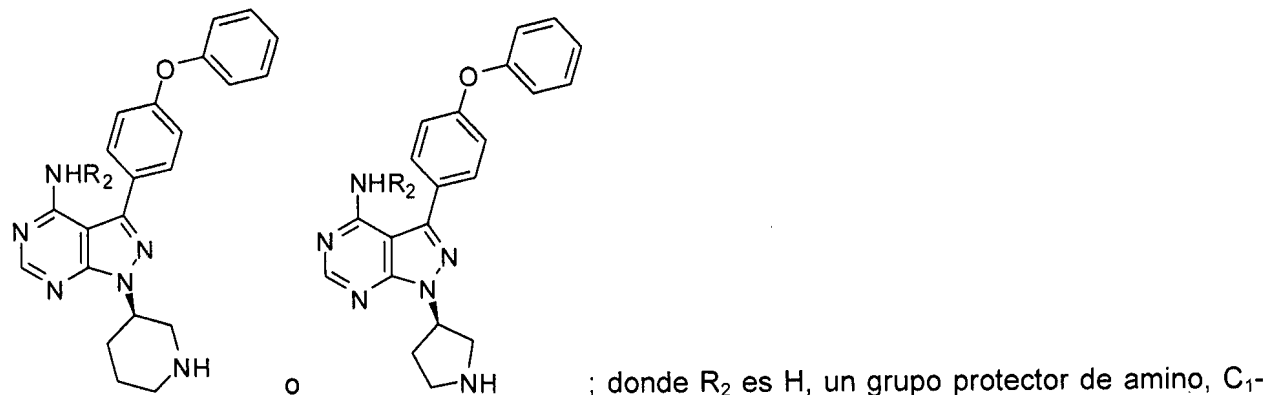


- 10 En otra realización, el grupo protector de amino se selecciona de Fmoc, Boc, Cbz, Ac, trifluoroacetamida, Bn, tritilo, bencilidina, Ts, o el H unido al átomo de nitrógeno de la amina primaria está ausente y R_1 y el átomo de nitrógeno al cual está enlazado forman un grupo ftalimida; o una sal, solvato o metabolito farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, R_1 es H. En una realización R_1 es un grupo Boc. En otra realización, R_1 es

- 15 un grupo Fmoc. En una realización adicional, R_1 es un grupo CBz.

En otra realización es un compuesto que tiene la estructura:



- 20 de F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -SR₂, -OR₃, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆hidroxialquilo, -OC₁-

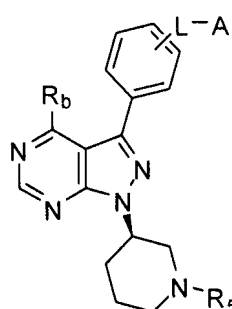
000046

C₆haloalquilo, C₁-C₆heteroalquilo, C₃-C₆cicloalquilo, C₂-C₆heterocicloalquilo, fenilo, -OSO₃H, -NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂N(R₂)₂, -C(=O)CF₃, -C(=O)NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂NR₂C(=O)R₂, -N(R₂)₂, -NR₂C(=O)R₂, -CO₂R₂, -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -C(=O)N(R₂)₂, -OS(=O)₂R₂, -OS(=O)₂OR₂, -S(=O)R₂, -S(=O)₂R₂ en donde R₂ es H o C₁-C₆alquilo. En otra realización, el grupo protector de amino se selecciona de Fmoc, Boc, Cbz, Ac, trifluoroacetamida, tritilo, bencilidenamina, Ts, o el H enlazado al átomo nitrógeno de la amina primaria está ausente y R₂ y el átomo de nitrógeno al cual está enlazado; forman un grupo ftalimida. O una sal, solvato o metabolito farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización, R₂ es H. En otra realización, R₂ es un grupo Boc. En otra realización, R₂ es un grupo Fmoc. En una realización adicional, R₂ es un grupo Cbz.

En otra realización, R₂ es C(=O)CHCH₂. En otra realización, R₂ es C(=O)CH₂CH₂OH. En una realización adicional, R₂ es CH₂Cl. En aun una realización adicional, R₂ es CHCl₂.

En una realización es un compuesto que tiene la estructura:



donde L es un enlace, CH₂, O, NR₃, S, CO, C=NR₂, o C=N-OR₂;

A es arilo o heteroarilo en donde arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con al menos un R₁;

R₁ se selecciona de F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -SR₂, -OR₃, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆hidroxialquilo, -OC₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆heteroalquilo, C₃-C₆cicloalquilo, C₂-C₆heterocicloalquilo, fenilo, -NR₃S(=O)₂R₂, -S(=O)₂N(R₂)₂, -C(=O)CF₃, -C(=O)NR₃S(=O)₂R₂, -S(=O)₂NR₃C(=O)R₂, -N(R₂)₂, en donde los dos grupos R₂ de N(R₂)₂ y átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo C₂-C₆ heterocicloalquilo, -NR₂C(=O)R₂, -NR₂C(=O)NR₂, -CO₂R₂, -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -C(=O)N(R₂)₂, -OS(=O)₂R₂, -OS(=O)₂OR₂, -S(=O)R₂, -S(=O)₂R₂, y al menos un fragmento de aminoácidos;

R_b es NH₂, OH, OSO₃H o NHSO₃H;

R₂ es H, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆hidroxialquilo, C₁-C₆dihidroxialquilo, o C₃-C₆cicloalquilo; y

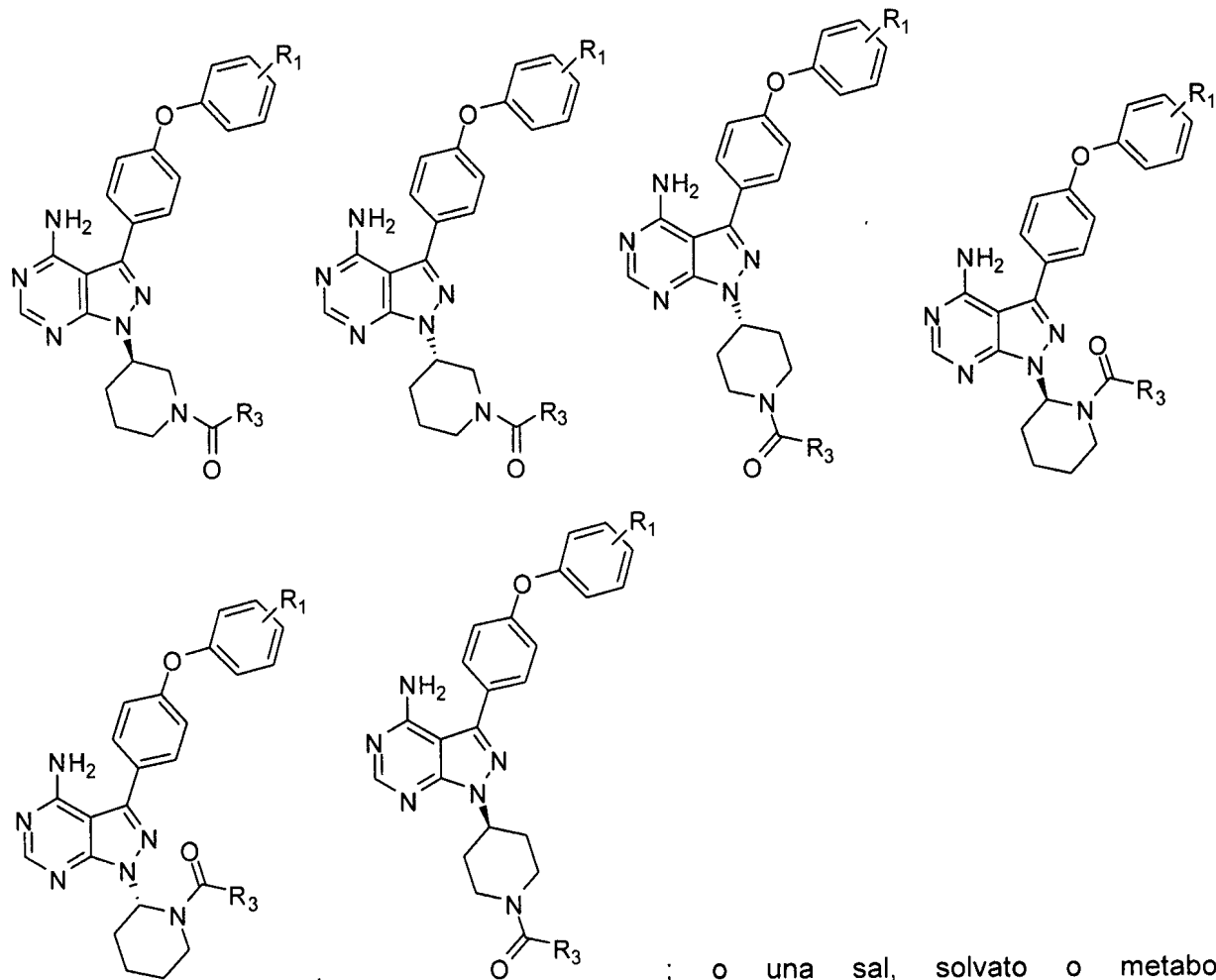
R₅ es a substituted (C(O))alquilo sustituido o a substituted (C(O))alquenosustituido.

En una realización, R₅ es un C(O)-C₁-C₆alquilosustituido. En otra realización, R₅ es un C(O)-etilosustituido. En una realización adicional, R₅ es un C(O)-propilosustituido. En otra realización,

R₅ es un C(O)-C₂-C₆alquenosustituido. En una realización adicional, R₅ es un C(O)-etilenosustituido. En una realización, C(O)alquilo o C(O)alqueno está sustituido con al menos un grupo R₁. En una realización, R₅ está sustituido con al menos dos grupos R₁. En una realización adicional, al menos tres grupos R₁. En aun una realización adicional, al menos cuatro grupos R₁.

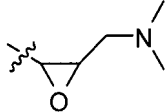
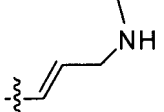
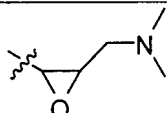
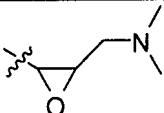
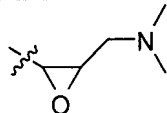
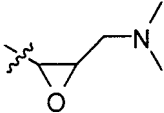
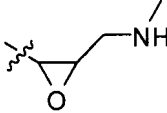
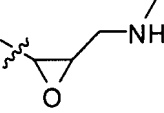
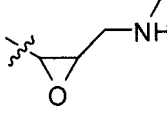
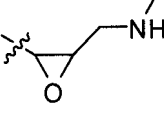
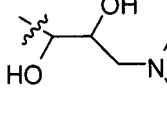
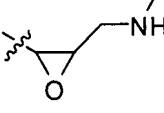
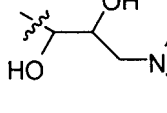
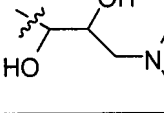
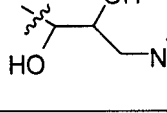
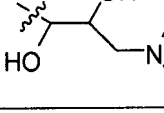
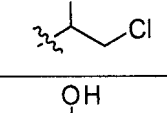
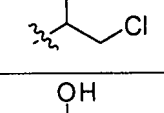
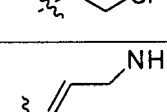
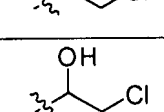
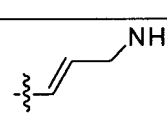
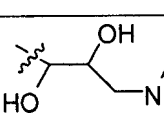
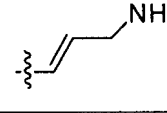
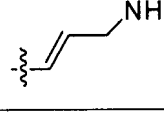
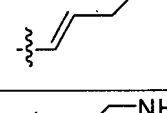
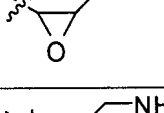
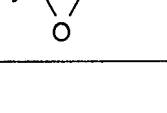
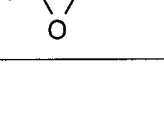
En una realización adicional es un compuesto que tiene la estructura:

000047



; o una sal, solvato o metabolito farmacéuticamente aceptable de los mismos donde los siguientes compuestos, que tienen diferentes sustituyentes (por ejemplo, R₁ y R₃) se listan en la tabla a continuación

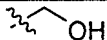
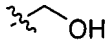
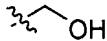
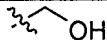
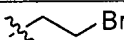
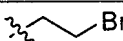
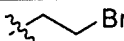
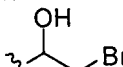
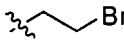
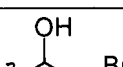
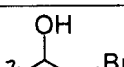
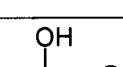
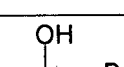
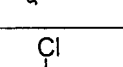
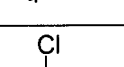
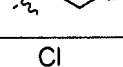
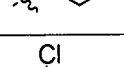
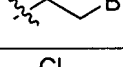
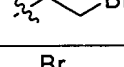
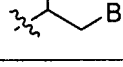
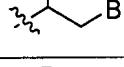
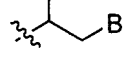
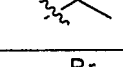
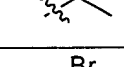
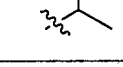
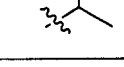
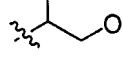
Comp #	R ₃	R ₁	Comp #	R ₃	R ₁
1		H	3		4-OH
2		3-OH	4		2-OH
5		4-OH	17		3-OH
6		2-OH	18		3,4-dihidroxi
7		H	19		4-OH
8		3-OH	20		2-OH

Comp #	R ₃	R ₁	Comp #	R ₃	R ₁
9		3-OH	21		3,4-dihidroxi
10		H	22		4-OH
11		2-OH	23		3,4-dihidroxi
12		H	24		4-OH
13		3-OH	25		2-OH
14		3-OH	26		3,4-dihidroxi
15		H	27		4-OH
16		2-OH	28		3,4-dihidroxi
29		H	44		4-OH
30		3-OH	45		2-OH
31		3-OH	46		3,4-dihidroxi
32		4-OH	47		H
33		H	48		3,4-dihidroxi
34		2-OH	49		4-OH
35		H	50		3,4-dihidroxi

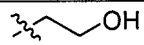
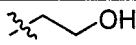
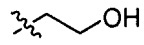
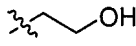
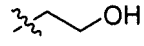
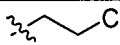
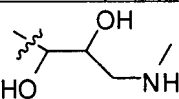
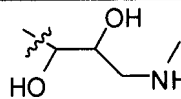
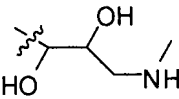
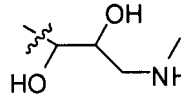
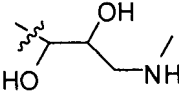
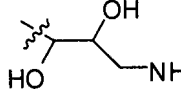
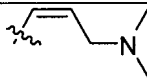
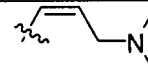
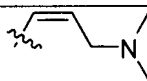
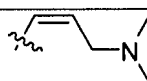
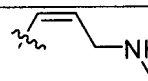
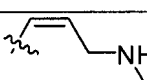
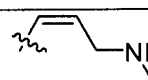
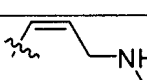
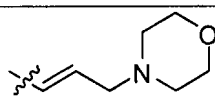
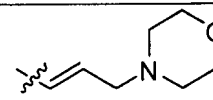
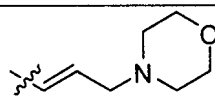
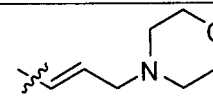
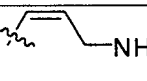
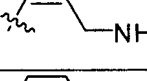
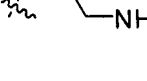
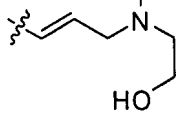
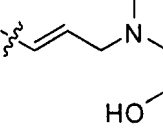
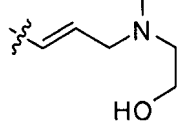
000049

Comp #	R ₃	R ₁	Comp #	R ₃	R ₁
36		3-OH	51		3,4-dihidroxi
37		H	52		4-OH
38		2-OH	53		3-OH
39		H	54		4-OH
40		2-OH	55		3,4-dihidroxi
41		H	56		4-OH
42		3-OH	57		3,4-dihidroxi
43		2-OH	58		3,4-dihidroxi
59		3-OH	78		4-OH
60		2-OH	79		H
61		3-OH	80		3,4-dihidroxi
62		H	81		4-OH
63		2-OH	82		3,4-dihidroxi
64		H	83		4-OH
65		3-OH	84		2-OH
66		H	85		4-OH
67		3-OH	86		3,4-dihidroxi
68		2-OH	87		3,4-dihidroxi
69		H	88		4-OH
70		3-OH	89		2-OH

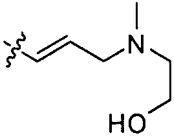
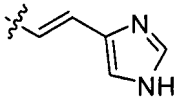
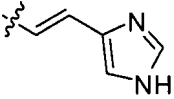
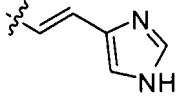
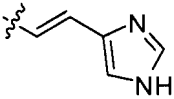
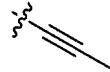
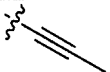
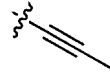
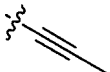
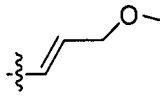
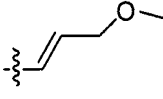
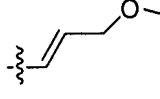
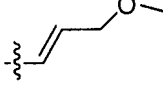
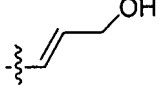
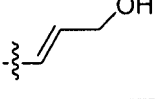
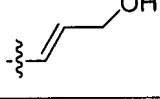
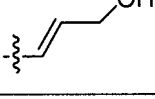
000050

Comp #	R ₃	R ₁	Comp #	R ₃	R ₁
71		H	90		4-OH
72		3-OH	91		3,4-dihidroxi
73		2-OH	92		3-OH
74		H	93		4-OH
75		2-OH	94		3,4-dihidroxi
76	CH ₃	H	95	CH ₃	4-OH
77	CH ₃	3-OH	96	CH ₃	3,4-dihidroxi
97	CH ₃	2-OH	114		3-OH
98		H	115		3,4-dihidroxi
99		3-OH	116		4-OH
100		H	117		4-OH
101		2-OH	118		3,4-dihidroxi
102		H	119		4-OH
103		2-OH	120		3,4-dihidroxi
104		3-OH	121		3,4-dihidroxi
105		2-OH	122		4-OH
106		H	123		3,4-dihidroxi
107		2-OH	124		3-OH
108		H	125		4-OH
109		H	126		4-OH
110		2-OH	127		3,4-dihidroxi
111		3-OH	128		3,4-dihidroxi
112		2-OH	129		4-OH

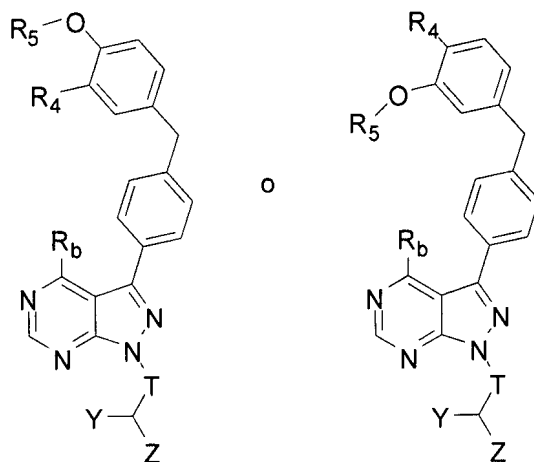
000051

Comp #	R ₃	R ₁	Comp #	R ₃	R ₁
113		H	130		3,4-dihidroxi
131		H	148		4-OH
132		2-OH	149		3-OH
133	CH ₂ CH ₃	H	150	CH ₂ CH ₃	4-OH
134	CH ₂ CH ₃	2-OH	151	CH ₂ CH ₃	3,4-dihidroxi
135	CH ₂ CH ₃	3-OH	152		3,4-dihidroxi
136		H	153		2-OH
137		4-OH	154		3,4-dihidroxi
138		3-OH	155		3-OH
139		H	156		3,4-dihidroxi
140		4-OH	157		2-OH
141		3-OH	158		2-OH
142		3-OH	159		3,4-dihidroxi
143		4-OH	160		H
144		2-OH	161		3-OH
145		4-OH	162		3,4-dihidroxi
146		H	163		4-OH
147		2-OH	164		3,4-dihidroxi
165		3-OH	178		4-OH
166		2-OH	180		3,4-dihidroxi

000052

Comp #	R ₃	R ₁	Comp #	R ₃	R ₁
167		3-OH	181		3,4-dihidroxi
168		2-OH	182		3-OH
169		4-OH	183	CCH	2-OH
170	CCH	3-OH	184	CCH	3,4-dihidroxi
171	CCH	4-OH	185		3,4-dihidroxi
172		2-OH	186		4-OH
173		3-OH	187		3,4-dihidroxi
174		3-OH	188		4-OH
175		2-OH	189		2-OH
176		3-OH	190		3,4-dihidroxi
177		4-OH	191		2-OH
192		3-OH	194		3,4-dihidroxi
193		4-OH		--	--

También se divulga aquí un compuesto de Fórmula (IIIA) o (IIIB) que tiene La estructura:

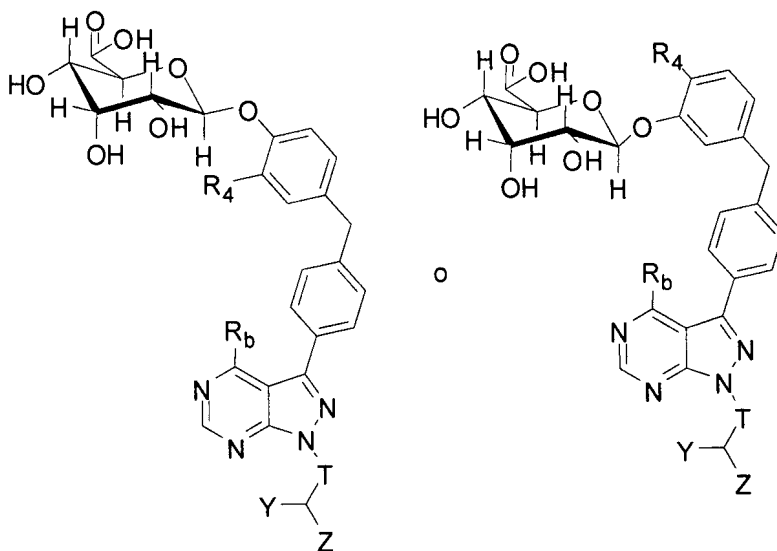


Fórmula (IIIA);Fórmula (IIIB)

donde R_b , T, Y y Z son como se describió previamente y R_4 es H u OH; y R_5 es un glicona. En una realización, la glicona es un monosacárido. En otra realización, la glicona es un disacárido.

- 5 En una realización adicional, la glicona es un oligosacárido. En aún otra realización, la glicona es glucosa. En una realización adicional, la glicona es fructosa. En otra realización, la glicona es manosa. En aún una realización adicional, la glicona es ácido glucurónico. En una realización, la glicona está enlazada al átomo de oxígeno del compuesto de la Fórmula (IIIA) o (IIIB) a través de un enlace α -glicosídico. En otra realización, la glicona está enlazada al átomo de oxígeno de la Fórmula (IIIA) o (IIIB) a través de un enlace β -glicosídico. En una realización, la glicona es una piranosa. En otra realización, la glicona es una furanosa.

En un aspecto se proveen aquí compuestos de la Fórmula (IIIC) o (IIID), que tienen la estructura:



Fórmula (IIIC);

Fórmula (IIID);

donde:

T es un enlace, C_1 - C_6 alquileno, o C_3 - C_6 cicloalquileno;

Y y Z son cada uno seleccionado independientemente de H, C_1 - C_6 alquilo, C_2 - C_6 alquenilo, C_3 - C_{10} cicloalquilo, C_1 - C_6 heteroalquilo, C_2 - C_6 heteroalquenilo, C_4 - C_{10} heterocicloalquenilo y C_2 - C_{10} heterocicloalquilo, en donde C_1 - C_6 alquilo, C_2 - C_6 alquenilo, C_3 - C_{10} cicloalquilo, C_1 - C_6 heteroalquilo, C_2 - C_6 heteroalquenilo, C_4 - C_{10} heterocicloalquenilo y C_2 - C_{10} heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con al menos un R_1 ; o

000054

Y y Z junto con el átomo de carbono al cual están enlazados forman un C₃-C₁₀cicloalquilo, C₂-C₁₀heterocicloalquilo, C₄-C₁₀heterocicloalquenilo, arilo, o heteroarilo, en donde C₃-C₁₀cicloalquilo, C₂-C₁₀heterocicloalquilo, C₄-C₁₀heterocicloalquenilo, arilo, o heteroarilo, están opcionalmente sustituidos con al menos un X;

- 5 en donde cuando Y y Z junto con el átomo de carbono al cual están enlazados forman que contiene un átomo de nitrógeno C₂-C₁₀heterocicloalquilo o C₄-C₁₀heterocicloalquenilo, EL ÁTOMO DE NITRÓGENO DEL C₂-C₁₀heterocicloalquilo o C₄-C₁₀heterocicloalquenilo está opcionalmente sustituido con W y los átomos de carbono del C₂-C₁₀heterocicloalquilo o C₄-C₁₀heterocicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con al menos un X;

- 10 W se selecciona de J, C(=O)-J, C(=O)O-J, C(=O)NR₂-J, C(=NR₂)-J, -C(=NR₂)NR₂-J, C(=N-OR₃)-J, C(=S)-J, S(=O)_v-J, S(=O)_vO-J;

X es F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OR₃, -N(R₂)₂, -SR₂, -C₁-C₆alquilo, -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -NR₂C(=O)R₂, -NR₂C(=O)N(R₂)₂, -C(=O)N(R₂)₂, -C(=NR₂)N(R₂)₂, -C(=N-OR₂)N(R₂)₂, -C(=S)R₂, -S(=O)_vR₂, -OS(=O)_vR₂, -NR₂C(=O)OR₂, -NR₂S(=O)_vR₂;

- 15 J es -C₁-C₆alquilo, C₃-C₆cicloalquilo, -C₂-C₆alqueno, C₂-C₆heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo opcionalmente sustituidos con al menos un R₁;

v es 1 o 2;

R_b es NH₂, OH, OSO₃H o NHSO₃H;

- 20 R₁ se selecciona de F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -SR₂, -OR₃, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆hidroxialquilo, -OC₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆heteroalquilo, C₃-C₆cicloalquilo, C₂-C₆heterocicloalquilo, fenilo, -NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂N(R₂)₂, -C(=O)CF₃, -C(=O)NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂NR₂C(=O)R₂, -N(R₂)₂, en donde los dos grupos R₂ de N(R₂)₂ y átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo C₂-C₆ heterocicloalquilo, -NR₂C(=O)R₂, -NR₂C(=O)N(R₂)₂, -CO₂R₂, -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -C(=O)N(R₂)₂, -OS(=O)₂R₂, -OS(=O)₂OR₂, -S(=O)R₂, -S(=O)₂R₂, -SO₃H, y al menos un fragmento de aminoácidos;

R₂ es H, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆hidroxialquilo, o C₃-C₆cicloalquilo;

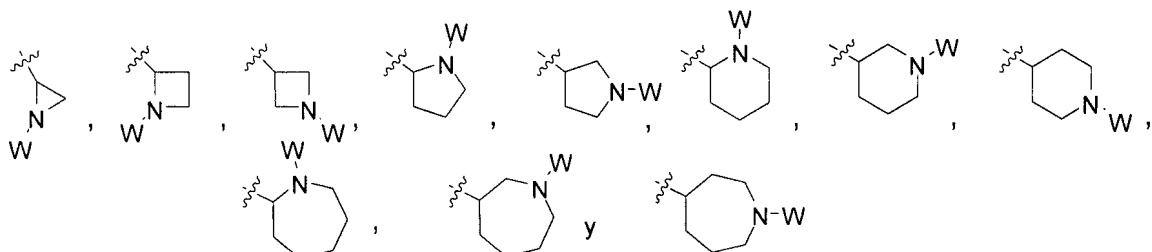
R₃ es H, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, tert-butilo, o SO₃H;

R₄ es H o OH; o una sal, solvato, o forma tautomérica de los mismos farmacéuticamente aceptable.

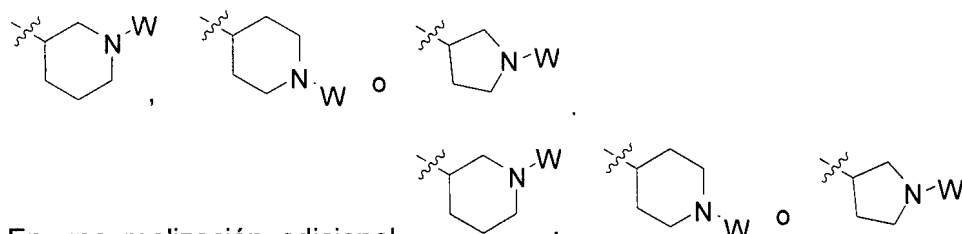
- 30 En algunas realizaciones T es un enlace. En otras realizaciones, T es C₁-C₆alquileno. En realizaciones adicionales, C₁-C₆alquileno es CH₂. En otra realización, Y es C₁-C₆alquilo o C₂-C₆alqueno. En una realización, C₁-C₆alquilo o C₂-C₆alqueno está sustituido con -C(=O)R₂ o -CO₂R₂. En una realización adicional, R₂ es H. En una realización, Z es C₁-C₆alquilo. En una realización, C₁-C₆alquilo está sustituido con -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -NR₂C(=O)R₂, o -C(=O)N(R₂)₂. En una realización, C₁-C₆alquilo está sustituido con -NR₂C(=O)R₂. En una realización, cada R₂ es H. En una realización, R₂ es C₁-C₆alquilo. En otra realización, C₁-C₆alquilo se selecciona de metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, o tert-butilo. En una realización, R₂ es C₁-C₆hidroxialquilo.

000055

En una realización, Y y Z junto con el átomo de carbono al que están enlazados forman un C₂-C₁₀heterocicloalquilo que contiene un átomo de nitrógeno. En otra realización, C₂-C₁₀heterocicloalquilo que contiene el átomo de nitrógeno se selecciona de:



- 5 En aún otra realización, es un compuesto de la fórmula (IIIC) o (IIID) donde el C₂-C₁₀heterocicloalquilo que contiene el átomo de nitrógeno es:



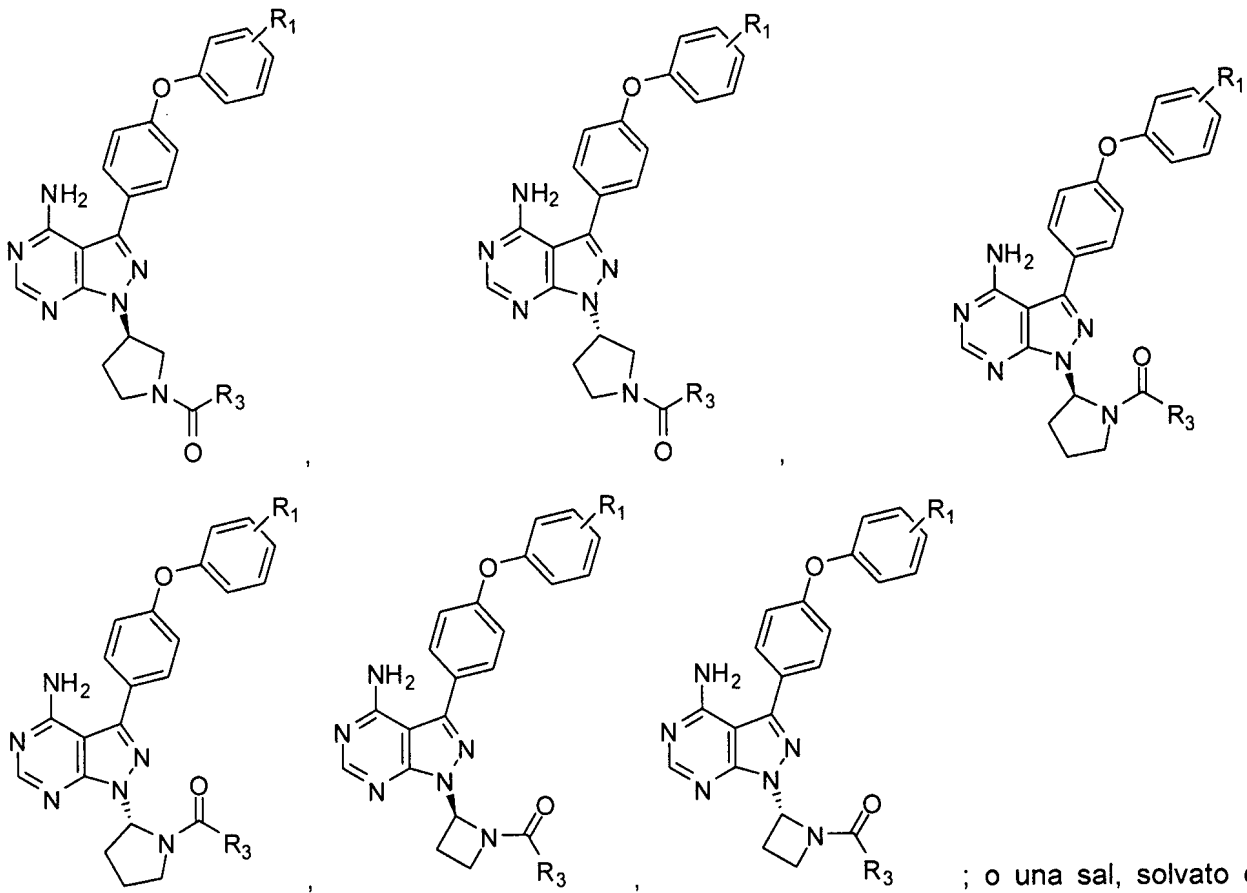
En una realización adicional es sustituido con al menos un X. En una realización adicional, X se selecciona de F, Cl, Br, I, -CN, -OR₃, y NO₂.

- 10 una realización, X es -OH o -OSO₃H. En otra realización, W se selecciona de J, C(=O)-J, C(=O)O-J, y C(=O)NR₂-J. En aun otra realización, W es C(=O)-J. En una realización adicional, J es C₁-C₆alquilo. En aun una realización adicional, C₁-C₆alquilo es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, y tert-butilo. En una realización, C₁-C₆alquilo está sustituido con un R₁. En otra realización, C₁-C₆alquilo está sustituido con dos R₁. En aun otra realización, R₁ se selecciona de F, Cl, Br, I, -CN, NO₂, -OR₃, y al menos un fragmento de aminoácido.

- 15 En una realización adicional W es J. En aun una realización adicional, J es C₁-C₆alquilo. En una realización, C₁-C₆alquilo es metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, y tert-butilo. En otra realización, C₁-C₆alquilo está sustituido con un R₁. En aun otra realización, C₁-C₆alquilo está sustituido con dos R₁. En una realización adicional, R₁ se selecciona de F, Cl, Br, I, -CN, NO₂, y OR₃. En aún una realización adicional, R₁ es al menos un fragmento de aminoácido. En una realización, el al menos un fragmento de aminoácido es un fragmento de cisteína o glutatona. En otra realización, un R₁ es un fragmento amino y el otro R₁ se selecciona de F, Cl, Br, I, -CN, NO₂, -OH, y -OSO₃H. En aún otra realización, el al menos un fragmento de aminoácido es un fragmento de dipéptido. En una realización adicional, el al menos un fragmento de aminoácido es un fragmento de tripéptido. En aún una realización adicional, el fragmento de dipéptido es un fragmento de Cys-Gly. En una realización, J es C₂-C₆alqueno. En otra realización, C₂-C₆alqueno es C₂H₃. En una realización, C₂-C₆alqueno está sustituido con al menos un R₁seleccionado de F, Cl, Br, I, -CN, NO₂, OH, y -OSO₃H. En una realización, J es C₂-C₆heterocicloalquilo. En otra realización C₂-C₆heterocicloalquilo es an epoxide. En una
- 25 aminoácido es un fragmento de tripéptido. En aún una realización adicional, el fragmento de dipéptido es un fragmento de Cys-Gly. En una realización, J es C₂-C₆alqueno. En otra realización, C₂-C₆alqueno es C₂H₃. En una realización, C₂-C₆alqueno está sustituido con al menos un R₁seleccionado de F, Cl, Br, I, -CN, NO₂, OH, y -OSO₃H. En una realización, J es C₂-C₆heterocicloalquilo. En otra realización C₂-C₆heterocicloalquilo es an epoxide. En una
- 30 realización adicional, es un compuesto de la Fórmula (I) en donde R₁ se selecciona de -NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂N(R₂)₂, -C(=O)NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂NR₂C(=O)R₂, -OS(=O)₂R₂, -OS(=O)₂OR₂, -S(=O)R₂, o -S(=O)₂R₂. En una realización, R₁ es -S(=O)₂R₂. En otra realización, R₂ es C₁-C₆haloalquilo. En una realización adicional, C₁-C₆haloalquilo es CF₃.

000056

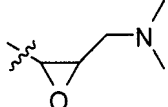
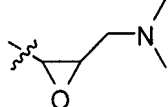
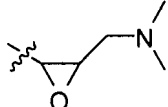
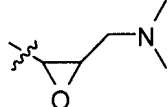
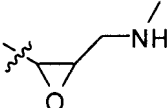
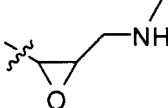
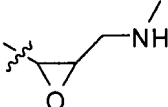
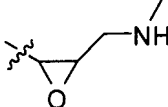
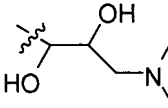
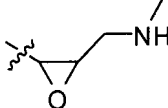
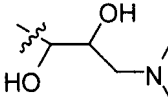
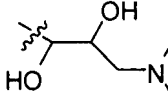
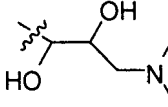
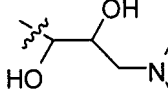
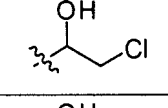
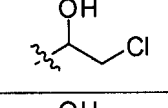
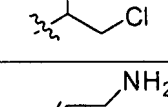
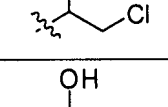
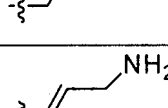
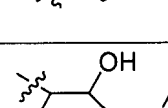
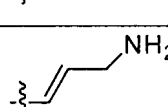
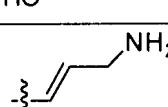
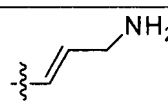
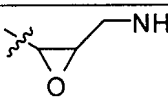
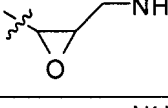
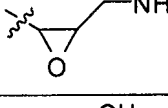
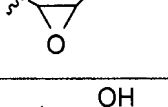
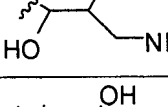
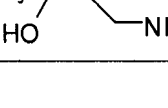
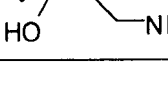
En una realización adicional es un compuesto que tiene la estructura:



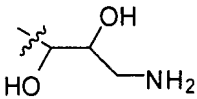
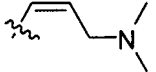
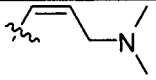
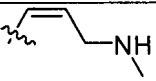
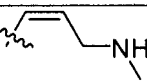
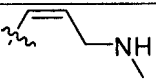
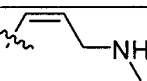
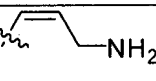
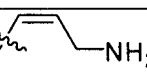
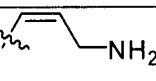
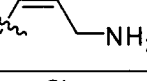
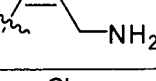
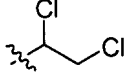
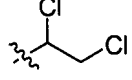
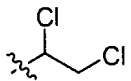
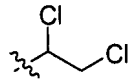
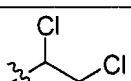
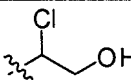
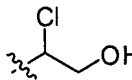
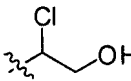
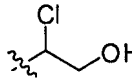
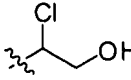
; o una sal, solvato o

metabolito de los mismos farmacéuticamente aceptables donde los siguientes compuestos, que
5 tienen diferentes sustituyentes (para por ejemplo R₁ y R₃) se listan en la tabla a continuación:

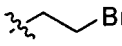
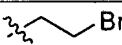
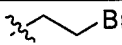
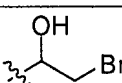
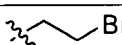
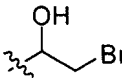
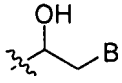
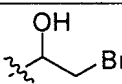
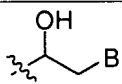
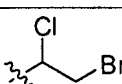
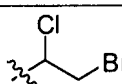
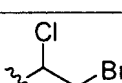
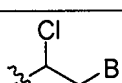
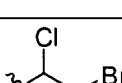
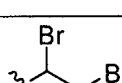
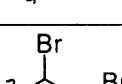
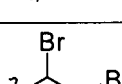
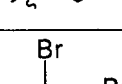
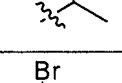
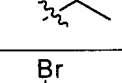
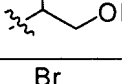
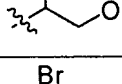
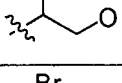
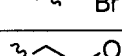
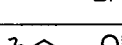
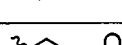
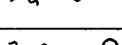
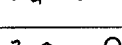
Comp #	R ₃	R ₁	Comp #	R ₃	R ₁
196		H	201		4-OH
197		3-OH	202		2-OH
198		4-OH	203		3-OH
199		2-OH	204		3,4-dihidroxi
200		H	205		4-OH
206		3-OH	219		2-OH
207		3-OH	220		3,4-dihidroxi

Comp #	R ₃	R ₁	Comp #	R ₃	R ₁
208		H	221		4-OH
209		2-OH	222		3,4-dihidroxi
210		H	223		4-OH
211		3-OH	224		2-OH
212		3-OH	225		3,4-dihidroxi
213		H	226		4-OH
214		2-OH	227		3,4-dihidroxi
215		H	228		4-OH
216		3-OH	229		2-OH
217		3-OH	230		3,4-dihidroxi
218		4-OH	231		H
232		H	248		3,4-dihidroxi
233		2-OH	249		4-OH
234		H	250		3,4-dihidroxi
235		3-OH	251		3,4-dihidroxi
236		H	252		4-OH

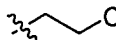
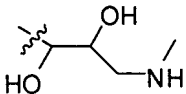
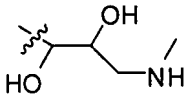
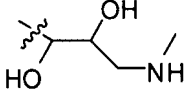
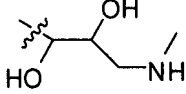
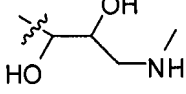
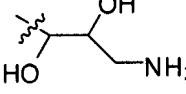
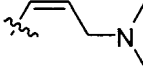
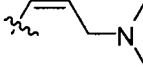
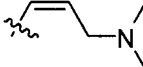
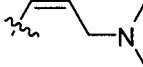
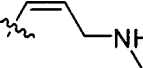
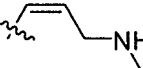
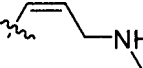
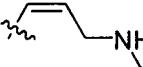
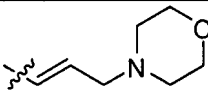
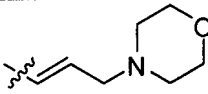
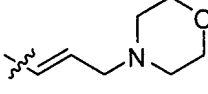
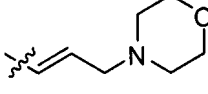
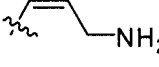
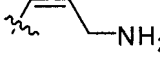
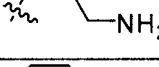
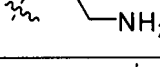
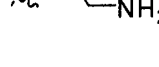
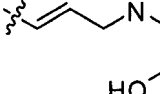
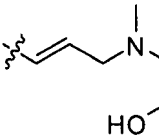
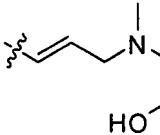
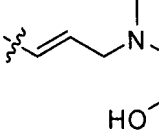
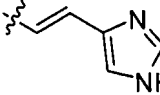
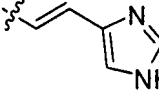
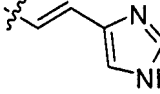
000058

Comp #	R ₃	R ₁	Comp #	R ₃	R ₁
237		2-OH	253		3-OH
238		H	254		4-OH
239		2-OH	255		3,4-dihidroxi
240		H	256		4-OH
241		3-OH	257		3,4-dihidroxi
242		2-OH	258		3,4-dihidroxi
243		3-OH	259		4-OH
244		2-OH	260		H
245		3-OH	261		3,4-dihidroxi
246		H	262		4-OH
247		2-OH	263		3,4-dihidroxi
264		H	283		4-OH
265		3-OH	284		2-OH
266		H	285		4-OH
267		3-OH	286		3,4-dihidroxi
268		2-OH	287		3,4-dihidroxi
269		H	288		4-OH
270		3-OH	289		2-OH
271		H	290		4-OH
272		3-OH	291		3,4-dihidroxi
273		2-OH	292		3-OH
274		H	293		4-OH

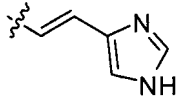
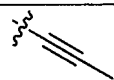
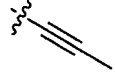
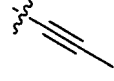
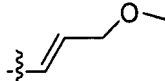
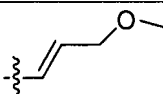
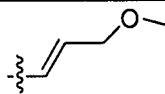
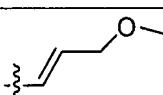
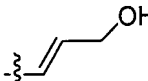
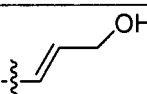
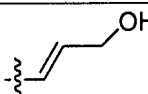
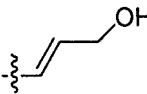
000059

Comp #	R ₃	R ₁	Comp #	R ₃	R ₁
275		2-OH	294		3,4-dihidroxi
276	CH ₃	H	295	CH ₃	4-OH
277	CH ₃	3-OH	296	CH ₃	3,4-dihidroxi
278	CH ₃	2-OH	297		3-OH
279		H	298		3,4-dihidroxi
280		3-OH	299		4-OH
281		H	300		4-OH
282		2-OH	301		3,4-dihidroxi
302		H	319		4-OH
303		2-OH	320		3,4-dihidroxi
304		3-OH	321		3,4-dihidroxi
305		2-OH	322		4-OH
306		H	323		3,4-dihidroxi
307		2-OH	324		3-OH
308		H	325		4-OH
309		H	326		4-OH
310		2-OH	327		3,4-dihidroxi
311		3-OH	328		3,4-dihidroxi
312		2-OH	329		4-OH
313		H	330		3,4-dihidroxi
314		H	331		4-OH
315		2-OH	332		3-OH
316	CH ₂ CH ₃	H	333	CH ₂ CH ₃	4-OH

000060

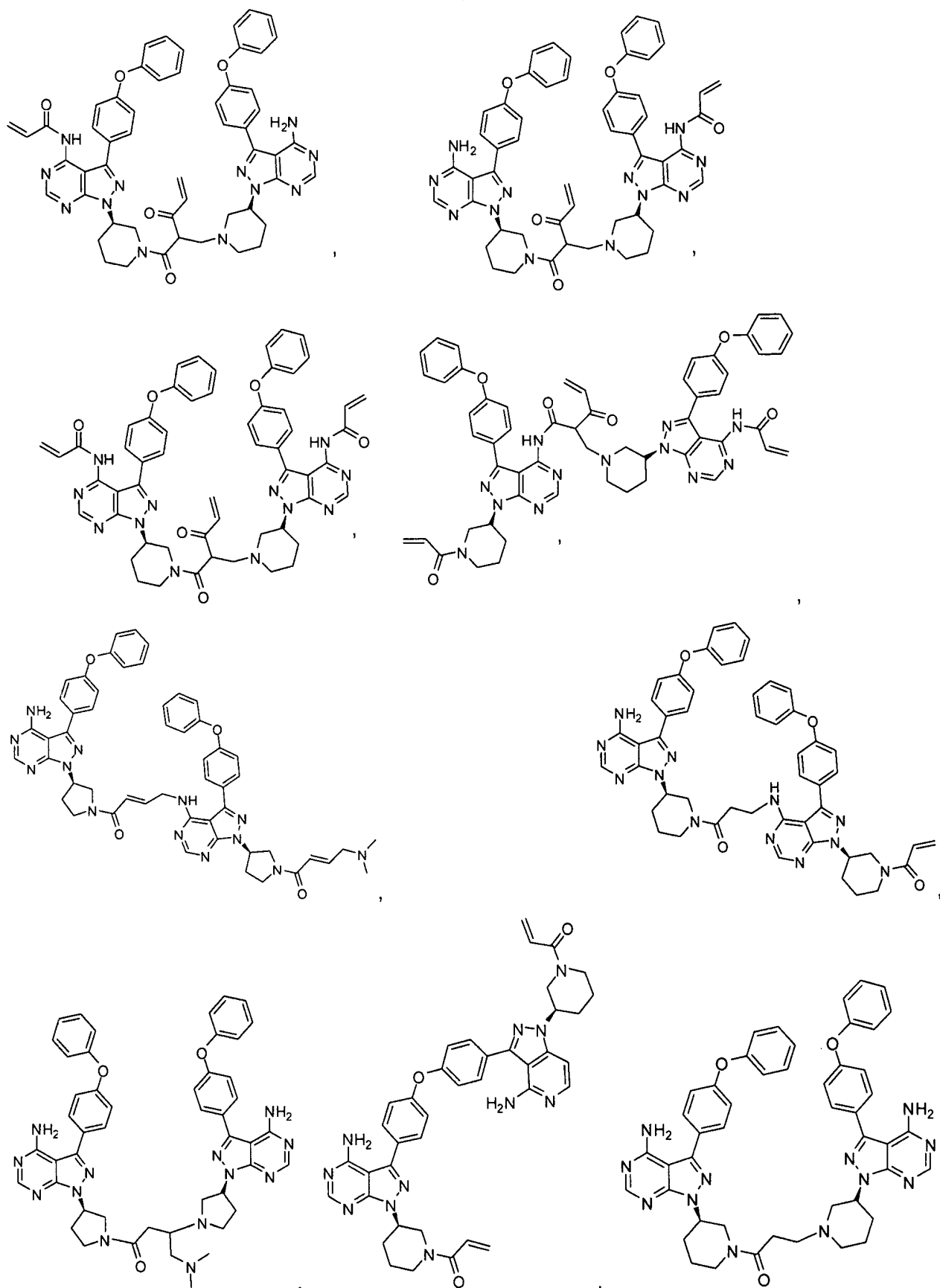
Comp #	R ₃	R ₁	Comp #	R ₃	R ₁
317	CH ₂ CH ₃	2-OH	334	CH ₂ CH ₃	3,4-dihidroxi
318	CH ₂ CH ₃	3-OH	335		3,4-dihidroxi
336		H	350		2-OH
337		4-OH	351		3,4-dihidroxi
338		3-OH	352		3-OH
339		H	353		3,4-dihidroxi
340		4-OH	354		2-OH
341		3-OH	355		2-OH
342		3-OH	356		3,4-dihidroxi
343		4-OH	357		H
344		2-OH	358		3-OH
345		4-OH	359		3,4-dihidroxi
346		H	360		4-OH
347		2-OH	361		3,4-dihidroxi
348		3-OH	362		4-OH
349		2-OH	363		3,4-dihidroxi
364		3-OH	377		3,4-dihidroxi
365		2-OH	378		3-OH

000061

Comp #	R ₃	R ₁	Comp #	R ₃	R ₁
366		4-OH	380	CCH	2-OH
367	CCH	3-OH	381	CCH	3,4-dihidroxi
368	CCH	4-OH	382		3,4-dihidroxi
369		2-OH	383		4-OH
370		3-OH	384		3,4-dihidroxi
371		3-OH	385		4-OH
372		2-OH	386		2-OH
373		3-OH	387		3,4-dihidroxi
374		4-OH	388		2-OH
375		3-OH	389		3,4-dihidroxi
376		4-OH		--	--

En otra realización es un compuesto seleccionado de:

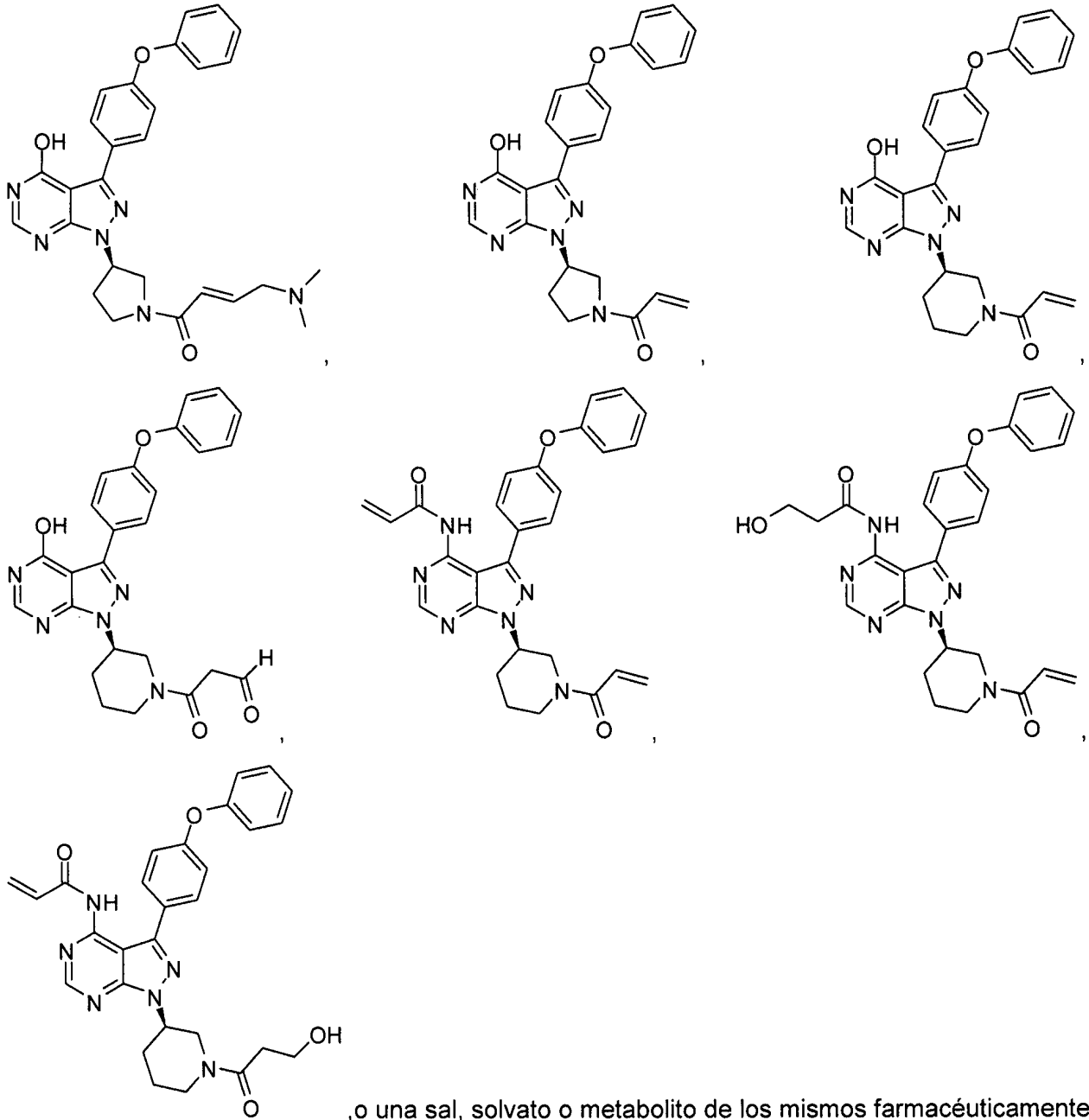
000062



o una sal, solvato o metabolito de los mismos farmacéuticamente aceptable.

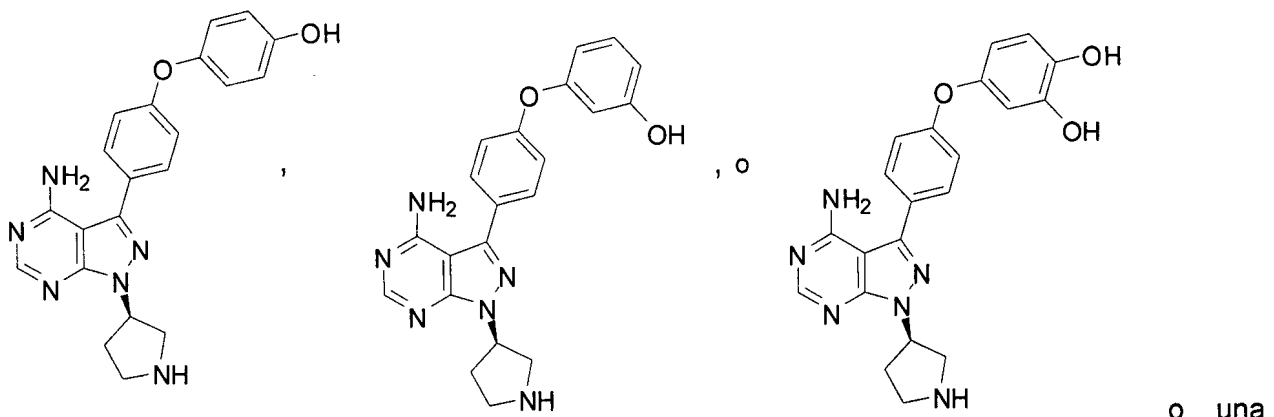
5 En otra realización es un compuesto que tiene la estructura:

000063



acceptable.

5 También se describe aquí un compuesto que tiene la estructura:



sal, solvato o metabolito farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto, se provee aquí un compuesto seleccionado de entre:

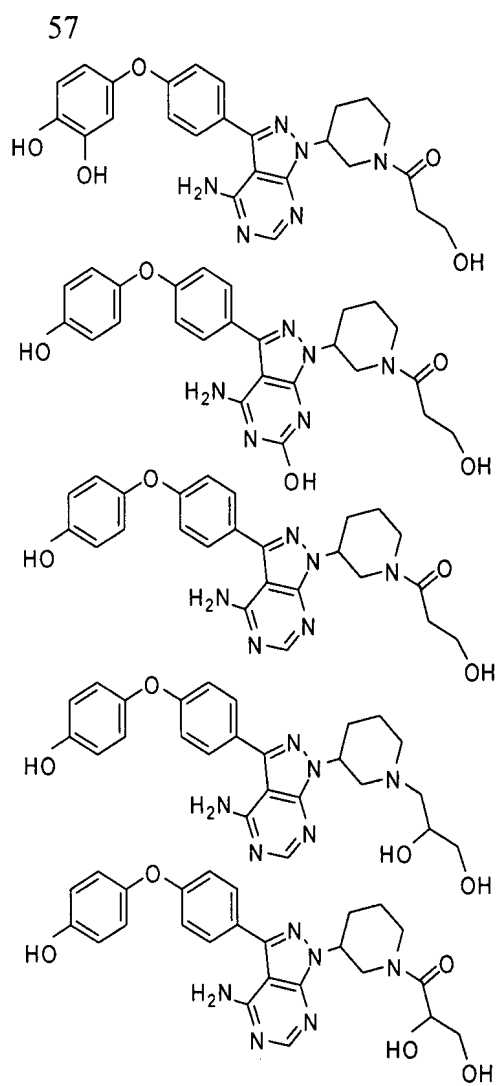
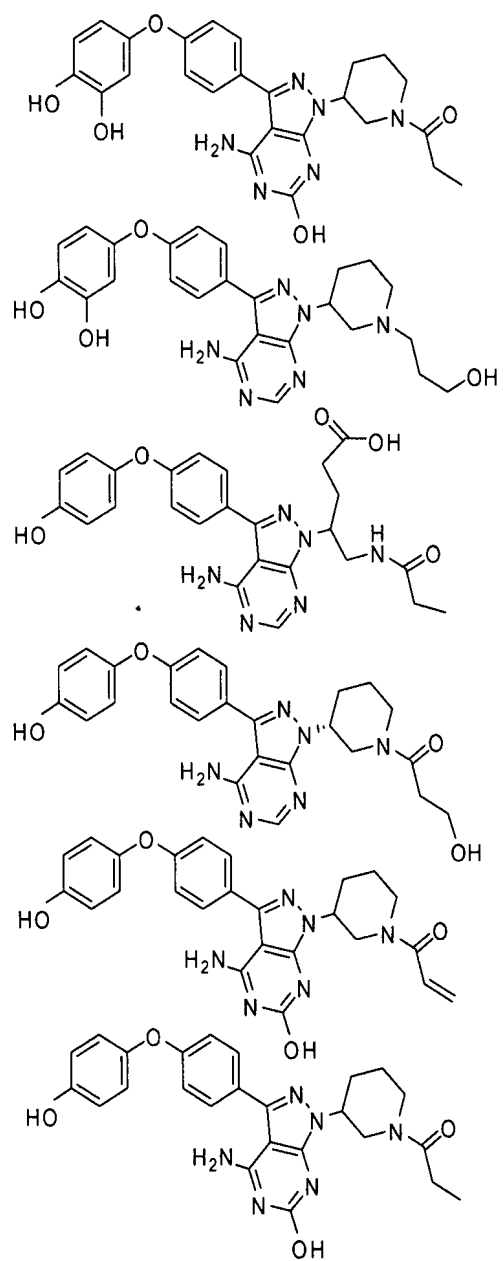
1- $(3-(4\text{-amino-3-(4-(3,4\text{-dihydroxifenfenil})-6\text{-hidroxi-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il) piperidin-1-il})$
10 $\text{propan-1-ona, 1-(3-(4-amino-6-hidroxi-3-(4-(4-hidroksifenoksi)fenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-}$

000064

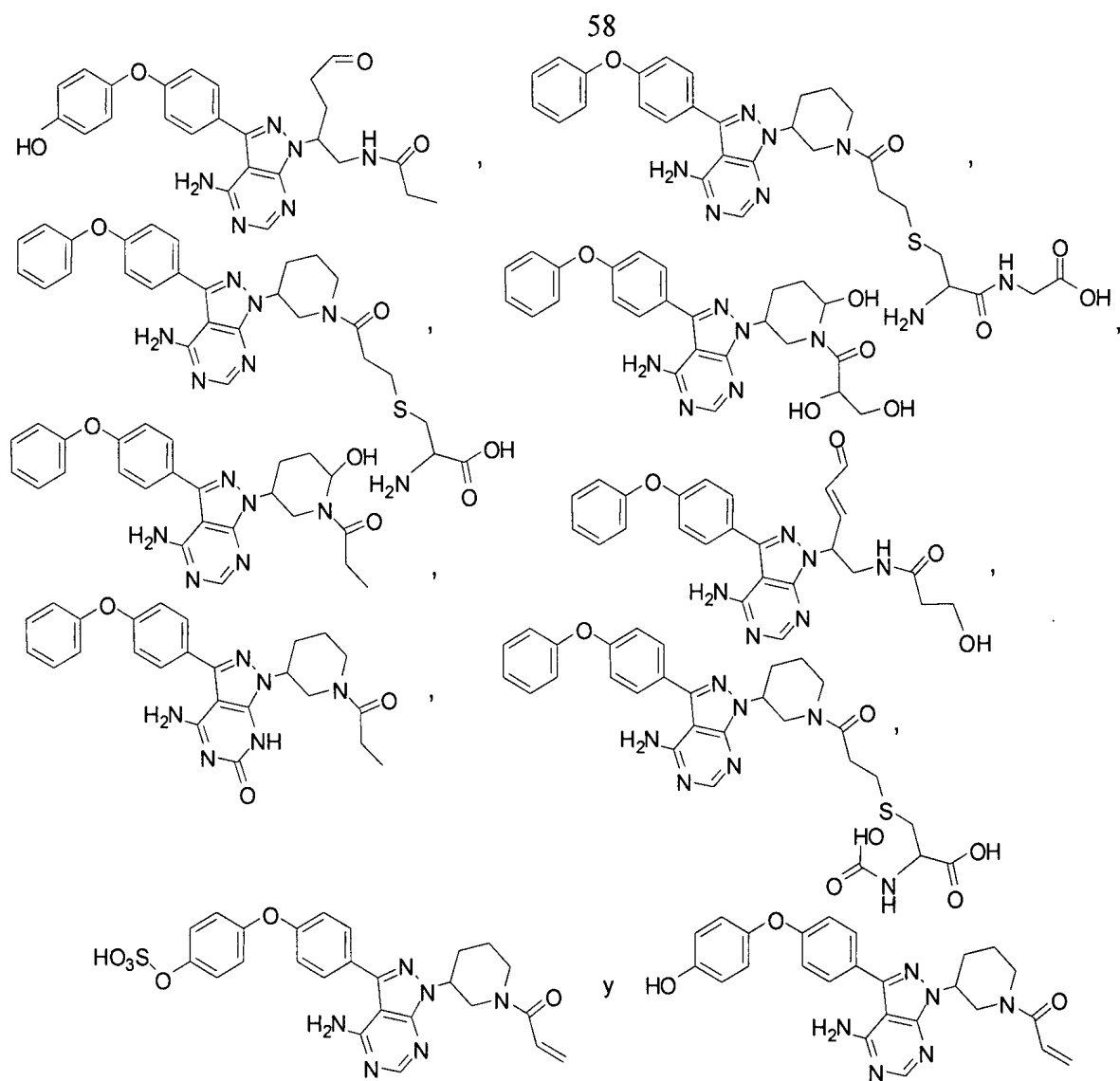
- il) piperidin-1-il)-3-hidroxiopropan-1-ona, 4-(4-(4-amino-1-(1-(1-hidroxiopropil) piperidin-3-il)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-3-il)fenoxi)benzene-1,2-diol, 1-(3-(4-amino-3-(4-(3,4-dihidroxi)fenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il) piperidin-1-il)-3-hidroxiopropan-1-ona, ácido 4-(4-amino-3-(4-(4-hidroxi)fenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)-5-propionamidopentanoico, 1-(3-(4-amino-3-(4-(4-hidroxi)fenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il) piperidin-1-il)-3-hidroxiopropan-1-ona, 1-(3-(4-amino-6-hidroxi-3-(4-(4-hidroxi)fenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il) piperidin-1-il) propan-1-ona, 1-(3-(4-amino-3-(4-(4-hidroxi)fenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il) piperidin-1-il)-2,3-dihidroxiopropan-1-ona, 1-(3-(4-amino-3-(4-(4-hidroxi)fenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il) piperidin-1-il)-3-hidroxiopropan-1-ona, 1-(3-(4-amino-3-(4-(4-hidroxi)fenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il) piperidin-1-il) propan-1,3-diol, 1-(3-(4-amino-6-hidroxi-3-(4-(4-hidroxi)fenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il) piperidin-1-il) prop-2-en-1-ona, N-(2-(4-amino-3-(4-(4-hidroxi)fenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)-5-oxopentil) propionamida, ácido 2-(2-amino-3-(3-(3-(4-amino-3-(4-fenoxi)fenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il) piperidin-1-il)-3-hidroxi)propil)propanamido)acético, ácido 2-amino-3-(3-(3-(4-amino-3-(4-fenoxi)fenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il) piperidin-1-il)-3-oxopropil)propanoico, 1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxi)fenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)-5-hidroxi)propil)propan-1-ona, 1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxi)fenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)-5-hidroxi)propil)-2,3-dihidroxiopropan-1-ona, N-(2-(4-amino-3-(4-fenoxi)fenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)-5-oxopent-3-enil)-3-hidroxi)propil)propanamida, ácido 3-(3-(3-(4-amino-3-(4-fenoxi)fenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il) piperidin-1-il)-3-oxopropil)-2-(carboxiamino)propanoico, 4-amino-3-(4-fenoxi)fenil)-1-(1-propionil)propil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-6(7H)-ona, 4-(4-(1-(1-acryloil)propil)-4-amino-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-3-il)fenoxi)fenilo hidrógenosulfato, y 1-(3-(4-amino-3-(4-(4-hidroxi)fenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il) piperidin-1-il) prop-2-en-1-ona; o una sal,
- 25 solvato o forma tautomérica de los mismos farmacéuticamente aceptable.

En una realización es un compuesto seleccionado de:

000065

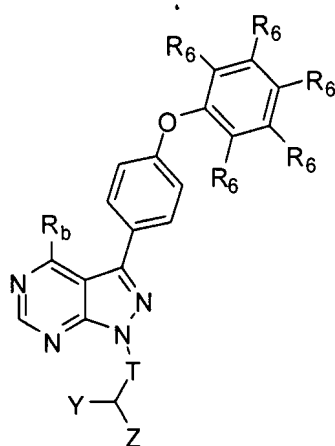


000066



una sal, solvato o forma tautomérica de los mismos farmacéuticamente aceptable.

En una realización adicional es un compuesto de la Fórmula (IV) que tiene la estructura:



Fórmula (IV);

en donde:

T es un enlace, C₁-C₆alquileno, o C₃-C₆cicloalquileno;

Y y Z son cada uno seleccionado independientemente de H, C₁-C₆alquilo, C₂-C₆alquenilo, C₃-C₁₀cicloalquilo, C₁-C₆heteroalquilo, C₂-C₆heteroalquenilo, C₄-C₁₀heterocicloalquenilo y C₂-C₁₀heterocicloalquilo, en donde C₁-C₆alquilo, C₂-C₆alquenilo, C₃-C₁₀cicloalquilo, C₁-

000067

C₆heteroalquilo, C₂-C₆heteroalquenilo, C₄-C₁₀heterocicloalquenilo y C₂-C₁₀heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con al menos un R₁; o

Y y Z junto con el átomo de carbono al cual están enlazados forman un C₃-C₁₀cicloalquilo, C₂-C₁₀heterocicloalquilo, C₄-C₁₀heterocicloalquenilo, arilo, o heteroarilo, en donde C₃-C₁₀cicloalquilo, C₂-C₁₀heterocicloalquilo, C₄-C₁₀heterocicloalquenilo, arilo, o heteroarilo, están opcionalmente sustituidos con al menos un X;

en donde cuando Y y Z junto con el átomo de carbono al cual están enlazados forman que contiene un átomo de nitrógeno C₂-C₁₀heterocicloalquilo o C₄-C₁₀heterocicloalquenilo, el átomo de nitrógeno del C₂-C₁₀heterocicloalquilo o C₄-C₁₀heterocicloalquenilo está opcionalmente sustituido con W y los átomos de carbono del C₂-C₁₀heterocicloalquilo o C₄-C₁₀heterocicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con al menos un X;

W se selecciona de J, C(=O)-J, C(=O)O-J, C(=O)NR₂-J, C(=NR₂)-J, -C(=NR₂)NR₂-J, C(=N-OR₃)-J, C(=S)-J, S(=O)_v-J, S(=O)_vO-J;

X es F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OR₃, -N(R₂)₂, -SR₂, -C₁-C₆alquilo, -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -NR₂C(=O)R₅, -NR₂C(=O)N(R₂)₂, -C(=O)N(R₂)₂, -C(=NR₂)N(R₂)₂, -C(=N-OR₂)N(R₂)₂, -C(=S)R₂, -S(=O)_vR₂, -OS(=O)_vR₂, -NR₂C(=O)OR₂, -NR₂S(=O)_vR₂;

J es -C₁-C₆alquilo, C₃-C₆cicloalquilo, -C₂-C₆alqueno, C₂-C₆heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo opcionalmente sustituidos con al menos un R₁;

v es 1 o 2;

R₆ es NH₂, OH, OSO₃H o NHSO₃H, halogen, -CN, -NO₂, -SR₂, C₁-C₆alquilo opcionalmente sustituido; N(R₂)₂ o NHR₇;

R₁ se selecciona de F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -SR₂, -OR₃, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆hidroxialquilo, -OC₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆heteroalquilo, C₃-C₆cicloalquilo, C₂-C₆heterocicloalquilo, fenilo, -NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂N(R₂)₂, -C(=O)CF₃, -C(=O)NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂NR₂C(=O)R₂, -N(R₂)₂, en donde los dos grupos R₂ de N(R₂)₂ y átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo C₂-C₆ heterocicloalquilo, -NR₂C(=O)R₂, -NR₂C(=O)R₈, -NR₂C(=O)N(R₂)₂, -CO₂R₂, -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -C(=O)N(R₂)₂, -OS(=O)₂R₂, -OS(=O)₂OR₂, -S(=O)R₂, -S(=O)₂R₂, -SO₃H, y al menos un fragmento de aminoácidos;

R₂ es H, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆hidroxialquilo, o C₃-C₆cicloalquilo;

R₃ es H, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, tert-butilo, o SO₃H;

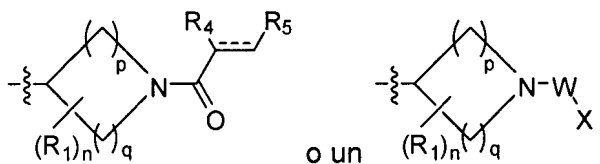
R₆ se selecciona de H, F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -SR₂, -OR₃, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆hidroxialquilo, -OC₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆heteroalquilo, C₃-C₆cicloalquilo, C₂-C₆heterocicloalquilo, fenilo, -NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂N(R₂)₂, -C(=O)CF₃, -C(=O)NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂NR₂C(=O)R₂, -N(R₂)₂, en donde los dos grupos R₂ de N(R₂)₂ y átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo C₂-C₆ heterocicloalquilo, -NR₂C(=O)R₂, -NR₂C(=O)N(R₂)₂, -CO₂R₂, -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -C(=O)N(R₂)₂, -OS(=O)₂R₂, -OS(=O)₂OR₂, -S(=O)R₂, -S(=O)₂R₂, -SO₃H, y al menos un fragmento de aminoácido, donde los R₆ no pueden ser todos H;

R₇ es un grupo protector de amino

000063

R_8 es un C_1 - C_6 alquilo opcionalmente sustituido, un C_2 - C_6 alquenilo opcionalmente sustituido, un C_2 - C_6 alquinilo opcionalmente sustituido, o un C_3 - C_6 cicloalquilo opcionalmente sustituido; o una sal, solvato o metabolito de los mismos farmacéuticamente aceptable.

En una realización es el compuesto de la Fórmula (IV) donde Y y Z junto con el átomo de



5 carbono al cual están enlazados forman un grupo o un

es un enlace sencillo, un doble enlace cis o trans, o un triple enlace donde R_4 está ausente;

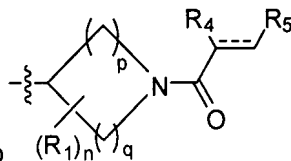
p es 0-6;

q es 0-6; en donde $p+q$ es ≥ 1 ;

n es 0-4;

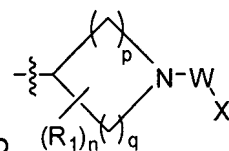
10 R_4 y R_5 son cada uno seleccionado independientemente de H, F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -SR₂, -OR₃, C_1 - C_6 alquilo opcionalmente sustituido, C_1 - C_6 haloalquilo, C_1 - C_6 hidroxialquilo, -OC₁- C_6 haloalquilo, C_1 - C_6 heteroalquilo, optionally substituted C_3 - C_6 cicloalquilo, C_2 - C_6 heterocicloalquilo, fenilo, -OSO₃H, -NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂N(R₂)₂, -C(=O)CF₃, -C(=O)NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂NR₂C(=O)R₂, -N(R₂)₂, -NR₂C(=O)R₂, -CO₂R₂, -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -C(=O)N(R₂)₂, -OS(=O)₂R₂, -OS(=O)₂OR₂, -S(=O)₂R₂, -S(=O)₂R₂, y al menos un fragmento de aminoácido; u opcionalmente cuando son un enlace sencillo entonces R_4 y R_5 junto con los átomos de carbono a los cuales están enlazados forman un epóxido; donde cuando es un enlace sencillo y R_4 y R_5 no son ambos hidrógenos; o una sal, solvato o metabolito de los mismos farmacéuticamente aceptable.

20 En una realización es un compuesto de la Fórmula (IV) donde Y y Z juntos con el átomo de



carbono al cual están enlazados forman un grupo

En otra realización es un compuesto de la Fórmula (IV) donde Y y Z junto con el átomo de



carbono al que están enlazados forman un grupo

En una realización adicionales un compuesto de la Fórmula (IV) en donde W es C(=O)-J. En

25 otra realización, W es S(=O)_v-J.

En una realización adicionales un compuesto de la Fórmula (IV) en donde J es un C_2 - C_6 alqueno opcionalmente sustituido. En otra realización, J es un C_1 - C_6 alquilo opcionalmente sustituido. En una realización adicional, C_2 - C_6 alqueno es etileno. En una realización adicional, etileno está sustituido con C_1 - C_6 alquilN(R₂)₂; en donde R_2 se selecciona de H, C_1 - C_6 alquilo, C_1 - C_6 haloalquilo, C_1 - C_6 hidroxialquilo, o C_3 - C_6 cicloalquilo.

30

En aún otra realización es un compuesto de la Fórmula (IV) donde R_6 es OH. En una realización, OH está sustituido en la posición 2. En otra realización, OH está sustituido en la

000069

posición 3. En una realización adicional, OH está sustituido en la posición 4. En aún una realización adicional, OH está sustituido en las posiciones 3 y 4.

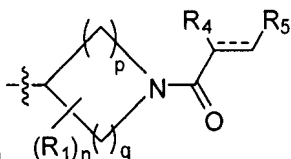
En aún otra realización es un compuesto de la Fórmula (IV) donde R_b es NHR_7 donde R_7 es un grupo protector de amino. En una realización es un compuesto de la Fórmula (IV) donde el grupo protector de amino es seleccionado de Fmoc, Boc, Cbz, Ac, trifluoroacetamida, Bn, tritilo, bencilidenamina, Ts, o el H enlazado al átomo de nitrógeno de la amina primaria está ausente y R y el átomo de nitrógeno al cual está enlazado forman un grupo ftalimida; o una sal, solvato, o metabolito farmacéuticamente aceptables del mismo.

En una realización adicional es un compuesto de Fórmula (IV) en donde R_b es $N(R_2)_2$. En una realización R_2 se selecciona de C_1 - C_6 alquilo opcionalmente sustituido o C_1 - C_6 haloalquilo. En otra realización, R_2 es C_1 - C_6 haloalquilo.

También se describen aquí inhibidores irreversibles de Btk. Se describen adicionalmente inhibidores irreversibles de Btk que forman un enlace covalente con un residuo de cisteína sobre Btk. Se describen aquí adicionalmente inhibidores irreversibles de las tirosina quinasas, donde las otras tirosina quinasas comparten homología con la Btk teniendo un residuo de cisteína (incluyendo un residuo Cys 481) que puede formar un enlace covalente con el inhibidor irreversible (tales tirosinaquinasas, son denominadas aquí como "homólogos de tirosina quinasa cisteína de Btk"). También se describen aquí métodos para sintetizar tales inhibidores irreversibles, métodos para utilizar tales inhibidores irreversibles en el tratamiento de enfermedades (incluyendo enfermedades donde la inhibición irreversible de la Btk proporciona beneficio terapéutico a un paciente que tiene la enfermedad). Se describen adicionalmente formulaciones farmacéuticas que incluyen un inhibidor irreversible de Btk.

También se describen aquí inhibidores irreversibles de tirosina quinasas que tienen un residuo de cisteína accesible cerca a un sitio activo de la tirosina quinasa (denominadas aquí como "cisteína quinasas accesibles" o ACKs). También se describen aquí inhibidores irreversibles de cualquiera de las tirosina quinasas antes mencionadas, en las cuales el inhibidor irreversible incluye una unidad estructural aceptora de Michael. Se describen adicionalmente tales inhibidores irreversibles en los cuales la unidad estructural aceptora de Michael forma preferencialmente un enlace covalente con el residuo de cisteína apropiado sobre la tirosina quinasa deseada con respecto a la formación de un enlace covalente con otras moléculas biológicas que contienen la unidad estructural SH accesible. También se describen aquí métodos para sintetizar tales inhibidores irreversibles, métodos para utilizar tales inhibidores irreversibles en el tratamiento de enfermedades (incluyendo enfermedades donde la inhibición irreversible de la Btk proporciona beneficio terapéutico a un paciente que tiene la enfermedad). Se describen adicionalmente formulaciones farmacéuticas que incluyen un inhibidor irreversible de Btk.

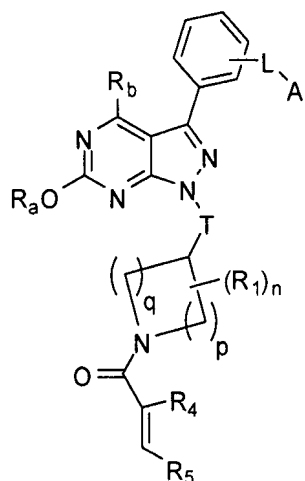
En un aspecto es un compuesto de la Fórmula (I) donde Y y Z junto con el átomo de carbono al



cual están enlazados forman un , donde --- es un enlace doble cis o

000070

trans. En una realización, es un compuesto de la Fórmula (I) que tiene la estructura



. En otra realización, el compuesto de la Fórmula (I) forma un enlace covalente con un residuo de cisteína de una tirosina quinasa de Bruton.

En otro aspecto son métodos para modular, incluyendo la inhibición irreversible de la actividad de Btk u otras tirosina quinasas, donde las otras tirosina quinasas comparten la homología con la 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 aquí, en un mamífero comprendiéndola administración al mamífero de al menos una cantidad efectiva de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de los de la Fórmula (I). En otro aspecto son métodos para modular, incluyendo la inhibición irreversible, de la actividad de la Btk en un mamífero que comprende administrar al mamífero al menos una cantidad efectiva de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de los de la Fórmula (I). En otro aspecto son métodos para tratar condiciones o enfermedades dependientes de Btk omediadas por Btk, que comprenden administrar al mamífero al menos una cantidad efectiva de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de los de la Fórmula (I).

En una realización adicional o alternativa, el compuesto de la Fórmula (I) que tiene un aceptor de Michael son inhibidores irreversibles de la tirosina quinasa de Bruton (Btk), mientras que en aún realizaciones adicionales o alternativas, tales inhibidores irreversibles son selectivos para Btk. En aún realizaciones adicionales o alternativas, tales inhibidores tienen un IC_{50} por debajo de 10 microM en una prueba enzimática. En una realización, un inhibidor irreversible de Btk tiene un IC_{50} de menos de 1 microM, y en otra realización, menos de 0.25microM.

En realizaciones adicionales o alternativas, el compuesto de la Fórmula (I) es un inhibidor irreversible selectivo para Btk sobre ITK. En una realización adicional o alternativa, el compuesto de la Fórmula (I) es un inhibidor selectivo irreversible para Btk sobre Lck. En una realización adicional o alternativa, el compuesto de la Fórmula (I) es un inhibidor irreversible selectivo para Btk sobre ABL. En una realización adicional o alternativa, el compuesto de la Fórmula (I) es un inhibidor irreversible selectivo para Btk sobre CMET. En una realización adicional o alternativa, el compuesto de la Fórmula (I) es un inhibidor irreversible selectivo para Btk sobre EGFR. En una realización adicional o alternativa, el compuesto de la Fórmula (I) es un inhibidor irreversible selectivo para Btk sobre Lyn.

En una realización, el compuesto inhibidor irreversible de Btk inhibe selectiva e irreversiblemente una forma activada de su tirosina quinasa objetivo (por ejemplo, una forma

000071

fosforilada de la tirosina quinasa). Por ejemplo, la Btk activada es transfosforilada en la tirosina 551. Así, en estas realizaciones el inhibidor de Btk irreversible inhibe la quinasa objetivo en células solamente una vez que la quinasa objetivo es activada por los eventos de señalización.

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

Por ejemplo, en algunas realizaciones, se usa un ensayo de quinasa acelular para determinar la actividad de la quinasa después de la incubación de la quinasa en la ausencia o presencia de un rango de concentraciones de un compuesto inhibidor candidato. Si el compuesto candidato es en efecto un inhibidor, la actividad de la quinasa no se recuperará lavando con un medio libre de inhibidor. Véase, por ejemplo, J. B. Smaill, et al. (1999), J. Med. Chem. 42 (10) :1803-1815. Adicionalmente, la formación de un complejo covalente entre una quinasa y un inhibidor candidato es un indicador útil de la inhibición de la quinasa que puede ser determinada fácilmente por un cierto número de métodos (por ejemplo, espectrometría de masas). Por ejemplo, en algunas realizaciones, algunos compuestos inhibidores de quinasas forman un enlace covalente con el residuo de cisteína antes anotado (véase, por ejemplo, a través de una reacción de Michael).

Ensayos de alto rendimiento para muchos ensayos bioquímicos acelulares (por ejemplo, ensayos de quinasa) y ensayos celulares funcionales (por ejemplo, flujo de calcio) son metodologías documentadas. Además, los sistemas de selección de altos rendimientos son comercialmente disponibles (véase, por ejemplo, Zymark Corp., Hopkinton, MA; Air Technical Industries, Cleveland, OH, Beckman Instruments, Inc. Fullerton, CA, Precision Systems, Inc., Natick, MA, etc). Estos sistemas típicamente automatizan los procedimientos completos incluyendo todas las transferencias por pipetas de muestras y reactivos, dispensación de líquidos, incubaciones temporizadas y lecturas finales de la microplaca en detectores apropiados para el ensayo. Los sistemas automáticos permiten por lo tanto la identificación y caracterización de un gran número de compuestos.

En algunas realizaciones, los inhibidores descritos aquí se utilizan para la manufactura de un medicamento para tratar cualquiera de las condiciones antes mencionadas (por ejemplo, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, trastornos alérgicos, trastornos proliferativos de células B, o trastornos tromboembólicos).

En algunas realizaciones, el compuesto inhibidor utilizado para los métodos descritos aquí inhibe una actividad de quinasa con un IC_{50} in vitro de menos de aproximadamente 10 μ M. (por ejemplo, menos de aproximadamente 1 μ M, menos de aproximadamente 0.5 μ M, menos de aproximadamente 0.4 μ M, menos de aproximadamente 0.3 μ M, menos de aproximadamente 0.1, menos de aproximadamente 0.08 μ M, menos de aproximadamente 0.06 μ M, menos de aproximadamente 0.05 μ M, menos de aproximadamente 0.04 μ M, menos de aproximadamente 0.03 μ M, menos de aproximadamente 0.02 μ M, menos de aproximadamente 0.01, menos de aproximadamente 0.008 μ M, menos de aproximadamente 0.006 μ M, menos de

000072

aproximadamente 0.005 μM , menos de aproximadamente 0.004 μM , menos de aproximadamente 0.003 μM , menos de aproximadamente 0.002 μM , menos de aproximadamente 0.001, menos de aproximadamente 0.00099 μM , menos de aproximadamente 0.00098 μM , menos de aproximadamente 0.00097 μM , menos de aproximadamente 0.00096 μM , menos de aproximadamente 0.00095 μM , menos de aproximadamente 0.00094 μM , menos de aproximadamente 0.00093 μM , menos de aproximadamente 0.00092, o menos de aproximadamente 0.00090 μM).

En una realización, el compuesto inhibidor inhibe selectivamente una forma activada de su tirosina quinasa objetivo (por ejemplo, una forma fosforilada de la tirosina quinasa). Por ejemplo, la Btk activada es transfosforilada en la tirosina 551. Así, en estas realizaciones el inhibidor de Btk inhibe la quinasa objetivo en células solamente una vez que la quinasa objetivo es activada por los eventos de señalización.

En realizaciones adicionales, los compuestos de la Fórmula (I) inhiben irreversiblemente la Btk y se utilizan para tratar pacientes que sufren de condiciones o enfermedades dependientes de la tirosina de Bruton o mediadas por la tirosina quinasa de Bruton, incluyendo, pero no limitándose a, cáncer, enfermedades autoinmunes y otras enfermedades inflamatorias.

Preparación de los compuestos

Los compuestos de cualquiera de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos aquí se sintetizan opcionalmente utilizando técnicas sintéticas estándar o utilizando tales métodos conocidos en combinación con métodos descritos aquí. Además, se presentan aquí solventes, temperaturas y otras condiciones de reacción solamente para ilustración, y no limitan el alcance de los métodos y composiciones descritos aquí. Como guía pueden utilizarse también los siguientes métodos sintéticos.

Las reacciones se emplean opcionalmente en secuencia lineal para proveer los compuestos descritos aquí o utilizados para sintetizar fragmentos que son unidos subsecuentemente por los métodos descritos aquí y/o documentado en otro lugar.

Formación de Enlaces Covalentes por Reacción de un Electrófilo con un Nucleófilo

Los compuestos descritos aquí pueden ser modificados utilizando diversos electrófilos o nucleófilos para formar nuevos grupos funcionales o sustituyentes. La Tabla 1 titulada "Ejemplos de Enlaces Covalentes y Precursores de los Mismos" presentan una lista de ejemplos seleccionados de enlaces covalentes y grupos funcionales precursoras que producen y pueden ser utilizados como guía hacia una variedad de combinaciones de electrófilos y nucleófilos disponibles. Los grupos funcionales precursores se muestran como grupos electrofílicos y grupos nucleofílicos.

000073

Tabla 1: Ejemplos de Enlaces Covalentes y Precursores de los Mismos

Producto Covalente de Enlace	Electrófilo	Nucleófilo
Carboxamidas	Éstres activados	aminas/anilinas
Carboxamidas	Azidas de acilo	aminas/anilinas
Carboxamidas	Haluros de acilo	aminas/anilinas
Ésteres	Haluros de acilo	alcoholes/fenoles
Ésteres	acilo nitrilos	alcoholes/fenoles
Carboxamidas	acilo nitrilos	aminas/anilinas
Iminas	Aldehídos	aminas/anilinas
Hidrazones	aldehídos o cetonas	Hidrazinas
Oximas	aldehídos o cetonas	Hidroxilaminas
Alquilo aminas	haluros de alquilo	aminas/anilinas
Ésteres	haluros de alquilo	ácidos carboxílicos
Tioéteres	haluros de alquilo	Tioles
Éteres	haluros de alquilo	alcoholes/fenoles
Tioéteres	alquilo sulfonatos	Tioles
Ésteres	alquilo sulfonatos	ácidos carboxílicos
Éteres	alquilo sulfonatos	alcoholes/fenoles
Ésteres	Anhídridos	alcoholes/fenoles
Carboxamidas	Anhídridos	aminas/anilinas
Tiofenoles	haluros de arilo	Tioles
Arilo aminas	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	díazoalkanes	ácidos carboxílicos
Tioéteres	Epóxidos	Tioles
Tioéteres	haloacetamidas	Tioles
Amotriazinas	halotriazinas	aminas/anilinas
Triazinilo éteres	halotriazinas	alcoholes/fenoles
Amidines	imido ésteres	aminas/anilinas
Ureas	Isocianatos	aminas/anilinas

000074

Uretanes	Isocianatos	alcoholes/fenoles
Tioureas	isotiocianatos	aminas/anilinas
Tioéteres	Maleimidas	Tioles
Ésteres de fosfito	phosphoramidites	Alcoholes
Sililo éteres	Haluros de sililo	Alcoholes
Alquilo aminas	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 sulfonato	haluros de sulfonilo	fenoles/alcoholes
Alquilo tiol	ésteres α,β -insaturados	tioles
Alquilo éteres	ésteres α,β -insaturados	alcoholes
Alquilo aminas	ésteres α,β -insaturados	aminas
Alquilo tiol	Vinilo sulfona	tioles
Alquilo éteres	Vinilo sulfona	alcoholes
Alquilo aminas	Vinilo sulfona	aminas
Vinilo sulfuro	Propargilo amida	tiol

Uso de grupos protectores

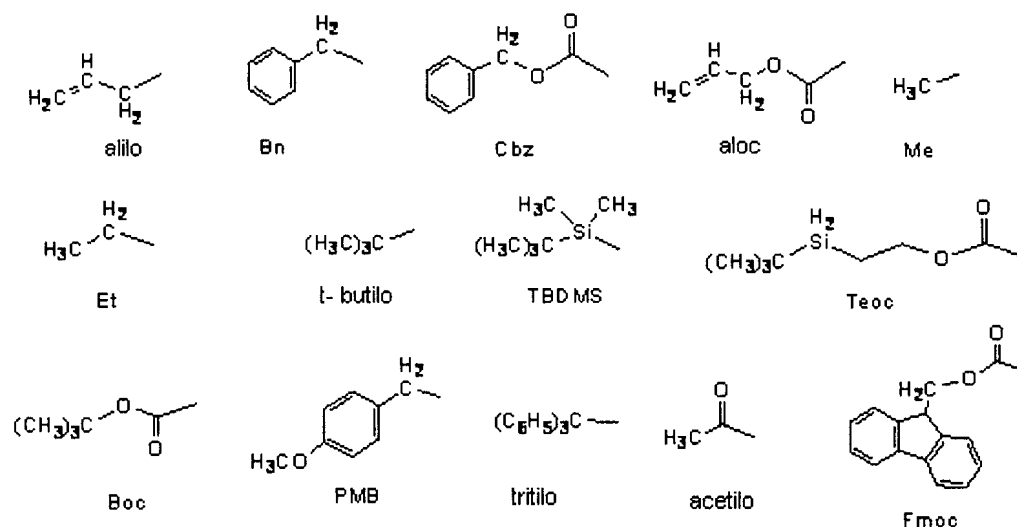
En las reacciones descritas, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo grupos hidroxí, amino, imino, tio o carboxi, donde todos éstos son deseados en el producto final, para evitar su participación indeseada en las reacciones. Los grupos protectores se utilizan para bloquear algunas o todas las unidades estructurales reactivas y evitar que tales grupos participen en las reacciones químicas hasta que el grupo protector sea retirado. En una realización, cada grupo protector es retirable por medios diferentes. Los grupos protectores que son escindidos bajo condiciones de reacción completamente diferentes satisfacen el requerimiento de la eliminación diferencial. Los grupos protectores pueden ser eliminados por ácido, base e hidrogenoles. Grupos tales como tritilo, dimetoxitritilo, acetal y t-butildimetilsililo son lábiles ante los ácidos y pueden ser utilizados para proteger unidades estructurales reactivas carboxi e hidroxí en presencia de grupos amino protegidos con grupos Cbz, que son eliminables por hidrogenólisis, y grupos Fmoc que son lábiles ante las bases. Las unidades estructurales reactivas ácido carboxílico e hidroxí pueden ser bloqueadas con grupos lábiles frente a bases tales como, pero no limitándose a, metilo, etilo y acetilo en presencia de aminas bloqueadas con grupos lábiles al ácido tales como t-butil carbamato o con carbamatos que son estables tanto frentes a ácidos como a bases pero hidrolíticamente retirables.

Las unidades estructurales reactivas ácido carboxílico e hidroxí también pueden bloquearse con grupos protectores retirables por hidrólisis tales como el grupo bencilo, mientras que los grupos

amino capaces de enlazamiento de hidrógeno con ácidos pueden ser bloqueados con grupos lábiles ante las bases tales como Fmoc. Las unidades estructurales reactivas de ácidos carboxílicos pueden ser protegidas por conversión a compuestos ésteres simples como se ejemplifica aquí, o pueden ser bloqueados con grupos protectores retirables oxidativamente tales como 2,4-dimetoxibencilo, mientras que los grupos amino coexistentes pueden ser bloqueados con carbamatos de sililo y lábiles ante el fluoruro.

Los grupos bloqueadores de alilo son útiles en la presencia de grupos protectores de ácido y base puesto que el primero es estable y puede ser retirado subsecuentemente por catalizadores metálicos o pi-ácidos. Por ejemplo, un ácido carboxílico bloqueado con alilo puede ser desprotegido con una reacción catalizada por PD_0 en presencia de grupos protectores t-butil carbamato lábil ante ácido acetato de amina lábil ante bases. Aún otra forma de grupo protector es una resina a la cual se puede unir un compuesto o un intermedio. En cuanto el residuo es unido a la resina, el grupo funcional queda bloqueado y no puede reaccionar. Una vez liberado de la resina, el grupo funcional está disponible para reaccionar.

Grupos bloqueadores/protectores típicamente pueden ser seleccionados de:



Otros grupos protectores, más una detallada descripción de las técnicas aplicables para la creación de grupos protectores y su eliminación se describen en Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, y Kocienski, Protective Groups, Thieme Verlag, New York, NY, 1994, Los cuales se incorporan aquí como referencia para tal divulgación.

Síntesis de compuestos

En ciertas realizaciones, se proporcionan aquí métodos para hacer y métodos para utilizar compuestos inhibidores de tirosina quinasa descritos aquí. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos aquí pueden sintetizarse utilizando los siguientes esquemas sintéticos. Los compuestos pueden sintetizarse utilizando metodologías análogas a las descritos más adelante mediante el uso de materiales de partida alternativos apropiados.

Se describen aquí compuestos que inhiben la actividad de tirosinas quinasas, tales como la Btk, y procesos para su preparación. También se describen aquí sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables, metabolitos farmacéuticamente activos y

000076

profármacos farmacéuticamente aceptables de tales compuestos. Se proveen composiciones farmacéuticas que incluyen al menos uno de tales compuestos o sales farmacéuticamente aceptables, solvato farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente de tal compuesto.

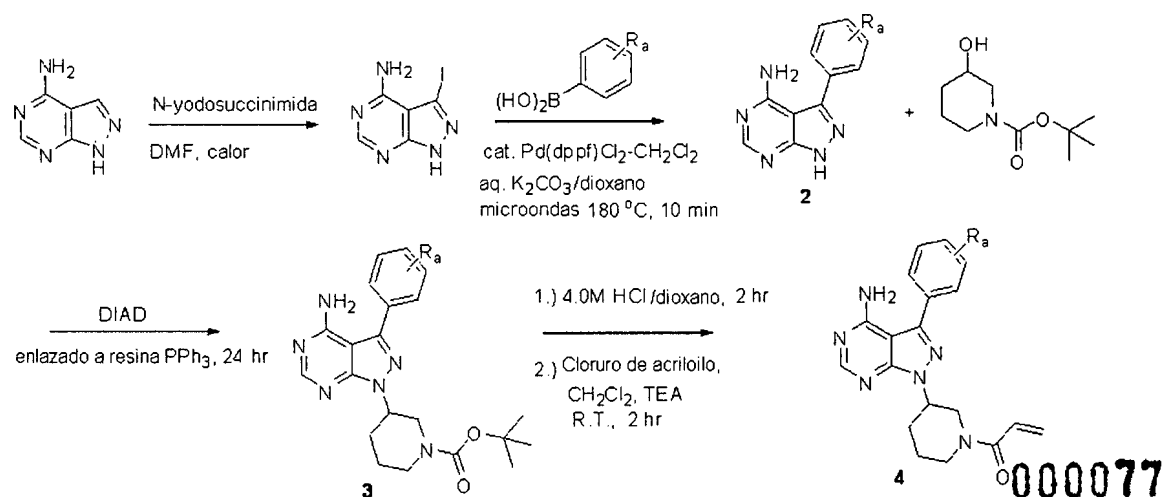
- 5 El material de partida utilizado para la síntesis de los compuestos descritos aquí es bien sintetizado u obtenido a partir de fuentes comerciales tales como, pero no limitándose a Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin), Bachem (Torrance, California), o Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.). Los compuestos descritos aquí, y otros compuestos relacionados que tienen diferentes sustituyentes se sintetizan opcionalmente utilizando técnicas de materiales, tales como las descritas por ejemplo en March, *Advanced Organic Chemistry* 4th Ed., (Wiley 1992); Carey y Sundberg, *Advanced Organic Chemistry* 4th Ed., Vols. A y B (Plenum 2000, 2001); Green y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* 3rd Ed., (Wiley 1999); Fieser y Fieser's *Reagents for Organic Synthesis*, Volumes 1-17 (John Wiley y Sons, 1991); Rodd's *Chemistry of Carbon Compounds*, Volumes 1-5 y Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); *Organic Reactions*, Volumes 1-40 (John Wiley y Sons, 1991); y Larock's *Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers Inc., 1989). Otros métodos para la síntesis de compuestos descritos aquí pueden encontrarse en la Publicación Internacional de Patente No. WO 01/01982901, Arnold *et al.* *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 10 (2000) 2167-2170; Burchat *et al.* *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 12 (2002) 1687-1690. Como guía pueden utilizarse los siguientes métodos sintéticos.

Los productos de las reacciones se aíslan y purifican opcionalmente, si se desea, utilizando técnicas convencionales, incluyendo, pero no limitándose a, filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Tales materiales se caracterizan opcionalmente utilizando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

- 25 Los compuestos descritos aquí se preparan opcionalmente utilizando los métodos sintéticos descritos aquí como un isómero sencillo o una mezcla de isómeros.

Un ejemplo no limitante de una metodología sintética dirigida a la preparación de compuestos de cualquiera de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos aquí se muestra en el Esquema I.

30 Esquema I

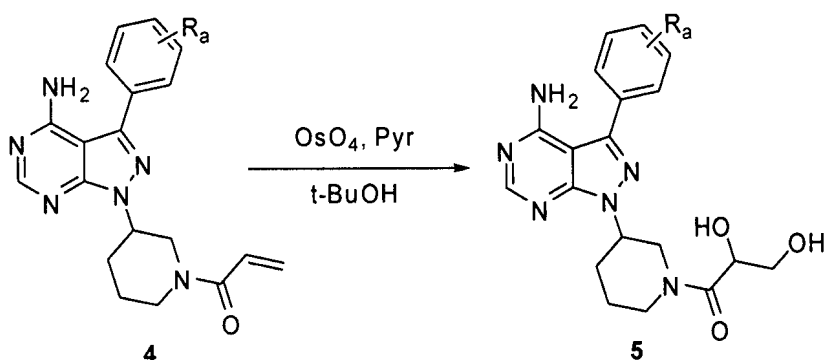


La halogenación de la 1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-aminacomercialmente disponible proporciona una entrada a la síntesis de los compuestos de las Fórmula (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos aquí. En una realización, 1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-amina se trató con N-yodosuccinamida para dar 3-iodo-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-amina. Se llevan a cabo reacciones de entrecruzamiento catalizadas por metales sobre 3-iodo-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-amina. En una realización, el acoplamiento cruzado mediado por paladio de un ácido fenil borónico sustituido adecuado bajo condiciones básicas produce el intermedio 2. El intermedio 2 es acoplado con *N*-Boc-3-hidroxipiperidina (como ejemplo no limitante) a través de una reacción de Mitsunobu para dar el intermedio 3protegido Boc (tert-butiloxicarbonil). Después de la desprotección con ácido, el acoplamiento con, pero no limitándose a, un cloruro de acilo, tal como, pero no limitándose a, cloruro de acrililo, completa la síntesis para dar el compuesto 4.

Un ejemplo no limitante de una metodología sintéticaque lleva a la preparación de los compuestos de la Fórmula (II) se muestra en el Esquema II.

Esquema II

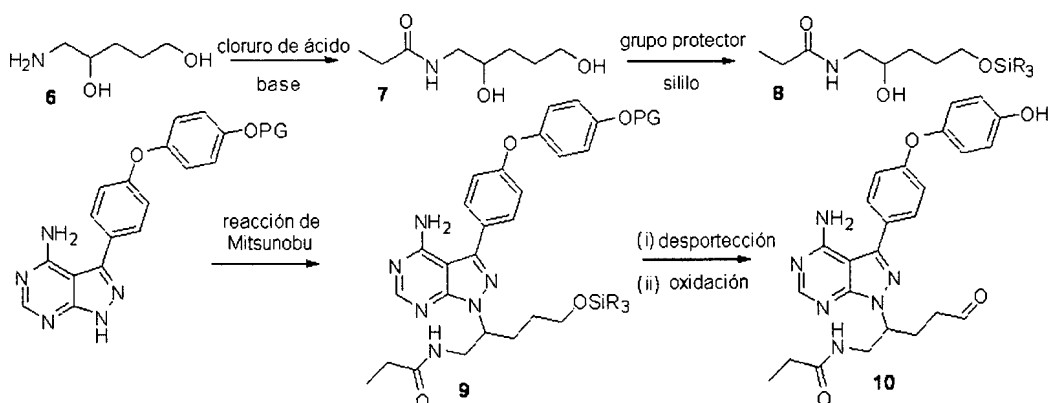
Síntesis de 3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il) piperidin-1-il)-2,3-dihidroxipropan-1-ona



Los compuestos de la estructura general del compuesto 4 que tienen un alqueno, sufren la deshidroxilación en la presencia de OsO_4 . Después de la manipulación, se producen los compuestos resultantes de la estructura general 5.

Un ejemplo no limitante de una metodología sintéticaque lleva a la preparación de los compuestos de la Fórmula (II) se muestra en el Esquema III.

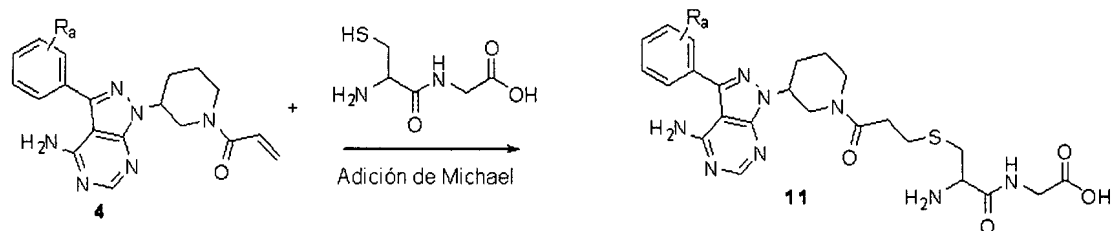
Esquema III



000078

Un ejemplo no limitante de una metodología sintética que lleva a la preparación de los compuestos de la Fórmula (II) se muestra en el Esquema IV.

Esquema IV



Si los compuestos preparados por los métodos divulgados aquí son purificados por los medios convencionales, tales como, por ejemplo, filtración, recristalización, cromatografía, destilación, y combinaciones de los mismos.

Cualquier combinación de los grupos descritos anteriormente para las diversas variables se contempla aquí. Se entiende que los sustituyentes y los patrones de sustitución sobre los compuestos descritos aquí pueden seleccionarse por una persona experimentada en la técnica para proveer compuestos que sean químicamente estables y que puedan ser sintetizados por técnicas conocidas en el arte, así como las establecidas aquí.

Formas adicionales de los compuestos.

Los compuestos divulgados aquí tienen una estructura de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos aquí. Se entiende que cuando se hace referencia a compuestos descritos aquí, se entiende que incluye compuestos de cualquiera de las Fórmula (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos aquí, así como a todos los compuestos específicos que caigan dentro del alcance de estas fórmulas genéricas, a menos que se indique otra cosa.

Los compuestos descritos aquí pueden poseer uno o más estereocentros y cada centro puede existir en la configuración R o S. Los compuestos presentados aquí incluyen todas las formas diastereoméricas, enantioméricas, y epiméricas así como las mezclas apropiadas de las mismas. Los estereoisómeros pueden obtenerse, si se desea, por métodos tales como, por ejemplo, la separación de estereoisómeros mediante columnas cromatográficas quirales.

Las mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales sobre la base de sus diferencias físico-químicas por métodos conocidos, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada. En una realización, los enantiómeros pueden ser separados por columnas cromatográficas quirales. En otras realizaciones, los enantiómeros pueden ser separados convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo alcohol), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Todos tales isómeros, incluyendo los diastereómeros, enantiómeros y mezclas de los mismos se consideran como parte de las composiciones descritas aquí.

Los métodos y formulaciones descritas aquí incluyen el uso de N-óxidos, formas cristalinas (también conocidas como polimorfos), o sales farmacéuticamente aceptables de los

000073

compuestos descritos aquí, así como de metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad. En algunas situaciones, los compuestos existen como tautómeros. Todos los tautómeros están incluidos dentro del alcance de los compuestos presentados aquí. Además, los compuestos descritos aquí pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares. Las formas solvatadas de los compuestos presentados aquí también se consideran como divulgadas aquí.

Los compuestos de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos aquí en forma no oxidada pueden ser preparados a partir de N-óxidos de los compuestos de cualquiera de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos aquí tratándolos con un agente reductor, tal como, pero no limitándose a, azufre, dióxido de azufre, trifenil fosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, tricloruro o tribromuro de fósforo, o similares en un solvente orgánico inerte adecuado, tal como, pero no limitándose a, acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso, o similares a 0 hasta 80°C.

Los compuestos descritos aquí incluyen compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a los citados en las diversas fórmulas y estructuras presentadas aquí, con el hecho de que uno o más átomos son reemplazados por un átomo que tenga masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa encontrado usualmente en la naturaleza.

Ejemplos de isótopos que pueden ser incorporados en 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 aquí, por ejemplo aquellos en los cuales se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución en tejidos de fármacos y/o sustratos. Adicionalmente, la sustitución con isótopos tales como deuterio, esto es, ^2H , puede producir ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una estabilidad metabólica mayor, por ejemplo incrementada en la vida media in vivo o en requerimientos de dosificación reducidos.

Los compuestos descritos aquí (por ejemplo los compuestos de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos aquí) están opcionalmente en la forma de, y/o se usan como, sales farmacéuticamente aceptables. El tipo de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a: (1) sales de adición ácidas formadas mediante la reacción de una forma en base libre del compuesto con un ácido inorgánico farmacéuticamente aceptable tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico, y similares; o con un ácido orgánico tal como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido trifluoroacético, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido

000080

bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-metilbicio-
[2.2.2]oct-2-en-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 4,4'-metilenbis-(3-hidroxi-2-en-
1)carboxílico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido
lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido
5 esteárico, ácido mucónico, y similares; (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en
el compuesto original es bien reemplazado por un ion metálico, por ejemplo, un ion de un metal
alcalino (por ejemplo, litio, sodio, potasio), un ión alcalinotérreo (por ejemplo, magnesio o
calcio), o un ión aluminio; o coordina con una base orgánica. Bases orgánicas aceptables
incluyen etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares.
10 Bases inorgánicas aceptables incluyen hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de
potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, y similares.

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

Las sales se recuperan utilizando al menos una de las siguientes técnicas: filtración,
precipitación con un nosolvente seguida por filtración, evaporación del solvente, o, en el caso de
las soluciones acuosas, liofilización.

20 Debe entender que una referencia a una sal farmacéuticamente aceptable incluye las formas de
adición en solvente o formas cristalinas de los mismos, particularmente solvatos o polimorfos.
Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un solvente, y se
forman opcionalmente durante el proceso de cristalización con solventes farmacéuticamente
aceptables tales como agua, etanol, y similares. Los hidratos se forman cuando el solvente es
25 agua, o los alcoholatos se forman cuando el solvente es alcohol. Los solvatos de compuestos
descritos aquí pueden prepararse convenientemente o formarse durante los procesos descritos
aquí. Además, los compuestos provistos aquí pueden existir en formas no solvatadas así como
solvatadas. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no
solvatadas para los propósitos de los compuestos y métodos provistos aquí.

30 Debe entenderse que una referencia a una sal incluye las formas de adición en solventes o
formas cristalinas de los mismos, particularmente solvatos o polimorfos. Los solvatos contienen
cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un solvente, y se forman durante el
proceso de cristalización con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol,
y similares. Los hidratos se forman cuando el solvente es agua, o los alcoholatos se forman
35 cuando el solvente es alcohol. Los polimorfos incluyen las diferentes disposiciones de
empacamiento cristalino de la misma composición elemental de un compuesto. Los polimorfos
tienen usualmente diferentes patrones de difracción de rayos X, espectros infrarrojos, puntos de
fusión, densidad, dureza, forma cristalina, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y
solubilidad. Factores diversos tales como el solvente de recristalización, la velocidad de

000081

cristalización, y la temperatura de almacenamiento pueden hacer que domine una forma cristalina individual.

Los compuestos descritos aquí están opcionalmente en formas diversas, incluyendo pero no limitándose a, formas amorfas, formas trituradas o formas en nanopartículas. Además, los compuestos descritos aquí incluyen formas cristalinas, también conocidas como polimorfos. Los polimorfos incluyen las diferentes disposiciones de empacamiento cristalino de la misma composición elemental de un compuesto. Los polimorfos tienen usualmente diferentes patrones de difracción de rayos X, espectros de infrarrojo, puntos de fusión, densidad, dureza, forma cristalina, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad. Factores diversos tales como el solvente de recristalización, la velocidad de cristalización y la temperatura de almacenamiento pueden hacer que domine una forma cristal individual.

La selección y caracterización de las sales, polimorfos y/o solvatos farmacéuticamente aceptables, puede librarse utilizando una variedad de técnicas que incluyen, pero no se limitan a, análisis térmico, difracción de rayos X, espectroscopia, sorción con vapor, y microscopía. Los métodos de análisis térmico apuntan a la degradación termoquímica o a procesos termofísicos que incluyen pero no se limitan a, transiciones polimórficas, y tales métodos se utilizan para analizar las relaciones entre formas polimórficas, determinar la pérdida de peso, encontrar la temperatura de transición vítrea, o para estudios de compatibilidad de excipientes. Tales métodos incluyen, pero no se limitan a, calorimetría diferencial de barrido (DSC), calorimetría diferencial de barrido modulada (MDCS), análisis termogravimétrico (TGA), y Análisis Termogravimétrico e infrarrojo (TG/IR). Los métodos de difracción por rayos X incluyen, pero no se limitan a, difractómetros de cristales individuales y polvo y fuentes de sincrotrón. Las diversas técnicas espectroscópicas usadas incluyen, pero no se limitan a, Raman, FTIR, UVIS, y RMN (en estado líquido y sólido). Las diversas técnicas microscópicas incluyen, pero no se limitan a, microscopía con luz polarizada, microscopía de barrido con electrones (SEM) con análisis de rayos X por energía dispersiva (EDX), Microscopía electrónica con Barrido Ambiental con EDX (en atmósfera de gas o vapor de agua), microscopía IR, y microscopía Raman.

Usos terapéuticos de los compuestos inhibidores

Se describen aquí métodos, composiciones, usos y medicamentos para el tratamiento de trastornos que comprenden la administración a un paciente que así lo requiere de un inhibidor de un ACK. En algunas realizaciones, el ACK es Btk o un homólogo de Btk. En realizaciones adicionales, el ACK es Blk o un homólogo de Blk. En aún realizaciones adicionales, el ACK es tirosina quinasas que comparten homología con la Btk pero tienen un residuo de cisteína (incluyendo un residuo Cys 481) que puede formar un enlace covalente con el inhibidor.

Los métodos descritos aquí (que incluyen los usos de una composición farmacéutica para tratar una enfermedad o trastorno, o usos de un compuesto para formar un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno) incluyen administración a un sujeto que así lo requiere de una composición que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos inhibidores de Btk descritos aquí. Sin estar limitados por la teoría, los diversos papeles jugados por la señalización de la Btk en diversas funciones hematopoyéticas celulares, por ejemplo, la

000082

activación del receptor de células B, muestra que pequeñas moléculas inhibitoras de Btk son útiles para reducir el riesgo de o tratar una variedad de enfermedades afectadas por o que afectan muchos tipos de células de la línea hematopoyética incluyendo, por ejemplo, enfermedades autoinmunes, condiciones o enfermedades heteroimunes, enfermedades inflamatorias, cáncer (por ejemplo, trastornos proliferativos de células B), y trastornos tromboembólicos.

En algunas realizaciones, son métodos para tratar una enfermedad o condición autoinmune que comprende administrar a un paciente que así lo requiere una composición farmacéutica de cualquier inhibidor de Btk (o un homólogo de Btk) de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos aquí. Tal enfermedad o condición autoinmune incluye, pero no se limita a, artritis reumatoide, artritis sorriática, osteoartritis, enfermedad de Still, artritis juvenil, lupus, diabetes, miastenia gravis, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis de Ord, enfermedad de Graves, síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barré, encefalomielitis agudadiseminada, enfermedad de Addison, síndrome de opsoclonus-mycoclonus, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, anemia aplástica, hepatitis autoinmune, enfermedad celíaca, síndrome de Goodpasture, púrpura idiopáticatrombocitopénica, neuritis óptica, escleroderma, cirrosis biliar primaria, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, anemia hemolítica autoinmune, enfermedad de Wegener, psoriasis, alopecia universalis, enfermedad de Behçet, fatiga crónica, disautonomía, endometriosis, cistitis intersticial, neuromiotonía, esclerodermia y vulvodinia. En algunas realizaciones, la enfermedad autoinmune se selecciona de artritis reumatoide o lupus.

En algunas realizaciones, son métodos para tratar una enfermedad o condición heteroimune que comprende administrar a un paciente que así lo requiere una formulación farmacéutica de cualquier inhibidor de Btk (o un homólogo de Btk) de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos aquí. Tal condición o enfermedad heteroimune incluye, pero no se limita a enfermedad de injerto versus huésped, trasplante, transfusión, anafilaxis, alergias (por ejemplo, alergias a polen de plantas, látex, fármacos, alimentos, venenos de insectos, pelo de animales, caspa de animales, ácaros de polvo, o restos de cucaracha), hipersensibilidad tipo I, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica y dermatitis atópica.

En algunas realizaciones, son métodos para tratar un cáncer que comprenden administrar a un paciente que así lo requieren una formulación farmacéutica de cualquier inhibidor de Btk (o un homólogo de Btk) de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos aquí. Tal cáncer, por ejemplo, trastornos proliferativos de células B, incluyen pero no se limitan a linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular, linfoma linfocítico crónico, leucemia linfocítica crónica, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmático/macroglobulinemia de Waldenström, linfoma esplénico de zona marginal, mieloma de células de plasma, plasmacitoma, linfoma de células B en zona marginal extranodal, linfoma de células B en zona marginal nodal, linfoma de células del manto,

000083

linfoma de células B grandes mediastinales (tímica), linfoma de células B grandes intravasculares, linfoma de efusión primaria, linfoma de burkitt/leucemia y granulomatosis linfomatoide.

En algunas realizaciones, son métodos para tratar mastocitosis que comprende administrar a un paciente que así lo requiere una formulación farmacéutica de cualquier inhibidor de Btk (o un homólogo de Btk) de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos aquí. La mastocitosis incluye pero no se limita a enfermedades caracterizadas por mastocitos hiperactivos.

En algunas realizaciones, son métodos para tratar osteoporosis o trastornos de resorción ósea que comprende administrar a un paciente que así lo requiere una formulación farmacéutica de cualquier inhibidor de Btk (o un homólogo de Btk) de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos aquí. Los trastornos de resorción ósea incluyen, pero no limitan a enfermedad de Paget de los huesos, osteoporosis, y los cambios óseos secundarios al cáncer, tales como los que ocurren en mieloma y metástasis a partir de de cáncer de seno.

En algunas realizaciones, son métodos para tratar enfermedades inflamatorias que comprenden administrar a un paciente que así lo requiere una formulación farmacéutica de cualquier inhibidor de Btk (o un homólogo de Btk) de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos aquí. Enfermedades inflamatorias incluyen pero no se limitan a asma, enfermedad inflamatoria de los intestinos, apendicitis, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, bursitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, colitis, conjuntivitis, cistitis, dacrioadenitis, dermatitis, dermatomiositis, encefalitis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fasciitis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, hepatitis, hidradenitis supurativa, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis, miocarditis, miositis, nefritis, ooforitis, orquitis, osteítis, otitis, pancreatitis, parotitis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, neumonía, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendónitis, tonsillitis, uveítis, vaginitis, vasculitis, y vulvitis.

Adicionalmente, los compuestos inhibidores de Btk descritos aquí pueden ser utilizados para inhibir un subconjunto pequeño de otras tirosina quinasas que comparten homología con Btk pero tienen un residuo de cisteína (incluyendo un residuo Cys 481) que puede formar un enlace covalente con el inhibidor. Así, un subconjunto de tirosina quinasas diferentes a Btk también se considera útil como objetivo terapéutico en un cierto número de condiciones de salud, que incluyen:

- enfermedades autoinmunes, que incluyen pero no se limitan a artritis reumatoide, artritis soriática, osteoartritis, enfermedad de Still, artritis juvenil, lupus, diabetes, miastenia gravis, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis de Ord, enfermedad de Graves, síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barré, encefalomiелitis aguda diseminada, enfermedad de Addison, síndrome de opsoclonus-mioclónus, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, anemia aplásica, hepatitis autoinmune, enfermedad celíaca, síndrome de Goodpasture, purpura idiopática trombocitopénica, neuritis óptica, escleroderma,

000084

cirrosis biliar primaria, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, anemia hemolítica autoinmune cálida, granulomatosis de Wegener, soriasis, alopecia universalis, enfermedad de Behçet, fatiga crónica, disautonomía, endometriosis, cistitis intersticial, neuromiotonia, escleroderma o vulvodinia.

- 5 • condiciones o enfermedades autoinmunes que incluyen, pero no se limitan, enfermedad de injerto versus huésped, trasplante, transfusión, anafilaxis, alergias (por ejemplo, alergias a polen de plantas, látex, fármacos, alimentos, venenos de insectos, pelo de animales, caspa de animales, ácaros de polvo, o restos de cucaracha), hipersensibilidad tipo I, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica y dermatitis atópica.
- 10 • enfermedades inflamatorias incluyen pero no se limitan a asma, enfermedad inflamatoria de los intestinos, apendicitis, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, bursitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, colitis, conjuntivitis, cistitis, dacrioadenitis, dermatitis, dermatomiositis, encefalitis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fasciitis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, hepatitis, hidradenitis supurativa, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis, miocarditis, miositis, nefritis, ooforitis, orquitis, osteítis, otitis, pancreatitis, parotitis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, neumonía, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendónitis, tonsillitis, uveítis, vaginitis, vasculitis, y vulvitis.
- 15 • un cáncer, e.g., linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular, linfoma linfocítico crónico, leucemia linfocítica crónica, leucemia prolinfocítica de células B, linfoma linfoplasmacítico/macroglobulinemia de Waldenström, linfoma de zona marginal esplénico, mieloma de plasma celular, plasmacitoma, linfoma de células B en zona marginal extranodal, linfoma de células B en zona marginal nodal, linfoma de células de manto, linfoma de células B grandes mediastinal (tímico), linfoma de células B grandes intravasculares, linfoma de fusión
- 20 primaria, linfoma de Burkitt/leucemia o granulomatosis linfomatoide.
- 25 • trastornos tromboembólicos que incluyen pero no se limitan a, infarto del miocardio, angina pectoris, reoclusión después de angioplastia, restenosis después de angioplastia, reoclusión después de un *bypass* aortocoronario, restenosis después de *bypass* aortocoronario, apoplejía, isquemia transitoria, un trastorno oclusivo arterial periférico, embolia pulmonar o trombosis
- 30 venosa profunda.
- mastocitosis, la cual incluye pero no se limita a enfermedades caracterizadas por mastocitos hiperactivos.
- trastornos de resorción ósea, que incluyen pero no se limitan enfermedad ósea de Paget, osteoporosis, y los cambios en los huesos secundarios a un cáncer, tal como ocurre en
- 35 mieloma y metástasis del cáncer de seno
- Síntomas, pruebas de pronóstico y cada uno de las condiciones antes mencionadas están incluidas, por ejemplo en *Harrison's Principles of Internal Medicine*®, 16th ed., 2004, The McGraw-Hill Companies, Inc. Dey et al. (2006), *Cytojournal* 3(24), y el sistema de clasificación "Revised European American Lymphoma" (REAL) (véase, por ejemplo la página mantenida por
- 40 la National Cancer Institute).

Un cierto número de modelos animales es útil para establecer un rango de dosis efectivas terapéuticamente de los inhibidores, incluyendo los compuestos inhibidores de Btk para tratar cualquiera de las enfermedades anteriores. También, por ejemplo, la dosificación de los compuestos inhibidores para tratar una enfermedad autoinmune puede establecerse en un modelo de ratón de artritis reumatoide. En este modelo, la artritis es inducida en ratones Balb/c administrando anticuerpos anticolágeno y lipopolisacáridos. Véase Nandakumar *et al.* (2003), *Am.J. Pathol* 163:1827-1837. En otro ejemplo, la dosificación de los inhibidores para el tratamiento de trastornos de células proliferativas B puede examinarse, por ejemplo, en un modelo de xenoinjerto humano a ratón en el cual se implantan células B de linfoma humano (por ejemplo, células Ramos) en ratones inmunodeficientes (por ejemplo, ratones "desnudos") como se describe en, por ejemplo, Pagel *et al.* (2005), *Clin Cancer Res* 11(13):4857-4866. También son conocidos los modelos animales para el tratamiento de trastornos tromboembólicos.

En una realización, la eficacia terapéutica de compuesto para una de las enfermedades anteriores se optimiza durante el curso del tratamiento. Por ejemplo, un sujeto que está siendo tratado sufre opcionalmente una evaluación diagnóstica para correlacionar el alivio de los síntomas de la enfermedad o patologías con la inhibición in vivo de la actividad de Btk lograda administrando una dosis dada de un inhibidor de Btk. Los ensayos celulares se utilizan para determinar la actividad in vivo de Btk en presencia o ausencia de un inhibidor de Btk. Por ejemplo, puesto que el Btk activado es fosforilado en la tirosina 223 (Y223) y tirosina 551 (Y551), se utilizan células P-Y223 o P-Y551 positivas fosfoespecíficas con tinción inmunocitoquímica para detectar o cuantificar la activación de Btk en una población de células (por ejemplo, por análisis de FACS de tinción versus células no teñidas). Véase, por ejemplo, Nisitani *et al.* (1999), *Proc. Natl. Acad. Sci, USA* 96:2221-2226. Así, la cantidad de compuesto inhibidor de Btk que se administra a un sujeto se incrementa o disminuye opcionalmente, según se requiera para mantener un nivel de inhibición de Btk óptimo para tratar el estado de enfermedad del sujeto.

Tratamientos de Combinación

Las composiciones inhibidoras de Btk descritas aquí también pueden ser utilizadas en combinación con otros reactivos terapéuticos bien conocidos que se seleccionan por su valor terapéutico para la condición que va a ser tratada. En general, las composiciones descritas aquí y, en realizaciones donde se emplea terapia de combinación, otros agentes no tienen que ser administrados en la misma composición farmacéutica, y son opcionalmente, debido a las diferentes características físicas y químicas, administrados por diferentes rutas. La administración inicial se hace, por ejemplo, de acuerdo con protocolos establecidos y entonces, con base en los efectos observados, se modifican las dosificaciones, modos de administración y tiempos de administración.

En ciertos casos, es apropiado administrar al menos un compuesto inhibidor de Btk descrito aquí en combinación con otro agente terapéutico. A manera de ejemplo solamente, si uno de los efectos laterales experimentados por un paciente al recibir uno de los compuestos

000086

inhibidores de Btk descritos aquí es náusea, entonces es apropiado administrar un agente antináusea en combinación con el agente terapéutico inicial. O, a manera de ejemplo solamente, la efectividad terapéutica de uno de los compuestos descritos aquí es potenciada por la administración de un adyuvante (esto es, por sí mismo el adyuvante tiene mínimo el beneficio terapéutico, pero en combinación con otro agente terapéutico, se potencia el beneficio terapéutico global para el paciente). O, a manera de ejemplo solamente, el beneficio experimentado por un paciente se incrementa administrando uno de los compuestos descritos aquí con otro agente terapéutico (lo cual también incluye un régimen terapéutico) que también tiene beneficio terapéutico. En cualquier caso, independientemente de la enfermedad, trastorno o condición que están siendo tratados, el beneficio global experimentado por el paciente es en algunas realizaciones simplemente aditivo de los dos agentes terapéuticos o en otras realizaciones, el paciente experimenta un beneficio sinérgico.

La selección particular de compuestos usados dependerá del diagnóstico del médico a cargo y su juicio acerca de la condición del paciente y del protocolo de tratamiento apropiado. Los compuestos se administran opcionalmente de forma concurrente (por ejemplo, simultáneamente, simultánea de forma esencial o dentro del mismo protocolo de tratamiento) o secuencialmente, dependiendo de la naturaleza de la enfermedad, trastorno o condición, la condición del paciente, y la selección real de los compuestos usados. La determinación del orden de administración, y del número de repeticiones de la administración de cada agente terapéutico durante un protocolo de tratamiento, se basa en la evaluación de la enfermedad que está siendo tratada y de la condición del paciente.

Las dosificaciones terapéuticamente efectivas pueden variar cuando los fármacos se utilizan en combinaciones de tratamientos. En la literatura se describen métodos para determinar experimentalmente las dosificaciones terapéuticamente efectivas de fármacos y otros agentes para uso en regímenes de tratamiento de combinación. Por ejemplo, el uso de la dosificación metronómica, esto es proveer dosis más frecuentes, más bajas con el fin de minimizar los efectos laterales tóxicos, ha sido descrito extensamente en la literatura. El tratamiento de combinación incluye adicionalmente tratamientos periódicos que comienzan y se detienen en diversos momentos para ayudar con el manejo clínico del paciente.

Para terapias de combinación descritas aquí, las dosificaciones de los compuestos coadministrados, variarán desde luego dependiendo del tipo de cofármaco empleado, del fármaco específico empleado, de la enfermedad o condición que está siendo tratada y así sucesivamente. Además, cuando se coadministran con uno o más agentes biológicamente activos, los compuestos provistos aquí pueden ser administrados bien sea simultáneamente con los agentes biológicamente activos, o secuencialmente. Si se administra secuencialmente, el médico a cargo decidirá acerca de la secuencia apropiada de la proteína de administración en combinación con los agentes biológicamente activos.

En cualquier caso, los agentes terapéuticos múltiples (uno de los cuales es un compuesto de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (compuestos IV) u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos aquí) se administran opcionalmente en cualquier orden o

000087

inclusosimultáneamente. Si se hace simultáneamente, los agentes terapéuticos múltiples se proveen opcionalmente en una forma individual, unificada, o en formas múltiples (a manera de ejemplo solamente, bien sea como una píldora individual o como dos píldoras separadas). Uno de los agentes terapéuticos puede ser suministrado en dosis múltiples, o ambos pueden ser administrados como dosis múltiples. Si no son simultáneos, los tiempos entre las dosis múltiples pueden variar de más de cero semanas a menos de cuatro semanas. Además, los métodos de combinación, composiciones y formulaciones no se limitan al uso de solamente dos agentes. El uso de combinaciones terapéuticas múltiples también está previsto.

Se entiende que el régimen de dosificación para tratar, prevenir, o mejorar las condiciones para las cuales se busca alivio, puede modificarse de acuerdo con una variedad de factores. Estos factores incluyen el trastorno del cual sufre el sujeto, así como la edad, peso, sexo, dieta, y condición médico del sujeto. Así, el régimen de dosificación realmente empleado puede variar ampliamente y por lo tanto puede desviarse de los regímenes de dosificación definidos aquí.

Los agentes farmacéuticos que configuran la terapia de combinación divulgada aquí pueden ser una forma de dosificación combinada o en formas de dosificación separadas previstas para administración simultáneasustancialmente. Los agentes farmacéuticos que configuran la terapia de combinación también pueden administrarse secuencialmente, bien sea con un compuesto terapéutico administrado por un régimen denominado de administración en dos etapas. El régimen de administración en dos etapas puede requerir la administración secuencial de los agentes activos o la administración espaciada de los agentes activos separados. El período de tiempo entre las etapas de administración múltiple puede variar desde unos pocos minutos a varias horas, dependiendo de las propiedades de cada agente farmacéutico, tales como potencia, solubilidad, la biodisponibilidad, vida media en plasma y perfil cinético del agente farmacéutico. La variación circadiana de la concentración de la molécula objetivo también puede determinar el intervalo de dosis óptimo.

Además, los compuestos descritos aquí también se utilizan opcionalmente en combinación con procedimientos que proporcionan un beneficio adicional o sinérgico al paciente. A manera de ejemplo solamente, se espera que los pacientes encuentren un beneficio terapéutico y/o profiláctico en los métodos descritos aquí, donde la composición farmacéutica de un compuesto divulgado aquí y/o combinaciones con otros agentes terapéuticos se combinan con pruebas genéticas para determinar si el individuo es un portador de un gen mutante del que se sepa está correlacionado con ciertas enfermedades o condiciones.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos aquí y las terapias de combinación se administran antes, durante o después de la aparición de una enfermedad o condición, y los tiempos de administración de la composición que contiene un compuesto pueden variar. Así, por ejemplo, los compuestos pueden ser utilizados como profilácticos y pueden ser administrados continuamente a sujetos con propensión a desarrollar condiciones o enfermedades con el fin de evitar la aparición de la enfermedad o condición. Los compuestos y composiciones pueden ser administrados a un sujeto durante o tan pronto como sea posible después de la aparición de los síntomas. La administración de los compuestos puede

iniciarse dentro de las primeras 48 horas después de la aparición de los síntomas, dentro de las primeras 6 horas de la aparición de los síntomas, o dentro de las 3 horas de la aparición de los síntomas. La administración inicial puede ser a través de cualquier ruta práctica, tal como, por ejemplo, una inyección intravenosa, una inyección de bolo, infusión durante 5 minutos hasta aproximadamente 5 horas, una píldora, una cápsula, un parche transdérmico, administración bucal, y similares, o combinación de los mismos. Un compuesto debe ser administrado tan pronto como sea practicable después de que la aparición de una enfermedad o condición sea detectada o sospechada, y por una longitud de tiempo necesaria para el tratamiento de la enfermedad, tal como, por ejemplo, desde aproximadamente 1 mes hasta aproximadamente 3 meses. La longitud del tratamiento puede variar para cada sujeto, y la longitud puede ser determinada utilizando los criterios conocidos. Por ejemplo, el compuesto o una formulación que contiene el compuesto puede administrarse durante al menos 2 semanas, entre aproximadamente 1 mes hasta aproximadamente 5 años, o desde aproximadamente 1 mes hasta aproximadamente 3 años.

15 Agentes Terapéuticos de Ejemplo para Uso en Combinación con un Compuesto Inhibidor

En algunas realizaciones, cuando el sujeto sufre de o está en riesgo de sufrir una enfermedad autoinmune, una enfermedad inflamatoria, o una enfermedad alérgica, se utiliza un compuesto inhibidor de Btk con uno o más de los siguientes agentes terapéuticos en cualquier combinación: inmunosupresores (por ejemplo, tacrolimus, ciclosporin, rapamicin, methotrexate, ciclophosphamida, azatioprine, mercaptopurine, mycofenolate, o FTY720), los glucocorticoides (por ejemplo, prednisone, acetato de cortisona, prednisolone, metilprednisolone, dexamethasone, betamethasone, triamcinolone, beclometasone, fludrocortisone acetato, deoxycorticosterone acetato, aldosterone), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, salicilatos, ácidos arilalcanoicos, ácidos 2-arilpropiónicos, ácidos N-arilnitrílicos, oxicams, coxibs, o sulfoanilidas), inhibidores específicos de COX-2 (por ejemplo, valdecoxib, celecoxib, o rofecoxib), leflunomida, tioglucosa oro, tiomalato oro, aurofina, sulfasalazina, hidroxycloroquinina, minociclina, proteínas enlazantes de TNF- α (por ejemplo, infliximab, etanercept, o adalimumab), abatacept, anaquinra, interferon- β , interferon- γ , interleucina-2, vacunas para alergias, antihistamínicos, antileucotrienos, beta-agonistas, teofilina, anticolinérgicos u otros inhibidores de quinasa selectivos (por ejemplo inhibidores de p38, inhibidores de Syk, inhibidores de PKC).

En aún otras realizaciones, cuando el sujeto sufre de o está en riesgo de sufrir de un trastorno proliferativo de células B (por ejemplo, mieloma de células en plasma), el sujeto es tratado con un compuesto inhibidor de Btk en cualquier combinación con una o más agentes anticáncer. En algunas realizaciones, uno o más de los agentes anticáncer son agentes proapoptóticos. Ejemplos de agentes anticáncer incluyen, pero no se limitan a, cualquiera de los siguientes: gosipol, genasense, polifenolE, clorofusina, todo los ácidos trans-retinoicos (ATRA), briostatina, ligando inductor de apoptosis relacionada con el factor de necrosis tumoral (TRAIL), 5-aza-2'-desoxicitidina, todos los ácidos trans-retinoicos, doxorubicin, vincristine, etoposide, gemcitabine, imatinib (Gleevec®), geldanamycin, 17-N-Allylamino-17-Demetoxigeldanamycin (17-AAG),

000089

flavopiridol, LY294002, bortezomib, trastuzumab, BAY 11-7082, PKC412, o PD184352, Taxol™, también denominado como "paclitaxel", que es un fármaco anticáncer que es bien conocido que actúa potenciando y estabilizando la formación de microtúbulos, y análogos de Taxol™, tales como Taxotere™. Los compuestos que tienen el esqueleto de taxano básico como

5 característica estructural común, también han demostrado tener la capacidad de detener células en las fases G2-M debido a los microtúbulos estabilizados y pueden ser útiles para tratar cáncer en combinación con los compuestos descritos aquí.

Ejemplos adicionales de agentes anticáncer para uso en combinación con un compuesto inhibidor de Btk incluyen inhibidores de la señalización de la proteína quinasa activada por

10 mitógeno, por ejemplo, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmannin, o la LY294002; inhibidores de Syk; inhibidores de mTOR; y anticuerpos (por ejemplo rituxan).

En realizaciones adicionales se emplean otros agentes anticáncer en combinación con un compuesto inhibidor de Btk incluyendo Adriamycin, Dactinomycin, Bleomycin, Vinblastine,

15 Cisplatin, acivicin; aclarubicin; acodazol clorhidrato; acronine; adozelesin; aldesleucina; altretamina; ambomycin; ametantrone acetato; aminoglutetimida; amsacrine; anastrozole; anthramycin; asparaginase; asperlin; azacitidine; azetepa; azotomycin; batimastat; benzodepa; bicalutamida; bisantrene clorhidrato; bisnafide dimesilato; bizelesin; bleomycin sulfato; brequinar sodio; bropirimina; busulfan; cactinomycin; calusterone; caracemide; carbetimer; carboplatin;

20 carmustine; carubicin clorhidrato; carzelesin; cedefingol; chlorambucil; cirolemycin; cladribine; crisnatol mesilato; ciclophosphamida; cytarabine; dacarbazina; daunorubicin clorhidrato; decitabine; dexormaplatin; dezaguanine; dezaguanine mesilato; diaziquone; doxorubicin; doxorubicin clorhidrato; droloxifene; droloxifene citrato; dromostanolone propionate; duazomycin; edatrexate; eflornitine clorhidrato; elsamitrucin; enloplatin; enpromate;

25 epipropidine; epirubicin clorhidrato; erbulozole; esorubicin clorhidrato; estramustine; estramustine fosfatosodio; etanidazole; etoposide; etoposide fosfato; etoprine; fadrozole clorhidrato; fazarabine; fenretinide; floxuridine; fludarabine fosfato; fluorouracil; flurocitabine; fosquidone; fostriecin sodio; gemcitabine; gemcitabine clorhidrato; hidroxiurea; idarubicin clorhidrato; ifosfamida; iimofosine; interleucina II (incluyendo interleucina II recombinante, o

30 rIL2), interferon alfa-2a; interferón alfa-2b; interferon alfa-n1; interferon alfa-n3; interferon beta-1a; interferón gamma-1b; iproplatin; irinotecan clorhidrato; lanreotide acetato; letrozole; leuprolide acetato; liarozole clorhidrato; lometrexol sodio; lomustine; losoxantrone clorhidrato; masoprocol; maytansine; mechloetaminaclorhidrato; megestrol acetato; melengestrol acetato; melphalan; menogaril; mercaptopurine; methotrexate; methotrexate sodio; metoprine; meturedapa;

35 mitindomide; mitocarcin; mitocromin; mitogillin; mitomalcin; mitomycin; mitosper; mitotane; mitoxantrone clorhidrato; mycofenolic acid; nocodazole; nogalamycin; omaplatin; oxisuran; pegaspargase; peliomycin; pentamustine; peplomycin sulfato; perfosfamida; pipobroman; piposulfan; piroxantrone clorhidrato; plicamycin; plomestane; porfimer sodio; porfiromycin; prednimustine; procarbazinaclorhidrato; puromycin; puromycin clorhidrato; pirazofurin; riboprine;

40 rogletimida; safingol; safingol clorhidrato; semustine; simtrazene; esparfosate sodio;

000090

sparsomycin; spirogermanium clorhidrato; spiromustine; spiroplatin; streptonigrin; streptozocin; sulofenur; talisomycin; tecogalan sodio; tegafur; teloxantrone clorhidrato; temoporfin; teniposide; teroxirone; testolactone; tiamiprine; tioguanine; tiotepa; tiazofurin; tirapazamina; toremifene citrato; trestolone acetato; triciribine fosfato; trimetrexate; trimetrexate glucuronate; triptorelin; tubulozole clorhidrato; uracil mostaza; uredepa; vapreotide; verteporfin; vinblastine sulfato; vincristine sulfato; vindesine; vindesine sulfato; vinepidina sulfato; vinglycinate sulfato; vinleurosine sulfato; vinorelbine tartrato; vinrosidina sulfato; vinzolidina sulfato; vorozole; zeniplatin; zinostatin; zorubicin clorhidrato.

En aún otras realizaciones, se emplean otros agentes anticáncer en combinación con un compuesto inhibidor de Btk incluyendo: 20-epi-1, 25 dihidroxivitamin D3; 5-etinyluracil; abiraterone; aclarubicin; acylfulvene; adecypenol; adozelesin; aldesleucina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustine; amidox; amifostine; acid aminolevulinic; amrubicin; amsacrine; anagrelide; anastrozole; yrographolide; angiogenesis inhibitors; antagonist D; antagonist G; antarelix; proteína-1 morfogenética antidorsalisante; antiandrógeno, carcinomaprostático; antiestrógeno; antineoplaston; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores de la apoptosis genética; reguladores de apoptosis; ácidoapurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginine deaminase; asulacrine; atamestane; atrimustine; axinastatin 1; axinastatin 2; axinastatin 3; azasetron; azatoxin; azatyrosine; baccatin III derivatives; balanol; batimastat; BCR/ABL antagonists; benzochlorins; benzoilstaurosporine; derivados de beta lactama; beta-aletine; betaclamycin B; ácido betulínico; bFGF inhibitor; bicalutamida; bisantrene; bisaziridinilpermene; bisnafide; bistratene A; bizelesin; breflate; bropirimina; budotitane; butionine sulfoximina; calcipotriol; calphostin C; camptothecin derivatives; canarypox IL-2; capecitabine; carboxamida-amino-triazole; carboxiamidotriazole; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartilago; carzelesina; inhibidores de la caseína quinasa (ICOS); castanospermine; cecropin B; cetorelix; chlorlins; chloroquinoxaline sulfonamida; cicaprost; cis-porphyrin; cladribine; clomifene analogues; clotrimazole; collismycin A; collismycin B; combretastatin A4; combretastatin analogue; conagenin; crambescidin 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacin A; ciclopentantraquinones; cicloplatam; cypemycin; cytarabine ocfosfate; factor citolítico; cytostatin; daclicximab; decitabine; dehidrodidemnin B; deslorelin; dexamethasone; dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamil; diaziquone; didemnin B; didox; dietilnorspermine; dihidro-5-azacytidine; 9- dioxamycin; difenilo spiromustine; docosanol; dolasetron; doxifluridine; droloxifene; dronabinol; duocarmycin SA; ebselen; ecomustine; edelfosine; edrecolomab; eflornitine; elemene; emitetur; epirubicin; epristeride; análogo de estramustina; agonistas de estrógeno; antagonistas de estrógeno; etanidazole; etoposide fosfato; exemestane; fadrozole; fazarabine; fenretinide; filgrastim; finasteride; flavopiridol; flezelastine; fluasterone; fludarabine; fluorodaunorunicin clorhidrato; forfenimex; formestane; fostriecin; fotemustine; gadolinium texaphyrin; gallium nitrate; galocitabine; ganirelix; gelatinase inhibitors; gemcitabine; inhibidores de glutatona; hepsulfam; heregulin; hexametenobisacetamida; hypericin; acid ibandronic; idarubicin; idoxifene; idramantone; ilmofosine; ilomastat; imidazoacridones; imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del

000091

receptor del factor de crecimiento 1 similar a la insulina; agonistas de interferón; interferones; interleucinas; iobenguane; iododoxorubicin; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladine; isobengazole; isohomohalicondrin B; itasetron; jasplaquinolide; kahalalide F; lamellarin-N triacetato; lanreotide; leinamycin; lenograstim; lentinan sulfato; leptolstatin; letrozole; factor inhibidor de leucemia; alfa

5 interferón de leucocitos; leuprolide+estrogen+progesterone; leuprorelin; levamisole; liarozole; análogo de la poliamina lineal; péptido disacárido lipofílico; compuestos de platino lipofílicos; lissoclinamida 7; lobaplatin; lombricine; lometrexol; lonidamina; losoxantrone; lovastatin; loxoribine; lurtotecan; lutetium texaphyrin; lysofylline; lytic peptides; maitansine; mannostatin A; marimastat; masoprocól; maspin; inhibidores de matrilisina; inhibidores de la matriz de

10 metaloproteinasa; menogaril; merbarone; meterelin; metioninase; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristone; miltefosine; mirimostim; ARN de doble cadena no coincidente; mitoguazone; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafide; mitotoxina del factor de crecimiento de fibroblastos-saporina; mitoxantrone; mofarotene; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotropina coriónica humana; monofosforil lípido A+sk de transporte por pared celular de

15 miobacterias; mopidamol; inhibidor de genes resistentes a fármacos múltiples; terapia basada en supresor 1 de tumores múltiples; agente anticáncer de mostaza; micaperoxido B; extracto de pared celular de micobacterias; myriaporone; N-acetyldinaline; N-substituted benzamidas; nafarelin; nagrestip; naloxone+pentazocine; napavin; naphterpin; nartograstim; nedaplatin; nemorubicin; acid neridronic; neutral endopeptidase; nilutamida; nisamycin; moduladores del

20 óxido nítrico; antioxidante nitrógeno; nitrullyn; O6-benzylguanine; octreotide; oquicenone; oligonucleotides; onapristone; ondansetron; ondansetron; oacin; oal cytoquine inducer; omaplatin; osaterone; oxaliplatin; oxaunomycin; palauamina; palmitoylrhizoxin; acid pamidronic; panaxytriol; panomifene; parabactin; pazelliptine; pegaspargase; peldesine; pentosan polysulfatosodio; pentostatin; pentozole; perflubron; perfosfamida; perillilo alcohol;

25 fenazinomycin; fenylacetato; phosphatase inhibitors; picibanil; pilocarpine clorhidrato; pirarubicin; piritrexim; placetin A; placetin B; inhibidor del activador de plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejos de platino-triamina; porfimer sodio; porfiromycin; prednisone; propilo bis-acridone; prostaglandin J2; inhibidores de proteasoma; modulador inmune basados en proteína A; inhibidor de proteína quinasa C; inhibidores de proteína quinasa

30 C, de microalgas; inhibidores de proteína tirosinafosfatasa; inhibidores de purina nucleósido fosforilasa; purpurina; pirazoloacridine; conjugado de hemoglobina piridoxilada polioxietylén; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetron; inhibidores de la ras farnesil proteína transferasa; inhibidores ras; inhibidor de ras-GAP; reteliptina desmetilada; rhenium Re 186 etidronate; rhizoxin; ribozymes; RII retinamida; rogletimida; rohituquine; romurtide; roquinimex;

35 rubiginone B1; ruboxil; safinol; saintopin; SarCNU; sarcophytol A; sargramostim; imitadores de Sdi 1; semustine; inhibidor derivado de senescencia 1; oligonucleótidos en sentido; inhibidores de la transducción de señal; moduladores de la transducción de señal; proteína enlazante a antígeno de cadena sencilla; sizofiran; sobuzoxano; sodio borocaptate; sodiofenylacetato; solverol; proteína enlazante a somatomedina; sonermin; acid sparfosic; spicamycin D;

40 spiromustine; splenopentin; spongistatin 1; squalamina; inhibidor de células madre; inhibidor de

000092

- división de células madre; stipiámidas; stromelysin inhibitors; sulfinosina; antagonistas del péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramin; swainsonina; synthetic glycosaminoglycans; tallimustina; tamoxifen metiodide; tauromustina; tazaroteno; tecogalan sodio; tegafur; tellurapirylum; inhibidores de telomerasa; temoporfin; temozolomida; teniposide;
- 5 tetrachlorodecaóxido; tetrazomina; thaliblastina; tiocoralina; trombopoietina; imitador de trombopoietina; timalfasin; agonista del receptor de timopoietina; thymotrinan; hormona estimuladora de la tiroides; tin etilo etiopurpurina; tirapazamina; titanoceno bichloruro; topsentin; toremifene; factor de células madre totipotente; inhibidores de traslación; tretinoin; triacetyluridine; tricitabina; trimetrexato; triptorelin; tropisetron; turosteride; inhibidores de la
- 10 tirosinaquinasa; trifostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor de crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de la uroquinasa; vapreotide; variolin B; sistema vector, terapia genética de eritrocitos; velaresol; veramina; verdins; verteporfin; vinorelbina; vinxaltina; vitaxin; vorozole; zanoterone; zeniplatin; zilascorb; y zinostatin stimalamer.
- 15 Aún otros agentes anticáncer que pueden ser empleados en combinación con un compuesto inhibidor de Btk incluyen agentes alquilantes, antimetabolitos, productos naturales, u hormonas, por ejemplo, mostazas de nitrógeno (por ejemplo, mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucil, etc.), sulfonatos de alquilo (por ejemplo, busulfán), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomustina, etc.), o Triazenos (decarbazona, etc.). Ejemplos de antimetabolitos incluyen pero no
- 20 se limitan a análogos del ácido fólico (por ejemplo, metotrexato), o análogos de pirimidina (por ejemplo citarabina), análogos de la purina (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina).
- Ejemplos de productos naturales utilizados en combinación con un compuesto inhibidor de Btk incluyen, pero no se limitan a alcaloides vinca (por ejemplo, vinblastina, vincristina),
- 25 epipodofilotoxinas (por ejemplo, etopósido), antibióticos (por ejemplo, daunorrubicina, doxorubicina, bleomicina), enzimas (por ejemplo, L-asparaginasa), o modificadores de la respuesta biológica (por ejemplo interferón alfa).
- Ejemplos de agentes alquilantes que se emplean en combinación con un compuesto inhibidor de Btk en algunas realizaciones incluyen, pero no se limitan a, mostazas de nitrógeno (por
- 30 ejemplo, mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucil, mefalan, etc.) etilenimina y metilmelaminas (por ejemplo, hexametilmelamina, tiotepa), sulfonatos de alquilo (por ejemplo busulfán), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocin, etc.), o Triazenos (decarbazona, etc.). Ejemplos de antimetabolitos incluyen, pero no se limitan a
- 35 análogos de ácido fólico (por ejemplo, metotrexato), o análogos de pirimidina (por ejemplo, fluorouracil, floxuridina, citarabina), análogos de purina (por ejemplo mercaptopurina, tioguanina, pentostatina).
- Ejemplos de hormonas y antagonistas útiles en combinación con un compuesto inhibidor de Btk incluyen, pero no se limitan a, adrenocorticosteroides (por ejemplo, prednisona), progestinas
- 40 (por ejemplo, hidroxiprogesteronacaproato, megestrolacetato, medroxiprogesteronaacetato), estrógenos (por ejemplo, dietilestilbestrol, etinil estradiol), antiestrógenos (por ejemplo,

000093

tamoxifén), andrógenos (por ejemplo propionato de testosterona, fluoximasterona), antiandrógenos (por ejemplo, flutamida), análogos de hormona liberadora de gonadotropina (por ejemplo, leuprolide). Otros agentes que pueden utilizarse en los métodos y composiciones descritos aquí para el tratamiento o prevención del cáncer incluyen complejos de coordinación de platino (por ejemplo, cisplatino, carboblatino), antracenediona (por ejemplo, mitoxantrona), urea sustituida (por ejemplo, hidroxiiurea), derivados de metil hidrazina (por ejemplo, procarbazona), supresores adrenocorticales (por ejemplo, mitotano, aminoglutetimida).

Ejemplos de agentes anticáncer que actúan deteniendo las células en las fases G2-M debido a microtúbulos estabilizados y que se utilizan en algunas realizaciones, en combinación con un compuesto inhibidor de Btk incluyen sin limitación fármacos comercializados y fármacos en desarrollo.

Cuando el sujeto sufre de o está en riesgo de sufrir de un trastorno tromboembólico (por ejemplo, apoplejía), el sujeto, en algunas realizaciones es tratado con un compuesto inhibidor de Btk en cualquier combinación con uno o más otros agentes antitromboembólicos. Ejemplos de agentes antitromboembólicos incluyen, pero no se limitan a cualquiera de los siguientes: agentes trombolíticos (por ejemplo, alteplase anistreplase, streptoquinase, uroquinase, o activadores del plasminógeno en tejidos), heparin, tinzaparin, warfarin, dabigatran (e.g., dabigatran etexilato), inhibidores del factor Xa (por ejemplo, fondaparinux, draparinux, rivaroxaban, DX-9065a, otamixaban, LY517717, o YM150), inhibidores del factor VIIa, ticlopidina clopidogrel, CS-747 (prasugrel, LY640315), ximelagatran, o BIBR 1048.

Composición Farmacéutica/Formulación

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

Una composición farmacéutica, tal como se utiliza aquí, se refiere a una mezcla de un compuesto descrito aquí, tal como, por ejemplo, compuestos de cualquiera de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos aquí, con otros componentes químicos tales como vehículos, estabilizadores, diluyentes, agentes de dispersión, agentes de suspensión, agentes espesantes y/o excipientes. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. Al practicar los métodos de tratamiento o uso provistos aquí, se administran cantidades terapéuticamente efectivas de los compuestos aquí descritos en una composición farmacéutica a un mamífero que tiene una enfermedad, trastorno o condición por ser tratados. Preferiblemente, el mamífero es un

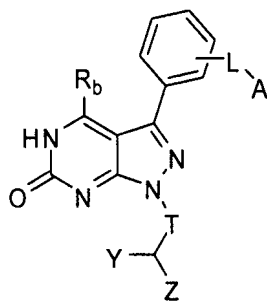
000094

humano. Los compuestos, en algunas realizaciones, se utilizan individualmente o en combinación con uno o más agentes terapéuticos como componentes de mezclas.

Las formulaciones farmacéuticas descritas aquí en algunas realizaciones, se administran a un sujeto mediante rutas de administración múltiples, incluyendo, pero no limitándose a, rutas de administración transdérmica oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intramuscular), intranasal, bucal, tópica, rectal. Las formulaciones farmacéuticas descritas aquí incluyen, pero no se limitan a, dispersiones líquidas acuosas, dispersiones autoemulsificantes, soluciones sólidas, dispersiones liposómicas, aerosoles, formas de dosificación sólidas, polvos, formulaciones de liberación inmediata, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, tabletas, cápsulas, píldoras, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación extendida, formulaciones de liberación por pulsos, formulaciones en micropartículas, y formulaciones de liberación mixta inmediata y controlada.

Las composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto descrito aquí se manufacturan opcionalmente de una forma convencional tal como, a manera de ejemplo solamente por medios de procesos convencionales de mezclado, disolución, granulación, fabricación de grageas, levigados, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o procesos de compresión.

Las composiciones farmacéuticas en realizaciones adicionales, incluyen al menos un compuesto descrito aquí, tal como, por ejemplo, un compuesto de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos aquí, como un ingrediente activo en forma de ácido libre o base libre, o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable. Además, los métodos y composiciones farmacéuticas descritos aquí 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 existen como tautómeros. Todos los tautómeros están incluidos dentro del alcance de los compuestos presentados aquí. A manera de ejemplo solamente, en una realización, la forma tautomérica del compuesto de la Fórmula (I) tiene la estructura de la Fórmula (IA):



Fórmula (IA);

en donde:

L es un enlace, CH₂, O, NR₂, S, CO, C=NR₂, o C=N-OR₂;

T es un enlace, C₁-C₆alquileo, o C₃-C₆cicloalquileo;

A es arilo o heteroarilo en donde arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con al menos un R₁;

000095

- Y y Z son cada uno seleccionado independientemente de H, C₁-C₆alquilo, C₂-C₆alquenilo, C₃-C₁₀cicloalquilo, C₁-C₆heteroalquilo, C₂-C₆heteroalquenilo, C₄-C₁₀heterocicloalquenilo y C₂-C₁₀heterocicloalquilo, en donde C₁-C₆alquilo, C₂-C₆alquenilo, C₃-C₁₀cicloalquilo, C₁-C₆heteroalquilo, C₂-C₆heteroalquenilo, C₄-C₁₀heterocicloalquenilo y C₂-C₁₀heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con al menos un R₁; o
- Y y Z junto con el átomo de carbono al cual están enlazados forman un C₃-C₁₀cicloalquilo, C₂-C₁₀heterocicloalquilo, C₄-C₁₀heterocicloalquenilo, arilo, o heteroarilo, en donde C₃-C₁₀cicloalquilo, C₂-C₁₀heterocicloalquilo, C₄-C₁₀heterocicloalquenilo, arilo, o heteroarilo, están opcionalmente sustituidos con al menos un X;
- en donde cuando Y y Z junto con el átomo de carbono al cual están enlazados forman que contiene un átomo de nitrógeno C₂-C₁₀heterocicloalquilo o C₄-C₁₀heterocicloalquenilo, el átomo de nitrógeno del C₂-C₁₀heterocicloalquilo o C₄-C₁₀heterocicloalquenilo está opcionalmente sustituido con W y los átomos de carbono del C₂-C₁₀heterocicloalquilo o C₄-C₁₀heterocicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con al menos un X;
- W se selecciona de J, C(=O)-J, C(=O)O-J, C(=O)NR₂-J, C(=NR₂)-J, -C(=NR₂)NR₂-J, C(=N-OR₃)-J, C(=S)-J, S(=O)_v-J, S(=O)_vO-J;
- X es F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OR₃, -N(R₂)₂, -SR₂, -C₁-C₆alquilo, -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -NR₂C(=O)R₂, -NR₂C(=O)N(R₂)₂, -C(=O)N(R₂)₂, -C(=NR₂)N(R₂)₂, -C(=N-OR₂)N(R₂)₂, -C(=S)R₂, -S(=O)_vR₂, -OS(=O)_vR₂, -NR₂C(=O)OR₂, -NR₂S(=O)_vR₂;
- J es -C₁-C₆alquilo, C₃-C₆cicloalquilo, -C₂-C₆alqueno, C₂-C₆heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo opcionalmente sustituidos con al menos un R₁;
- v es 1 o 2;
- R_b es NH₂, OH, OSO₃H o NHSO₃H;
- R₁ se selecciona de F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -SR₂, -OR₃, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆hidroxialquilo, -OC₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆heteroalquilo, C₃-C₆cicloalquilo, C₂-C₆heterocicloalquilo, fenilo, -NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂N(R₂)₂, -C(=O)CF₃, -C(=O)NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂NR₂C(=O)R₂, -N(R₂)₂, en donde los dos grupos R₂ de N(R₂)₂ y átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo C₂-C₆ heterocicloalquilo, -NR₂C(=O)R₂, -NR₂C(=O)N(R₂)₂, -CO₂R₂, -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -C(=O)N(R₂)₂, -S(=O)R₂, -S(=O)₂R₂, -SO₃H, y al menos un
- fragmento de aminoácidos;
- R₂ es H, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆hidroxialquilo, o C₃-C₆cicloalquilo;
- R₃ es H, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, tert-butilo, o SO₃H; o una sal, solvato o forma tautoméricas farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- En una realización, es un compuesto de la fórmula (IA) en donde R_b es NH₂. En otra realización, es un compuesto de la Fórmula (IA) en donde L es O y A es un arilo group. En una realización adicional, es un compuesto de la Fórmula (IA) en donde T es un enlace o CH₂. En otra realización, Y y Z junto con el átomo de carbono al cual están enlazados forman un C₃-C₁₀cicloalquilo, C₂-C₁₀heterocicloalquilo, C₄-C₁₀heterocicloalquenilo, arilo, o heteroarilo, en donde C₃-C₁₀cicloalquilo, C₂-C₁₀heterocicloalquilo, C₄-C₁₀heterocicloalquenilo, arilo, o heteroarilo, están
- opcionalmente sustituidos con al menos un X.

Adicionalmente, los compuestos descritos aquí pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Las formas solvatadas de los compuestos aquí presentados también se considerandivulgados aquí.

- 5 Un "vehículo" o "materiales de vehículo" incluyen excipientes en productos farmacéuticos y se seleccionan sobre la base de compatibilidad con los compuestos divulgados aquí, tales comocompuestos de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA) , (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) y las propiedades de perfil de liberación de la forma de dosificación deseada. Materiales de vehículo de ejemplo incluyen, por ejemplo, aglomerantes, agentes de suspensión, agentes de desintegración, agentes de relleno, surfactantes, solubilizantes, estabilizantes, lubricantes, agentes humectantes, diluyentes, y similares.Véase, por ejemplo*Remington: The Science y Practice of Pharmacy*, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. y Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decquer, New York, N.Y., 1980; y *Pharmaceutical Dosage Forms y Drug Delivery Systems*, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilquins1999).

15 Una "concentración en suero medible" o "concentración en plasma medible" describe la concentración en suero sanguíneo o en plasma sanguíneo, típicamente medida en mg, μ g o ng de agente terapéutico por ml, dl, o l de suero sanguíneo, absorbido en la corriente sanguínea después de la administración. Tal como se utilizan aquí, las concentraciones medibles en plasma se miden típicamente en ng/ml o μ g/ml.

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

25 "Estado balanceado"tal como se utiliza aquí, es cuando la cantidad de fármaco administrada es igual a la cantidad de fármaco eliminada dentro de un intervalo de dosificación que da como resultado una exposición estable o constante de fármaco en el plasma.

Formas de Dosificación

- 30 Además, las composiciones farmacéuticas descritas aquí, que incluyen un compuesto de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), o (IIID) están, en algunas realizaciones, formuladas en formas de dosificación adecuadas, incluyendo pero no limitándose a, dispersiones, líquidos, geles, jarabes, elixires, pastas, suspensiones y similaresoralesacuosas, para ingestión oral por un paciente que va a ser tratado, formas de dosificación oralsólidas, aerosoles, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, formulaciones efervescentes, formulaciones liofilizadas, tabletas, polvos, píldoras, grageas, cápsulas, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación extendida, formulaciones de liberación por pulsos, formulaciones en micropartículas, y formulaciones de liberación inmediata y liberación controlada mixtas.

000097

Las formas de dosificación farmacéuticas sólidas descritas aquí incluyen opcionalmente un compuesto descrito aquí y uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables tales como un vehículo, aglomerante, agente de relleno, agente de suspensión, agente saborizante, agente endulzante, agente de desintegración, agente dispersante, surfactante, lubricante, colorante, diluyente, solubilizante, agente de humectación, plastificante, estabilizador, potenciador de la penetración, agente humedecedor, agente antiespumante, antioxidante, preservativo compatibles, o una o más combinaciones de los mismos. En aún otros aspectos, utilizando procedimientos de recubrimiento estándar, tales como los descritos en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20th Edition (2000), se provee una película de recubrimiento alrededor de la formulación del compuesto de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), o (IIID). En una realización, algunas o todas las partículas del compuesto de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) están recubiertas. En otra realización, algunas o todas las partículas de los compuestos de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) están microencapsuladas. En aún otra realización, las partículas del compuesto de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) no están microencapsuladas y no están recubiertas.

Las preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden obtenerse mezclando uno o más excipientes sólidos con uno o más de los compuestos descritos aquí, triturando opcionalmente la mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después de agregar auxiliares adecuados, si se desea, para obtener tabletas o núcleos de grageas. Excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, agentes de relleno tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; en preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, celulosamicrocristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio; u otros tales como: polivinilpirrolidona (PVP o povidona) o fosfato de calcio. Si se desea, pueden agregarse agentes desintegrantes tales como la croscarmelosa de sodio entrecruzada, polivinilpirrolidona, agar o ácido algínico o una sal del mismo tal como alginato de sodio.

Los núcleos de grageas se proveen con recubrimientos apropiados. Para este propósito, pueden utilizarse soluciones de azúcar concentradas, los cuales pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, carbopolgel, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de lacado y solventes o mezclas de solventes orgánicos adecuados. Los colorantes o pigmentos pueden ser agregados a las tabletas o recubrimientos de grageas para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.

Las preparaciones farmacéuticas que pueden utilizarse oralmente incluyen cápsulas de encaje hechas de gelatina, así como cápsulas selladas blandas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de encaje pueden contener los ingredientes activos en una mezcla con un agente de relleno tal como lactosa, aglomerantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos pueden ser disueltos o suspendidos en líquidos adecuados tales como aceites grasos, parafina líquida, o polietilenglicoles líquidos. Además,

pueden agregarse estabilizantes. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosificaciones adecuadas para tal administración.

En algunas realizaciones, las formas de dosificación sólidas divulgadas aquí pueden estar en la forma de una tableta, (incluyendo una tableta para suspensión, una tableta de fusión rápida, una tableta de desintegración por masticación, una tableta de desintegración rápida, una tableta efervescente, o una capleta), una píldora, un polvo (incluyendo un polvo empacado estéril, un polvo dispensable o un polvo efervescente), una cápsula (incluyendo tanto cápsulas blandas como duras, por ejemplo cápsulas hechas a partir de gelatina de derivada de animal o HPMC derivado de plantas o "cápsulas de aspersión"), dispersión sólida, solución sólida, forma de dosificación bioerosionable, formulaciones de liberación controlada, formas de dosificación de liberación por pulsos, formas de dosificación en micropartículas, pellas, gránulos, o un aerosol. En otras realizaciones, la formulación farmacéutica está en la forma de un polvo. En aún otras realizaciones, la formulación farmacéutica está en la forma de una tableta, incluyendo pero no limitándose a, una tableta de fusión rápida. Adicionalmente, las formulaciones farmacéuticas descritas aquí pueden ser administradas en forma de una cápsula individual o en una forma de dosificación de cápsulas múltiples. En algunas realizaciones, la formulación farmacéutica se administra en dos, o tres, o cuatro, cápsulas o tabletas.

En algunas realizaciones, las formas de dosificación sólidas, por ejemplo tabletas, tabletas efervescentes y cápsulas, se preparan mezclando partículas de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) con uno o más excipientes farmacéuticos para formar una composición de mezcla en volumen. Cuando se hace referencia a estas composiciones de mezcla en volumen como homogéneas, se entiende que las partículas del compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) están dispersas de manera homogénea a lo largo de la composición de tal manera que la composición pueda ser subdividida fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente efectivas, tales como tabletas, píldoras y cápsulas. Las unidades de dosificación individuales también pueden incluir recubrimientos en forma de película, los cuales se desintegran por ingestión oral o por contacto con un diluyente. Estas formulaciones pueden manufacturarse por técnicas farmacológicas convencionales.

Las técnicas farmacológicas convencionales incluyen, por ejemplo, uno o una combinación de métodos: (1) mezclada en seco, (2) compresión directa, (3) molienda, (4) granulación en seco o no acuosa, (5) granulación en húmedo, o (6) fusión. Véase, por ejemplo, Lachman et al., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (1986). Otros métodos incluyen, por ejemplo, secado por aspersión, recubrimiento de superficies, granulación en fusión, granulación, secado o cubrimiento por aspersión en lecho fluidizado (por ejemplo, recubrimiento tipo *wurster*), recubrimiento tangencial, aspersión superior, tableteado, extrusión y similares.

Las formas de dosificación sólida farmacéuticas descritas aquí pueden incluir un compuesto descrito aquí y uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables tales como un vehículo, aglomerante, agente de relleno, agente de suspensión, agente saborizante, agente endulzante, agente desintegrante, agente dispersante, surfactante, lubricante, colorante, diluyente,

solubilizador, agente de humectación, plastificante, estabilizador, agente de penetración, agente de humectación, agente antiespumante, antioxidante, preservativo compatibles o una o más combinaciones de los mismos. En aún otros aspectos, al utilizar procedimientos de recubrimiento estándar, tales como los descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000), se provee una película de recubrimiento alrededor de la formulación del compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), o (IIID). En una realización, algunas o todas las partículas del compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) están recubiertas. En otra realización, algunas o todas las partículas del compuesto de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) están microencapsuladas. En aún otra realización, las partículas del compuesto de una cualquiera de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) no están microencapsuladas y no están recubiertas.

Vehículos adecuados para uso en las formas de dosificación sólidas descritas aquí incluyen, pero no se limitan a, acacia, gelatina, dióxido de silicio coloidal, glicerofosfato de calcio, lactato de calcio, maltodextrina, glicerina, silicato de magnesio, caseinato de sodio, lecitina de soja, cloruro de sodio, fosfato tricálcico, fosfato de dipotasio, estearoil lactilato de sodio, carragenano, monoglicérido, triglicérido, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa acetato estearato, sacarosa, celulosa microcristalina, lactosa, manitol y similares.

Agentes de relleno adecuados para uso en las formas de dosificación sólidas descritas aquí incluyen, pero no se limitan a lactosa, carbonato cálcico, fosfato de calcio, fosfato de calcio dibásico, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, polvo de celulosa, dextrosa, dextratos, dextrano, almidones, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilmetilcelulosaftalato, hidroxipropilmetilcelulosa acetato estearato (HPMCAS), sacarosa, xilitol, lactitol, manitol, sorbitol, cloruro de sodio, polietilén glicol y similares.

Con el fin de liberar el compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) a partir de una matriz de forma de dosificación sólida tan eficientemente como sea posible, los desintegrantes se utilizan frecuentemente en la formulación, especialmente cuando las formas de dosificación están comprimidas con un aglomerante. Los desintegrantes ayudan a romper la matriz de la forma de dosificación por hinchamiento o acción capilar cuando se absorbe humedad en la forma de dosificación. Desintegrantes adecuados para uso en las formas de dosificación sólida descritas aquí incluyen, pero no se limitan, a almidón natural tal como almidón de maíz o almidón de patata, un almidón pregelatinizado tal como National 1551 o Amijel®, o un glicolato de almidón de sodio tal como Promogel® o Explotab®, una celulosa tal como un producto de madera, celulosa metilcristalina, por ejemplo, Avicel®, Avicel® PH101, Avicel® PH102, Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tia®, y Solka-Floc®, metilcelulosa, croscarmelosa, o una celulosa entrecruzada, tal como carboximetilcelulosa de sodio entrecruzada (Ac-Di-Sol®), carboximetilcelulosa entrecruzada, o croscarmelosa entrecruzada, un almidón entrecruzado tal como almidón glicolato de sodio, un polímero entrecruzado tal como crospovidona, una polivinilpirrolidona entrecruzada, alginato tal como

ácido algínico o una sal de ácido algínico tal como alginato de sodio, una arcilla puede ser Veegum®HV (silicato de magnesio y aluminio), una goma tal como agar, guar, algarrobo, Karaya, pectina, o tragacanto, glicolato almidón de sodio, bentonita, una esponja natural, un surfactante, una resina tal como una resina de intercambio catiónico, pulpa de cítricos, lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de sodio en combinación con almidón, y similares.

Los aglomerantes imparten cohesividad a las formulaciones de formas de dosificación orales sólidas: para la formulación de cápsulas rellenas en polvo, ayudan en la formación de aglomerados que pueden ser introducidos dentro de las cápsulas blandas o duras y para formulación de tabletas, aseguran que la tableta permanezca intacta después de la compresión y ayuda a asegurar una uniformidad en la mezcla antes de una etapa de compresión o llenado.

Los materiales adecuados para uso como aglomerantes en las formas de dosificación sólidas descritas aquí incluyen, pero no se limitan a, carboximetilcelulosa, metilcelulosa (por ejemplo, Methocel®), hidroxipropilmetilcelulosa (e.g. Hipromelosa USP Pharmacoat-603, hidroxipropilmetilcelulosaacetatoestearato (Aquate HS-LF y HS), hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (e.g., Klucel®), etilcelulosa (e.g., Ethocel®), y microcristalinacelulosa (e.g., Avicel®), dextrosamicrocristalina, 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®), lactosa, una goma natural o sintética tal como acacia, tragacanto, goma ghatti, mucílago de cáscaras de isapol, almidón, polivinilpirrolidona (por ejemplo, povidona® CL, Kollidon® CL, Poliplasdone®XL-10, y Povidona® K-12), arabogalactano de alerce, Veegum®, polietilenglicol, ceras, alginato de sodio y similares.

En general, se utilizan niveles de aglomerantes de 20-70% en formulaciones en cápsulas de gelatina llenas con polvo. El nivel de uso del aglomerante en las formulaciones en tableta varía si la compresión directa, granulación en húmedo, compactación por rodillo, o el uso de otros excipientes tales como agentes de relleno que puedan actuar por sí mismos como aglomerantes moderados. Los formuladores experimentados en la técnica pueden determinar el nivel de aglomerante para las formulaciones, pero el nivel de uso del aglomerante de hasta 70% en las formulaciones en tableta es común.

Lubricantes o deslizantes adecuados para uso en las formas de dosificación sólida descritas aquí incluyen, pero no se limitan a, ácido esteárico, hidróxido de calcio, talco, almidón de maíz, estearil fumarato de sodio, sales de metales alcalino y metales alcalinotérreos, tales como aluminio, calcio, magnesio, zinc, ácido esteárico, estearatos de sodio, estearato de magnesio, estearato de zinc, ceras, Estearowet®, ácido bórico, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, leucina, un polietilén glicol o un metoxipolietilenglicol tales como Carbowax™, PEG 4000, PEG 5000, PEG 6000, propilenglicol, oleato de sodio, behenato de glicerilo, palmitosterato de glicerilo, benzoato de glicerilo, lauril sulfato de magnesio o sodio, y similares.

Diluyentes adecuados para uso en las formas de dosificación sólidas descritas aquí incluyen, pero no se limitan a, azúcares (incluyendo lactosa, sacarosa y dextrosa), polisacáridos

000101

(incluyendo dextratos y maltodextrina), polioles (incluyendo manitol, xilitol y sorbitol), ciclodextrinas y similares.

El término "diluyente no soluble en agua" representa compuestos que se utilizan 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 tienen una densidad de aproximadamente 0.45 g/cm³, por ejemplo, Avicel, celulosa pulverizada), y talco.

Agentes humectantes adecuados para uso en las formas de dosificación sólidas descritas aquí incluyen, por ejemplo, ácido oleico, monoestearato de glicerilo, monooleato de sorbitano, monolaurato de sorbitano, oleato de trietanolamina, monooleato de polioxietilén sorbitano, monolaurato de polioxietilén sorbitano, compuestos cuaternarios de amonio (por ejemplo, Policuat 10®), oleato de sodio, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, docusato de sodio, triacetina, vitamina E TPGS y similares.

Surfactantes adecuados para uso en las formas de dosificación sólidas descritas aquí incluyen, por ejemplo, lauril sulfato de sodio, monooleato de sorbitano, monooleato de polioxietilén sorbitano, polisorbato, polaxómeros, sales biliares, monoestearato de glicerilo, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno, por ejemplo, Pluronic® (BASF), y similares.

Agentes de suspensión adecuados para uso en formas de dosificación sólidas descritas aquí incluyen, pero no se limitan a, polivinilpirrolidona, e.g., polivinilpirrolidona K12, polivinilpirrolidona K17, polivinilpirrolidona K25, o polivinilpirrolidona K30, polietilenglicol, por ejemplo polietilén glicol puede tener un peso molecular de aproximadamente 300 a aproximadamente 6000, o aproximadamente 3350 hasta aproximadamente 4000, o aproximadamente 7000 hasta aproximadamente 5400, vinilpirrolidona/copolímero de acetato de vinilo (S630), carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polisorbato-80, hidroxietilcelulosa, alginato de sodio, gomas, tal como por ejemplo, goma tragacanto y goma acacia, goma guar, xantanos, incluyendo goma de xantano, azúcares, celulósicos, tales como por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, polisorbato-80, alginato de sodio, monolaurato de sorbitano polietoxilado, monolaurato de sorbitano polietoxilado, povidona y similares.

Antioxidantes adecuados para uso en las formas de dosificación sólidas descritas aquí incluyen, por ejemplo, hidroxitolueno butilado (BHT), ascorbato de sodio, y tocoferol.

Debería ser apreciado que hay una considerable superposición entre los aditivos usados en las formas de dosificación sólidas descritas aquí. Así, la lista anterior de objetivos debería ser tomada como simplemente un ejemplo y no limitante de los tipos de aditivos que pueden ser incluidos y de las dos formas de dosificación sólidas descritas aquí. Las cantidades de estos aditivos pueden ser determinadas fácilmente por una persona experimentada en la técnica, de acuerdo con las propiedades particulares deseadas.

En otras realizaciones, una o más capas de la formulación farmacéutica se plastifican. Ilustrativamente, un plastificante es en general un sólido o líquido de alto punto de ebullición. Los plastificantes adecuados pueden agregarse de aproximadamente 0.01% a aproximadamente

50% en peso (p/p) de la composición de recubrimiento. Los plastificantes incluyen, pero no se limitan a, ftalato de dietilo, ésteres de citrato, polietilenglicol, glicerol, glicéridos acelerados, triacetina, polipropilén glicol, polietilenglicol, citrato de trietilo, sebacato de dibutilo, ácido esteárico, estearol, estearato y aceite de castor.

- 5 Las tabletas comprimidas son formas de dosificación sólidas preparadas por compactación de la mezcla en volumen de las formulaciones descritas anteriormente. En diversas realizaciones, tabletas comprimidas que están diseñadas para disolverse en la boca incluirán uno o más agentes saborizantes. En otras realizaciones, las tabletas comprimidas incluirán una película que rodea la tableta comprimida final. En otras realizaciones, el recubrimiento de película puede
- 10 proveer una liberación retardada del compuesto de una cualquiera de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) de la formulación. En otras realizaciones, el recubrimiento de la película ayuda en la satisfacción del paciente (por ejemplo recubrimientos Opadry® o recubrimiento de azúcar). Los recubrimientos de película que incluyen Opadry® típicamente varían de aproximadamente 1% a aproximadamente 3% del peso de la tableta. En otras
- 15 realizaciones, las tabletas comprimidas incluyen uno o más excipientes.

- Una cápsula puede ser preparada, por ejemplo, colocandouna mezcla en volumen de la formulación del compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) descritas anteriormente, dentro de una cápsula. En algunas realizaciones, las formulaciones (suspensiones y soluciones acuosas) se colocan en una cápsula de gelatina
- 20 blanda. En otras realizaciones, las formulaciones se colocan en cápsulas de gelatina estándar o cápsulas sin gelatina, tales como cápsulas que comprenden HPMC. En otras realizaciones, la formulación se coloca en una cápsula de aspersión, donde la cápsula puede ser tragada entera o la cápsula puede ser abierta y el contenido esparcido sobre un alimento antes de consumirlo. En algunas realizaciones, la dosis terapéutica se divide en múltiples (por ejemplo, dos, tres, o
- 25 cuatro) cápsulas. En algunas realizaciones, la dosis completa de la formulación se suministra en una forma de cápsula.

- En diversas realizaciones, las partículas del compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) y uno o más excipientes se mezclan en seco y se comprimen en una masa, tal como una tableta, que tiene una dureza suficiente para proveer una
- 30 composición farmacéutica que sustancialmente se desintegra dentro de 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 por tanto la
- 35 formulación en el tracto gastrointestinal.

- En otro aspecto, las formas de dosificación pueden incluir formulaciones microencapsuladas. En algunas realizaciones, uno o más otros materiales compatibles están presentes en el material de microencapsulación. Materiales de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, modificadores de pH, facilitadores de la erosión, agentes antiespumantes, antioxidantes, agentes saborizantes y
- 40 materiales portadores tales como aglomerantes, agentes de suspensión, agentes de

desintegración, agentes de relleno, surfactantes, solubilizantes, estabilizantes, lubricantes, agentes de humectación y diluyentes.

Los materiales útiles para la microencapsulación descritos aquí incluyen materiales compatibles con los compuestos de cualquiera de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV), los cuales aíslan suficientemente el compuesto de una cualquiera de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) de otros excipientes no compatibles. Los materiales compatibles con los compuestos de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) son aquellos que retardan la liberación de los compuestos de cualquiera de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) in vivo.

Los materiales de microencapsulación de ejemplo útiles para retardar la liberación de las formulaciones incluyendo los compuestos descritos aquí, incluyen, pero no se limitan a, éteres de hidroxipropil celulosa (HPC) tales como Klucel® o NissoHPC, éteres de hidroxipropil celulosa de baja sustitución (L-HPC), éteres de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) tal como Seppifilm-LC, Pharmacoat®, Metolose SR, Methocel®-E, Opadry YS, PrimaFlo, Benecel MP824, y Benecel MP843, polímeros de metilcelulosa tales como Methocel®-A, estearato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa Aqoat (HF-LS, HF-LG, HF-MS) y Metolose®, etilcelulosas (EC) y mezclas de los mismos tales como E461, Ethocel®, Aqualon®-EC, Surelease®, alcohol polivinílico (PVA) tales como Opadry AMB, hidroxietilcelulosas tales como Natrosol®, carboximetilcelulosas y sales de carboximetilcelulosas (CMC) tales como Aqualon®-CMC, copolímeros de alcohol polivinílico y polietilenglicol tales como Kollicoat IR®, monoglicéridos (Myverol), triglicéridos (KLX), polietilenglicoles, almidón alimenticio 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, acetato ftalato de celulosa, sepifilms tales como mezclas de HPMC y ácido esteárico, ciclodextrinas y mezclas de estos materiales.

En aún otras realizaciones, plastificantes tales como polietilenglicoles, por ejemplo, PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350 y PEG 800, ácido esteárico, propilenglicol, ácido oleico, y triacetina se incorporan en el material de microencapsulación. En otras realizaciones, el material microencapsulante útil para retardar la liberación de las composiciones farmacéuticas es de la USP o del National Formulary (NF). En aún otras realizaciones, el material de microencapsulación es Klucel. En aún otras realizaciones, el material de microencapsulación es metocel.

Los compuestos microencapsulados de cualquiera de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID) o (IV) puede formularse por métodos conocidos para una persona experimentada en la técnica. Tales métodos incluyen, especialmente, procesos de secado por aspersión, procesos de solvente con disco rotatorio, procesos de fusión en caliente, procesos de congelación por aspersión, lecho fluidizado, deposición electrostática, extrusión centrífuga, separación por suspensión rotativa, polimerización en interfase líquido-gas o sólido-gas, extrusión por presión, o baño de extracción por aspersión de solvente. Además de éstos, pueden utilizarse también

varias técnicas químicas, por ejemplo, coacervación de complejos, evaporación de solventes, incompatibilidad polímero-polímero, polimerización interfase en medios líquidos, polimerización in situ, secado en líquidos, y desolvatación en medios líquidos. Adicionalmente, pueden usarse también otros métodos tales como compactación en rodillo, extrusión/esferización, coacervación, o recubrimiento con nanopartículas.

En una realización, las partículas de los compuestos de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) son microencapsuladas antes de ser formuladas en alguna de las formas anteriores. En aún otra realización, algunas o la mayor parte de las partículas son recubiertas antes de ser formuladas utilizando procedimientos de recubrimiento estándar, tales como los descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000).

En otras realizaciones, las formulaciones de dosificación en sólido de los compuestos de cualquiera de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) son plastificadas (recubiertas) con una o más capas. A manera de ilustración, un plastificante es generalmente un sólido o líquido de alto punto de ebullición. Los plastificantes adecuados pueden agregarse desde aproximadamente 0.01% hasta aproximadamente 50% en peso (p/p) de la composición de recubrimiento. Plastificantes incluyen, pero no se limitan a, ftalato de dietilo, ésteres de citrato, polietilenglicol, glicerol, glicéridos acetilados, triacetina, polipropilén glicol, polietilenglicol, citrato de trietilo, sebacato de dibutilo, ácido esteárico, estearol, estearato, y aceite de castor.

En otras realizaciones, un polvo que incluye las formulaciones con un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) descritos aquí, puede formularse para incluir uno o más excipientes y sabores farmacéuticos. Tal polvo puede ser preparado, por ejemplo, mezclando la formulación y excipientes farmacéuticos opcionales para formar una composición de mezcla a granel. Las realizaciones adicionales incluyen también un agente de suspensión y/o un agente de humectación. Esta mezcla a granel se subdivide uniformemente en empaques de dosificaciones unitarias o unidades de empaque multidosis.

En aún otras realizaciones, se preparan también polvos efervescentes de acuerdo con la presente divulgación. Las sales efervescentes se han utilizado para dispersar medicinas en agua para administración oral. Las sales efervescentes son gránulos o polvos gruesos que contienen un agente medicinal en una mezcla seca, compuesta usualmente de bicarbonato de sodio, ácido cítrico y/o ácido tartárico. Cuando las sales de las composiciones descritas aquí se agregan al agua, los ácidos y la base reaccionan para liberar gas de dióxido de carbono, produciendo por lo tanto "efervescencia". Ejemplos de sales efervescentes incluyen, por ejemplo, los siguientes ingredientes: bicarbonato de sodio o una mezcla de bicarbonato de sodio y carbonato de sodio, ácido cítrico y/o ácido tartárico. Cualquier combinación ácido-base que dé como resultado la liberación de dióxido de carbono puede utilizarse en lugar de la combinación de bicarbonato de sodio y los ácidos cítrico y tartárico, en tanto los ingredientes sean adecuados para uso farmacéutico y den como resultado un pH de aproximadamente 6.0 o superior.

En otras realizaciones, las formulaciones descritas aquí, que incluyen un compuesto de la fórmula (A), son dispersiones sólidas. Métodos para producir tales dispersiones sólidas son

conocidos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a por ejemplo, las patentes de los Estados Unidos Nos. 4,343,789, 5,340,591, 5,456,923, 5,700,485, 5,723,269, y la publicación de solicitud de Estados Unidos 2004/0013734, cada una de las cuales se incorpora específicamente como referencia. En aún otras realizaciones, las formulaciones descritas aquí

5 son soluciones sólidas. Las soluciones sólidas incorporan una sustancia junto con el agente activo y otros excipientes tales que por calentamiento de la mezcla da como resultado la disolución del fármaco y la composición resultante se enfría entonces para proveer una mezcla sólida que puede ser formulada adicionalmente o agregada directamente a una cápsula o comprimida en una tableta. Métodos para producir tales soluciones sólidas son conocidos en la
10 técnica e incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, las patentes de los Estados Unidos Nos. 4,151,273, 5,281,420, y 6,083,518, cada una de las cuales se incorpora aquí específicamente como referencia.

Las formas de dosificación oral sólidas incluyendo las formulaciones descritas aquí, las cuales incluyen un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV)
15) puede formularse adicionalmente para proveer una liberación controlada del compuesto de la Fórmula (A). La liberación controlada se refiere a la liberación del compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) a partir de una forma de dosificación en las cuales está incorporada de acuerdo con un perfil deseado a lo largo de un período extendido de tiempo. Los perfiles de liberación controlada incluyen, por ejemplo, liberación sostenida,
20 liberación prolongada, liberación por pulsos, y perfiles de liberación retardada. En contraste con composiciones de liberación inmediata, las composiciones de liberación controlada permiten la administración de un agente a un sujeto durante un período extendido de tiempo de acuerdo con un perfil predeterminado. Tales ratas de liberación pueden proveer niveles terapéuticamente efectivos del agente durante un período extendido de tiempo y por lo tanto
25 proveer un período más largo de respuesta farmacológica a la vez que se minimizan los efectos laterales en comparación con las formas de dosificación convencionales de liberación rápida. Tales períodos largos de respuesta proporcionan muchos beneficios inherentes que no se logran con las correspondientes preparaciones de acción corta de liberación inmediata.

En algunas realizaciones, las formas de dosificación sólidas descritas aquí pueden formularse
30 como formas de dosificación oral de liberación retardada con recubrimiento entérico, esto es, como una forma de dosificación oral de una composición farmacéutica tal como se describe aquí que utiliza un recubrimiento entérico para afectar la liberación en el intestino delgado del tracto gastrointestinal. La forma de dosificación con recubrimiento entérico puede ser una tableta/moldeada o extrudida (recubierta o no recubierta) que contiene gránulos, polvo,
35 pellas, perlas o partículas de ingrediente activo y/o otros componentes de la composición que están por sí mismos recubiertos o no recubiertos. La forma de dosificación oral con recubrimiento entérico también puede ser una cápsula (recubierta o no recubierta) que contiene pellas, perlas o gránulos del vehículo sólido o la composición, las cuales están por sí mismas recubiertas o no recubiertas.

El término "liberación retardada" tal como se utiliza aquí se refiere a la administración de tal forma que la liberación pueda lograrse en alguna localización en general predecible en el tracto intestinal más distal a la cual se hubiera logrado si no hubiese alteraciones de liberación retardada. En algunas realizaciones el método para retardar la liberación es el recubrimiento.

- 5 Puede aplicarse cualquier recubrimiento hasta un espesor suficiente de tal manera que el recubrimiento completo no se disuelva en los fluidos gastrointestinales a pH por debajo de 5, sino que se disuelva a pH por encima de 5 y superior. Se espera que cualquier polímero aniónico que exhiba un perfil de solubilidad dependiente del pH pueda utilizarse como recubrimiento entérico en los métodos y composiciones descritos aquí para lograr la
- 10 administración en el tracto gastrointestinal inferior. En algunas realizaciones los polímeros descritos aquí son polímeros carboxílicos aniónicos. En otras realizaciones, los polímeros y mezclas compatibles de los mismos, y algunas de sus propiedades, incluyen pero no se limitan a:

- 15 Shellac, también denominado lac purificado, un producto refinado obtenido a partir de la secreción resinosa de un insecto. Este recubrimiento se disuelve en medios de pH > 7;

- Polímeros acrílicos. El comportamiento de los polímeros acrílicos (primariamente su solubilidad en fluidos biológicos) puede variar con base en el grado y tipo de sustitución. 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 (Rohm Pharma) están
- 20 disponibles solubilizados en un solvente orgánico, dispersión acuosa o polvos secos. La serie Eudragit RL, NE, y RS son insolubles en el tracto gastrointestinal pero son permeables y se utilizan primariamente para objetivos en el colon. La serie Eudragit E se disuelve en el estómago. Las series Eudragit L, L-30D y S son insolubles en el estómago y se disuelven en el intestino;

- 25 Derivados de celulosa. Ejemplos de derivados de celulosa adecuados son: etilcelulosa; mezclas de reacción de ésteres parciales de acetato de celulosa con anhídrido ftálico. El comportamiento puede variar con base en el grado y tipo de sustitución. El acetato ftalato de celulosa (CAP) se disuelve en pH > 6. El Aquateric (FMC) es un sistema con base acuosa y es un pseudolatex de CAP secado por aspersión con partículas <1 Mm. Otros componentes del
- 30 Aquateric pueden incluir pluronics, Tweens, y monoglicéridos acetilados. Otros derivados de celulosa adecuados incluyen: acetato trimelitato de celulosa (Eastman); metilcelulosa (Pharmacoat, Methocel); hidroxipropilmetilcelulosaftalato (HPMCP); hidroxipropilmetilcelulosa succinato (HPMCS) e hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato (por ejemplo, AQOAT (Shin Etsu)). El comportamiento puede variar con base en el grado y tipo de sustitución. Por ejemplo
- 35 los HPMCP, tales como HP-50, HP-55, HP-55S, HP-55F son grados adecuados. El comportamiento puede variar con base en el grado y tipo de sustitución. Por ejemplo, grados adecuados de hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato incluyen, pero no se limitan a, AS-LG (LF), el cual se disuelve a pH 5, AS-MG(MF), el cual se disuelve a pH 5.5, y AS-HG (HF), el cual se disuelve a pH más altos. Estos polímeros se ofrecen como gránulos, o como polvos finos
- 40 para dispersiones acuosas;

. 000107

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

En algunas realizaciones, el recubrimiento puede, y usualmente así lo hace, contener un plastificante y posiblemente otros excipientes de recubrimiento tales como colorantes, talco, y/o estearato de magnesio, los cuales son bien conocidos en la técnica. Plastificantes adecuados incluyen citrato de trietilo (Citroflex 2), triacetina (triacetato de glicerilo), citrato de acetilo trietilo (Citroflex A2), Carbowax 400 (polietilenglicol 400), ftalato de dietilo, citrato de tributilo, monoglicéridos acetilados, glicerol, ésteres de ácidos grasos, propilenglicol, y ftalato de dibutilo. En particular, los polímeros aniónicos carboxílicos acrílicos contienen usualmente 10-25% en peso de un plastificante, especialmente ftalato de dibutilo, polietilenglicol, citrato de trietilo y triacetina. Técnicas de recubrimiento convencionales tales como recubrimiento por aspersión o deposición se emplean para aplicar recubrimientos. El espesor del recubrimiento debe ser suficiente para asegurar que las formas de dosificación orales permanezcan intactas hasta que se alcance el sitio deseado de administración tópica en el tracto intestinal.

Pueden agregarse colorantes, desaglomerantes, surfactantes, 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 del recubrimiento y el producto recubierto.

En otras realizaciones, las formulaciones descritas aquí, que incluyen un compuesto de la Fórmula (A), se administran utilizando una forma de dosificación por pulsos. Una forma de dosificación por pulsos es capaz de proveer uno o más pulsos de liberación inmediata en puntos de tiempo predeterminados después de un período de espera controlado o en sitios específicos. Las formas de dosificación por pulsos que incluyen las formulaciones descritas aquí, las cuales incluyen un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) puede administrarse utilizando una variedad de formulaciones pulsátiles conocidos en la técnica. Por ejemplo, tales formulaciones incluyen, pero no se limitan a, las descritas en las patentes de los Estados Unidos Nos. 5,011,692, 5,017,381, 5,229,135, y 5,840,329, cada una de las cuales se incorpora aquí como referencia. Otras formas de dosificación pulsátil adecuadas para uso con las presentes formulaciones incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, las patentes de los Estados Unidos Nos. 4,871,549, 5,260,068, 5,260,069, 5,508,040, 5,567,441 y 5,837,284, todas las cuales se incorporan específicamente como referencia. En una realización, la forma de dosificación de liberación controlada es una forma de dosificación oral sólida de liberación pulsátil que incluye al menos dos grupos de partículas, (esto es, en forma de multipartículas) conteniendo cada una la formulación descrita aquí. El primer grupo de partículas proporciona una dosis sustancialmente inmediata del compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) por ingestión por parte de un mamífero. El primer grupo de partículas puede ser no recubierta o incluir recubrimiento y/o sellante. El segundo grupo de partículas incluye partículas recubiertas, las cuales incluyen desde aproximadamente 2% hasta aproximadamente 75%, desde aproximadamente 2.5% hasta aproximadamente 70%, o desde aproximadamente 40% hasta aproximadamente 70%, en peso

de la dosis total del compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) en dicha formulación, y en mezcla con uno o más aglomerantes. El recubrimiento incluye un ingrediente farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para proveer un retardo que va desde aproximadamente 2 horas hasta aproximadamente 7 horas después de la ingestión antes de liberar la segunda dosis. Recubrimientos adecuados incluyen uno o más recubrimientos degradables de manera diferencial tales como, a manera de ejemplo solamente, recubrimientos sensibles al pH (recubrimientos entéricos) tales como resinas acrílicas (por ejemplo, Eudragit® EPO, Eudragit® L30D-55, Eudragit® FS 30D Eudragit® L100-55, Eudragit® L100, Eudragit® S100, Eudragit® RD100, Eudragit® E100, Eudragit® L12.5, Eudragit® S12.5, y Eudragit® NE30D, Eudragit® NE 40D®) bien sea solos o mezclados con derivados de celulosa, por ejemplo etilcelulosa, o recubrimientos no entéricos que tienen espesores variables para proveer liberación diferencial de la formulación que incluye un compuesto de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), o (IIID).

Muchos otros tipos de sistemas de liberación controlados son conocidos para las personas experimentadas en la técnica y son adecuados para el uso con las formulaciones descritas aquí. Ejemplos de tales sistemas de administración incluyen, por ejemplo, sistemas basados en polímeros, tales como ácido poliláctico y poliglicólico, polianhídridos y policaprolactona; matrices porosas, sistemas basados en no polímeros que son los lípidos, incluyendo esteroides tales como colesterol, ésteres de colesterol y ácidos grasos, o grasas neutras, tales como mono-, di y triglicéridos; sistemas de liberación de hidrogel, sistemas de silásticos; sistemas con base en péptidos; recubrimientos cerosos, formas de dosificación bioerosionables, tabletas comprimidas utilizando aglomerantes convencionales y similares. Véase, por ejemplo Liberman et al., *Pharmaceutical Dosage Forms*, 2 Ed., Vol. 1, pp. 209-214 (1990); Singh et al., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2.sup.nd Ed., pp. 751-753 (2002); Las patentes de los Estados Unidos Nos. 4,327,725, 4,624,848, 4,968,509, 5,461,140, 5,456,923, 5,516,527, 5,622,721, 5,686,105, 5,700,410, 5,977,175, 6,465,014 y 6,932,983, cada una de las cuales se incorpora específicamente como referencia.

En algunas realizaciones, se proveen formulaciones farmacéuticas que incluyen partículas de los compuestos de cualquiera de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) descritos aquí y al menos un agente dispersante o un agente de suspensión para administración oral a un sujeto. Las formulaciones pueden ser un polvo y/o gránulos para suspensión, y por 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 consistente, pero no limitado a, dispersiones, emulsiones, soluciones, elixires, geles, y jarabes orales acuosos, farmacéuticamente aceptables. Véase, por ejemplo Singh et al., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2.sup.nd Ed., pp. 754-757 (2002).

Además de las partículas del compuesto de la Fórmula (A), las formas de dosificación líquida pueden incluir aditivos, tales como: (a) agentes desintegrantes; (b) agentes dispersantes; (c) agentes humectantes; (d) al menos un conservante, (e) agentes potenciadores de la viscosidad,

(f) al menos un agente endulzante, y (g) al menos un agente saborizante. En algunas realizaciones, las dispersiones acuosas pueden incluir adicionalmente un inhibidor cristalino.

Las suspensiones y dispersiones acuosas descritas aquí pueden permanecer en un estado homogéneo, tal como se define en The USP Pharmacists' Pharmacopeia (2005 edition, chapter 905), durante al menos 4 horas. La homogeneidad debería ser determinada por un método de muestreo consistente con respecto a la determinación de la homogeneidad de la composición completa. En una realización, una suspensión acuosa puede ser resuspendida en una suspensión homogénea por agitación física durando menos de 1 minuto. En otra realización, una suspensión acuosa puede ser resuspendida en una suspensión homogénea por agitación física durando menos de 45 segundos. En aún otra realización, una suspensión acuosa puede ser resuspendida en una suspensión homogénea por agitación física durando menos de 30 segundos. En aún otra realización, no es necesaria la agitación para mantener una dispersión acuosa homogénea.

Ejemplos de agentes desintegrantes para uso en las suspensiones y dispersiones acuosas incluyen, pero no se limitan a, un almidón, por ejemplo un almidón natural tal como almidón de maíz o almidón de patata, un almidón pregelatinizado tal como National 1551 o Amijel®, o un almidón glicolato de sodio tal como Promogel® o Explotab®; una celulosa tal como un producto de madera, celulosa metilcristalina, por ejemplo, Avicel®, Avicel® PH 101, Avicel® PH102, Avicel® PH1105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tia®, y Solka-Floc®, metilcelulosa, croscarmelosa, o una celulosa entrecruzada, tal como carboximetilcelulosa de sodio entrecruzada (Ac-Di-Sol®), carboximetilcelulosa entrecruzada, o croscarmelosa entrecruzada; un almidón entrecruzado, tal como almidón glicolato de sodio; un polímero entrecruzado tal como crospovidona; una polivinilpirrolidona entrecruzada; 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 agar, guar, algarrobo, Karaya, pectina o tragacanto; almidón glicolato de sodio; bentonita; una esponja natural; un surfactante; una resina tal como una resina de intercambio catiónico; pulpa de cítricos; lauril sulfato de sodio; lauril sulfato de sodio en combinación con almidón, y similares.

En algunas realizaciones, los agentes dispersantes adecuados para las suspensiones y dispersiones acuosas descritas aquí son bien conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, polímeros hidrofílicos, electrolitos, Tween® 60 u 80, PEG, polivinilpirrolidona (PVP; comercialmente conocida como Plasdone®), y los agentes dispersantes basados en carbohidratos tales como por ejemplo, hidroxipropilcelulosa y éteres de hidroxipropil celulosa (por ejemplo, HPC, HPC-SL, y HPC-L), éteres de hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxipropil metilcelulosa (HPMC K100, HPMC K4M, HPMC K15M, y HPMC K100M), carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, hidroxipropilmetilcelulosa acetatoestearato, celulosa microcristalina, silicato de magnesio y aluminio, trietanolamina, alcohol polivinílico (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 bloque de óxido de etileno y óxido de propileno); y poloxaminas (por ejemplo Tetronic 908®, también conocida como Poloxamina 908®, la cual es un copolímero de bloque tetrafuncional derivado de la adición secuencial de óxido de propileno y óxido de etileno a etilendiamina (BASF Corporation, Parsippany, NJ)). En otras realizaciones, el agente dispersante se selecciona de un grupo que no comprende uno de los siguientes agentes: polímeros hidrofílicos; electrolitos; Tween® 60 u 80; PEG; polivinilpirrolidona (PVP); hidroxipropilcelulosa y éteres de hidroxipropil celulosa (por ejemplo, HPC, HPC-SL, y HPC-L); hidroxipropilmetilcelulosa y éteres de hidroxipropil metilcelulosa (por ejemplo HPMC K100, HPMC K4M, HPMC K15M, HPMC K100M, y Pharmacoat® USP 2910 (Shin-Etsu)); carboximetilcelulosa de sodio; metilcelulosa; hidroxietilcelulosa; hidroxipropilmetilcelulosa ftalato; hidroxipropilmetilcelulosa acetatoestearato; celulosano cristalina; silicato de magnesio y aluminio; trietanolamina; alcohol polivinílico (PVA); polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenolcon óxido de etileno y formaldehído, poloxámeros (por ejemplo Pluronic F68®, F88®, y F108®, los cuales son copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno); o poloxaminas (por ejemplo, Tetronic 908®, también conocida como Poloxamina 908®).

Agentes humectantes adecuados para las suspensiones y dispersiones acuosas descritas aquí también son conocidos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, alcohol cetílico, glicerolmonoestearato, ésteres de ácidos grasos de polioxietilén sorbitano (por ejemplo, los Tweens® disponibles comercialmente tales como por ejemplo, Tween 20® y Tween 80® (ICI Specialty Chemicals)), y polietilenglicoles (por ejemplo, Carbowaxs 3350® y 1450®, y Carbopol 934® (Union Carbide)), ácido oleico, monoestearato de glicerilo, monooleato de sorbitano, monolaurato de sorbitano, oleato de trietanolamina, monooleato de polioxietilén sorbitano, monolaurato de polioxietilén sorbitano, oleato de sodio, lauril sulfato de sodio, docusato de sodio, triacetina, vitamina E TPGS, taurocolato de sodio, simeticona, fosfatidilcolina y similares.

Conservantes adecuados para las suspensiones o dispersiones acuosas descritas aquí 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, tal como se utilizan aquí, se incorporan en la forma de dosificación a una concentración suficiente para inhibir el crecimiento microbiano.

Agentes potenciadores de la viscosidad adecuados para las suspensiones o dispersiones acuosas descritas aquí incluyen, pero no se limitan a, metil celulosa, goma de xantano, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, Plasdon® S-630, carbómero, alcohol polivinílico, alginatos, acacia, quitosanos y combinaciones de los mismos. La concentración del agente potenciador de la viscosidad dependerá del agente seleccionado y de la viscosidad deseada.

Ejemplos de agentes endulzantes adecuados para las suspensiones o dispersiones acuosas descritas aquí incluyen, por ejemplo, jarabe de acacia, acesulfame K, alitame, anís, manzana,

000111

aspartame, banano, crema bávara, bayas, moras, dulce de mantequilla, citrato de calcio, canfor, caramelo, cereza, crema de cereza, chocolate, canela, goma de mascar, cítricos, mezclas de cítricos, crema cítrica, dulces de algodón, cocoa, cola, cereza fría, cítrico frío, ciclamato, cilamato, dextrosa, eucalipto, eugenol, fructosa, extracto de frutas, jengibre, glicirretinato, jarabe de glicirrizza (regaliz), uva, pomelo, miel, isomalta, limón, lima, crema de limón, glirrizinato monoamonio (Magnasweet®), maltol, manitol, arce, malvavisco, mentol, crema de menta, bayas mezcladas, neohesperidina DC, neotame, naranja, pera, melocotón, yerbabuena, crema de yerbabuena, Prosweet® Powder, frambuesa, cerveza de raíz, ron, sacarina, safrol, sorbitol, menta verde, crema de menta verde, fresa, crema de fresa, stevia, sucralosa, sacarosa, sacarina de sodio, sacarina, aspartame, acesulfame de potasio, manitol, talin, sucralosa, sorbitol, crema suiza, tagatosa, mandarina, taumatina, tuti fruti, vainilla, nueces, melón, cereza silvestre, gaulteria, xilitol, o cualquier combinación de estos ingredientes saborizantes, 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 una realización, la dispersión líquida acuosa puede comprender un agente suavizante o un agente saborizante en una concentración que varía desde aproximadamente 0.001% hasta aproximadamente 1.0% del volumen de la dispersión acuosa. En otra realización, la dispersión líquida acuosa puede comprender un agente endulzante o un agente saborizante en una concentración que varía desde aproximadamente 0.005% hasta aproximadamente 0.5% del volumen de la dispersión acuosa. En aún otra realización, la dispersión líquida acuosa puede comprender un agente endulzante o un agente saborizante en una concentración que varía desde aproximadamente 0.01% hasta aproximadamente 1.0% del volumen de la dispersión acuosa.

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

En algunas realizaciones, las formulaciones farmacéuticas descritas aquí pueden ser sistemas de administración de fármacos autoemulsificantes (SEDDS). Las emulsiones y dispersiones de una fase inmiscible en otra, usualmente en la forma de gotitas. En general, las emulsiones son creadas por dispersión mecánica vigorosa. Los SEDDS, en oposición a las emulsiones o microemulsiones, forman espontáneamente emulsiones cuando se agregan a un exceso de agua sin ninguna dispersión o agitación mecánica externa. Una ventaja de los SEDDS es que solamente se requiere una mezcla suave para distribuir las gotitas a través de la solución.

Adicionalmente, puede agregarse agua o la fase acuosa justo antes de la administración, lo cual

asegura la estabilidad de un ingrediente activo inestable o hidrófobo. Así, los SEDDS proporcionan un sistema de administración efectivo para administración oral y parenteral de ingredientes hidrófobos activos. Las SEDDS pueden proporcionar mejoras en la biodisponibilidad de ingredientes activos hidrófobos. Métodos para producir formas de dosificación autoemulsificantes son conocidos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo las patentes de los Estados Unidos Nos. 5,858,401, 6,667,048, y 6,960,563, cada una de las cuales se incorpora aquí como referencia.

Es evidente que hay superposición entre los aditivos listados anteriormente utilizados en las dispersiones o suspensiones acuosas descritas aquí, puesto que un aditivo dado se clasifican diferentemente con frecuencia por los diferentes practicantes en el campo, o se utiliza comúnmente para cualquiera de varias funciones diferentes. Así, los aditivos antes listados deben tomarse solamente como ejemplo, y no limitantes, de los tipos de aditivos que pueden ser incluidos en las formulaciones descritas aquí. Las cantidades de tales aditivos pueden determinarse fácilmente por parte de una persona experimentada en la técnica de acuerdo con las propiedades particulares deseadas.

Formulaciones intranasales

Las formulaciones intranasales son conocidas en la técnica y están descritas por ejemplo en las patentes de los Estados Unidos Nos. 4,476,116, 5,116,817 y 6,391,452, cada una de las cuales se incorpora específicamente como referencia. Las formulaciones que incluyen un compuesto de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV), que se preparan de acuerdo con estas y otras técnicas bien conocidas en la técnica se preparan en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, fluorocarbonos, y/o otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Ansel, H. C. et al., Pharmaceutical Dosage Forms y Drug Delivery Systems, Sixth Ed. (1995). Preferiblemente estas composiciones y formulaciones se preparan con ingredientes no tóxicos adecuados farmacéuticamente aceptables. Estos ingredientes son conocidos por las personas experimentadas en la preparación de las formas de dosificación nasales y algunos de estos pueden encontrarse en REMINGTON: THE SCIENCE y PRACTICE OF PHARMACY, 21st edition, 2005, una referencia estándar en el sector. La selección de los vehículos adecuados dependealtamente de la naturaleza exacta de la forma de dosificación nasal deseada, por ejemplo, soluciones, suspensiones, ungüentos o geles. Las formas de dosificación nasal contienen en general grandes cantidades de agua además del ingrediente activo. También pueden estar presentes cantidades menores de otros ingredientes tales como ajustadores de pH, agentes emulsificadores o dispersantes, conservantes, surfactantes, agentes gelificanteso agentes reguladores y otros estabilizantes y solubilizantes. La forma de dosificación nasal debe ser isotónica con las secreciones nasales.

Para la administración por inhalación, los compuestos de cualquiera de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) descritos aquí pueden estar en forma de un aerosol, un pulverizado o un polvo. Las composiciones farmacéuticas descritas aquí se administran convenientemente en la forma de una presentación en aspersion por aerosol en paquetes

presurizados o en 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 presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proveyendo una válvula para suministrar una cantidad medida. Cápsulas y cartuchos de, tales como, a manera de ejemplo solamente, gelatina para uso en un inhalador o insufador pueden formularse conteniendo una mezcla en polvo del compuesto descrito aquí y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Formulaciones bucales

Las formulaciones bucales que incluyen compuestos de cualquiera de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) pueden administrarse utilizando una variedad de formulaciones conocidas en la técnica. Por ejemplo, tales formulaciones incluyen, pero no se limitan a, las patentes de los Estados Unidos Nos. 4,229,447, 4,596,795, 4,755,386, y 5,739,136, cada una de las cuales se incorpora específicamente como referencia. Además, las formas de dosificación bucal descritas aquí pueden incluir adicionalmente un vehículo polimérico bioerosionable (hidrolizable) que también sirve para adherir la forma de dosificación a la mucosa bucal. La forma de dosificación bucal se fabrica de tal manera que se erosione gradualmente durante un período predeterminado de tiempo, donde la administración del compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) se provee de manera esencialmente exhaustiva. La administración bucal del fármaco, tal como será evidente para las personas experimentadas en la técnica, evita las desventajas encontradas con la administración oral del fármaco, por ejemplo, absorción lenta, degradación del agente activo por fluidos presentes en el tracto gastrointestinal y/o inactivación por un primer paso en el hígado. Con respecto al vehículo polimérico bioerosionable (hidrolizable), será evidente que puede utilizarse virtualmente cualquier vehículo, en tanto el perfil deseado de liberación del fármaco no esté comprometido, y el vehículo sea compatible con el compuesto de una cualquiera de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) y cualquier otro componente que pueda estar presentes en la unidad de dosificación bucal. En general, el vehículo polimérico comprende polímeros hidrofílicos (solubles en agua e hinchable con agua) que se adhieran a la superficie húmeda de la mucosa bucal. Ejemplos de vehículos poliméricos útiles aquí incluyen polímeros y copolímeros del ácido acrílico, por ejemplo, aquellos conocidos como "carbómeros" (Carbopol®, el cual puede obtenerse de B.F. Goodrich, es uno de tales polímeros). Otros componentes pueden ser incorporados en las formas de dosificación bucal descritas aquí e incluyen, pero no se limitan a, desintegrantes, diluyentes, aglomerantes, lubricantes, saborizantes, colorantes, conservantes y similares. Para administración bucal o sublingual, las composiciones pueden tomar la forma de tabletas, grageas o geles formulados en una forma conveniente.

Formulaciones transdérmicas

Las formulaciones transdérmicas descritas aquí pueden ser administradas utilizando una variedad de dispositivos que han sido descritos en la técnica. Por ejemplo, tales dispositivos incluyen, pero no se limitan a, las patentes de los Estados Unidos Nos. 3,598,122, 3,598,123,

000114

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, cada una de las cuales se incorpora específicamente como referencia en su totalidad.

- 5 Las formas de dosificación transdérmicas descritas aquí pueden incorporar ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables que son convencionales en la técnica. En una realización, las formulaciones transdérmicas descritas aquí incluyen al menos tres componentes: (1) una formulación de un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), o (IIID); (2) un potenciador de la penetración; y (3) un adyuvante acuoso. Además, las
- 10 formulaciones transdérmicas pueden incluir componentes adicionales tales como, pero no limitándose a, agentes gelificantes, cremas y bases para ungüentos, y similares. En algunas realizaciones, la formulación transdérmica puede incluir adicionalmente un material de soporte tejido o no tejido para potenciar la absorción y evitar la eliminación de la formulación transdérmica desde la piel. En otras realizaciones, las formulaciones transdérmicas descritas
- 15 aquí pueden mantener un estado saturado o supersaturado para promover la difusión en la piel. Las formulaciones adecuadas para la administración transdérmica de los compuestos descritos aquí pueden emplear dispositivos de administración transdérmica y parches de administración transdérmicas y pueden ser emulsiones lipofílicas o soluciones acuosas reguladas, disueltos y/o dispersos en un polímero o un adhesivo. Tales parches pueden ser fabricados para
- 20 administración continua, pulsátil, o por demanda de los agentes farmacéuticos. Aún adicionalmente, la administración transdérmica de los compuestos descritos aquí puede lograrse por medio de parches iontoforéticos y similares. Adicionalmente, los parches transdérmicos pueden proveer la administración controlada de los compuestos de cualquiera de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), o (IIID). La velocidad de absorción puede ser
- 25 disminuida utilizando membranas controladoras de la velocidad o atrapando el compuesto dentro de una matriz polimérica o gel. Por el contrario, pueden utilizarse potenciadores de la absorción para incrementar la absorción. Un potenciador de la absorción o vehículo puede incluir solventes absorbibles farmacéuticamente aceptables para ayudar al paso a través de la piel. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un
- 30 miembro de soporte, un reservorio que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera controladora de la velocidad para administrar el compuesto a la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada durante un período prolongado de tiempo, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

Formulaciones inyectables

- 35 Las formulaciones que incluyen un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) adecuadas para inyección intramuscular, subcutánea o intravenosa pueden incluir soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones, acuosas o no acuosas estériles fisiológicamente aceptables, y polvos estériles para reconstitución en soluciones o dispersiones estériles inyectables. Ejemplos de portadores, diluyentes, solventes o vehículos
- 40 acuosos y no acuosos adecuados que incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol,

polietilenglicol, glicerol, cremofor y similares), mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Una fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y mediante el uso de surfactantes. Las formulaciones adecuadas para inyección subcutánea también pueden contener aditivos tales como agentes conservantes, humectantes, emulsificantes 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. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede lograrse mediante el uso de agentes que retarden la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

Para inyecciones intravenosas, los compuestos descritos aquí pueden ser formulados en soluciones acuosas, preferiblemente en reguladores fisiológicamente compatibles tales como solución de Hank, solución de Ringer, o regulador en solución salina fisiológica. Para administración transmucosa, se usan en la formulación penetrantes apropiados para la barrera que va a ser permeada. Tales penetrantes son conocidos en general en la técnica. Para otras inyecciones parenterales, formulaciones apropiadas pueden incluir soluciones acuosas o no acuosas, preferiblemente con reguladores o excipientes fisiológicamente compatibles. Tales excipientes son conocidos en general en la técnica.

Las inyecciones parenterales pueden involucrar inyección de bolus o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en contenedores de dosis múltiples, con un conservante agregado. La composición farmacéutica descrita aquí puede estar en una forma adecuada para inyección parenteral en forma de suspensiones, soluciones o emulsificaciones 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 soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. Adicionalmente, las suspensiones de los compuestos activos pueden prepararse como suspensiones para inyección oleosas apropiadas. Solventes o vehículos lipofílicos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones para inyección acuosa pueden contener sustancias que incrementen la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener solubilizantes o agentes adecuados que incrementen la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes del uso.

Otras formulaciones

000116

En ciertas realizaciones, pueden emplearse sistemas de administración para compuestos farmacéuticos tales como, por ejemplo, liposomas y emulsiones. En ciertas realizaciones, las composiciones provistas aquí también pueden incluir un polímero mucoadhesivo, seleccionado de entre, por ejemplo, carboximetilcelulosa, carbómero (polímero de ácidoacrílico), poli (metilmetacrilato), poliacrilamida, policarbófilo, copolímero de ácido acrílico/acrilato de butilo, alginato de sodio y dextrano.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos aquí pueden ser administrados tópicamente y pueden formularse en una variedad de composiciones tópicamente administrables, tales como soluciones, suspensiones, lociones, geles, pastas, barras medicadas, bálsamos, cremas o ungüentos. Tales compuestos farmacéuticos pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, reguladores y preservativos.

Los compuestos descritos aquí también pueden ser formulados en composiciones rectales tales como enemas, gelesrectales,, espumas rectales, aerosoles rectales, supositorios, supositorios gelatinosos, 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 primero una cera de bajo punto de fusión tal como, pero no limitándose a, una mezcla de glicéridos de ácidos grasos, opcionalmente en combinación con manteca de cacao.

Ejemplos de métodos de dosificación y regímenes de tratamiento

Los compuestos descritos aquí, en algunas realizaciones, se utilizan en la preparación de medicamentos para la inhibición de la Btk o un homólogo dela misma, o para el tratamiento de enfermedades o condiciones que se benefician, al menos en parte, de la inhibición de la Btk o un homólogo dela misma. Además, un método para tratar cualquiera de las enfermedades o condiciones descritas aquí en un sujeto que requiere de tal tratamiento, involucra la administración de composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de cualquiera de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) descritos aquí, o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxidofarmacéuticamente aceptable, metabolitofarmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en cantidades terapéuticamente efectivas para dicho sujeto.

Las composiciones que contienen los compuestos descritos aquí en otras realizaciones, se administran para tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones se administran a un paciente que ya sufre de una enfermedad o condición, en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad o condición. Las Cantidades efectivas para este uso dependerán de la severidad y transcurso de la enfermedad o condición, terapia previa, el estado de salud del paciente, peso y respuesta a los fármacos, y el juicio del médico tratante.

En aplicaciones profilácticas, las composiciones que contienen los compuestos descritos aquí se administran a un paciente susceptible de o de alguna manera en riesgo de una enfermedad, trastorno o condición particular. Tal cantidad está definida como una "cantidad o dosis

profilácticamente efectiva". En este uso, las cantidades precisas también dependen del estado de salud, peso y similares del paciente. Cuando se utilizan en un paciente, las cantidades efectivas para este uso dependerán de la severidad y trascurso de la enfermedad, trastorno o condición, terapia previa, el estado de salud del paciente y respuesta a los fármacos, y el juicio del médico tratante.

En algunas realizaciones, el inhibidor de quinasas se administra al paciente en una base regular, por ejemplo, tres veces al día, dos veces al día, una vez al día, cada tercer día o cada 3 días. En otras realizaciones, el inhibidor de quinasas se administra al paciente en una base intermitente, por ejemplo, dos veces al día seguido por una vez al día seguido por tres veces al día, o los primeros dos días de cada semana; o el primero, segundo y tercer día de una semana. En algunas realizaciones, la dosificación intermitente es una dosificación efectiva regular. En realizaciones adicionales o alternativas, el inhibidor de quinasas se administra solamente cuando el paciente exhibe un síntoma particular, por ejemplo, la aparición de dolor, o la aparición de una fiebre, o la aparición de una inflamación, o la aparición de un trastorno en la piel.

En el caso donde la condición del paciente no mejora, a discreción del doctor la administración de los compuestos puede ser administrada de manera crónica, esto es, durante un período extendido de tiempo, incluyendo a lo largo de la duración de la vida del paciente con el fin de mejorar o de alguna otra manera controlar o limitar los síntomas de la enfermedad o condición del paciente.

En el caso donde el estado del paciente mejore, por discreción del doctor la administración de los compuestos puede ser dada de forma continua; alternatively, la dosis de fármaco que está siendo administrada puede ser reducida temporalmente o suspendida temporalmente durante una cierta longitud de tiempo (esto es, unas "vacaciones de fármacos"). La longitud de las vacaciones de fármaco puede variar entre 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 fármacos puede ser desde aproximadamente 10% - aproximadamente 100%, incluyendo, a manera de ejemplo solamente, aproximadamente 10%, aproximadamente 15%, aproximadamente 20%, aproximadamente 25%, aproximadamente 30%, aproximadamente 35%, aproximadamente 40%, aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 55%, aproximadamente 60%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 75%, aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95%, o aproximadamente 100%.

Una vez que se ha presentado una mejora en las condiciones del paciente, se administra una dosis de mantenimiento si es necesario. Subsecuentemente, la dosificación o la frecuencia de administración, o ambas, pueden ser reducidas como una función de los síntomas, hasta un nivel en el cual se mantenga la enfermedad, trastorno o condición mejoradas. Los pacientes

pueden, sin embargo, requerir tratamiento intermitente sobre una base de largo plazo por cualquier recurrencia de los síntomas.

La cantidad de un agente dado que corresponderá a tal cantidad variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular, enfermedad o condición y su severidad, la identidad (por ejemplo, peso) del sujeto o huésped que requiere el tratamiento, y se determina de acuerdo con las circunstancias particulares que rodean el caso, incluyendo, por ejemplo, el agente específico que está siendo administrado, la ruta de administración, la condición que está siendo tratada, y el sujeto o huésped que está siendo tratado. En general, sin embargo, las dosis empleadas para el tratamiento de adultos humanos estarán típicamente en el rango desde aproximadamente 0.02-aproximadamente 5000 mg por día, o desde aproximadamente 1 - aproximadamente 1500 mg por día. La dosis deseada puede ser presentada convenientemente en una dosis individual o como dosis divididas administradas simultáneamente (o a lo largo de un corto período de tiempo) o a intervalos apropiados, por ejemplo, dos, tres, cuatro o más subdosis por día.

La composición farmacéutica descrita aquí puede estar en formas de dosificación unitarias adecuadas para administración individual de dosificaciones precisas. En la forma de dosificación unitaria, la formulación es dividida en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas de uno o más compuestos. La dosificación unitaria puede estar en la forma de un paquete que contiene cantidades discretas de la formulación. Ejemplos no limitantes son tabletas o cápsulas empacadas, y polvos en viales o ampollas. Las composiciones en suspensión acuosa pueden empacarse en contenedores no recerrables de dosis individual. Alternativamente, pueden utilizarse contenedores recerrables de dosis múltiples, en cuyo caso es típico incluir un conservante en la composición. A manera de ejemplo solamente, las formulaciones para inyección parenteral pueden presentarse en formas de dosificación unitaria, las cuales incluyen, pero no se limitan a ampollas, o en contenedores de dosis múltiples, con un conservante agregado.

Los rangos antes mencionados son solamente sugerencias, puesto que el número de variables con respecto a un régimen de tratamiento individual es grande, y las separaciones considerables de estos valores recomendados no son infrecuentes. Tales dosificaciones pueden ser alteradas dependiendo de un cierto número de variables, no limitándose a la actividad del compuesto usado, la enfermedad o condición que se va a tratar, el modo de administración, los requerimientos del sujeto individual, la severidad de la enfermedad o condición que está siendo tratada, y el juicio del médico.

La toxicidad y la eficacia terapéutica de tales regímenes terapéuticos pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o en animales experimentales incluyendo, pero no se limitándose, a la determinación del LD₅₀ (la dosis letal para el 50% de la población) y la ED₅₀ (la dosis terapéuticamente efectiva en el 50% de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede ser expresado como la relación entre LD₅₀ y ED₅₀. Los compuestos que exhiben altos índices terapéuticos son los preferidos. Los datos obtenidos a partir de ensayos en cultivo de

células y estudios animales pueden utilizarse en la formulación de un rango de dosificación para uso en humanos. La dosificación de tales compuestos cae preferiblemente dentro de un rango de concentraciones en la circulación que incluye el ED_{50} con toxicidad mínima. La dosificación puede variar dentro de este rango dependiendo de la forma de dosificación empleada y de la ruta de administración utilizada.

Estrategias de dosificación para incrementar la selectividad

Se describen aquí inhibidores de quinasa que son selectivos para uno o más ACK, incluyendo una Btk, un homólogo de Btk, y un homólogo de la quinasa cisteína Btk. En algunas realizaciones, los inhibidores aquí descritos también se enlazan reversiblemente a otras quinastas (algunas de los cuales, en algunas realizaciones, también son ACKs). Como un medio para potenciar el perfil de selectividad, tales inhibidores se formulan (la formulación incluye modificaciones químicas del inhibidor, uso de excipientes en una composición farmacéutica y combinaciones de los mismos) de tal manera que el perfil farmacocinético favorece la selectividad potenciada de los inhibidores para una ACK sobre una noACK. A manera de ejemplo solamente, se fórmula una ACK que tenga una vida media corta en plasma. En otras realizaciones, se fórmula una ACK que tenga una vida media extendida en plasma.

En una realización hay inhibidores de quinasa que se enlazan selectiva e irreversiblemente a una proteína tirosina quinasa seleccionada de Btk, un homólogo de Btk y un homólogo de quinasa cisteína de Btk, en el cual el inhibidor de quinasa se enlaza reversible y no selectivamente a una multiplicidad de proteínas tirosina quinastas, y adicionalmente en el cual la vida media en plasma del inhibidor de quinasa es menor de aproximadamente 4 horas. En tal realización, el inhibidor de quinasa se enlaza selectiva e irreversiblemente a al menos uno de Btk, Jak3, Blk, Bmx, Tec, e ITK. En una realización adicional, el inhibidor de quinasa se enlaza selectiva e irreversiblemente a Btk. En una realización adicional, el inhibidor de quinasa se enlaza selectiva e irreversiblemente a Jak3. En una realización adicional, el inhibidor de quinasa se enlaza selectiva e irreversiblemente a Tec. En una realización adicional, el inhibidor de quinasa se enlaza selectiva e irreversiblemente a Btk y Tec. En una realización adicional, el inhibidor de quinasa se enlaza selectiva e irreversiblemente a Blk. En una realización adicional, el inhibidor de quinasa se enlaza reversible y no selectivamente a una multiplicidad de inhibidores de la familia src de proteínas quinastas. En una realización adicional, la vida media del plasma del inhibidor de quinasa es menor de aproximadamente 3 horas. En una realización adicional, la vida media en plasma del inhibidor de quinasa es menor de aproximadamente 2 horas.

En una realización son inhibidores de quinasa que se enlazan selectiva e irreversiblemente a una proteína tirosina quinasa seleccionado de Btk, un homólogo de Btk, y un homólogo de Btk quinasa cisteína, en el cual el inhibidor de quinasa se enlaza reversible y no selectivamente a una multiplicidad de proteínas tirosina quinastas, y adicionalmente en el cual la vida media en plasma del inhibidor de quinasa es mayor de aproximadamente 12 horas. En tal realización, el inhibidor de quinasa se enlaza selectiva e irreversiblemente a al menos una de Btk, Jak3, Blk, Bmx, Tec, e ITK. En una realización adicional, el inhibidor de quinasa se enlaza selectiva e

000120

irreversiblemente a Btk. En una realización adicional, el inhibidor de quinasa se enlaza selectiva e irreversiblemente a Jak3. En una realización adicional, el inhibidor de quinasa se enlaza selectiva e irreversiblemente a Tec. En una realización adicional, el inhibidor de quinasa se enlaza selectiva e irreversiblemente a Btk y Tec. En una realización adicional, el inhibidor de quinasa se enlaza reversible y no selectivamente a una multiplicidad inhibidores de proteína quinasa de la familia src. En una realización adicional, la vida media en plasma del inhibidor de quinasa del inhibidor de quinasa es superior a aproximadamente 16 horas.

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

En otro aspecto de tales métodos de dosificación son métodos para tratar artritis reumatoide que comprende administrar a un sujeto cualquiera de los inhibidores antes mencionados de ACK que se enlazan selectiva e irreversiblemente a Btk y Tec.

En un aspecto adicional de tales estrategias de dosificación son métodos para tratar un trastorno proliferativo de células B o un trastorno proliferativas de mastocitos que comprende administrar a un paciente que así lo requiere una composición farmacéutica de cualquiera de los inhibidores de ACK antes mencionados.

En un aspecto adicional de tales estrategias de dosificación son métodos para tratar una artritis reumatoide o condición que comprende administrar a un paciente que lo requiere una composición farmacéutica de cualquiera de los inhibidores de ACK antes mencionados. En un

aspecto adicional de tales estrategias de dosificación son métodos para tratar una enfermedad caracterizada por células B hiperactivas que comprende administrar a un paciente que así lo requiere una composición farmacéutica de cualquiera de los inhibidores de ACK antes mencionados. En un aspecto adicional de tales estrategias de dosificación son métodos para

tratar una enfermedad caracterizada por mastocitos hiperactivos que comprenden administrar a un paciente que así lo requiere una composición farmacéutica de cualquiera de los inhibidores de ACK antes mencionados. En un aspecto adicional de tales estrategias de dosificación son métodos para tratar una enfermedad caracterizada tanto por células B hiperactivas como por mastocitos hiperactivos que comprende administrar a un paciente que así lo requiere una

composición farmacéutica de cualquiera de los inhibidores de ACK antes mencionados. En cualquiera de los métodos de tratamiento antes mencionados utilizandotales estrategias de dosificación, la composición farmacéutica se administra una vez al día o menos frecuentemente que una vez al día.

Kits/Artículos de Manufactura

000121

Para uso en las aplicaciones terapéuticas descritas aquí, se describen también aquí kits y artículos de manufactura. Tales kits incluyen un portador, paquete o contenedor que está compartimentalizado para recibir uno o más contenedores tales como viales, tubos y similares, incluyendo cada uno de los contenedores uno de los elementos separados que se van a usar en un método descrito aquí. Contenedores adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas y tubos de ensayo. Los contenedores pueden estar formados a partir de una variedad de materiales tales como vidrio o plástico.

Los artículos de manufactura provistos aquí contienen materiales de empaque. Los materiales de empaque para uso en productos farmacéuticos incluyen por ejemplo, las patentes de los Estados Unidos Nos. 5,323,907, 5,052,558 y 5,033,252. Ejemplos de materiales de empaque farmacéuticos incluyen, pero no se limitan a, empaques en burbujas, botellas, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, viales, contenedores, jeringas, botellas y materiales de empaque adecuados para una formulación seleccionada y según el modo previsto de administración y tratamiento. Una amplia variedad de formulaciones de los compuestos y composiciones provistos aquí se contemplan como variedad de los tratamientos para cualquier enfermedad, trastorno o condición que traigan beneficio por la inhibición de la Btk, o en los cuales, la Btk es un mediador o contributor a los síntomas o causa.

Por ejemplo, los contenedores pueden incluir uno o más compuestos descritos aquí, opcionalmente en una composición o en combinación con otro agente tal como se divulga aquí.

Los contenedores contienen opcionalmente un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el contenedor puede ser una bolsa de solución intravenosa o un vial que tiene un tapón perforable mediante una aguja de inyección hipodérmica). Tales kits comprenden opcionalmente un compuesto con una descripción de identificación o etiqueta o instrucciones relativas a su uso en los métodos descritos aquí.

Un kit incluirá típicamente uno o más contenedores adicionales, cada uno con uno o más de diversos materiales (tales como reactivos, opcionalmente en forma concentrada, y/o dispositivos) deseables desde un punto de vista comercial y del usuario para uso de un compuesto descrito aquí. Ejemplos no limitantes de tales materiales incluyen, pero no se limitan a, reguladores, diluyentes, filtros, agujas, jeringas; etiquetas para portador, paquete, contenedor, vial y/o tubo que contiene un listado del contenido y/o instrucciones para uso, e insertos en el paquete con instrucciones para uso. Típicamente también se incluirá un conjunto de instrucciones

Una etiqueta también puede estar sobre o asociada con el contenedor. Una etiqueta puede estar sobre un contenedor cuando letras, números u otros caracteres que forman la etiqueta están adheridos, moldeados o grabados en el contenedor mismo; una etiqueta puede estar asociada con un contenedor cuando está presente dentro de un receptáculo o un portador que también contiene el contenedor, por ejemplo, como un inserto de paquete. Una etiqueta puede ser utilizada para indicar que los contenidos se van a utilizar para una aplicación terapéutica específicas. La etiqueta también puede indicar instrucciones para uso del contenido, tal como en los métodos descritos aquí.

000122

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas pueden presentarse en un paquete o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación que contienen un compuesto provisto aquí. El paquete puede por ejemplo contener una lámina metálica o plástica, tal como un paquete de burbujas. El paquete o dispositivo dispensador puede estar acompañado por instrucciones para la administración. El paquete o dispensador también puede estar acompañada con una información asociada con el contenedor en forma prescrita por una agencia gubernamental que regule la manufactura, uso o venta de productos farmacéuticos, información que está sujeta a la aprobación por parte de la agencia acerca de la forma del fármaco para administración humana o veterinaria. Tal información, por ejemplo, puede ser la etiqueta aprobada por la U.S. Food and Drug Administration para fármacos de prescripción, o el inserto de producto aprobado. Las composiciones que contienen un compuesto provisto aquí formulado en un vehículo farmacéutico compatible también pueden prepararse, colocarse en un contenedor apropiado y etiquetarse para tratamiento de una condición indicada.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos específicos y no limitantes están previstos solamente como ilustrativos, y no limitan la presente divulgación de ninguna manera.

Síntesis de compuestos

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

4-Amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidina (Intermedio 2) se prepara como se divulga en la publicación internacional de patente No. WO 01/019829. En resumen, se agrega ácido 4-fenoxibenzoico (48 g) a cloruro de tionilo (100 ml) y se agita bajo reflujo suave durante 1 hora. Se elimina el cloruro de tionilo por destilación, el aceite residual se disuelve en tolueno y el material volátil se retira a 80°C/20mbar. El cloruro de ácido resultante se disuelve en tolueno (200 mL) y tetrahidrofurano (35 mL). Se agrega malononitrilo (14.8 g) y la solución se agita a 10°C a la vez que se añade diisopropiletilamina (57.9 g) en tolueno (150 mL), a la vez que se mantiene la temperatura por debajo de 0°C. Después de 1 hora a 0°C, la mezcla se agita a 20°C durante la noche. Se retira el clorhidrato de amina por filtración y el filtrado se evapora in vacuo. El residuo se toma en acetato de etilo y se lava con ácido sulfúrico 1.25 M, luego con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio. La evaporación de los solventes da un residuo semisólido el cual es tratado con un poco de acetato de etilo para dar 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 por evaporación da 56.58 (96%) de 1,1-diciano-2-hidroxi-2-(4-fenoxifenil)eteno en forma de un sólido gris-pardo, 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) bajo nitrógeno a 0°C mientras se añade diisopropiletilamina (52.5 mL) seguida por trimetilsilildiazometano 2M (150 mL) en THF. La reacción se agita durante 2 días a 20°C y luego se agregan 2 g de sílica (para cromatografía). La solución pardo-roja es evaporada in vacuo, el residuo se disuelve en acetato de etilo y se lava bien con agua y luego salmuera, se seca y se evapora. El residuo se extrae con dietil éter (3x250 mL), decantándose desde aceite insoluble.

La evaporación del extracto en éter da 22.5 g de 1,1-diciano-2-metoxi-2-(4-fenoxifenil)eteno en

000123

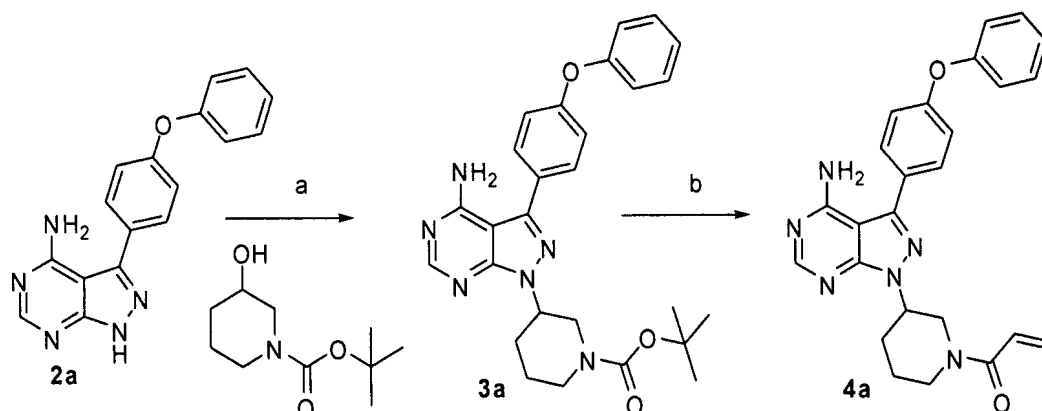
forma de un sólido naranja pálido. El aceite insoluble es purificado por cromatografía instantánea para dar 15.0 g de un aceite color rojo-naranja.

El 1,1-Diciano-2-metoxi-2-(4-fenoxifenil)eteno (22.5 g) y 1,1-diciano-2-metoxi-2-(4-fenoxifenil)etenooil (15 g) se tratan con una solución de hidrato de hidrazin (18 mL) en etanol (25 mL) y se calientan sobre un baño de vapor durante 1 hora. Se agrega etanol (15 mL) seguido por agua (10 mL). El sólido precipitado se recolecta y se lava con etanol: agua (4:1) y luego se seca en el aire para dar 3-amino-4-ciano-5-(4-fenoxifenil)pirazol en forma de un sólido naranja pálido.

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

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

Esquema V



Síntesis del compuesto 4a; a) trifenilfosfina enlazada a polímero (TPP), diazodicarboxilato de diisopropilo (DIAD), tetrahidrofurano (THF); b) HCl/dioxano; luego cloruro de acrilolilo, trietilamina (TEA).

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

101 mg de 4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidina y 330 mg de trifenilfosfina enlazada a polímero (TPP) (polimerlab) se mezclaron junto con 5 mL de tetrahidrofurano (THF). Se agregó tert-Butilo 3-hidroxipiperidin-1-carboxilato (200 mg; 2.0 equivalentes) a la mezcla seguida por la adición de diazodicarboxilato de diisopropilo (0.099 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se filtró para retirar las resinas y la mezcla de reacción se concentró y purificó por cromatografía instantánea (pentano/acetato de etilo = 1/1) para dar el intermedio 3a (55 mg).

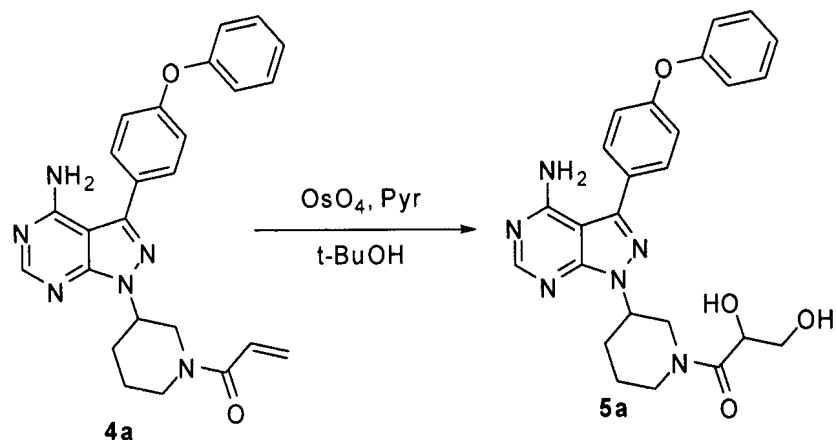
El intermedio 3a (48.3 mg) fue tratado con 1 mL de HCl 4N en dioxano durante 1 hora y luego se concentró hasta sequedad. El residuo fue disuelto en diclorometano y se agregó trietilamina (0.042 mL) seguida por cloruro de acrililo (0.010 mL). La reacción fue detenida después de 2

000124

horas. La mezcla de reacción se lavó con solución acuosa al 5% de ácido cítrico y luego con salmuera. La capa orgánica fue secada con MgSO_4 , y se concentró. La cromatografía instantánea (con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 25/1$) dio 22 mg del compuesto **4a** en forma de un sólido blanco. MS ($M+1$): 441.2; $^1\text{H-NMR}$ (400MHz): 8.26, s, 1H; 7.65, m, 2H; 7.42, m, 2H; 7.1-7.2, m, 5H; 6.7-6.9, m, 1H; 6.1, m, 1H; 5.5-5.7, m, 1H; 4.7, m, 1H; 4.54, m, 0.5H; 4.2, m, 1H; 4.1, m, 0.5H; 3.7, m, 0.5H; 3.2, m, 1H; 3.0, m, 0.5H; 2.3, m, 1H; 2.1, m, 1H; 1.9, m, 1H; 1.6, m, 1H.

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

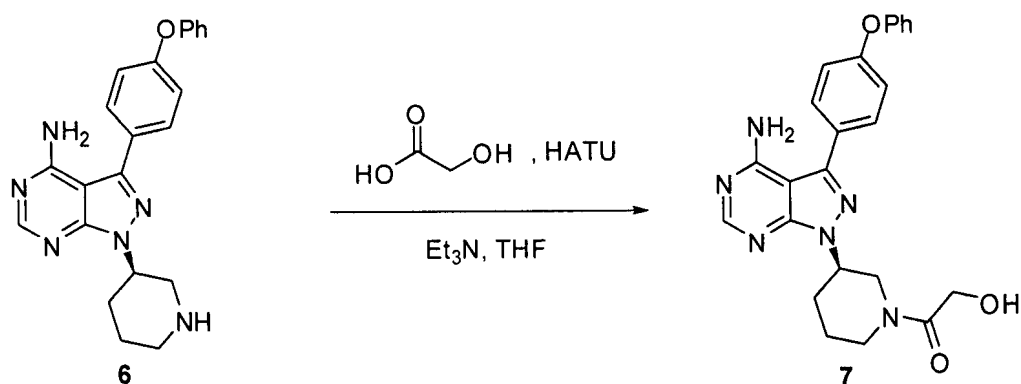
Esquema VI.



Una mezcla de 1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il) piperidin-1-il) prop-2-en-1-ona (**4a**, 220 mg), OsO_4 (2.5% en peso en t-BuOH, 6.9 mL) y piridina (0.04 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla fue manipulada con solución acuosa saturada de NaHSO_3 (6 mL) y se agitó durante una hora más. La mezcla acuosa fue extraída con EtOAc (30 mL, 15 mL y 5 mL). Los extractantes orgánicos combinados fueron secados (Na_2SO_4), filtrados y evaporados in vacuo. El producto crudo fue disuelto en una pequeña cantidad de diclorometano y se purificó por cromatografía instantánea (sílica, MeOH al 5% en CH_2Cl_2 a MeOH al 10% en CH_2Cl_2) para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (105 mg).

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

Esquema VII



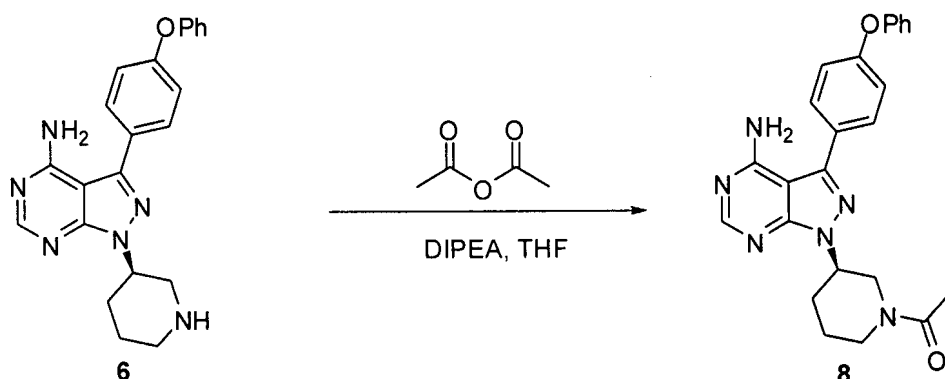
A una mezcla de (*R*)-3-(4-fenoxifenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-amina (**6**) (38.62 g), ácido glicólico (9.13 g) y trietilamina (27.90 mL) en THF (500 mL) en agitación en un baño de hielo, se agregó HATU (45.63 g) en una porción. La reacción se dejó calentar hasta

000125

temperatura ambiente y se agitó durante la noche (16 horas). Se retiró el solvente por rotoevaporación. El residuo fue diluido con diclorometano (500 mL), se lavó con solución acuosa de NaOH (10%, 300 mL). El sólido fue retirado por filtración y se separó el sistema bicapa. La capa orgánica fue lavada con salmuera, secada (Na_2SO_4), filtrada y evaporada in vacuo. El residuo fue triturado con acetonitrilo (300 mL) con algún calentamiento y se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla fue filtrada después de dejar en reposo a temperatura ambiente durante la noche (16 horas) y se filtró. El sólido recolectado fue lavado con una cantidad pequeña de acetonitrilo y secado bajo alto vacío para producir el compuesto del título en forma de un polvo blanco con un ligero color rosa (34.8 g).

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

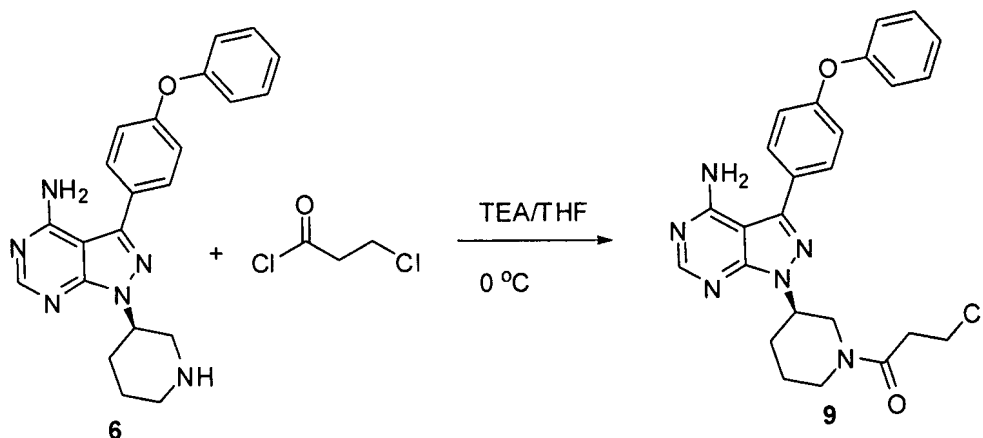
Esquema VIII



A una solución de (R)-3-(4-fenoxifenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-amina (6) (.05 g) en THF (1 mL) se agregó anhídrido acético (12.8 μL) y DIPEA (23.1 μL). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. Una muestra de la mezcla de reacción fue preparada para análisis por LC/MS. 10 μL de la mezcla de reacción se diluyeron con H_2O : ACN = 6:4 para dar como resultado una preparación de 0.1 mg/mL. La LC/MS confirmó que el producto resultante (que tenía un m/z de 429) es el compuesto del título.

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

Esquema IX



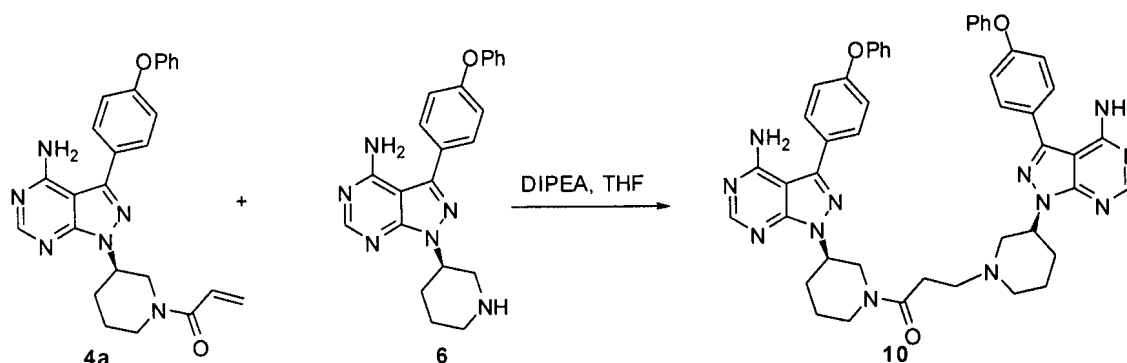
A una solución de (R)-3-(4-fenoxifenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-amina (6) (0.40 g, 1.04 mmol) y TEA (0.29 mL, 2.08 mmol) en THF (15 mL) enfriada a 0 °C se agregó cloruro de 3-cloropropanoilo (0.132 g, 2.08 mmol). Después de agitar 1 hora a 0 °C, la mezcla de

000126

reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se lavó con agua (50 mL). La capa orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró para recolectar 0.49 g de un sólido blanco. El sólido blanco fue sometido a cromatografía instantánea (5% MeOH/EtOAc) para proveer 0.31 g (62%) de (*R*)-1-(3-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1*H*-pirazolo [3,4-*d*]pirimidin-1-il) piperidin-1-il)-3-chloropropan-1-ona (9) en forma de un sólido blanco. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.25 (s, 1H), 7.64 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.40 (m, 2H), 7.20-7.00 (m, 7H), 4.60 (m, 1H), 4.12-3.10 (m, 6H), 2.94-1.60 (m, 6H).

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

Esquema X



El compuesto deseado del título (10) se sintetiza en condiciones básicas. Por ejemplo, el compuesto 4a (52 mg) y el compuesto 6 (46 mg) fueron disueltos en THF anhidro (0.6 mL). Se agrega DIPEA (20 μL) a la mezcla de reacción y se calienta a 30-35°C. La reacción se agita continuamente durante 48 horas. La TLC preparativa (acetona: MeOH 1:1) de la mezcla de reacción dio como resultado el compuesto 10 deseado del título.

Usos terapéuticos de los compuestos inhibidores

Ejemplo 6: Actividad inhibidora de Btk in vitro

El IC_{50} para Btk de los compuestos divulgados aquí se determina tanto en un ensayo de quinasa celular como en un ensayo celular funcional de flujo de calcio inducido por BCR tal como se describe más adelante.

La actividad de la Btk quinasa se determina utilizando una metodología de transferencia de energía de fluorescencia resonancia resuelta en el tiempo (TR-FRET). Las mediciones se llevan a cabo en un volumen de reacción de 50 μL utilizando placas de prueba de 96 pozos. La enzima quinasa, el inhibidor, ATP (en el K_m para la quinasa), y un sustrato peptídico 1 μM (Biotina-AVLESEEEELYSSARQ-NH₂) se incuban en un regulador de reacción compuesto de Tris 20 mM, NaCl 50 mM, MgCl_2 (5-25 mM dependiendo de la quinasa), MnCl_2 (0-10 mM), DTT 1 mM, EDTA 0.1 mM, albúmina de suero bovino al 0.01%, Tween-20 al 0.005%, y DMSO al 10% a pH 7.4 durante una hora. La reacción se detiene mediante la adición de 1.2 equivalentes de EDTA (con respecto al catión divalente) en 25 μL de 1 x de regulador Lance (Perkin-Elmer). Se agregan estreptavidina-APC (Perkin-Elmer) y el anticuerpo p-Tyr100 marcado con Eu (Perkin-Elmer) en 1 x de regulador Lance en un volumen de 25 μL para dar concentraciones finales de 100 nM y 2.5 nM, respectivamente, y la mezcla se deja incubar durante una hora. La señal de

000127

TR-FRET se mide sobre un lector de placas multimodal con una longitud de onda de excitación (λ_{EX}) de 330 nm y longitudes de onda de detección (λ_{Em}) de 615 y 665 nm. La actividad se determina mediante la relación de la fluorescencia a 665 nm a la de 615 nm. Para cada compuesto, la actividad enzimática se mide en diversas concentraciones de compuesto. Las reacciones de control negativas se llevan a cabo en ausencia de inhibidor en replicados de seis, y se utilizan dos controles noenzimáticos para determinar los niveles de fluorescencia de línea base. Las constantes de inhibición, $Qui(app)$, se obtienen utilizando el programa BatchQui (Kuzmic et al. (2000), *Anal. Biochem.* 286:45-50). Se obtienen IC_{50} de acuerdo con la ecuación:

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

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

Las pruebas de flujo de calcio basadas en fluorescencia se llevan a cabo en un lector de placas de imágenes fluorométricas FlexStation II384 (Molecular Devices) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. En resumen, células Ramos en crecimiento activo (ATCC) en medio RPM1 complementadas con FBS al 10% (Invitrogen), se lavan y resiembran en un medio bajo en suero a aproximadamente 5×10^5 células por 100 μ l por pozo en una placa de 96 pozos. Los compuestos que se van a ensayar se disuelven en DMSO y luego se diluyen en medio bajo en suero hasta concentraciones finales que varían desde 0 a 10 μ M (a un factor de dilución de 0.3). Los compuestos diluidos se agregan entonces a cada pozo (la concentración final de DMSO fue 0.01%) y se incuban a 37 grados centígrados en una incubadora de CO_2 al 5% durante una hora. Después lo anterior, se agregan 100 μ l de colorante sensible al calcio (del kit de prueba Calcium 3, Molecular Devices) a cada pozo y se incuban durante una hora adicional. Las células tratadas con el compuesto se estimulan con un anticuerpo anti IgM humano de cabra (80 μ g/ml; Jackson ImmunoResearch) y se leyó en la FlexStation II384 utilizando $\lambda_{EX} = 485$ nm y $\lambda_{Em} = 538$ nm durante 200 segundos. La unidad de fluorescencia relativa (RFU) y el IC_{50} se registraron y analizaron utilizando un programa incorporado SoftMax (Molecular Devices).

Ejemplo 7: Inhibición de Btk

Las propiedades de los compuestos divulgados aquí son caracterizadas adicionalmente probando un cierto número de puntos finales celulares bioquímicos y funcionales. En particular, buscamos establecer la selectividad de estos compuestos para inhibir Btk versus las proteínas quinasas cercanamente relacionadas Lck, Lyn y Syk. En células Ramos estimuladas anti-IgM- (una línea celular B humana) se prueba la fosforilación dependiente de Btk de PLC- γ 1, Lyn y la fosforilación dependiente de Syk de tirosina 551 sobre Btk; y el flujo de calcio activado por BCR. El efecto de los compuestos divulgados aquí sobre células Jurkat se mide cuando una línea celular humana T en la cual Lck e ITK, pero no Btk son requeridas para el flujo de Ca^{2+} mediado por el receptor de células T.

Ejemplo 8: Uso de un compuesto descrito aquí para tratar artritis reumatoide

La eficacia in vivo de los compuestos descritos aquí se evalúa en un modelo de ratón para artritis reumatoide. La artritis se induce en ratones Balb/c por administración de anticuerpos anticolágeno y lipopolisacárido (LPS). Véase Nandakumar et al. (2003), *Am. J. Pathol.*

163:1827-1837. Ratones Balb/c hembra fueron tratados con 100 mg/kg de un cóctel de Chemicon mAb a colágeno tipo II intravenosamente en el día 0 y 1.25 mg/kg de LPS intraperitonealmente en el día 1. Se anexa un compuesto de prueba oralmente en una suspensión acuosa con base de metilcelulosa a 1, 3, 10 y 30 mg/kg una vez al día empezando en el día 2 hasta el día 12. Se recolectan muestras de sangre a 0.5 y 2 horas posdosis de la administración del compuesto de prueba en el día 12. Las concentraciones en suero del compuesto de prueba se cuantifican por LC/MS/MS. Veinticuatro horas después de la dosis, se encuentran niveles del compuesto de prueba por debajo del nivel de cuantificación.

Ejemplo 9: Inhibición de la desgranulación de mastocitos

Células humanas CD34+ diferenciadas a mastocitos durante 9 semanas en cultivo en presencia de IL-31 ng/ml, y IL-650 ng/ml, SCF100 ng/ml. Las células se incuban con IgE + IL-4 durante 4 días y luego se induce la desgranulación por entrecruzamiento con un anti-IgE. La desgranulación se cuantifica utilizando la prueba de hexosaminidasa. Se determina el IC₅₀ en la desgranulación MC de los compuestos. Los compuestos con valores IC₅₀ deseados se utilizan para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, tales como asma.

Ejemplo 10: Composiciones farmacéuticas:

Las composiciones descritas más abajo se presentan con un compuesto descrito aquí para propósitos ilustrativos; cualquiera de los compuestos descritos aquí se utiliza opcionalmente en tales composiciones farmacéuticas.

Ejemplo 10a: Composición parenteral

Para preparar una composición farmacéutica parenteral adecuada para administración por inyección, 100 mg de una sal soluble en agua de un compuesto de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos aquí se disuelve en DMSO y luego se mezclan con 10 ml de 0.9% de solución salina estéril. La mezcla se incorpora en una forma de dosificación unitaria adecuada para administración por inyección.

Ejemplo 10b: Composición oral

Para preparar una composición farmacéutica para administración oral, 100 mg de un compuesto de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos aquí se mezcla con 750 mg de almidón. La mezcla se incorpora en una unidad de dosificación oral, tal como una cápsula de gelatina dura, la cual es adecuada para administración oral.

Ejemplo 10c: Composición sublingual (Gragea dura)

Para preparar una composición farmacéutica para administración bucal, tal como una gragea dura, se mezclan 100 mg de un compuesto de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos aquí, con 420 mg de azúcar pulverizada mixta, con 1.6 ml de jarabe ligero de maíz, 2.4 ml de agua destilada, y 0.42 ml de extracto de menta. La combinación se mezcla suavemente y se vierte sobre un molde para formar una gragea adecuada para administración bucal.

Ejemplo 10d: Composición para inhalación

Para preparar una composición farmacéutica para administración por inhalación, 20 mg de un compuesto de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos aquí se mezcla con 50 mg de ácido cítrico anhidro y 100 ml de solución de cloruro de sodio al 0.9%. La mezcla se incorpora en una unidad de administración por inhalación, tal como un nebulizador, el cual es adecuado para administración por inhalación.

Ejemplo 10e: Composición rectal en gel

Para preparar una composición farmacéutica para administración rectal, 100 mg de un compuesto de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos aquí se mezcla con 2.5 g de metilcelulosa (1500 mPa), 100 mg de metilparabeno, 5 g de glicerina y 100 ml de agua purificada. La mezcla en gel resultante se incorpora entonces en unidades de administración rectal, tales como jeringas, las cuales son adecuadas para administración rectal.

Ejemplo 10f: Composición Tópica en Gel

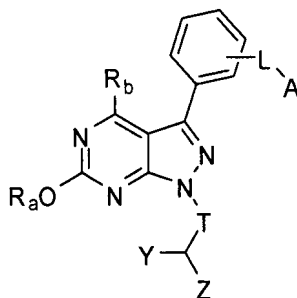
Para preparar una composición farmacéutica tópica en gel, 100 mg de un compuesto de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos aquí se mezcla con 1.75 g de hidroxipropil celulosa, 10 ml de propilenglicol, 10 ml de miristato de isopropilo y 100 ml de alcohol purificado USP. La mezcla en gel resultante se incorpora entonces en contenedores, tales como tubos, los cuales son adecuadas para administración tópica.

Ejemplo 10g: Composición en Solución Oftálmica

Para preparar una composición farmacéutica en solución oftálmica, 100 mg de un compuesto de las Fórmulas (I), (IA), (II), (IIIA), (IIIB), (IIIC), (IIID), o (IV) u otros compuestos de pirazolopirimidina descritos aquí se mezcla con 0.9 g de NaCl en 100 ml de agua purificada y se filtra utilizando un filtro de 0.2 micrones. La solución isotónica resultante se incorpora entonces en unidades de administración oftálmica, tales como contenedores para gotas de ojos, las cuales son adecuadas para administración oftálmica.

LO QUE SE REIVINDICA ES

1. Un compuesto de Fórmula (I) que tiene la estructura:



Fórmula (I);

5 en donde:

L es un enlace, CH₂, O, NR₂, S, CO, C=NR₂, o C=N-OR₂;

T es un enlace, C₁-C₆alquileo, o C₃-C₆cicloalquileo;

A es arilo o heteroarilo en donde arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con al menos un R₁;

10 Y y Z son cada uno seleccionado independientemente de H, C₁-C₆alquilo, C₂-C₆alqueno, C₃-C₁₀cicloalquilo, C₁-C₆heteroalquilo, C₂-C₆heteroalqueno, C₄-C₁₀heterocicloalqueno y C₂-C₁₀heterocicloalquilo, en donde C₁-C₆alquilo, C₂-C₆alqueno, C₃-C₁₀cicloalquilo, C₁-C₆heteroalquilo, C₂-C₆heteroalqueno, C₄-C₁₀heterocicloalqueno y C₂-C₁₀heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con al menos un R₁; o

15 Y y Z junto con el átomo de carbono al cual están enlazados forman un C₃-C₁₀cicloalquilo, C₂-C₁₀heterocicloalquilo, C₄-C₁₀heterocicloalqueno, arilo, o heteroarilo, en donde C₃-C₁₀cicloalquilo, C₂-C₁₀heterocicloalquilo, C₄-C₁₀heterocicloalqueno, arilo, o heteroarilo, están opcionalmente sustituidos con al menos un X;

20 en donde cuando Y y Z junto con el átomo de carbono al cual están enlazados forman que contiene un átomo de nitrógeno C₂-C₁₀heterocicloalquilo o C₄-C₁₀heterocicloalqueno, el átomo de nitrógeno del C₂-C₁₀heterocicloalquilo o C₄-C₁₀heterocicloalqueno está opcionalmente sustituido con W y los átomos de carbono del C₂-C₁₀heterocicloalquilo o C₄-C₁₀heterocicloalqueno están opcionalmente sustituidos con al menos un X;

25 W se selecciona de J, C(=O)-J, C(=O)O-J, C(=O)NR₂-J, C(=NR₂)-J, -C(=NR₂)NR₂-J, C(=N-OR₃)-J, C(=S)-J, S(=O)_v-J, S(=O)_vO-J;

X es F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OR₃, -N(R₂)₂, -SR₂, -C₁-C₆alquilo, -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -NR₂C(=O)R₂, -NR₂C(=O)N(R₂)₂, -C(=O)N(R₂)₂, -C(=NR₂)N(R₂)₂, -C(=N-OR₂)N(R₂)₂, -C(=S)R₂, -S(=O)_vR₂, -OS(=O)_vR₂, -NR₂C(=O)OR₂, -NR₂S(=O)_vR₂;

30 J es -C₁-C₆alquilo, C₃-C₆cicloalquilo, -C₂-C₆alqueno, C₂-C₆heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo opcionalmente sustituidos con al menos un R₁;

v es 1 o 2;

R_a es H, -SO₃H, o C₁-C₄alquilo;

R_b es NH₂, OH, OSO₃H o NHSO₃H;

35 R₁ se selecciona de F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -SR₂, -OR₃, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆hidroxialquilo, -OC₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆heteroalquilo, C₃-C₆cicloalquilo, C₂-

C₆heterocicloalquilo, fenilo, -NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂N(R₂)₂, -C(=O)CF₃, -C(=O)NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂NR₂C(=O)R₂, -N(R₂)₂, en donde los dos grupos R₂ de N(R₂)₂ y átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo C2-C6 heterocicloalquilo, -NR₂C(=O)R₂, -NR₂C(=O)N(R₂)₂, -CO₂R₂, -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -C(=O)N(R₂)₂, -S(=O)R₂, -S(=O)₂R₂, -SO₃H, y al menos un

5 fragmento de aminoácidos;

R₂ es H, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆hidroxialquilo, o C₃-C₆cicloalquilo;

R₃ es H, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, tert-butilo, o SO₃H; o una sal, solvato o forma tautomérica farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en donde T es un enlace.

10 3. El compuesto de la reivindicación 1 en donde T es C₁-C₆alquilenos.

4. El compuesto de la reivindicación 3 en donde C₁-C₆alquilenos es CH₂.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4 en donde R_a es H, R_b es NH₂, y L es O.

6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5 en donde A es arilo.

15 7. El compuesto de la reivindicación 6 en donde arilo es fenilo.

8. El compuesto de la reivindicación 7 en donde fenilo está sustituido con un R₁seleccionado de F, Cl, Br, I, -CN, NO₂, -SR₂, -OR₃, -N(R₂)₂, metilo, y etilo.

9. El compuesto de la reivindicación 8 en donde fenilo está sustituido con -OH, o -OSO₃H.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en donde fenilo está sustituido con dos R₁seleccionado de F, Cl, Br, I, -CN, NO₂, -SR₂, y -OR₃.

20 11. El compuesto de la reivindicación 10 en donde fenilo está sustituido con dos -OH, dos -OSO₃H o -OH y -OSO₃H.

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11 en donde Y es C₁-C₆alquilo o C₂-C₆alquenos.

25 13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12 en donde C₁-C₆alquilo o C₂-C₆alquenos está sustituido con -C(=O)R₂ o -CO₂R₂.

14. El compuesto de la reivindicación 13 en donde R₂ es H.

15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14 en donde Z es C₁-C₆alquilo.

16. El compuesto de la reivindicación 15 en donde C₁-C₆alquilo está sustituido con -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -NR₂C(=O)R₂, o -C(=O)N(R₂)₂.

30 17. El compuesto de la reivindicación 16 en donde C₁-C₆alquilo está sustituido con -NR₂C(=O)R₂.

18. El compuesto de la reivindicación 17 en donde cada R₂ es H.

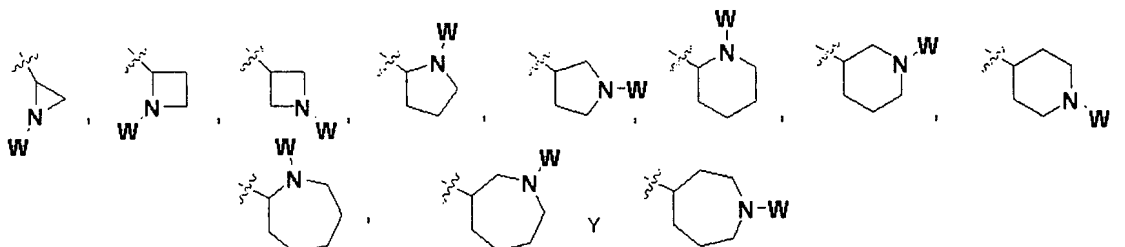
19. El compuesto de la reivindicación 15 en donde C₁-C₆alquilo está sustituido con -NHC(=O)C₁-C₆alquilo.

35 20. El compuesto de la reivindicación 19 en donde C₁-C₆alquilo se selecciona de metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, o tert-butilo.

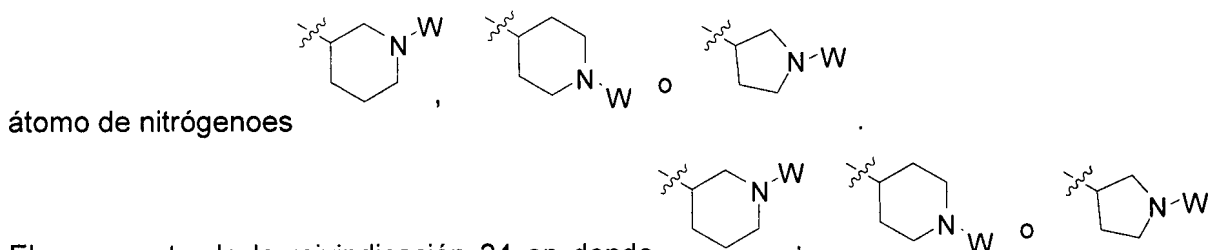
21. El compuesto de la reivindicación 17 en donde R₂ es C₁-C₆hidroxialquilo.

22. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11 en donde Y y Z junto con el átomo de carbono al cual están enlazados forman C₂-C₁₀heterocicloalquiloque contiene un átomo de nitrógeno.

23. El compuesto de la reivindicación 22 en donde C₂-C₁₀heterocicloalquilo que contiene el átomo de nitrógeno se selecciona de:



24. El compuesto de la reivindicación 23 en donde C₂-C₁₀heterocicloalquilo que contiene el



25. El compuesto de la reivindicación 24 en donde está sustituido conal menos un X.

26. El compuesto de la reivindicación 25 en donde X se selecciona de F, Cl, Br, I, -CN, -OR₃, y NO₂.

27. El compuesto de la reivindicación 26 en dondeX es -OH o -OSO₃H.

28. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 22-27 en donde W se selecciona de J, C(=O)-J, C(=O)O-J, y C(=O)NR₂-J.

29. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 22-28 en donde W es C(=O)-J.

30. El compuesto de la reivindicación 29 en dondeJ es C₁-C₆alquilo.

31. El compuesto de la reivindicación 30 en donde C₁-C₆alquilo es metilo,etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, y tert-butilo.

32. El compuesto de la reivindicación 30 o 31 en donde C₁-C₆alquilo está sustituido con un R₁.

33. El compuesto de la reivindicación 30 o 31 en donde C₁-C₆alquilo está sustituido con dos R₁.

34. El compuesto de la reivindicación 32 o 33 en donde R₁se selecciona de F, Cl, Br, I, -CN, NO₂, -OR₃, y al menos un fragmento de aminoácidos.

35. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 22-28 en donde W es J.

36. El compuesto de la reivindicación 35 en dondeJ es C₁-C₆alquilo.

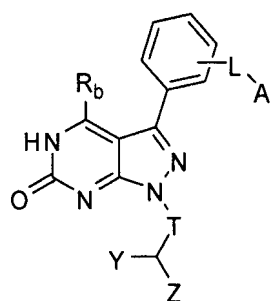
37. El compuesto de la reivindicación 36 en donde C₁-C₆alquilo es metilo,etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, y tert-butilo.

38. El compuesto de la reivindicación 35 o 36 en donde C₁-C₆alquilo está sustituido con un R₁.

39. El compuesto de la reivindicación 35 o 36 en donde C₁-C₆alquilo está sustituido con dos R₁.

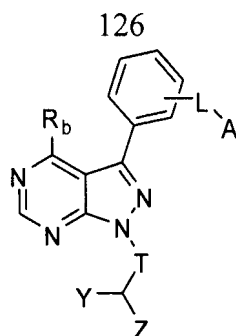
40. El compuesto de la reivindicación 38 o 39 en donde R₁se selecciona de F, Cl, Br, I, -CN, NO₂, y OR₃.

41. El compuesto de la reivindicación 34 en donde R_1 es al menos un fragmento de aminoácidos.
42. El compuesto de la reivindicación 41 en donde el al menos un fragmento de aminoácidos es un fragmento de cisteína o glutatona.
- 5 43. El compuesto de la reivindicación 33 en donde un R_1 es al menos un fragmento de aminoácidos y el otro R_1 se selecciona de F, Cl, Br, I, -CN, NO_2 , -OH, y -OSO₃H.
44. El compuesto de la reivindicación 41 en donde el al menos un fragmento de aminoácidos es un fragmento dipeptídico.
45. El compuesto de la reivindicación 41 en donde el al menos un fragmento de aminoácidos es un fragmento tripeptídico.
- 10 46. El compuesto de la reivindicación 44 en donde el fragmento dipeptídico es un fragmento de Cys-Gly.
47. El compuesto de la reivindicación 29 en donde J es $\text{C}_2\text{-C}_6$ alqueno.
48. El compuesto de la reivindicación 47 en donde $\text{C}_2\text{-C}_6$ alqueno es C_2H_3 .
- 15 49. El compuesto de la reivindicación 47 en donde $\text{C}_2\text{-C}_6$ alqueno está sustituido con al menos un R_1 seleccionado de F, Cl, Br, I, -CN, NO_2 , OH, y -OSO₃H.
50. El compuesto de la reivindicación 29 en donde J es $\text{C}_2\text{-C}_6$ heterocicloalquilo.
51. El compuesto de la reivindicación 50 en donde $\text{C}_2\text{-C}_6$ heterocicloalquilo es un epóxido.
52. El compuesto de la reivindicación 1 en donde R_1 se selecciona de -NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂N(R₂)₂, -C(=O)NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂NR₂C(=O)R₂, -S(=O)R₂, o -S(=O)₂R₂.
- 20 53. El compuesto de la reivindicación 52 en donde R_1 es -S(=O)₂R₂.
54. El compuesto de la reivindicación 53 en donde R_2 es $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquilo.
55. El compuesto de la reivindicación 54 en donde $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalquilo es CF₃.
56. La sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la reivindicación 1.
- 25 57. La sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 52 que comprende al menos un anión sulfato del compuesto de la reivindicación 1 y al menos un catión metálico
58. El compuesto de la reivindicación 1 donde la forma tautomérica del compuesto de la Fórmula (I) tiene la estructura:



; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 30 59. Un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (II):



Fórmula (II);

en donde:

L es un enlace, CH₂, O, NR₃, S, CO, C=NR₂, o C=N-OR₂;

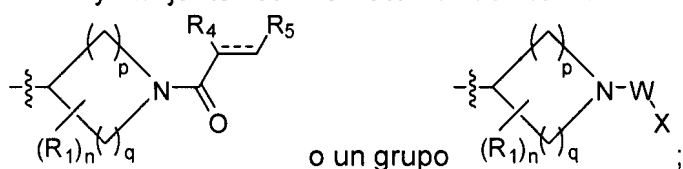
T es un enlace, C₁-C₆alquileo, o C₃-C₆cicloalquileo;

A es arilo o heteroarilo en donde arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con al menos un R₁;

Y es C₁-C₆alquileo-CO₂H o C₂-C₆alquilenil-C(=O)H;

Z es C₁-C₆alquileo-NR₂C(=O)C₁-C₆alquilo opcionalmente sustituidos con al menos un R₁; o

Y y Z junto con el átomo de carbono al cual están enlazados forman un grupo



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

p es 0-6;

q es 0-6; en donde p+q es ≥1;

n es 0-4;

R₁se selecciona de F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -SR₂, -OR₃, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆hidroxialquilo, -OC₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆heteroalquilo, C₃-C₆cicloalquilo, C₂-C₆heterocicloalquilo, fenilo, -NR₃S(=O)₂R₂, -S(=O)₂N(R₂)₂, -C(=O)CF₃, -C(=O)NR₃S(=O)₂R₂, -S(=O)₂NR₃C(=O)R₂, -N(R₂)₂, en donde los dos grupos R₂ de N(R₂)₂ y átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo C₂-C₆ heterocicloalquilo, -NR₂C(=O)R₂, -NR₂C(=O)NR₂, -CO₂R₂, -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -C(=O)N(R₂)₂, -S(=O)R₂, -S(=O)₂R₂, y al menos un fragmento de aminoácidos;

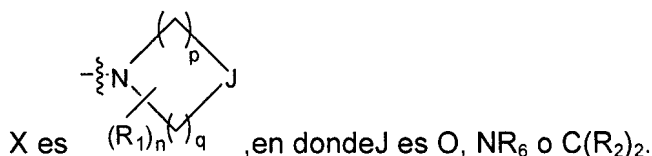
R_b es NH₂, OH, OSO₃H o NHSO₃H;

R₂ es H, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆hidroxialquilo, C₁-C₆dihidroxialquilo, o C₃-C₆cicloalquilo;

R₃ es H, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, tert-butilo o SO₃H;

R₄ y R₅son cada uno seleccionado independientemente de H, F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -SR₂, -OR₃, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆hidroxialquilo, -OC₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆heteroalquilo, C₃-C₆cicloalquilo, C₂-C₆heterocicloalquilo, fenilo, -OSO₃H, -NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂N(R₂)₂, -C(=O)CF₃, -C(=O)NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂NR₂C(=O)R₂, -N(R₂)₂, -NR₂C(=O)R₂, -CO₂R₂, -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -C(=O)N(R₂)₂, -S(=O)R₂, -S(=O)₂R₂, y al menos un fragmento de aminoácidos; u opcionalmente cuando es un enlace sencillo entonces R₄ y R₅ junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman un epóxido; en donde cuando es un enlace sencillo entonces R₄ y R₅ no son ambos hidrógeno;

W se selecciona de -C(=O)-, -C(=O)R₂-, -C(=O)OR₂-, -C(=NR₂)-, -C(=N-OR₃)-, -(C=S)-, -S(=O)_v-;



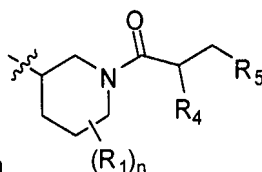
(R₁)_n, en donde J es O, NR₆ o C(R₂)₂.

R₅se selecciona de H, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆hidroxialquilo, C₁-C₆heteroalquilo, C₃-C₆cicloalquilo, C₂-C₆heterocicloalquilo, fenilo, -S(=O)₂N(R₂)₂, -C(=O)CF₃, -CO₂R₂, -C(=O)R₂, -C(=O)N(R₂)₂, -S(=O)R₂, -S(=O)₂R₂; o una sal, tautómero o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

60. El compuesto de la reivindicación 59 en donde T es un enlace.

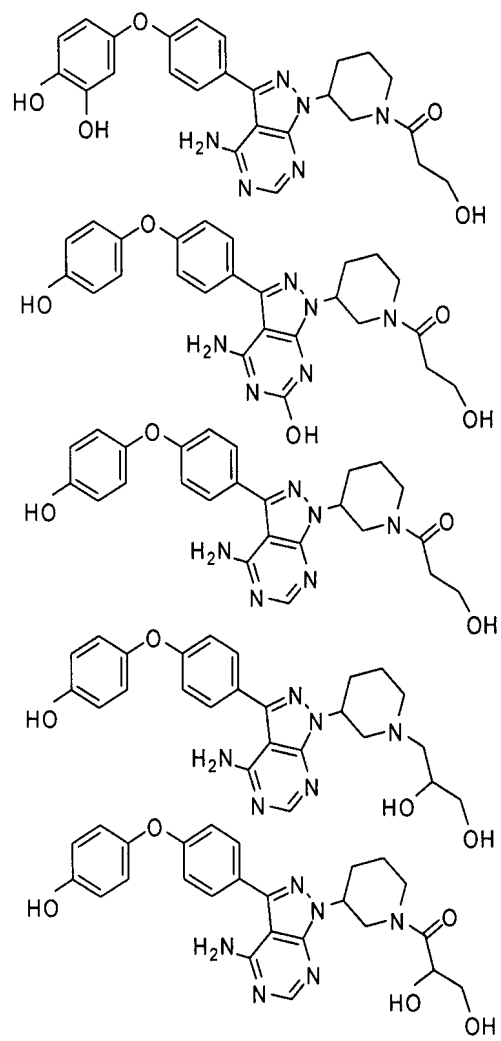
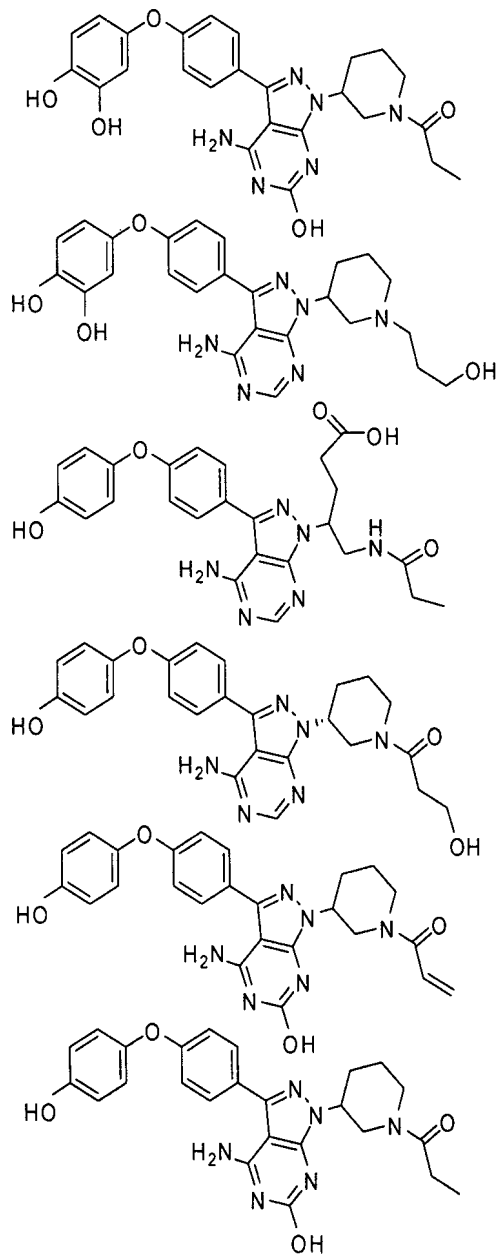
000135

61. El compuesto de la reivindicación 59 en donde T es C₁-C₆alquileo.
62. El compuesto de la reivindicación 61 en donde C₁-C₆alquileo es CH₂.
63. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 59-62 en donde L es O y R_b es NH₂.
64. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 59-63 en donde A es arilo.
- 5 65. El compuesto de la reivindicación 64 en donde arilo es fenilo.
66. El compuesto de la reivindicación 65 en donde fenilo está sustituido con un R₁seleccionado de F, Cl, Br, I, -CN, NO₂, -OH, -SR₂, y -OR₃.
67. El compuesto de la reivindicación 66 en donde fenilo está sustituido con -OH o -OSO₃H.
68. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 59-65 en donde fenilo está sustituido
- 10 con dos R₁seleccionado de F, Cl, Br, I, -CN, NO₂, -SR₂, y -OR₃.
69. El compuesto de la reivindicación 68 en donde fenilo está sustituido con dos -OH o dos -OSO₃H o -OH y -OSO₃H.
70. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 59-69 en donde Y es C₁-C₆alquileo-CO₂H.
- 15 71. El compuesto de la reivindicación 70 en donde C₁-C₆alquileo es C₂H₅.
72. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 59-69 en donde Y es C₂-C₆alquilenil-C(=O)H.
73. El compuesto de la reivindicación 69 en donde C₂-C₆alquilenil es C₂H₃.
74. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 59-73 en donde Z es CH₂-NHC(=O)C₁-C₆alquilo.
- 20 75. El compuesto de la reivindicación 74 en donde C₁-C₆alquilo se selecciona de metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, o tert-butilo.
76. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 59-69 en donde Y y Z junto con el

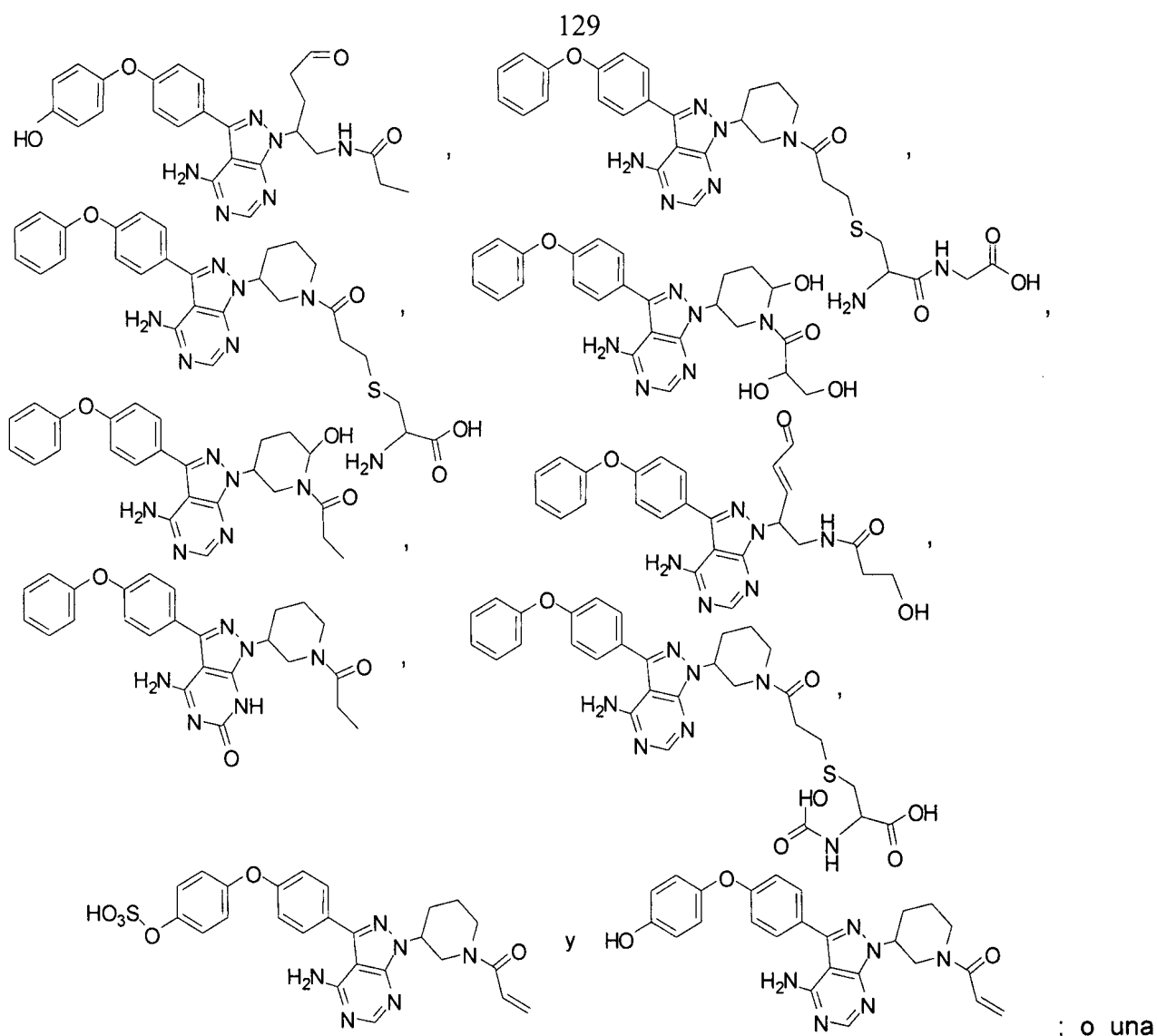


- átomo de carbono al cual están enlazados forman
- 25 77. El compuesto de la reivindicación 76 en donde R₄ y R₅son cada uno seleccionado independientemente de H, F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -SR₂, -OR₃, C₁-C₆alquilo, y al menos un fragmento de aminoácidos.
78. El compuesto de la reivindicación 77 en donde R₄ es H y R₅ es -OH.
79. El compuesto de la reivindicación 77 en donde R₄ es -OH y R₅ es H.
- 30 80. El compuesto de la reivindicación 77 en donde R₄ y R₅son ambos -OH.
81. El compuesto de la reivindicación 77 en donde R₄ es H y R₅ es al menos un fragmento de aminoácidos.
82. El compuesto de la reivindicación 81 en donde el al menos un fragmento de aminoácidos es un fragmento de cisteína o glutatona.
- 35 83. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 76-82 en donde R₁se selecciona de F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -SR₂, -OR₃, y C₁-C₆alquilo.
84. El compuesto de la reivindicación 83 en donde R₁ es -OH o -OSO₃H.
85. El compuesto de la reivindicación 59 en donde X es morfolina o pirrolidina.

86. Un compuesto seleccionado de:

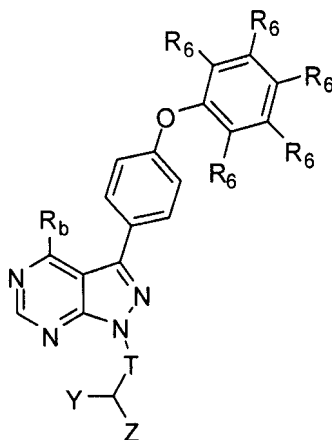


000137



sal, solvato o forma tautomérica farmacéuticamente aceptables de los mismos.

87. Un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (IV) que tiene la estructura:



Fórmula (IV);

en donde:

T es un enlace, C₁-C₆alquileo, o C₃-C₆cicloalquileo;

Y y Z son cada uno seleccionado independientemente de H, C₁-C₆alquilo, C₂-C₆alqueno, C₃-C₁₀cicloalquilo, C₁-C₆heteroalquilo, C₂-C₆heteroalqueno, C₄-C₁₀heterocicloalqueno y C₂-C₁₀heterocicloalquilo, en donde C₁-C₆alquilo, C₂-C₆alqueno, C₃-C₁₀cicloalquilo, C₁-C₆heteroalquilo, C₂-C₆heteroalqueno, C₄-C₁₀heterocicloalqueno y C₂-C₁₀heterocicloalquilo están opcionalmente sustituidos con al menos un R₁; o

Y y Z junto con el átomo de carbono al cual están enlazados forman un C₃-C₁₀cicloalquilo, C₂-C₁₀heterocicloalquilo, C₄-C₁₀heterocicloalqueno, arilo, o heteroarilo, en donde C₃-

000138

C₁₀cicloalquilo, C₂-C₁₀heterocicloalquilo, C₄-C₁₀heterocicloalquenilo, arilo, o heteroarilo, están opcionalmente sustituidos con al menos un X;

en donde cuando Y y Z junto con el átomo de carbono al cual están enlazados forman que contiene un átomo de nitrógeno C₂-C₁₀heterocicloalquilo o C₄-C₁₀heterocicloalquenilo, el átomo de nitrógeno del C₂-C₁₀heterocicloalquilo o C₄-C₁₀heterocicloalquenilo está opcionalmente sustituido con W y los átomos de carbono del C₂-C₁₀heterocicloalquilo o C₄-C₁₀heterocicloalquenilo están opcionalmente sustituidos con al menos un X;

W se selecciona de J, C(=O)-J, C(=O)O-J, C(=O)NR₂-J, C(=NR₂)-J, -C(=NR₂)NR₂-J, C(=N-OR₃)-J, C(=S)-J, S(=O)_v-J, S(=O)_vO-J;

X es F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OR₃, -N(R₂)₂, -SR₂, -C₁-C₆alquilo, -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -NR₂C(=O)R₅, -NR₂C(=O)N(R₂)₂, -C(=O)N(R₂)₂, -C(=NR₂)N(R₂)₂, -C(=N-OR₂)N(R₂)₂, -C(=S)R₂, -S(=O)_vR₂, -OS(=O)_vR₂, -NR₂C(=O)OR₂, -NR₂S(=O)_vR₂;

J es -C₁-C₆alquilo, C₃-C₆cicloalquilo, -C₂-C₆alqueno, C₂-C₆heterocicloalquilo, arilo, o heteroarilo opcionalmente sustituidos con al menos un R₁;

v es 1 o 2;

R_b es NH₂, OH, OSO₃H o NHSO₃H, halogen, -CN, -NO₂, -SR₂, C₁-C₆alquilo opcionalmente sustituido; N(R₂)₂ o NHR₇;

R₁se selecciona de F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -SR₂, -OR₃, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆hidroxialquilo, -OC₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆heteroalquilo, C₃-C₆cicloalquilo, C₂-C₆heterocicloalquilo, heteroarilo, fenilo, -NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂N(R₂)₂, -C(=O)CF₃, -C(=O)NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂NR₂C(=O)R₂, -N(R₂)₂, en donde los dos grupos R₂ de N(R₂)₂ y átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo C₂-C₆ heterocicloalquilo, -NR₂C(=O)R₂, -NR₂C(=O)R₈, -NR₂C(=O)N(R₂)₂, -CO₂R₂, -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -C(=O)N(R₂)₂, -OS(=O)₂R₂, -OS(=O)₂OR₂, -S(=O)₂R₂, -S(=O)₂R₂, -SO₃H, y al menos un fragmento de aminoácidos;

R₂ es H, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆hidroxialquilo, o C₃-C₆cicloalquilo;

R₃ es H, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, tert-butilo, o SO₃H;

R₆se selecciona de H, F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -SR₂, -OR₃, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆hidroxialquilo, -OC₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆heteroalquilo, C₃-C₆cicloalquilo, C₂-C₆heterocicloalquilo, fenilo, -NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂N(R₂)₂, -C(=O)CF₃, -C(=O)NR₂S(=O)₂R₂, -S(=O)₂NR₂C(=O)R₂, -N(R₂)₂, en donde los dos grupos R₂ de N(R₂)₂ y átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un anillo C₂-C₆ heterocicloalquilo, -NR₂C(=O)R₂, -NR₂C(=O)N(R₂)₂, -CO₂R₂, -C(=O)R₂, -OC(=O)R₂, -C(=O)N(R₂)₂, -OS(=O)₂R₂, -OS(=O)₂OR₂, -S(=O)₂R₂, -S(=O)₂R₂, -SO₃H, y al menos un fragmento de aminoácidos; en donde cada R₆no pueden ser todos H;

R₇es un grupo protector de amino;

R₈ es un C₁-C₆alquilo opcionalmente sustituido, C₂-C₆alquenilo opcionalmente sustituido, C₂-C₆alquinilo opcionalmente sustituido, o C₃-C₆cicloalquilo opcionalmente sustituido; o una sal, solvato o metabolito farmacéuticamente aceptables del mismo.

88. El compuesto de la reivindicación 86 en donde Y y Z junto con el átomo de carbono al cual están enlazados forman un C₃-C₁₀cicloalquilo o C₂-C₁₀heterocicloalquilo.

89. El compuesto de la reivindicación 87 o 88 en donde Y y Z junto con el átomo de carbono al cual están enlazados forman un C₂-C₁₀heterocicloalquilo.

90. El compuesto de la reivindicación 86 en donde W es C(=O)J.

91. El compuesto de la reivindicación 90 en donde J es -C₁-C₆alquilo o -C₂-C₆alqueno.

92. El compuesto de la reivindicación 91 en donde J está sustituido con al menos un R₁.

93. El compuesto de la reivindicación 92 en donde R₁se selecciona de F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -SR₂, -OR₃, C₁-C₆alquilo, C₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆hidroxialquilo, -OC₁-C₆haloalquilo, C₁-C₆heteroalquilo, C₃-C₆cicloalquilo, C₂-C₆heterocicloalquilo, heteroarilo, o fenilo.

94. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-93, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 5 95. La formulación farmacéutica de la reivindicación 94 que está formulada para una ruta de administración seleccionada de administración oral, administración parenteral, administración bucal, administración nasal, administración tópica o administración rectal.
96. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-93, donde el compuesto forma un enlace covalente con un residuo Cys 481 de la Btk o un residuo de cisteína en la posición homóloga correspondiente de otra tirosina quinasa.
- 10 97. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-93 donde el compuesto forma un enlace covalente con un residuo de aminoácido de la Btk.
98. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-93 donde el compuesto es un inhibidor irreversible de la Btk.
- 15 99. Un método para tratar una enfermedad o condición autoinmune que comprende administrar a un paciente que así lo requiere la formulación farmacéutica de la reivindicación 94.
100. El método de la reivindicación 99, donde la enfermedad autoinmune se selecciona de artritis reumatoide o lupus.
101. Un método para tratar una enfermedad o condición heteroinmune que comprende administrar a un paciente que así lo requiere la formulación farmacéutica de la reivindicación 94.
- 20 102. Un método para tratar un cáncer que comprende administrar a un paciente que así lo requiere la formulación farmacéutica de la reivindicación 94.
103. El método de la reivindicación 102, donde el cáncer es un trastorno proliferativo de células B.
- 25 104. El método de la reivindicación 103, donde el trastorno proliferativo de células B es linfoma de células B grandes difuso, linfoma folicular o leucemia crónica linfocítica.
105. Un método para tratar mastocitosis que comprende administrar a un paciente que así lo requiere la formulación farmacéutica de la reivindicación 94.
106. Un método para tratar osteoporosis o trastornos de resorción ósea que comprende administrar a un paciente que así lo requiere la formulación farmacéutica de la reivindicación 94.
- 30 107. Un método para tratar una enfermedad o condición inflamatoria que comprende administrar a un paciente que así lo requiere la formulación farmacéutica de la reivindicación 94.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
21 April 2011 (21.04.2011)

(10) International Publication Number
WO 2011/046964 A2

(51) International Patent Classification:

C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) A61P 19/10 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2010/052377

(22) International Filing Date:

12 October 2010 (12.10.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/250,787 12 October 2009 (12.10.2009) US
12/581,044 16 October 2009 (16.10.2009) US
12/581,062 16 October 2009 (16.10.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **PHARMACYCLICS, INC.** [US/US]; 995 East Arques Avenue, Sunnyvale, California 94085 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **CHEN, Wei** [CN/US]; 791 Ridgeview Terrace, Fremont, California 94536 (US). **LOURY, David J.** [US/US]; 7130 Galli Drive, San Jose, California 95129 (US). **MODY, Tarak D.** [US/US]; 955 La Mesa Terrace #E, Sunnyvale, California 94086 (US). **VERNER, Erik** [US/US]; 1521 Notre Dame Avenue, Belmont, California 94002 (US). **SMYTH, Mark Stephen** [US/US]; 211 Rock Harbor Lane, Foster City, California 94404 (US). **LUO, Wenchen** [US/US]; 3540 Greer Road, Palo Alto, California 94303 (US).

(74) Agents: **WILSON SONSINI GOODRICH & ROSATI** et al.; 650 Page Mill Road, Palo Alto, California 94304 (US).

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))
- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))

WO 2011/046964 A2

000141

(54) Title: INHIBITORS OF BRUTON'S TYROSINE KINASE

(57) Abstract: Described herein are kinase inhibitor compounds, methods for synthesizing such inhibitors, and methods for using such inhibitors in the treatment of diseases. Further described herein are methods, assays and systems for determining an appropriate inhibitor of a protein, including a kinase.



No. 12-057551- -00000-0000

Fecha: 2012-04-09 15:34:31 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 141

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTIL ☐

Art.33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐