

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1 Titulo de la Invención(200 caracteres o espacios máximos)

INHIBIDORES DE TIROSINA CINASA DE BRUTON

2 Datos del Solicitante

Nombre:	PHARMACYCLICS LLC	Dirección Electrónica:	notificaciones@clarkemodet.com.co
Dirección:	995 East Arques Avenue	Domicilio/País de constitución:	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - CALIFORNIA - SUNNYVALE

Identificación:

☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☒ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT
☐ PASAPORTE

Número: 900043288-

3 Solicitantes

Apellidos - Nombres o Razón Social	Tipo	Identificación
1. PHARMACYCLICS LLC	NN	900043288

4 Datos del Inventor

Nombre:	Longeheng WANG	Dirección Electrónica:	notificaciones@clarkemodet.com.co
----------------	----------------	-------------------------------	-----------------------------------

Dirección:		4294 Wilkie Way, Apt. L.	Domicilio/País de constitución:	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA - CALIFORNIA - PALO ALTO
Identificación:				
☐ CEDULA DE CIUDADANIA		☐ CEDULA DE EXTRANJERIA		
☐ EMPRESA EXTRANJERA		☐ NIT		
☐ PASAPORTE		☒ No Aplica		
Número:		-		
5	Inventor(es)			
Apellidos - Nombres		Domicilio		
1.	WANG Longheng	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
2.	CHEN Wei	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
3.	JIA Zhaozahong, J	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
4.	LOURY David, J.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
6	Datos Inventor(es)			
	País de Residencia	Departamento/Estado	Ciudad	Dirección
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	PALO ALTO	4294 Wilkie Way, Apt. L.
2.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	FREMONT	1668 Walden Court
3.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	SAN MATEO	3416 Leafwood Court
4.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	CALIFORNIA	SAN JOSE	7130 Galli Drive

7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
Nombre:		CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO	Dirección Electrónica:	notificaciones@clarkemodet.com.co
Dirección:		CARRERA 11 NO. 86-53	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE Número: 66783790-				
Presentación de Poder				
Año de Radicación				
Número de Radicación				
8	Datos Solicitud: PCT / WO			
Número Solicitud:		PCT/US2014/058132	Fecha Solicitud:	29/09/2014
Número Publicacion:		WO 2015/048689	Fecha Publicacion:	02/04/2015
9	Declaraciones de prioridad		☒ SI ☐ NO	
1.	(33) País de origen ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	Codigo del país US	(31) No. Solicitud 61/884,888	(32) Fecha 30/09/2013
10	Reivindicaciones			
Número reivindicaciones:		51	Pago Reivindicaciones:	Si
11	Reducción de tasas.			
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente. ☐ SI ☒ NO				

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

- ☐ Micro, pequeñas y medianas empresas
- ☐ Universidades públicas o privadas
- ☐ Entidades sin ánimo de lucro

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

12	Documentos Anexos
-----------	--------------------------

- ☒ Reivindicaciones
- ☒ Descripción
- ☐ Dibujos y/o Figuras
- ☒ Resumen
- ☐ Certificado Depósito Material Biológico
- ☐ Uso de Conocimiento tradicional
- ☐ Listado de secuencias
- ☐ Artes finales 12 x 12 cm
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☒ Otros Anexos

INHIBIDORES DE TIROSINA CINASA DE BRUTON

REFERENCIA CRUZADA

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud estadounidense n.º de serie 61/884,888, presentada el 30 de
5 septiembre de 2013, la cual se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia.

CAMPO DE LA INVENCION

En la presente se describen compuestos, métodos para elaborar dichos compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos
10 que contienen dichos compuestos y métodos para usar tales compuestos y composiciones para inhibir la actividad de las tirosina cinasas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La tirosina cinasa de Bruton (Btk), un miembro de la familia
15 de Tec de las tirosina cinasas no receptoras, es una enzima de señalización clave que se expresa en todos los tipos celulares hematopoyéticos excepto en los linfocitos T y las células citolíticas naturales. Btk cumple una función esencial en la estimulación del receptor de linfocitos B
20 (BCR) de superficie celular de unión a la vía de señalización de linfocitos B para las respuestas intracelulares corriente abajo.

Btk es un regulador clave del desarrollo, la activación, la señalización y la supervivencia de los linfocitos B

(Kurosaki, *Curr Op Imm*, **2000**, 276-281; Schaeffer y Schwartzberg, *Curr Op Imm* **2000**, 282-288). Además, Btk cumple una función en múltiples vías de señalización de células hematopoyéticas diferentes, por ejemplo, receptor tipo Toll (TLR) y la producción de TNF- α mediada por el receptor de citocinas en los macrófagos, la señalización del receptor de IgE (Fc ϵ silon_RI) en los mastocitos, inhibición de la señalización apoptótica de Fas/APO-1 en las células linfoides de linaje B y la agregación plaquetaria estimulada por colágeno. Ver por ejemplo, C. A. Jeffries, et ál., (2003), *Journal of Biological Chemistry* 278:26258-26264; N. J. Horwood, et ál., (2003), *The Journal of Experimental Medicine* 197:1603-1611; Iwaki et ál. (2005), *Journal of Biological Chemistry* 280(48):40261-40270; Vassilev et ál. (1999), *Journal of Biological Chemistry* 274(3):1646-1656, y Quek et ál. (1998), *Current Biology* 8(20):1137-1140.

COMPENDIO DE LA INVENCION

En la presente se describen inhibidores de las tirosina cinasas de Bruton. También se describen inhibidores irreversibles de Btk. También se describen inhibidores reversibles de Btk. Además se describen inhibidores irreversibles de Btk que forman un enlace covalente con un residuo de cisteína en Btk. Además se describen inhibidores irreversibles de otras tirosina cinasas, donde las otras

tirosina cinasas comparten homología con Btk a través de un residuo de cisteína (inclusive un residuo de Cys 481) que puede formar un enlace covalente con el inhibidor irreversible (tales tirosina cinasas se denominan en la presente "homólogos de cisteína de tirosina cinasa de Btk").

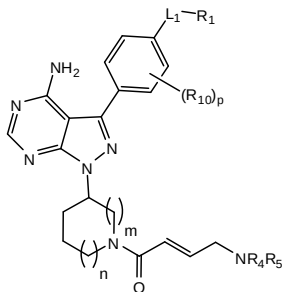
5 También se describen en la presente métodos para sintetizar tales inhibidores reversibles o irreversibles, métodos para usar tales inhibidores reversibles o irreversibles en el tratamiento de enfermedades (inclusive enfermedades en las

10 que la inhibición irreversible de Btk brinda un beneficio terapéutico al paciente que tiene la enfermedad). Además se describen formulaciones farmacéuticas que incluyen un inhibidor reversible o irreversible de Btk.

En un aspecto, en la presente se brinda un compuesto de

15 Fórmula (I) que tiene la estructura:

20



Fórmula (I);

donde:

L_1 es $-N(R_2)C(O)-$ o $-C(O)N(R_2)-$;

R_1 es arilo C_6-C_{12} o heteroarilo C_3-C_{12} , donde arilo C_6-C_{12} y
5 heteroarilo C_3-C_{12} están opcionalmente sustituidos con al
menos un R_3 ;

R_2 es H o alquilo C_1-C_4 ;

R_3 es halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-OR_6$, $-N(R_6)(R_7)$, alquilo C_1-C_6
sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o
10 no sustituido, o heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no
sustituido;

R_4 es H, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido,
heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, cicloalquilo
 C_3-C_8 sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C_2-C_9
15 sustituido o no sustituido;

R_5 es cicloalquilo C_3-C_8 sustituido o no sustituido, o
heterocicloalquilo C_2-C_9 sustituido o no sustituido; o R_4 y R_5
juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman
un heterocicloalquilo C_2-C_9 ;

20 R_6 es H, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, o
heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido;

R_7 es H, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, o
heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido;

R_{10} es halógeno, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, o

alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

m es 1 o 2;

n es 0 o 1; y

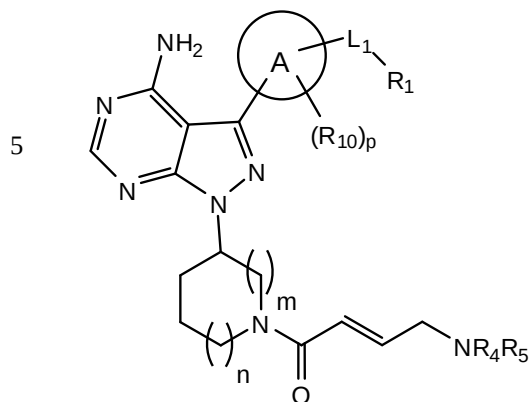
p es 0, 1 o 2;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato farmacéuticamente aceptable o un profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde L₁ es -C(O)N(R₂)-. En otra modalidad, se encuentra un
10 compuesto de fórmula (I), donde L₁ es -C(O)N(H)-. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde R₁ es heteroarilo C₃-C₁₂. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde R₁ es heteroarilo C₃-C₁₂ sustituido con un R₃. En otra modalidad, se encuentra un
15 compuesto de fórmula (I) donde R₁ es piridilo. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde R₁ es piridilo sustituido con un R₃. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I) donde R₁ es tiazolilo o oxazolilo. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de
20 fórmula (I), donde R₁ es tiazolilo o oxazolilo sustituido con un R₃. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I) donde R₁ es tiazolilo. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde R₁ es tiazolilo sustituido con un R₃. En otra modalidad, se encuentra un

compuesto de fórmula (I) donde R_1 es oxazolilo. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde R_1 es ozaxolilo sustituido con un R_3 . En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde R_3 es CN, 5 alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, o cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I) donde R_3 es CN, Me, Et, n-Pr, i-Pr, ciclopropilo, o CF_3 . En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde R_3 es alquilo C_1-C_6 sustituido 10 o no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde R_4 H. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde R_4 es alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I) donde R_4 es $-CH_3$. En 15 otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde R_5 es cicloalquilo C_3-C_8 sustituido o no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I) donde R_5 es ciclopropilo. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I) donde m es 1. En otra modalidad, se 20 encuentra un compuesto de fórmula (I) donde m es 2. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I) donde n es 0. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I) donde n es 1. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I) donde p es 0.

En otro aspecto, en la presente se brinda un compuesto de
Fórmula (II) que tiene la estructura:



Fórmula (II);

donde:

el anillo A es heteroarilo C₃-C₁₂;

L₁ es -N(R₂)C(O)- o -C(O)N(R₂)-;

15 R₁ es arilo C₆-C₁₂ o heteroarilo C₃-C₁₂, donde arilo C₆-C₁₂ y heteroarilo C₃-C₁₂ están opcionalmente sustituidos con al menos un R₃;

R₂ es H o alquilo C₁-C₄;

R₃ es halógeno, -CF₃, -CN, -NO₂, -OR₆, -N(R₆)(R₇), alquilo C₁-C₆
20 sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R₄ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo

C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido;

R₅ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido; o R₄ y R₅ juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo C₂-C₉;

R₆ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R₇ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R₁₀ es halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

m es 1 o 2;

n es 0 o 1; y

p es 0, 1 o 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato farmacéuticamente aceptable o un profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II) donde el anillo A es piridilo. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II), L₁ es -C(O)N(R₂)-. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II), donde L₁ es -C(O)N(H)-. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II), donde R₁ es arilo C₆-C₁₂. En otra

modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II) donde R₁ es fenilo. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II), donde R₁ es heteroarilo C₃-C₁₂. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II) donde R₁ es piridilo. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II), donde R₄ H. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II), donde R₄ es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II) donde R₄ es -CH₃. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II), donde R₅ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II) donde R₅ es ciclopropilo. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II) donde m es 1. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II) donde m es 2. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II) donde n es 0. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II) donde n es 1. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II) donde p es 0.

En otro aspecto, se encuentra una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), o Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, y

un excipiente farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, la composición farmacéutica que comprende el compuesto de la Fórmula (I), o Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, se formula para una vía de administración que se selecciona de administración oral, parenteral, bucal, nasal, tópica y rectal.

En otro aspecto, se encuentra un método para tratar una enfermedad o afección autoinmunitaria que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), o Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable de este. En una modalidad, la enfermedad autoinmunitaria se selecciona de artritis reumatoide o lupus.

En otro aspecto, se encuentra un método para tratar una enfermedad o afección heteroinmunitaria que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), o Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable de este. En aún otra modalidad, se encuentra un método para tratar un cáncer a un paciente que lo necesite que comprende administrar a un paciente que lo necesite una

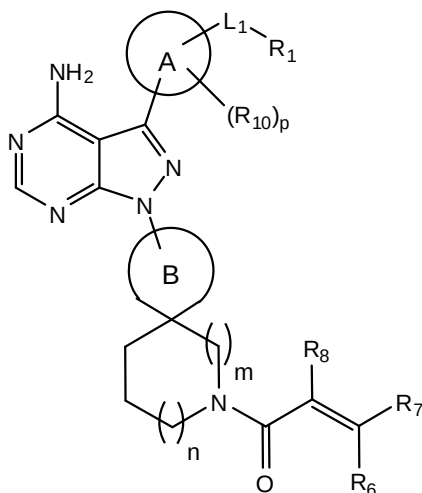
cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la
Fórmula (I), o Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente
aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable o profármaco
farmacéuticamente aceptable de este. En una modalidad, el
5 cáncer es un trastorno proliferativo de linfocitos B. En
otra modalidad, el trastorno proliferativo de linfocitos B es
linfoma de linfocitos B difuso grande, linfoma folicular o
leucemia linfocítica crónica.

En aún otro aspecto, se encuentra un método para tratar
10 mastocitis que comprende administrar a un paciente que lo
necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto
de la Fórmula (I), o Fórmula (II), o una sal
farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente
aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

15 En otro aspecto, se encuentra una método para tratar
osteoporosis o trastornos de reabsorción ósea que comprende
administrar a un paciente que lo necesite una cantidad
terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), o
Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato
20 farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente
aceptable de este.

En otro aspecto, se encuentra un método para tratar una
enfermedad o afección inflamatoria que comprende administrar
a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente

10



donde :

el anillo A es arilo C₆-C₁₂ o heteroarilo C₃-C₁₂;

el anillo B es cicloalquilo C₃-C₈;

$$L_1 \text{ es } -N(R_2)C(O)-O-C(O)N(R_2)-;$$

20 R₁ es arilo C₆-C₁₂ o heteroarilo C₃-C₁₂, donde arilo C₆-C₁₂ y heteroarilo C₃-C₁₂ están opcionalmente sustituidos con al menos un R₃;

R₂ es H o alquilo C₁-C₄;

R₃ es halógeno, -CF₃, -CN, -NO₂, -OR₆, -N(R₁₁)(R₁₂), alquilo C₁-

C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R₆ es H o L-J-W;

5 R₇ y R₈ son independientemente H o L-J-W; o R₇ y R₈ en su conjunto forman un enlace;

L y J son cada uno independientemente un enlace, alquilenos C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilenos C₃-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilenos C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₇ sustituido o no sustituido, arileno C₆-C₁₂ sustituido o no sustituido, heteroarileno C₃-C₁₂ sustituido o no sustituido, -CO-, -O-, o -S-;

W es H, o NR₂₅R₂₆;

15 R₁₀ es halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R₁₁ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R₁₂ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

20 R₂₅ y R₂₆ son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₇ sustituido o no sustituido, arilo C₆-

C₁₂ sustituido o no sustituido, o heteroarilo C₃-C₁₂ sustituido o no sustituido; o R₂₅ y R₂₆ juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo C₂-C₉;

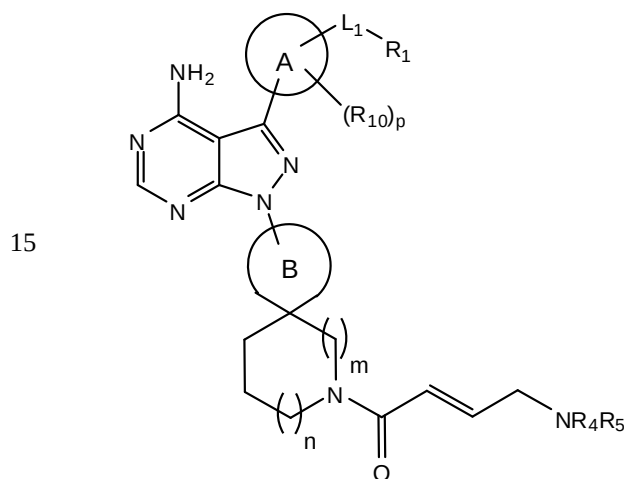
m es 1 o 2;

5 n es 0 o 1; y

p es 0, 1 o 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato farmacéuticamente aceptable o un profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

10 En otro aspecto, en la presente se brinda un compuesto de Fórmula (IIIa) que tiene la estructura:



Fórmula (IIIa);

20 donde:

el anillo A es arilo C₆-C₁₂ o heteroarilo C₃-C₁₂;

el anillo B es cicloalquilo C₃-C₈;

L₁ es -N(R₂)C(O)- o -C(O)N(R₂)-;

R₁ es arilo C₆-C₁₂ o heteroarilo C₃-C₁₂, donde arilo C₆-C₁₂ y

heteroarilo C₃-C₁₂ están opcionalmente sustituidos con al menos un R₃;

R₂ es H o alquilo C₁-C₄;

R₃ es halógeno, -CF₃, -CN, -NO₂, -OR₆, -N(R₁₁)(R₁₂), alquilo C₁-
5 C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R₄ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo
10 C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido;

R₅ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido; o R₄ y R₅ juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman
15 un heterocicloalquilo C₂-C₉;

R₁₀ es halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R₁₁ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

20 R₁₂ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

m es 1 o 2;

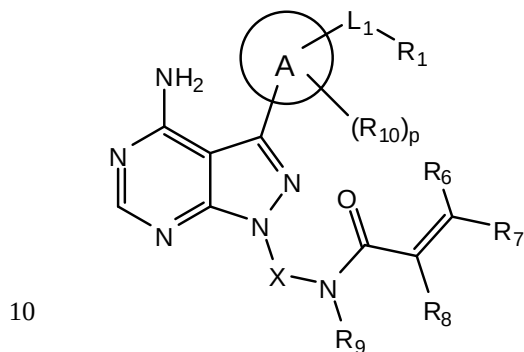
n es 0 o 1; y

p es 0, 1 o 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato farmacéuticamente aceptable o un profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

En otro aspecto, en la presente se brinda un compuesto de

5 Fórmula (IV) que tiene la estructura:



Fórmula (IV);

donde:

el anillo A es arilo C₆-C₁₂ o heteroarilo C₃-C₁₂;

15 X es alquilo C₂-C₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₂ sustituido o no sustituido o heteroarilo C₃-C₁₂ sustituido o no sustituido;

L₁ es -N(R₂)C(O)- o -C(O)N(R₂)-;

R₁ es arilo C₆-C₁₂ o heteroarilo C₃-C₁₂, donde arilo C₆-C₁₂ y
20 heteroarilo C₃-C₁₂ están opcionalmente sustituidos con al menos un R₃;

R₂ es H o alquilo C₁-C₄;

R₃ es halógeno, -CF₃, -CN, -NO₂, -OR₆, -N(R₁₁)(R₁₂), alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido

o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R₆ es H o L-J-W;

R₇ y R₈ son independientemente H o L-J-W; o R₇ y R₈ en su
5 conjunto forman un enlace;

L y J son cada uno independientemente un enlace, alquilenos
C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilenos C₃-C₆
sustituido o no sustituido, heteroalquilenos C₁-C₆ sustituido o
no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₇ sustituido o no
10 sustituido, arileno C₆-C₁₂ sustituido o no sustituido,
heteroarileno C₃-C₁₂ sustituido o no sustituido, -CO-, -O-, o
-S-;

W es H, o NR₂₅R₂₆;

R₉ es H, o alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

15 R₁₀ es halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o
alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R₁₁ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o
heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R₁₂ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o
20 heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

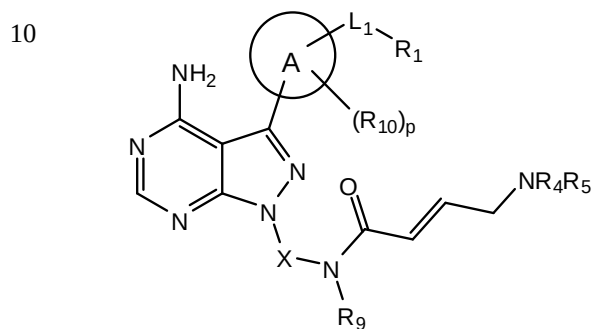
R₂₅ y R₂₆ son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₆
sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no
sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido,
heterocicloalquilo C₂-C₇ sustituido o no sustituido, arilo C₆-

C₁₂ sustituido o no sustituido, o heteroarilo C₃-C₁₂ sustituido o no sustituido; o R₂₅ y R₂₆ juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo C₂-C₉;

p es 0, 1 o 2;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato farmacéuticamente aceptable o un profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

En otro aspecto, en la presente se brinda un compuesto de Fórmula (IVa) que tiene la estructura:



15

Fórmula (IVa);

donde:

el anillo A es arilo C₆-C₁₂ o heteroarilo C₃-C₁₂;

X es alquilo C₂-C₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₂ sustituido o no sustituido o heteroarilo C₃-C₁₂ sustituido o no sustituido;

L₁ es -N(R₂)C(O)- o -C(O)N(R₂)-;

R₁ es arilo C₆-C₁₂ o heteroarilo C₃-C₁₂, donde arilo C₆-C₁₂ y heteroarilo C₃-C₁₂ están opcionalmente sustituidos con al

20

menos un R₃;

R₂ es H o alquilo C₁-C₄;

R₃ es halógeno, -CF₃, -CN, -NO₂, -OR₆, -N(R₁₁)(R₁₂), alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido
5 o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R₄ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉
10 sustituido o no sustituido; o R₄ y R₅ juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo C₂-C₉;

R₅ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido;

15 R₉ es H, o alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R₁₀ es halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R₁₁ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

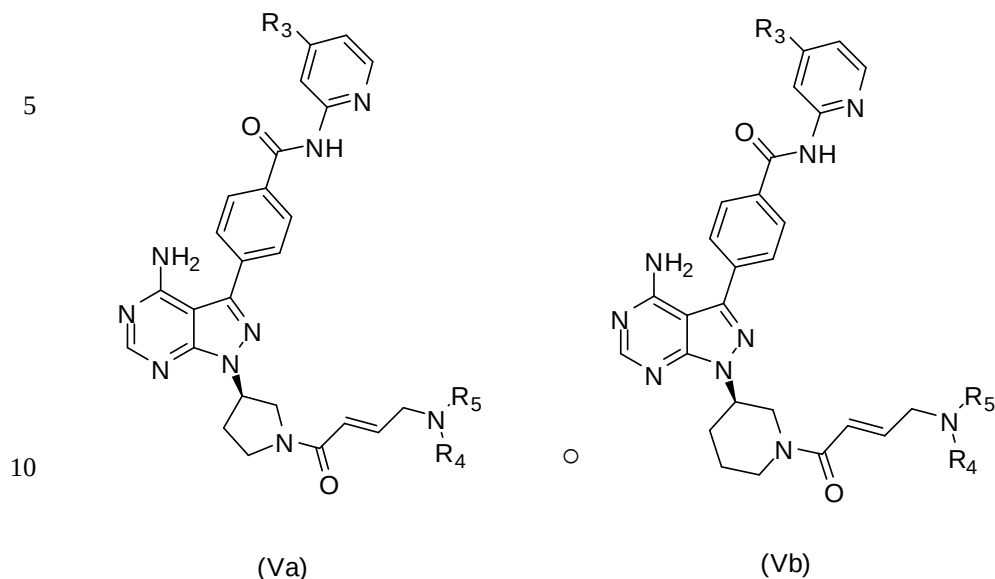
20 R₁₂ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; y

p es 0, 1 o 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato farmacéuticamente aceptable o un profármaco farmacéuticamente

aceptable de este.

En otro aspecto, en la presente se brinda un compuesto de
Fórmula (Va) o Fórmula (Vb):



donde:

R₃ es halógeno, -CF₃, -CN, -NO₂, -OR₆, -N(R₆)(R₇), alquilo C₁-C₆
15 sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o
no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no
sustituido;

R₄ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido,
heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo
20 C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉
sustituido o no sustituido;

R₅ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o
heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido; o R₄ y R₅
juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman

un heterocicloalquilo C₂-C₉;

R₆ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R₇ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o
5 heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato farmacéuticamente aceptable o un profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

En la presente se contempla cualquier combinación de los
10 grupos descritos anteriormente para las distintas variables.

Se entiende que los sustituyentes y patrones de sustitución en los compuestos brindados en la presente pueden ser seleccionador por un experto en la técnica para brindar compuestos que sean químicamente estables y que se puedan
15 sintetizar mediante técnicas conocidas en la técnica, así como los establecidos en la presente.

En un aspecto adicional, se proporcionan composiciones farmacéuticas, que incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de cualquiera de los compuestos de la
20 presente, o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable o solvato farmacéuticamente aceptable. En determinadas modalidades, las composiciones brindadas en la presente incluyen además un diluyente, excipiente y/o aglutinante farmacéuticamente aceptable.

Se proporcionan composiciones farmacéuticas formuladas para la administración por una vía y medios adecuados que contienen concentraciones eficaces de uno o más compuestos proporcionados en la presente o derivados farmacéuticamente
5 eficaces de estos, que brindan cantidades eficaces para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de enfermedades, trastornos o afecciones que se modulan o que se afectan de otra manera por la actividad de la tirosina cinasa o en la que está implicada la actividad de la tirosina
10 cinasa. Las cantidades y concentraciones eficaces son efectivas para mejorar cualquiera de los síntomas de cualquiera de las enfermedades, trastornos o afecciones descritas en la presente.

En determinadas modalidades, en la presente se proporciona
15 una composición farmacéutica que contiene: i) un portador, diluyente y/o excipiente fisiológicamente aceptable, y ii) uno o más compuestos proporcionados en la presente.

En un aspecto, en la presente se proporcionan métodos para tratar un paciente mediante la administración de un compuesto
20 proporcionado en la presente. En algunas modalidades, en la presente se proporciona un método para inhibir la actividad de la tirosina cinasa, tal como Btk, o para tratar una enfermedad, trastorno o afección, que se beneficiaría de a inhibición de la tirosina cinasa, tal como Btk, en un

paciente, que incluye administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de cualquiera de los compuestos de a presente, o sal farmacéuticamente aceptable, profármaco farmacéuticamente aceptable o solvato
5 farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, en la presente se proporciona el uso de un compuesto descrito en la presente para inhibir la actividad de la tirosina cinasa de Bruton (Btk) o para el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección que se beneficiaría
10 de la inhibición de la actividad de la tirosina cinasa de Bruton (Btk).

En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en la presente se administran a un humano.

En algunas modalidades, los compuestos proporcionados en la
15 presente se administran oralmente.

En otras modalidades, los compuestos proporcionados en la presente se usan para la formulación de un medicamento para la inhibición de la actividad de la tirosina cinasa. En otras modalidades, los compuestos proporcionados en la presente se
20 usan para la formulación de un medicamento para la inhibición de la actividad de la tirosina cinasa de Bruton (Btk).

Se proporcionan los artículos de fabricación que incluyen material para envasar, un compuesto o composición o derivado farmacéuticamente aceptable de este proporcionados en la

presente, que son eficaces para inhibir la actividad de
tirosina cinasa, tal como Btk, dentro del material para
envasar y una etiqueta que indica que el compuesto o
composición o sal farmacéuticamente aceptable, profármaco
5 farmacéuticamente aceptable o solvato farmacéuticamente
aceptable de este, se usa para inhibir la actividad de la
tirosina cinasa, tal como Btk.

En otro aspecto, se encuentran las tirosina cinasas inhibidas
que comprenden una tirosina cinasa de Bruton, un homólogo de
10 la tirosina cinasa de Bruton o un homólogo de cisteína de
tirosina cinasa de Btk de este unido de manera covalente a un
inhibidor. En una modalidad adicional, el inhibidor se une
de manera covalente a un residuo de cisteína en la tirosina
cinasa.

15 En otro aspecto, se encuentran las tirosina cinasas inhibidas
que comprenden una tirosina cinasa de Bruton, un homólogo de
la tirosina cinasa de Bruton o un homólogo de cisteína de
tirosina cinasa de Btk de este unido de manera covalente a un
inhibidor. En una modalidad adicional, el inhibidor se une
20 de manera covalente a un residuo de cisteína en la tirosina
cinasa.

En un aspecto adicional, en la presente se proporciona un
método para inhibir la tirosina cinasa de Bruton en un sujeto
que lo necesita mediante la administración al sujeto de una

composición que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), o (IVa). En algunas modalidades, el sujeto padece de una enfermedad

5 autoinmunitaria, por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis, lupus, artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, enfermedad de Still, artritis juvenil, diabetes, miastenia grave, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis de Ord, enfermedad de Graves disease, síndrome de

10 Sjögren, esclerosis múltiple, síndrome Guillain-Barré, encefalomielitis diseminada aguda, enfermedad de Addison, síndrome de opsoclonus-myoelonus, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, anemia aplásica, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad celíaca, síndrome de

15 Goodpasture, púrpura trombocitopénica idiopática, neuritis óptica, escleroderma, cirrosis biliar primaria, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, anemia hemolítica autoinmunitaria de tipo caliente, granulomatosis de Wegener, psoriasis, alopecia universal, enfermedad de

20 Behçet, fatiga crónica, disautonomía, endometriosis, cistitis intersticial, neuromiotonía, escleroderma, o vulvodinia.

En otras modalidades, el sujeto padece de una afección o enfermedad heteroinmunitaria, por ejemplo, enfermedad de injerto versus huésped, trasplante, transfusión, anafilaxis,

alergia, hipersensibilidad de tipo I, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica o dermatitis atópica.

En determinadas modalidades, el sujeto padece de una enfermedad inflamatoria, por ejemplo, asma, apendicitis, 5 blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, bursitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, colitis, conjuntivitis, cistitis, dacrioadenitis, dermatitis, dermatomiositis, encefalitis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fasciitis, fibrositis, 10 gastritis, gastroenteritis, hepatitis, hidradenitis supurativa, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis, miocarditis, miositis, nefritis, ooforitis, orquitis, osteitis, otitis, pancreatitis, parotitis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, 15 neumonía, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendinitis, tonsilitis, uveitis, vaginitis, vasculitis, o vulvitis.

En otras modalidades, el sujeto padece de cáncer. En una modalidad, el cáncer es un trastorno proliferativo de 20 linfocitos B, por ejemplo, linfoma de linfocitos B grandes difusos, linfoma folicular, linfoma linfocítico crónico, leucemia linfocítica crónica, leucemia prolinfocítica de linfocitos B, linfoma linfoplasmacítico/macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma esplénico de la zona marginal, mieloma

de células plasmáticas, plasmocitoma, linfoma de linfocitos B de zona marginal extranodal, linfoma de linfocitos B de zona marginal nodal, linfoma de células del manto, linfoma de linfocitos B grandes mediastínico (tímico), linfoma de
5 linfocitos B grandes intravasculares, linfoma de efusión primaria, linfoma/leucemia de Burkitt o granulomatosis linfomatoide. En algunas modalidades, donde el sujeto padece de cáncer, se administra un agente anticancerígeno al sujeto además de uno de los compuestos antes mencionados. En una
10 modalidad, el agente anticancerígeno es un inhibidor de la señalización de la proteína cinasa activada con mitógeno, por ejemplo, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmannin, o LY294002.

En modalidades adicionales, el sujeto padece de un trastorno
15 tromboembólico, por ejemplo, infarto de miocardio, angina pectoris, reoclusión después de angioplastia, restenosis después de angioplastia, reoclusión después de bypass aortocoronario, restenosis después de bypass aortocoronario, apoplejía, isquemia transitoria, un trastorno oclusivo
20 arterial periférico, embolismo pulmonar o trombosis venosa profunda.

En un aspecto adicional, en la presente se proporciona un método para tratar una enfermedad autoinmunitaria mediante la administración a un sujeto que lo necesita de una composición

que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de la Formula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IV), Fórmula (IVa), Fórmula (Va), Fórmula (Vb), Fórmula (VI), o
5 Fórmula (VIa). En una modalidad, la enfermedad autoinmunitaria es artritis. En otra modalidad, la enfermedad autoinmunitaria es lupus. En algunas modalidades, la enfermedad autoinmunitaria es enfermedad inflamatoria intestinal (inclusive enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa)
10 artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, enfermedad de Still, artritis juvenil, lupus, diabetes, miastenia grave, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis de Ord, enfermedad de Graves disease, síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, síndrome Guillain-Barré, encefalomiелitis
15 diseminada aguda, enfermedad de Addison, síndrome de opsoclonus-myoelonus, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, anemia aplásica, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad celíaca, síndrome de Goodpasture, púrpura trombocitopénica idiopática, neuritis óptica,
20 escleroderma, cirrosis biliar primaria, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, anemia hemolítica autoinmunitaria de tipo caliente, granulomatosis de Wegener, psoriasis, alopecia universal, enfermedad de Behçet, fatiga crónica, disautonomía, endometriosis, cistitis intersticial,

neuromiotonia, escleroderma, o vulvodinia.

En un aspecto adicional, en la presente se proporciona un método para tratar una enfermedad o afección heteroinmunitaria mediante la administración a un sujeto que
5 lo necesita de una composición que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de la Formula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IV), Fórmula (IVa), Fórmula (Va), Fórmula (Vb), Fórmula (VI), o Fórmula (VIa). En algunas
10 modalidades, la enfermedad o afección heteroinmunitaria es enfermedad de injerto versus huésped, trasplante, transfusión, anafilaxis, alergia, hipersensibilidad de tipo I, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica o dermatitis atópica.

15 En un aspecto adicional, en la presente se proporciona un método para tratar una enfermedad inflamatoria mediante la administración a un sujeto que lo necesita de una composición que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de la Formula (I),
20 Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IV), Fórmula (IVa), Fórmula (Va), Fórmula (Vb), Fórmula (VI), o Fórmula (VIa). En algunas modalidades, la enfermedad inflamatoria es asma, enfermedad inflamatoria intestinal (inclusive enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa),

apendicitis, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, bursitis,
cervicitis, colangitis, colecistitis, colitis, conjuntivitis,
cistitis, dacrioadenitis, dermatitis, dermatomiositis,
encefalitis, endocarditis, endometritis, enteritis,
5 enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fasciitis,
fibrositis, gastritis, gastroenteritis, hepatitis,
hidradenitis supurativa, laringitis, mastitis, meningitis,
mielitis, miocarditis, miositis, nefritis, ooforitis,
orquitis, osteitis, otitis, pancreatitis, parotitis,
10 pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis,
neumonitis, neumonía, proctitis, prostatitis, pielonefritis,
rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis,
tendinitis, tonsilitis, uveitis, vaginitis, vasculitis, o
vulvitis.

15 En aún otro aspecto adicional, en la presente se proporciona
un método para tratar un cáncer mediante la administración a
un sujeto que lo necesita de una composición que contiene una
cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto que
tiene la estructura de la Formula (I), Fórmula (II), Fórmula
20 (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IV), Fórmula (IVa), Fórmula
(Va), Fórmula (Vb), Fórmula (VI), o Fórmula (VIa). En una
modalidad, el cáncer es un trastorno proliferativo de
linfocitos B, por ejemplo, linfoma de linfocitos B grandes
difusos, linfoma folicular, linfoma linfocítico crónico,

leucemia linfocítica crónica, leucemia prolinfocítica de linfocitos B, linfoma linfoplasmacítico/macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma esplénico de la zona marginal, mieloma de células plasmáticas, plasmocitoma, linfoma de linfocitos
5 B de zona marginal extranodal, linfoma de linfocitos B de zona marginal nodal, linfoma de células del manto, linfoma de linfocitos B grandes mediastínico (tímico), linfoma de linfocitos B grandes intravasculares, linfoma de efusión primaria, linfoma/leucemia de Burkitt o granulomatosis
10 linfomatoide. En algunas modalidades, donde el sujeto padece de cáncer, se administra un agente anticancerígeno al sujeto además de uno de los compuestos antes mencionados. En una modalidad, el agente anticancerígeno es un inhibidor de la señalización de la proteína cinasa activada con mitógeno, por
15 ejemplo, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmannin, o LY294002.

En otro aspecto adicional, en la presente se proporciona un método para tratar un trastorno tromboembólico mediante la administración a un sujeto que lo necesita de una composición
20 que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IV), Fórmula (IVa), Fórmula (Va), Fórmula (Vb), Fórmula (VI), o Fórmula (VIa). En algunas modalidades, el trastorno

tromboembólico es infarto de miocardio, angina pectoris, reoclusión después de angioplastia, restenosis después de angioplastia, reoclusión después de bypass aortocoronario, restenosis después de bypass aortocoronario, apoplejía, 5 isquemia transitoria, un trastorno oclusivo arterial periférico, embolismo pulmonar o trombosis venosa profunda.

En un aspecto adicional, en la presente se proporciona un método para tratar una enfermedad autoinmunitaria mediante la administración a un sujeto que lo necesita de una composición 10 que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que forma un enlace covalente con la tirosina cinasa de Bruton. En una modalidad, el compuesto forma un enlace covalente con la forma activada de la tirosina cinasa de Bruton. En modalidades adicionales o alternativas, el 15 compuesto inhibe de manera irreversible la tirosina cinasa de Bruton a la que está unida de manera covalente. En una modalidad adicional o alternativa, el compuesto forma un enlace covalente con un residuo de cisteína en la tirosina cinasa de Bruton.

20 En un aspecto adicional, en la presente se proporciona un método para tratar una enfermedad o afección heteroinmunitaria mediante la administración a un sujeto que lo necesita de una composición que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que forma un enlace

covalente con la tirosina cinasa de Bruton. En una modalidad, el compuesto forma un enlace covalente con la forma activada de la tirosina cinasa de Bruton. En modalidades adicionales o alternativas, el compuesto inhibe de manera irreversible la

5 tirosina cinasa de Bruton a la que está unida de manera covalente. En una modalidad adicional o alternativa, el compuesto forma un enlace covalente con un residuo de cisteína en la tirosina cinasa de Bruton.

En un aspecto adicional, en la presente se proporciona un

10 método para tratar una enfermedad inflamatoria mediante la administración a un sujeto que lo necesita de una composición que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que forma un enlace covalente con la tirosina cinasa de Bruton. En una modalidad, el compuesto forma un

15 enlace covalente con la forma activada de la tirosina cinasa de Bruton. En modalidades adicionales o alternativas, el compuesto inhibe de manera irreversible la tirosina cinasa de Bruton a la que está unida de manera covalente. En una modalidad adicional o alternativa, el compuesto forma un

20 enlace covalente con un residuo de cisteína en la tirosina cinasa de Bruton. En otro aspecto adicional, en la presente se proporciona un método para tratar un cáncer mediante la administración a un sujeto que lo necesita de una composición que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un

compuesto que forma un enlace covalente con la tirosina cinasa de Bruton. En una modalidad, el compuesto forma un enlace covalente con la forma activada de la tirosina cinasa de Bruton. En modalidades adicionales o alternativas, el
5 compuesto inhibe de manera irreversible la tirosina cinasa de Bruton a la que está unida de manera covalente. En una modalidad adicional o alternativa, el compuesto forma un enlace covalente con un residuo de cisteína en la tirosina cinasa de Bruton.

10 En otro aspecto, en la presente se proporciona un método para tratar un trastorno tromboembólico mediante la administración a un sujeto que lo necesita de una composición que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que forma un enlace covalente con la tirosina cinasa de Bruton.

15 En una modalidad, el compuesto forma un enlace covalente con la forma activada de la tirosina cinasa de Bruton. En modalidades adicionales o alternativas, el compuesto inhibe de manera irreversible la tirosina cinasa de Bruton a la que está unida de manera covalente. En una modalidad adicional o
20 alternativa, el compuesto forma un enlace covalente con un residuo de cisteína en la tirosina cinasa de Bruton.

En otro aspecto, hay métodos para modular, que incluyen inhibir de manera irreversible la actividad de Btk u otras tirosina cinasas, donde las otras tirosina cinasas comparten

homología con Btk con un residuo de cisteína (que incluye un residuo de Cys 481) que puede formar un enlace covalente con al menos un inhibidor irreversible descrito en la presente, en un mamífero que comprenden administrar al mamífero al menos una vez, una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IV), Fórmula (IVa), Fórmula (Va), Fórmula (Vb), Fórmula (VI), o Fórmula (VIa). En otro aspecto, hay métodos para modular, que incluyen inhibir de manera reversible o irreversible, la actividad de Btk en un mamífero que comprenden administrar al mamífero al menos una vez, una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de la Formula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IV), Fórmula (IVa), Fórmula (Va), Fórmula (Vb), Fórmula (VI), o Fórmula (VIa). En otro aspecto, hay métodos para tratar afecciones o enfermedades dependientes de Btk o mediadas por Btk que comprenden administrar al mamífero al menos una vez, una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de la Formula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IV), Fórmula (IVa), Fórmula (Va), Fórmula (Vb), Fórmula (VI), o Fórmula (VIa). En otro aspecto, hay métodos para tratar inflamaciones que comprenden administrar al mamífero al menos una vez, una

cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de la Formula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IV), Fórmula (IVa), Fórmula (Va), Fórmula (Vb), Fórmula (VI), o Fórmula (VIa).

5 En un aspecto adicional, hay métodos para tratar el cáncer que comprenden administrar al mamífero al menos una vez, una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de la Formula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IV), Fórmula (IVa), Fórmula (Va),
10 Fórmula (Vb), Fórmula (VI), o Fórmula (VIa). El tipo de cáncer puede incluir, de modo no taxativo, cáncer de páncreas y otros tumores sólidos o hematológicos.

En otro aspecto, hay métodos para tratar enfermedades respiratorias que comprenden administrar al mamífero al menos
15 una vez, una cantidad eficaz de al menos un compuesto que tiene la estructura de la Formula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IV), Fórmula (IVa), Fórmula (Va), Fórmula (Vb), Fórmula (VI), o Fórmula (VIa). En una modalidad adicional de este aspecto, la enfermedad
20 respiratoria es asma. En una modalidad adicional de este aspecto, la enfermedad respiratoria incluye, de modo no taxativo, síndrome disneico agudo del adulto y asma alérgico (extrínseco), asma no alérgico (intrínseco), asma grave aguda, asma crónica, asma clínica, asma nocturna, asma

inducida por alérgenos, asma sensible a la aspirina, asma
inducido por ejercicio, hiperventilación isocápnic, asma con
inicio en la niñez, asma con inicio en el adulto, asma que
varía con la tos, asma ocupacional, asma resistente a los
5 esteroides, asma estacional.

En otro aspecto, hay métodos para prevenir la artritis
reumatoide y la osteoartritis que comprenden administrar al
mamífero al menos una vez, una cantidad eficaz de al menos un
compuesto que tiene la estructura de la Formula (I), Fórmula
10 (II), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IV), Fórmula
(IVa), Fórmula (Va), Fórmula (Vb), Fórmula (VI), o Fórmula
(VIa).

En otro aspecto, hay métodos para tratar respuestas
inflamatorias de la piel que comprenden administrar al
15 mamífero al menos una vez, una cantidad eficaz de al menos un
compuesto que tiene la estructura de la Formula (I), Fórmula
(II), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IV), Fórmula
(IVa), Fórmula (Va), Fórmula (Vb), Fórmula (VI), o Fórmula
(VIa). Tales respuestas inflamatorias de la piel incluyen, a
20 modo de ejemplo, dermatitis, dermatitis por contacto, eczema,
urticaria, rosácea y cicatrización. En otro aspecto, hay
métodos para reducir las lesiones psoriásicas en la piel,
articulaciones u otros tejidos u órganos, que comprende
administrar al mamífero una cantidad eficaz de un primer

compuesto que tiene la estructura de la Formula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IV), Fórmula (IVa), Fórmula (Va), Fórmula (Vb), Fórmula (VI), o Fórmula (VIa).

- 5 En otro aspecto, está el uso de un compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IV), Fórmula (IVa), Fórmula (Va), Fórmula (Vb), Fórmula (VI), o Fórmula (VIa), en la elaboración de un medicamento para tratar una enfermedad o afección inflamatoria en un
- 10 animal en el cual la actividad de Btk u otras tirosina cinasas, donde las otras tirosina cinasas comparten homología con Btk con un residuo de cisteína (inclusive un residuo de Cys 481) que pueden formar un enlace covalente con al menos un inhibidor irreversible descrito en la presente, contribuye
- 15 a la patología y/o síntomas de la enfermedad o afección. En una modalidad de este aspecto, la proteína tirosina cinasa es Btk. En otra modalidad u otra modalidad adicional de este aspecto, la enfermedad o afección inflamatoria es respiratoria, cardiovascular o enfermedad proliferativa.
- 20 En cualquiera de los aspectos hay modalidades en las que la administración es enteral, parenteral o ambas, y donde (a) la cantidad eficaz del compuesto se administra sistemáticamente al mamífero; (b) la cantidad eficaz del compuesto se administra oralmente al mamífero; (c) la cantidad eficaz del

compuesto se administra por vía intravenosa al mamífero; (d) la cantidad eficaz del compuesto se administra mediante inhalación; (e) la cantidad eficaz del compuesto se administra mediante administración nasal; o (f) la cantidad eficaz del compuesto se administra mediante inyección al mamífero; (g) la cantidad eficaz del compuesto se administra tópicamente (dérmica) al mamífero; (h) la cantidad eficaz del compuesto se administra mediante administración oftálmica; o (i) la cantidad eficaz del compuesto se administra mediante administración rectal al mamífero.

En cualquiera de los aspectos antes mencionados hay modalidades adicionales que comprenden administraciones únicas de una cantidad eficaz del compuesto, que incluye modalidades adicionales en las que (i) el compuesto se administra una vez; (ii) el compuesto se administra al mamífero múltiples veces durante el día; (iii) de manera continua; o (iv) continuamente.

En cualquiera de los aspectos antes mencionados hay modalidades adicionales que comprenden administraciones múltiples de una cantidad eficaz del compuesto, que incluye modalidades adicionales en las que (i) el compuesto se administra en una dosis única; (ii) el tiempo entre las administraciones múltiples es de 6 horas; (iii) el compuesto se administra al mamífero cada 8 horas. En modalidades

adicionales o alternativas, el método comprende un descanso del fármaco, donde la administración del compuesto se suspende temporalmente o la dosis del compuesto que se administra se reduce temporalmente; al final del descanso del
5 fármaco, se resume la dosis del compuesto. La duración del descanso del fármaco puede variar de 2 días a 1 año.

En cualquiera de los aspectos antes mencionados que implican el tratamiento de trastornos proliferativos, inclusive cáncer, hay modalidades adicionales que comprenden
10 administrar al menos un agente adicional que se selecciona del grupo que consiste en alemtuzumab, trióxido arsénico, asparaginasa (pegilada o no), bevacizumab, cetuximab, compuestos a base de platino, tales como cisplatina, cladribina, daunorrubicina/doxorrubicina/idarrubicina,
15 irinotecan, fludarabina, 5-fluorouracilo, gemtuzumab, metotrexato, Paclitaxel™, taxol, temozolomida, tioguanina, o clases de fármacos que incluyen hormonas (un antestrógeno, un antiandrógeno, o análogos de hormonas que liberan gonadotropina, interferones tales como interferon alfa,
20 mostazas de nitrógeno, tales como busulfán o melfalán o mecloretamina, retinoides, tales como tretinoína, inhibidores de topoisomerasa tales como irinotecán o topotecán, inhibidores de la tirosina cinasa tales como gefinitinib o imatinib, o agentes para tratar signos o síntomas inducidos

mediante dicha terapia que incluye alopurinol, filgrastim, granisetron/ondansetron/palonosetron, dronabinol.

En cualquiera de los aspectos antes mencionados que implican la prevención o el tratamiento de enfermedades o afecciones
5 mediadas por la tirosina cinasa o dependientes de Btk hay modalidades adicionales que comprenden identificar pacientes mediante el tamizaje de un haplotipo del gen de la tirosina cinasa. En modalidades adicionales o alternativas, el haplotipo del gen de la tirosina cinasa es un gen de la vía
10 de la tirosina cinasa, mientras que en modalidades aún más adicionales o alternativas, el haplotipo del gen de la tirosina cinasa es un haplotipo de Btk.

En modalidades adicionales o alternativas, los compuestos de la Fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), o (IVa) son
15 inhibidores reversibles de la tirosina cinasa de Bruton (Btk), mientras que en modalidades aún más adicionales o alternativas, tales inhibidores seleccionan Btk. En modalidades adicionales o alternativas, tales inhibidores tienen un IC_{50} por debajo de 10 μM en el ensayo de
20 enzimas. En una modalidad, un inhibidor reversible de Btk tiene un IC_{50} menor a 1 μM , y en otra modalidad, menor a 0.25 μM .

En modalidades adicionales o alternativas, los compuestos de Fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), o (IVa) son

inhibidores reversibles que seleccionan Btk sobre Itk. En modalidades adicionales o alternativas, los compuestos de Fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), o (IVa) son inhibidores reversibles que seleccionan Btk sobre Lck. En 5 modalidades adicionales o alternativas, los compuestos de Fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), o (IVa) son inhibidores reversibles que seleccionan Btk sobre ABL. En modalidades adicionales o alternativas, los compuestos de Fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), o (IVa) son 10 inhibidores reversibles que seleccionan Btk sobre CMET. En modalidades adicionales o alternativas, los compuestos de Fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), o (IVa) son inhibidores reversibles que seleccionan Btk sobre EGFR. En modalidades adicionales o alternativas, los compuestos de 15 Fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), o (IVa) son inhibidores reversibles que seleccionan Btk sobre Lyn.

En modalidades adicionales o alternativas, los inhibidores de Btk reversibles también son inhibidores de EGFR. En una modalidad adicional o alternativa, el compuesto de Fórmula 20 (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IV), Fórmula (IVa), Fórmula (Va), Fórmula (Vb), Fórmula (VI), o Fórmula (VIa), son inhibidores irreversibles de la tirosina cinasa de Bruton (Btk), mientras que en modalidades aún más adicionales o alternativas, tales inhibidores

irreversibles seleccionan Btk. En modalidades adicionales o alternativas, tales inhibidores tienen un IC_{50} por debajo de 10 μM en el ensayo de enzimas. En una modalidad, un inhibidor irreversible de Btk tiene un IC_{50} menor a 1 μM ,
5 y en otra modalidad, menor a 0.25 μM .

En una modalidad adicional o alternativa, el compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IV), Fórmula (IVa), Fórmula (Va), Fórmula (Vb), Fórmula (VI), o Fórmula (VIa), son inhibidores irreversibles
10 que seleccionan Btk sobre Itk. En una modalidad adicional o alternativa, el compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IV), Fórmula (IVa), Fórmula (Va), Fórmula (Vb), Fórmula (VI), o Fórmula (VIa), son inhibidores irreversibles que seleccionan Btk sobre Lck.

15 En una modalidad adicional o alternativa, el compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IV), Fórmula (IVa), Fórmula (Va), Fórmula (Vb), Fórmula (VI), o Fórmula (VIa), son inhibidores irreversibles que seleccionan Btk sobre ABL. En una modalidad adicional o
20 alternativa, el compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IV), Fórmula (IVa), Fórmula (Va), Fórmula (Vb), Fórmula (VI), o Fórmula (VIa), son inhibidores irreversibles que seleccionan Btk sobre CMET. En una modalidad adicional o alternativa, el compuesto de

Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IIIa),
Fórmula (IV), Fórmula (IVa), Fórmula (Va), Fórmula (Vb),
Fórmula (VI), o Fórmula (VIa), son inhibidores irreversibles
que seleccionan Btk sobre EGFR. En una modalidad adicional o
5 alternativa, el compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II),
Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IV), Fórmula (IVa),
Fórmula (Va), Fórmula (Vb), Fórmula (VI), o Fórmula (VIa),
son inhibidores irreversibles que seleccionan Btk sobre Lyn.
En modalidades adicionales o alternativas, los inhibidores de
10 Btk irreversibles también son inhibidores de EGFR.

Otros objetos, características y beneficios de de los métodos
y composiciones descritos en la presente serán evidentes a
partir de la siguiente descripción detallada. Sin embargo,
debería tenerse en cuenta que la descripción detallada y los
15 ejemplos específicos, si bien indican modalidades
específicas, se brindan a modo ilustrativo únicamente, ya que
varios cambios y modificaciones dentro del espíritu y alcance
de la presente descripción serán evidentes para los expertos
en la técnica a partir de la presente descripción detallada.

20 Los encabezados de las secciones que se utilizan en la
presente tienen únicamente fines de organización y no se debe
interpretar que limitan la materia descrita. Todos los
documentos o partes de documentos citados en la solicitud, lo
que incluye, de modo no taxativo, patentes, solicitudes de

patente, artículos, libros, manuales y tratados, se incorporan a la presente en su totalidad de manera expresa mediante referencia para todos los fines.

Alguna terminología

5 A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente tienen el significado comúnmente entendido por un experto en la técnica a la que pertenece la materia reivindicada. En el caso de que existan varias definiciones para los términos de la presente,
10 prevalecerán las de esta sección. Cuando se hace referencia a una URL u otro identificador o dirección de ese tipo, se entiende que dichos identificadores pueden cambiar y que la información específica puede ir y venir en internet, pero mediante búsquedas de internet se puede encontrar información
15 equivalente. La referencia a estos confirma la disponibilidad y difusión pública de dicha información.

Se debe entender que tanto la descripción general anterior y la descripción detallada siguiente son únicamente ejemplos y explicaciones y no restringen ninguna materia reivindicada.

20 En la presente solicitud, el uso del singular incluye el plural a menos que se especifique expresamente lo contrario. Cabe destacar que, tal como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referentes plurales a menos

que el contexto indique claramente lo contrario. En esta solicitud, el uso de "o" se refiere a "y/o" salvo que se diga lo contrario. Asimismo, el uso del término "que incluye" así como también otras formas, tales como "incluir", "incluye" e
5 "incluido" no es taxativo.

Los encabezados de las secciones que se utilizan en la presente tienen únicamente fines de organización y no se debe interpretar que limitan la materia descrita. Todos los documentos o partes de documentos citados en la solicitud, lo
10 que incluye, de modo no taxativo, patentes, solicitudes de patente, artículos, libros, manuales y tratados, se incorporan a la presente en su totalidad de manera expresa mediante referencia para todos los fines.

La definición de expresiones químicas estándares se puede
15 encontrar en las obras de referencia, que incluyen, Carey y Sundberg, "Advanced Organic Chemistry 4TH Ed." Tomos A (2000) y B (2001), Plenum Press, Nueva York. Salvo que se indique de otra manera, los métodos convencionales de espectroscopía de masa, NMR, HPLC, química de la proteína, bioquímica, técnicas
20 de ADN recombinante y farmacología, dentro de la técnica utilizada. A menos que se proporcionen definiciones específicas, la nomenclatura utilizada en relación con los procedimientos y técnicas de laboratorio, de química analítica, de química sintética orgánica y de química

medicinal y farmacéutica descritos en la presente, es aquella conocida en la técnica. Se pueden utilizar técnicas estándar para las síntesis químicas, análisis químicos, elaboración, formulación y administración farmacéuticas y tratamiento de

5 pacientes. Se pueden utilizar técnicas estándares para el ADN recombinante, la síntesis de oligonucleótidos y el cultivo y la transformación de tejidos (por ejemplo, electroporación, lipofección). Las reacciones y las técnicas de purificación se pueden llevar a cabo, por ejemplo, según las

10 especificaciones de los kits del fabricante o como se realiza comúnmente en la técnica o como se describe en la presente. Las técnicas y los procedimientos que anteceden generalmente se pueden llevar a cabo mediante métodos convencionales bien conocidos en la técnica y tal como se describen en varias

15 referencias generales y más específicas que se citan y discuten a lo largo de la presente memoria descriptiva. Debe entenderse que los métodos y las composiciones descritas en la presente no se limitan a la metodología, los protocolos, las líneas celulares, las construcciones y los

20 reactivos particulares descritos en la presente y como tales pueden variar. También debe entenderse que la terminología usada en la presente tiene el fin de describir solamente modalidades particulares y no pretende limitar el alcance de los métodos y composiciones que se describen en la presente,

que estarán limitados únicamente por las reivindicaciones adjuntas.

Todas las publicaciones y patentes mencionadas en la presente se incorporan a esta en su totalidad mediante de referencia a
5 los efectos de describir y divulgar, por ejemplo, las construcciones y metodologías que se describen en las publicaciones, que pueden usarse en relación con los métodos, composiciones y compuestos que se describen en la presente. Las publicaciones que se analizan en la presente se
10 proporcionan únicamente para su divulgación antes de la fecha de presentación de la presente solicitud. Ningún contenido de la presente debe interpretarse como una admisión de que las invenciones que se describen en la presente no tienen el derecho a considerarse anteriores a dicha publicación en
15 virtud de la invención previa o por cualquier otra razón.

"Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación, que tiene de uno a quince átomos (por ejemplo, alquilo C₁-
20 C₁₅). En determinadas modalidades, un alquilo comprende entre uno u trece átomos de carbono (alquilo C₁-C₁₃). En determinadas modalidades, un alquilo comprende entre uno y ocho átomos de carbono (alquilo C₁-C₈). En otras modalidades, un alquilo comprende entre cinco y quince átomos de carbono

(alquilo C₅-C₁₅). En otras modalidades, un alquilo comprende entre cinco y ocho átomos de carbono (alquilo C₅-C₈). El alquilo está unido al resto de la molécula por un enlace único, por ejemplo, metilo (Me), etilo (Et), *n*-propilo, 5 1-metiletilo (*iso*-propilo), *n*-butilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetiletilo (*t*-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo y similares. A menos que se indique lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquilo se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, 10 nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^a, -N(R^a)C(O)R^a, -N(R^a)S(O)_tR^a (donde *t* es 1 o 2), -S(O)_tOR^a (donde *t* es 1 o 2) y -S(O)_tN(R^a)₂ (donde *t* es 1 o 2) donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, 15 fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

El grupo alquilo también podría ser un "alquilo inferior" con 1 a 5 átomos de carbono.

20 Tal como se usa en la presente, C₁-C_x incluye C₁-C₂, C₁-C₃...C₁-C_x.

"Alquenilo" se refiere a un grupo de radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un

enlace doble y que tiene de dos a doce átomos de carbono. En determinadas modalidades, un alquenilo comprende dos a ocho átomos de carbono. En otras modalidades, un alquenilo comprende dos a cuatro átomos de carbono. El alquenilo está
5 unido al resto de la molécula con un único enlace, por ejemplo, etenilo (es decir, vinilo), prop-1-enilo (es decir, alilo), but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, y similares. A menos que se indique lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquenilo se sustituye opcionalmente
10 por uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2) y $-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o
15 2) donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclil, carbociclilalquilo, aril, aralquilo, heterociclil, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

"Alquinilo" se refiere a un grupo de radical de cadena de
20 hidrocarburo lineal o ramificada que consiste únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace triple, que tiene de dos a doce átomos de carbono. En determinadas modalidades, un alquinilo comprende dos a ocho átomos de carbono. En otras modalidades, un alquinilo tiene

dos a cuatro átomos de carbono. El alquinilo está unido al resto de la molécula por un enlace único, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo y similares. A menos que se indique lo contrario en la memoria
5 descriptiva, un grupo alquinilo se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o
10 2), $-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2) y $-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2) donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclil, carbociclilalquilo, aril, aralquilo, heterociclil, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

15 "Alquileno" o "cadena de alquileno" se refiere a una cadena de hidrocarburos divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturaciones y que tiene de uno a doce átomos de carbono,
20 por ejemplo, metileno, etileno, propileno, *n*-butileno y similares. La cadena de alquileno se une a la parte restante de la molécula mediante un enlace simple y al grupo radical mediante un enlace simple. Los puntos de unión de la cadena de alquileno al resto de la molécula y al grupo radical

pueden ser mediante un carbono o dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena. A menos que se indique lo contrario en la memoria descriptiva, una cadena de alquilenos se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes sustituyentes:

5 halo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2) y $-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2) donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclil, carbociclilalquilo, aril, aralquilo, heterociclil, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

10

"Alquenileno" o "cadena de alquenileno" se refiere a una cadena de hidrocarburos divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste únicamente de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace doble y que tiene de dos a doce átomos de carbono, por ejemplo, etenileno, propenileno, *n*-butenileno y similares.

15

20 La cadena de alquenileno se une al resto de la molécula mediante un enlace doble o un enlace simple y al grupo radical mediante un enlace doble o un enlace simple. Los puntos de unión de la cadena de alquenileno al resto de la molécula y al grupo radical pueden ser mediante un carbono o

dos carbonos cualesquiera dentro de la cadena. A menos que se indique lo contrario en la memoria descriptiva, una cadena de alquenileno se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, tioxo, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)-R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^a$, $-N(R^a)C(O)R^a$, $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2) y $-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2) donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo), aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y donde cada uno de los sustituyentes anteriores se sustituye a menos que se indique lo contrario.

"Arilo" se refiere a un radical derivado de un sistema de anillos de hidrocarburo aromático monocíclico o multicíclico removiendo un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono del anillo. El sistema de anillos de hidrocarburo aromático monocíclico o multicíclico contiene solo hidrógeno y carbono de seis a dieciocho átomos de carbono, donde al menos uno de los anillos en el sistema de anillos está completamente insaturado, es decir, contiene un sistema de electrones π deslocalizados $(4n+2)$ cíclicos de acuerdo con la teoría de

Hückel. Los grupos de arilo incluyen, de modo no taxativo, grupos tales como fenilo, fluorenilo y naftilo. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, el término "arilo" o el prefijo "ar-" pretende

5 incluir radicales de arilo opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo ocionalmente sustituido, aralqueniloopcionalmente sustituido, aralquinilo

10 opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, carbociclilalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente

15 sustituido, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2) y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t es 1 o 2), donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo,

20 fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquiloalquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo), aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena lineal o ramificada de alquileno o

alquenileno, R^c es una cadena lineal o ramificada de alquileo o alquenileno y donde cada uno de los sustituyentes anteriores está insustituido a menos que se indique lo contrario.

5 "Aralquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R^c$ -arilo donde R^c es una cadena de alquileo como se define anteriormente, por ejemplo, bencilo, difenilmetilo y similares. La parte de la cadena de alquileo del radical de aralquilo se sustituye opcionalmente como se describe
10 anteriormente para una cadena de alquileo. La parte de arilo del radical de aralquilo se sustituye opcionalmente como se describe anteriormente para un grupo arilo.

"Aralquenilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R^d$ -arilo donde R^d es una cadena de alquenileno como se describe
15 anteriormente. La parte de arilo del radical de aralquenilo se sustituye opcionalmente como se describe anteriormente para un grupo de arilo. La parte de la cadena de alquenileno del radical de aralquenilo se sustituye opcionalmente como se describe anteriormente para un grupo de alquenileno.

20 "Aralquinilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R^e$ -arilo donde R^e es una cadena de alquinileno como se describe anteriormente. La parte de arilo del radical de aralquinilo se sustituye opcionalmente como se describe anteriormente para un grupo de arilo. La parte de la cadena de alquinileno

del radical de aralquinilo se sustituye opcionalmente como se describe anteriormente para un grupo de alquinileno.

"Carbociclilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monocíclico o policíclico no aromático que consiste solamente
5 de átomos de carbono e hidrógeno, que incluye sistemas de anillos puenteados o fusionados, que tienen de 3-15 átomos de carbono. En determinadas modalidades, un carbociclilo comprende tres a diez átomos de carbono. En otras modalidades, un carbociclilo comprende cinco a siete átomos
10 de carbono. El carbociclilo está unido al resto de la molécula por un enlace único. El carbociclilo está opcionalmente saturado, (es decir, que contiene solo enlaces C-C simples) o insaturado (es decir, que contiene uno o más enlaces dobles o enlaces triples). Un radical de
15 carbocíclico completamente saturado también se refiere como "cicloalquilo". Los ejemplos de cicloalquilos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. Un carbocíclico insaturado también se refiere como
20 "cicloalquenilo". Los ejemplos de cicloalquenilos monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, y ciclooctenilo. Los radicales de carbociclilo policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo (es decir, biciclo[2.2.1]heptanilo),

norbornenilo, decalinilo,
7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanilo, y similares. A menos
que se indique lo contrario específicamente en la memoria
descriptiva, el término "carbociclilo" pretende incluir
5 radicales de carbociclilo que están opcionalmente sustituidos
por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados
de alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, fluoroalquilo, oxo,
tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido,
aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente
10 sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido,
carbociclilo opcionalmente sustituido, carbociclilalquilo
opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente
sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido,
heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo
15 opcionalmente
sustituido, $-R^b-OR^a$, $-R^b-SR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$,
 $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)$
 OR^a , $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (donde t es 1 o
2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (donde t es 1 o 2) y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (donde t
20 es 1 o 2), donde cada R^a es independientemente hidrógeno,
alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquiloalquilo,
arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo,
heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es
independientemente un enlace directo o una cadena lineal o

ramificada de alquileo o alquilenilo, R^c es una cadena lineal o ramificada de alquileo o alquilenilo y donde cada uno de los sustituyentes anteriores está insustituido a menos que se indique lo contrario.

5 "Halo" o "halógeno" se refiere a sustituyentes de bromo, cloro, fluoro y yodo.

Los términos "haloalquilo", "haloalquenilo", "haloalquinilo" y "haloalcoxi" incluyen estructuras de alquilo, alquenilo, alquinilo y alcoxi en las que al menos un hidrógeno se
10 reemplaza con un átomo del halógeno. En determinadas modalidades, en las que dos o más átomos de hidrógeno se reemplazan con átomos de halógeno, los átomos de halógeno son los mismos. En otras modalidades, en las que dos o más átomos de hidrógeno se reemplazan con átomos de halógeno, los átomos
15 de halógeno son los mismos.

"Fluoroalquilo" se refiere a un radical de alquilo, como se define anteriormente, que se sustituye por uno o más radicales de fluoro, como se define anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo,
20 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetil, y similares. La parte de alquilo del radical de fluoroalquilo se sustituye opcionalmente como se describe anteriormente para un grupo alquilo.

Tal como se usa en la presente, el término "heterociclo no

aromático", "heterocicloalquilo" o "heteroalíciclico" 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

5 cicloalquilo que incluye al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los radicales pueden estar fusionados con un arilo o heteroarilo. Los anillos de heterocicloalquilo se pueden formar a partir de tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o más de nueve átomos. Los

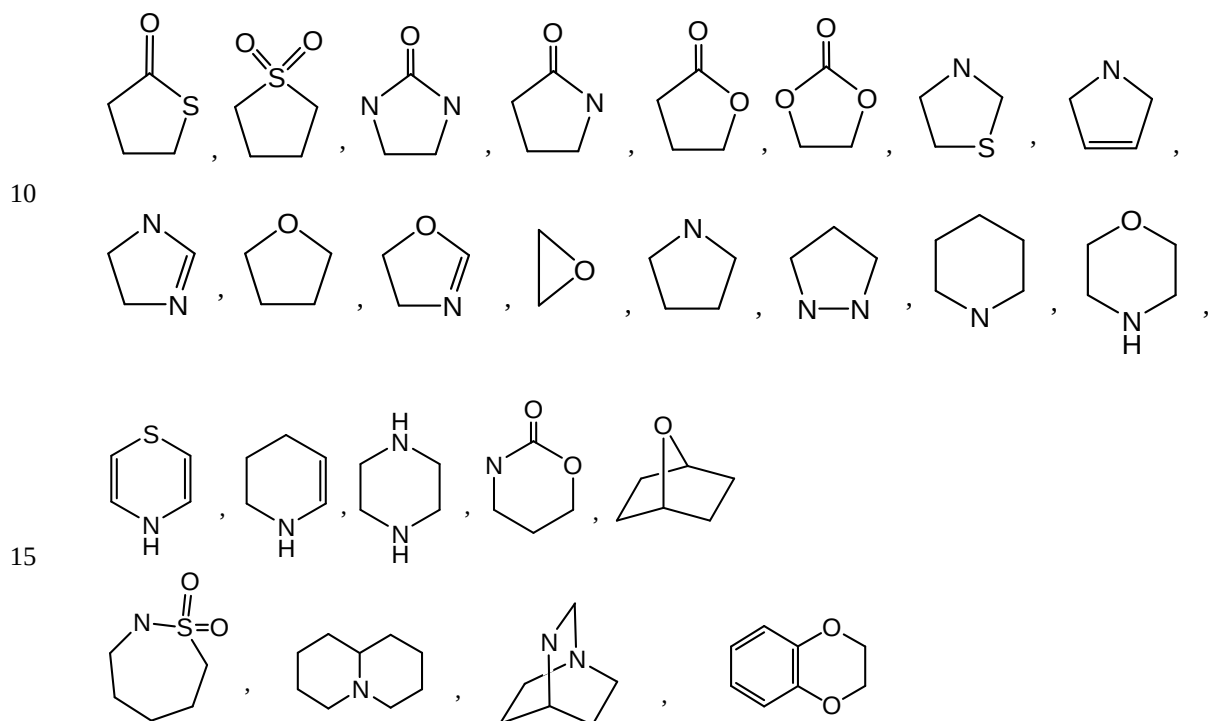
10 anillos heterocicloalquilo pueden ser opcionalmente sustituidos. En determinadas modalidades, los heterociclos no aromáticos contienen uno o más grupos carbonilo o tiocarbonilo tales como, por ejemplo, grupos que contienen oxo y tio. Los ejemplos de heterocicloalquilos incluyen, de

15 modo no taxativo, lactamas, lactonas, imidas cíclicas, tioimidas cíclicas, carbamatos cíclicos, tetrahidrotiopirano, 4H-pirano, tetrahidropirano, piperidina, 1,3-dioxina, 1,3-dioxano, 1,4-dioxina, 1,4-dioxano, piperazina, 1,3-oxatiano, 1,4-oxatiina, 1,4-oxatiano, tetrahydro-1,4-tiazina, 2H-1,2-

20 oxazina, maleimida, succinimida, ácido barbitúrico, ácido tiobarbitúrico, dioxopiperazina, hidantoina, dihidrouracilo, morfolino, trioxano, hexahidro-1,3,5-triazina, tetrahidrotiofeno, tetrahidrofurano, pirrolina, pirrolidina, pirrolidona, pirrolidiona, pirazolina, pirazolidina,

imidazolina, imidazolidina, 1,3-dioxol, 1,3-dioxolano, 1,3-ditiol, 1,3-ditiolano, isoxazolina, isoxazolidina, oxazolina, oxazolidina, oxazolidinona, tiazolina, tiazolidina, y 1,3-oxatiolano. Los ejemplos ilustrativos de grupos

5 heterocicloalquilo, también denominados heterociclos no aromáticos, incluyen:



20

y similares. El término heteroalíciclico también incluye todas las formas de anillo de los carbohidratos, incluyendo de modo no taxativo, los monosacáridos, los disacáridos y los oligosacáridos. Según la estructura, un grupo

heterocicloalquilo puede ser un monorradical o un dirradical (es decir, un grupo heterocicloalquileno).

"Heteroarilo" se refiere a un radical derivado de un radical de anillos aromáticos de 3 a 18 miembros que comprende dos a
5 diecisiete átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Tal como se usa en la presente, el radical de heteroarilo es un sistema de anillos monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos o tetracíclicos, donde al menos uno de los anillos en el
10 sistema de anillos está completamente insaturado, es decir, contiene un sistema de electrones π deslocalizados ($4n+2$) cíclicos de acuerdo con la teoría de Hückel. Heteroarilo incluye sistemas de anillos puenteados o fusionados. Los heteroátomos en el radical de heteroarilo están opcionalmente
15 oxidados. Uno o más átomos de nitrógeno, si hubiera, están opcionalmente cuaternizados. El heteroarilo está unido al resto de la molécula mediante cualquier átomo de los anillos. Los ejemplos de heteroarilos incluyen, de modo no taxativo, azepinilo, acridinilo, bencimidazolilo, bencindolilo,
20 1,3-benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzo[d]tiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, benzo[b][1,4]oxazinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo,

benzopiranonilo, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo
(benzotiofenil), benzotieno[3,2-d]pirimidinilo,
benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo,
carbazolilo, cinnolinilo, ciclopenta[d]pirimidinilo,
5 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo,
5,6-dihidrobenzo[h]quinazolinilo,
5,6-dihidrobenzo[h]cinnolinilo, 6,7-dihidro-5H-
benzo[6,7]ciclohepta[1,2-c]piridazinilo, dibenzofuranilo,
dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo,
10 furo[3,2-c]piridinilo,
5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]pirimidinilo,
5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridazinilo,
5,6,7,8,9,10-hexahidrocicloocta[d]piridinilo, isotiazolilo,
imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo,
15 indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizininilo,
isoxazolilo, 5,8-metano-5,6,7,8-tetrahidroquinazolinilo,
naftiridinilo, 1,6-naftiridinonilo, oxadiazolilo,
2-oxoazepinilo, oxazolilo, oxiranilo,
5,6,6a,7,8,9,10,10a-octahidrobenzo[h]quinazolinilo,
20 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazinilo,
fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirrolilo,
pirazolilo, pirazolo[3,4-d]pirimidinilo, piridilo,
pirido[3,2-d]pirimidinilo, pirido[3,4-d]pirimidinilo,
pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo,

quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo,
tetrahydroquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinazolinilo,
5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo,
6,7,8,9-tetrahydro-5H-ciclohepta[4,5]tieno[2,3-d]pirimidinilo
5 , 5,6,7,8-tetrahidropirido[4,5-c]piridazinilo, tiazolilo,
tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo,
tieno[2,3-d]pirimidinilo, tieno[3,2-d]pirimidinilo,
tieno[2,3-c]pridinilo, y tiofeniol (es decir, tienilo). A
menos que se indique lo contrario específicamente en la
10 memoria descriptiva, el término "heteroarilo" pretende
incluir radicales de heteroarilo como se definen
anteriormente que están opcionalmente sustituidos por uno o
más sustituyentes seleccionados de alquilo, alquenilo,
alquinilo, halo, fluoroalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo,
15 oxo, tioxo, ciano, nitro, arilo opcionalmente sustituido,
aralquilo opcionalmente sustituido, aralquenilo opcionalmente
sustituido, aralquinilo opcionalmente sustituido,
carbociclilo opcionalmente sustituido, carbociclilalquilo
opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente
20 sustituido, heterociclilalquilo opcionalmente sustituido,
heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo
opcionalmente
sustituido, $-R^b-OR^a$, $-R^b-SR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$
, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)$

OR^a, -R^b-N(R^a)C(O)R^a, -R^b-N(R^a)S(O)_tR^a (donde t es 1 o 2), -R^b-S(O)_tOR^a (donde t es 1 o 2) y -R^b-S(O)_tN(R^a)₂ (donde t es 1 o 2), donde cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquiloalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena lineal o ramificada de alquilenos o alquilenos, R^c es una cadena lineal o ramificada de alquilenos o alquilenos y donde cada uno de los sustituyentes anteriores está insustituído a menos que se indique lo contrario.

"N-heteroarilo" se refiere a un radical de heteroarilo como se define anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y donde el punto de unión del radical de heteroarilo con el resto de la molécula es mediante un átomo de nitrógeno en el radical de heteroarilo. Un radical de N-heteroarilo está opcionalmente sustituido como se describe anteriormente para los radicales de heteroarilo.

"C-heteroarilo" se refiere a un radical de heteroarilo como se define anteriormente y donde el punto de unión del radical de heteroarilo con el resto de la molécula es mediante un átomo de carbono en el radical de heteroarilo. Un radical de C-heteroarilo está opcionalmente sustituido como se describe anteriormente para los radicales de heteroarilo.

"Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula -
R^c-heteroarilo donde R^c es una cadena de alquileo como se
describe anteriormente. Si el heteroarilo es un heteroarilo
que contiene nitrógeno, el heteroarilo está unido
5 opcionalmente al radical de alquilo en el átomo de nitrógeno.
La cadena de alquileo del radical de heteroarilalquilo se
sustituye opcionalmente como se describe anteriormente para
un grupo alquileo. La parte de heteroarilo del radical de
heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido como se
10 define anteriormente para un grupo heteroarilo.

"Sulfanilo" se refiere al radical -S-.

"Sulfinilo" se refiere al radical -S(=O)-.

"Sulfonilo" se refiere al radical -S(=O)₂-.

"Amino" se refiere al radical -NH₂.

15 "Ciano" se refiere al radical -CN.

"Nitro " se refiere al radical -NO₂.

"Oxa" se refiere al radical -O-.

"Oxo" se refiere al radical =O.

"Imino" se refiere al radical -NH.

20 "Tioxo" se refiere al radical =S.

Un grupo "alcoxi" se refiere a un grupo (alquil)O-, donde
alquilo es tal como se define en la presente.

Un grupo "ariloxi" se refiere a un grupo (aril)O-, donde
arilo es tal como se define en la presente.

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

Tal como se usa en la presente, los términos "heteroalquilo", "heteroalquenilo" y "heteroalquinilo" incluyen radicales de alquilo, alquenilo y alquinilo opcionalmente sustituidos, en donde uno o más átomos de cadenas esqueléticas es un 10 heteroátomo, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno, azufre, silicio, fósforo o combinaciones de estos. Los heteroátomos pueden estar ubicados en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo o en la posición en la que el grupo alquilo esté unido a la parte restante de la molécula. Los 15 ejemplos incluyen, de modo no taxativo, $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$, y $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$. Además, hasta dos heteroátomos pueden ser 20 consecutivos, tal como, a modo de ejemplo $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ y $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$.

El término "heteroátomo" se refiere a un átomo que no sea carbono o hidrógeno. Los heteroátomos se seleccionan típicamente independientemente de oxígeno, azufre, nitrógeno,

silicio y fósforo pero no se limitan a estos átomos. En modalidades en las que haya dos o más heteroátomos, los dos o más heteroátomos pueden ser todos iguales, o algunos o todos los dos o más heteroátomos pueden ser diferentes entre sí.

- 5 Las expresiones "enlace" o "enlace simple" hacen referencia a un enlace químico entre dos átomos o dos restos cuando los átomos unidos por el enlace se consideran parte de una subestructura mayor.

Un grupo "isocianato" se refiere a un grupo -NCO .

- 10 Un grupo "isotiocianato" se refiere a un grupo -NCS .

El término "resto" hace referencia a un segmento específico o grupo funcional de una molécula. En general, los restos químicos son entidades químicas reconocidas insertadas en una molécula o adheridas a ella.

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

Un grupo "alquiltioalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo -S-alquilo .

- Tal como se utiliza en la presente, el término "O-carboxi" o
20 "aciloxi" se refiere a un grupo de fórmula RC(=O)O- .

"Carboxi" significa radical de -C(O)OH .

Tal como se utiliza en la presente, el término "acetilo" se refiere a un grupo de fórmula -C(=O)CH_3 .

"Acilo" se refiere a un grupo -C(O)R .

Tal como se utiliza en la presente, el término "trihalometanosulfonilo" se refiere a un grupo de fórmula $X_3CS(=O)_2-$ donde X es un halógeno.

"Cicloalquilo" significa un radical de alquilo, como se
5 define en la presente, sustituido con al menos un grupo ciano.

Tal como se utiliza en la presente, el término "N-sulfonamido" o "sulfonilamino" se refiere a un grupo de fórmula $RS(=O)_2NH-$.

10 Tal como se utiliza en la presente, el término "O-carbamilo" se refiere a un grupo de fórmula $-OC(=O)NR_2$.

Tal como se utiliza en la presente, el término "N-carbamilo" se refiere a un grupo de fórmula $ROC(=O)NH-$.

Tal como se utiliza en la presente, el término "O-
15 tiocarbamil" se refiere a un grupo de fórmula $-OC(=S)NR_2$.

Tal como se utiliza en la presente, el término "N-tiocarbamil" se refiere a un grupo de fórmula $ROC(=S)NH-$.

Tal como se utiliza en la presente, el término "C-amido" se refiere a un grupo de fórmula $-C(=O)NR_2$.

20 "Aminocarbonilo" se refiere a un radical $-CONH_2$.

Tal como se utiliza en la presente, el término "N-amido" se refiere a un grupo de fórmula $RC(=O)NH-$.

Tal como se usa en la presente,, el sustituyente "R" que aparece por su cuenta y sin una designación numeral hace

referencia a un sustituyente seleccionado de entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (enlazado a través de un anillo de carbono), y heterociclo no aromático (enlazado a través de un carbono del anillo).

5 "Hidroxialquilo" se refiere a un radical de alquilo, como se define en la presente, sustituido con al menos un grupo hidroxil. Los ejemplos no taxativos de un hidroxialquilo incluyen, hidroximetil, 2-hidroxietil, 2-hidroxipropil, 3-hidroxipropil, 1-(hidroximetil)-2-metilpropil, 2-hidroxibutil, 3-hidroxibutil, 4-hidroxibutil, 2,3-dihidroxipropil, 1-(hidroximetil)-2-hidroxietil, 2,3-dihidroxibutil, 3,4-dihidroxibutil y 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropil.

10

"Alcoxialquilo" se refiere a un radical de alquilo, como se define en la presente, sustituido con al menos un grupo alcoxil.

15

Un grupo "alqueniloxi" se refiere a un grupo (alquenil)O- , donde alquenil es tal como se define en la presente.

Los términos "alquilamina" hacen referencia al grupo -N(alquil)_xH_y, donde x e y se seleccionan de x=1, y=1 y x=2, y=0. Cuando x=2, los grupos alquilo, junto con el átomo de N al que están unidos, pueden opcionalmente formar un sistema de anillo cíclico.

20

"Alquilaminoalquilo" se refiere a un radical de alquilo, como

se define en la presente, sustituido con al menos una alquilamina, como se define en la presente.

Una "amida" is es un resto químico con la fórmula $-C(O)NHR$ o $-NHC(O)R$, donde R se selecciona entre alquilo, 5 cicloalquilo, arilo, heteroarilo (enlazado a través de un carbono del anillo) y heteroalíclico (enlazado a través de un carbono del anillo). Un resto de amida puede formar una unión entre un aminoácido o una molécula de péptido y un compuesto descrito en la presente, formando de esa manera un 10 profármaco. Cualquier amina o cadena lateral de carboxilo en los compuestos descritos en la presente se puede amidar. Los procedimientos y los grupos específicos para elaborar dichas amidas son conocidos para los expertos en la técnica y se pueden encontrar fácilmente en las fuentes de referencia 15 tales como Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999, que se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia.

El término "R" se refiere a un resto químico con la 20 fórmula $-COOR$, donde R se selecciona entre alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (enlazado a través de un carbono del anillo) y heteroalíclico (enlazado a través de un carbono del anillo). Cualquier hidroxilo o cadena lateral de carboxilo en los compuestos descritos en la presente se puede

esterificar. Los procedimientos y los grupos específicos para elaborar dichos ésteres son conocidos para los expertos en la técnica y se pueden encontrar fácilmente en las fuentes de referencia tales como Greene y Wuts, Protective Groups in
5 Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, Nueva York, NY, 1999, que se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia.

Tal como se usa en la presente, el término "anillo" se refiere a cualquier estructura cerrada de manera covalente.
10 Los anillos incluyen, por ejemplo, carbociclos (por ejemplo, arilos y cicloalquilo), heterociclos (por ejemplo, heteroarilos y heterociclos no aromático), aromáticos (por ejemplo, arilos y heteroarilos) y no aromáticos (por ejemplo, cicloalquilos y heterociclos no aromáticos). Los anillos
15 pueden estar opcionalmente sustituidos. Los anillos pueden ser monocíclicos o policíclicos.

Tal como se usa en la presente, el término "sistema del anillo" se refiere a uno o más de un anillo.

El término "anillo con miembros" puede abarcar cualquier
20 estructura cíclica. El término "con miembros" pretende denotar la cantidad de átomos esqueléticos que constituyen el anillo. Por lo tanto, por ejemplo, ciclohexilo, piridina, pirano y tiopirano son anillos con 6 miembros y ciclopentilo, pirrolo, furano y tiofeno son anillos con 5 miembros.

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

El término "opcionalmente sustituido" o "sustituido" significa que el grupo al que se hace referencia puede estar
5 sustituido con uno o más grupos adicionales individualmente e independientemente seleccionado de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalícíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona, arilsulfona, ciano, halo, acilo, nitro,
10 haloalquilo, fluoroalquilo, amino, inclusive grupos aminos mono y disustituidos y derivados protegidos de estos. A modo de ejemplo un sustituyente opcional puede ser L_sR_s , donde cada L_s se selecciona independientemente de un enlace, $-O-$, $-C(=O)-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-NH-$, $-NHC(O)-$, $-C(O)NH-$,
15 $S(=O)_2NH-$, $-NHS(=O)_2$, $-OC(O)NH-$, $-NHC(O)O-$, $-(alquilo\ C_1-C_6\ sustituido\ o\ no\ sustituido)$, o $-(alqueno\ C_2-C_6\ sustituido\ o\ no\ sustituido)$; y cada R_s se selecciona independientemente de H, (alquilo C_1-C_4 sustituido o no sustituido), (cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido), heteroarilo, o
20 heteroalquilo. Los grupos protectores que pueden formar los derivados protectores de los sustituyentes precedentes son conocidos para los expertos en la técnica y se encuentran en las referencias tales como Greene y Wuts, antemencionados.

El término "nucleófilo" o "nucleofílico" se refiere a un

compuesto rico en electrones o resto de este. Un ejemplo de un nucleófilo incluye, de modo no taxativo, un residuo de cisteína de una molécula, tal como, por ejemplo, Cys 481 o Btk.

5 El término "electrófilo" o "electrofílico" se refiere a una molécula con baja densidad de electrones o con pocos electrones, o resto de esta. Los ejemplos de electrófilos incluyen, de modo no taxativo, a restos del aceptor de Micheal.

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

Tal como se usa en la presente, el término "agonista" se refiere a un compuesto, cuya presencia resulta en una actividad biológica de una proteína que es la misma actividad biológica que resulta de la presencia de un ligando de origen
20 natural para la proteína, tal como, por ejemplo, Btk.

Tal como se usa en la presente, el término "agonista parcial" se refiere a un compuesto, cuya presencia resulta en una actividad biológica de una proteína que es del mismo tipo de la que resulta de la presencia de un ligando de origen

natural para la proteína, pero con menor magnitud.

Tal como se usa en la presente, el término "antagonista" se refiere a un compuesto, cuya presencia resulta en una disminución en la magnitud de una actividad biológica de una proteína. En determinadas modalidades, la presencia de un antagonista resulta en la inhibición completa de una actividad biológica de una proteína, tal como, por ejemplo, Btk. En determinadas modalidades, un antagonista es un inhibidor.

10 Tal como se usa en la presente, "mejora" de los síntomas de una enfermedad, trastorno o afección particular mediante la administración de un compuesto particular o una composición farmacéutica se refiere a cualquier disminución de la gravedad, retraso en el inicio, enlentecimiento del progreso
15 o acortamiento de la duración, ya sea permanente o temporal, que dure o que sea temporal que se pueda administrar o asociar con la administración del compuesto o la composición.

"Biodisponibilidad" se refiere al porcentaje del peso de los compuestos descritos en la presente, tales como los
20 compuestos de cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IV), Fórmula (IVa), Fórmula (Va), Fórmula (Vb), Fórmula (VI), o Fórmula (VIa), dosis administradas en la circulación general del animal o humano que se está estudiando. La exposición total ($AUC_{(0-\infty)}$)

de un fármaco cuando se administra de manera intravenosa se define usualmente como 100% biodisponible (F%). "Biodisponibilidad oral" se refiere a la medida en que los compuestos descritos en la presente, tales como los compuestos de cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IV), Fórmula (IVa), Fórmula (Va), Fórmula (Vb), Fórmula (VI), o Fórmula (VIa), son absorbidos en la circulación general cuando la composición farmacéutica se toma por vía oral en comparación con una inyección intravenosa.

"Concentración de plasma en sangre" se refiere a la concentración de los compuestos descritos en la presente, tales como los compuestos de cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IV), Fórmula (IVa), Fórmula (Va), Fórmula (Vb), Fórmula (VI), o Fórmula (VIa), en el componente de plasma de la sangre de un sujeto. Se entiende que la concentración en plasma de los compuestos de cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IV), Fórmula (IVa), Fórmula (Va), Fórmula (Vb), Fórmula (VI), o Fórmula (VIa), puede variar significativamente entre sujetos, debido a la variabilidad con respecto al metabolismo y/o interacciones posibles con otros agentes terapéuticos. De acuerdo con una modalidad descrita en la presente, la concentración de plasma

en sangre de los compuestos de cualquiera de Fórmula (I),
Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IV),
Fórmula (IVa), Fórmula (Va), Fórmula (Vb), Fórmula (VI), o
Fórmula (VIa) puede variar de sujeto a sujeto. Asimismo, los
5 valores tales como la concentración en plasma máxima ($C_{\max}$) o
el tiempo para alcanzar la concentración en plasma máxima
($T_{\max}$) o el área total debajo de la curva de tiempo de
concentración de plasma ($AUC_{(0-\infty)}$) puede variar de sujeto a
sujeto. Debido a esta variabilidad, la cantidad necesaria
10 para constituir "una cantidad terapéuticamente eficaz" de un
compuesto de cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula
(III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IV), Fórmula (IVa), Fórmula
(Va), Fórmula (Vb), Fórmula (VI), o Fórmula (VIa) puede
variar de sujeto a sujeto.

15 El término "tirosina cinasa de Bruton", tal como se usa en la
presente, se refiere a la tirosina cinasa de Bruton de *Homo
sapiens*, como se describe en, por ejemplo, la patente
estadounidense n.º 6,326,469 (N.º de acceso de GenBank
NP_000052).

20 El término "homólogo de tirosina cinasa de Bruton", tal como
se usa en la presente, se refiere a ortólogos de tirosina
cinasa de Bruton, por ejemplo, los ortólogos de ratón (N.º
de acceso de GenBank AAB47246), perro (N.º de acceso de
GenBank XP_549139.), rata (N.º de acceso de GenBank

NP_001007799), gallina (N.º de acceso de GenBank NP_989564),
o pez cebra (N.º de acceso de GenBank XP_698117), y
proteínas de fusión de cualquiera d ellos anteriores que
presenten actividad de tirosina cinasa a uno o más sustratos
5 de la tirosina cinasa de Bruton (por ejemplo, un sustrato de
péptido que tiene la secuencia de aminoácidos
"AVLESEEEELYSSARQ").

Los términos "coadministración" o similares, tal como se usa
en la presente, pretenden abarcar la administración de los
10 agentes terapéuticos seleccionados a un único paciente y
pretende incluir regímenes de tratamiento en los que los
agentes se administran mediante la misma vía de
administración u otra distinta o al mismo tiempo o en
distintos momentos.

15 Los términos "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente
eficaz", tal como se usa en la presente, se refieren a una
cantidad suficiente de un agente o un compuesto que se
administra que aliviará en alguna medida uno o más de los
síntomas de la enfermedad o afección que se está tratando. El
20 resultado puede ser la reducción y/o alivio de los signos,
síntomas o causas de una enfermedad o cualquier otra
modificación deseada de un sistema biológico. Por ejemplo,
una "cantidad eficaz" para usos terapéuticos es la cantidad
de la composición que incluye un compuesto como se describe

en la presente requerido para brindar una disminución clínicamente significativa en los síntomas de la enfermedad sin efectos secundarios negativos excesivos. Una "cantidad eficaz" adecuada en cualquier caso individual se puede
5 determinar usando técnicas, tales como un estudio de aumento de dosis. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" incluye, por ejemplo, una cantidad profilácticamente eficaz. Una "cantidad eficaz" de un compuesto descrito en la presente es una cantidad eficaz para lograr un efecto farmacológico
10 deseado o mejora terapéutica sin efectos secundarios negativos excesivos. Se entiende que "una cantidad eficaz" o una "cantidad terapéuticamente eficaz" puede variar de sujeto a sujeto, debido a la variación en el metabolismo del compuesto de cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula
15 (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IV), Fórmula (IVa), Fórmula (Va), Fórmula (Vb), Fórmula (VI), o Fórmula (VIa), la edad, peso, condición general del sujeto, la condición a tratar, la gravedad de la condición a tratar y el criterio del médico tratante. A modo de ejemplo únicamente, las cantidades
20 terapéuticamente eficaces se pueden determinar mediante la experimentación rutinaria, inclusive de modo no taxativo, un ensayo clínico de aumento de dosis.

Los términos "mejorar" o "que mejora" significan aumentar o prolongar la potencia o duración de un efecto deseado. A modo

de ejemplo, "mejorar" el efecto de los agentes terapéuticos se refiere a la capacidad de aumentar o prolongar, la potencia o duración, del efecto de los agentes terapéuticos en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección.

5 Una "cantidad eficaz que mejora", tal como se usa en la presente, se refiere a una cantidad adecuada para mejorar el efecto de un agente terapéutico en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección. Cuando se usan en un paciente, las cantidades eficaces para tal uso dependen de la
10 gravedad y el curso de la enfermedad, trastorno o afección, el tratamiento previo, el estado general de salud del individuo, el peso y la respuesta a los fármacos, y el criterio del médico tratante.

El término "cisteína homóloga", tal como se usa en la
15 presente se refiere a un residuo de cisteína que se encuentra en una posición de la secuencia que es homóloga a la cisteína 481 de la tirosina cinasa de Bruton, como se define en la presente. Por ejemplo, la cisteína 482 es la cisteína homóloga del ortólogo de la rata de la tirosina cinasa de
20 Bruton; la cisteína 479 es la cisteína homóloga del ortólogo de la gallina; y la cisteína 481 es la cisteína homóloga del ortólogo del pez cebra. En otro ejemplo, la cisteína homóloga de TXK, miembro de la familia de la cinasa de Tec relacionada con la tirosina de Bruton es Cys 350. Otros ejemplos de

cisteínas homólogas se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

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

15 El término "idéntico", tal como se usa en la presente, se
refiere a dos o más secuencias o subsecuencias que son la
misma. Además, el término "sustancialmente idéntico", tal
como se usa en la presente, se refiere a dos o más secuencias
que tienen un porcentaje de unidades secuenciales que son las
20 mismas cuando se comparan y alinean para la correspondencia
máxima en una ventana de comparación, o la región designada
como se midió usando algoritmos de comparación o mediante la
alineación manual y la inspección visual. A modo de ejemplo
únicamente, dos o más secuencias pueden ser "sustancialmente

idénticas" si las unidades de secuencia son alrededor de 60% idénticas, alrededor de 65% idénticas, alrededor de 70% idénticas, alrededor de 75% idénticas, alrededor de 80% idénticas, alrededor de 85% idénticas, alrededor de 90% idénticas, o alrededor de 95% idénticas en una región específica. Tales porcentajes describen el "porcentaje de identidad" de dos o más secuencias. La identidad de una secuencia puede existir en una región que tiene al menos alrededor de 75-100 unidades secuenciales de longitud, en una región que tiene al menos 50 unidades secuenciales de longitud o, si no se especifica, en la secuencia entera. Esta definición también se refiere al complemento de una secuencia de prueba. A modo de ejemplo únicamente, 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 de aminoácidos son alrededor de 60% idénticas, alrededor de 65% idénticas, alrededor de 70% idénticas, alrededor de 75% idénticas, alrededor de 80% idénticas, alrededor de 85% idénticas, alrededor de 90% idénticas, o alrededor de 95% idénticas en una región específica. La identidad puede existir en una región que tiene al menos alrededor de 75-100 aminoácidos de longitud, en una región que tiene al menos 50 aminoácidos de longitud o, si no se

específica, en la secuencia entera de una secuencia de polipéptidos. Además, a modo de ejemplo únicamente, dos o más secuencias de polinucleótido son idénticas cuando los residuos de ácidos nucleicos son los mismos, mientras que dos
5 o más secuencias de polinucleótido son "sustancialmente idénticas" si los residuos de ácidos nucleicos son alrededor de 60% idénticas, alrededor de 65% idénticas, alrededor de 70% idénticas, alrededor de 75% idénticas, alrededor de 80% idénticas, alrededor de 85% idénticas, alrededor de 90%
10 idénticas, o alrededor de 95% idénticas en una región específica. La identidad puede existir en una región que tiene al menos alrededor de 75-100 ácidos nucleicos de longitud, en una región que tiene al menos 50 ácidos nucleicos de longitud o, si no se especifica, en la secuencia
15 entera de una secuencia de polinucleótido.

Los términos "inhibe", "que inhibe" o "inhibidor" de una cinasa, tal como se usa en la presente, se refieren a la inhibición de la actividad de fosfotransferasa enzimática.

El término "inhibidor irreversible", tal como se usa en la
20 presente, se refiere a un compuesto que, al contacto con una proteína objetivo (por ejemplo, una cinasa) causa la formación de un nuevo enlace covalente con o sin la proteína, donde una o más de las actividades biológicas de las proteínas objetivo (por ejemplo, actividad de

fosfotransferasa) se reduce o anula sin perjuicio de la presencia o ausencia posterior del inhibidor irreversible. Por el contrario, un compuesto de inhibidor reversible al contacto con una proteína objetivo no causa la formación de un enlace covalente nuevo con o sin la proteína y por lo tanto se puede asociar y desasociar de la proteína objetivo.

El término "inhibidor de Btk irreversible", tal como se usa en la presente, se refiere a un inhibidor de Btk que puede formar un enlace covalente con un residuo de aminoácidos de Btk. En una modalidad, el inhibidor irreversible de Btk puede formar un enlace covalente con un residuo de Cys de Btk; en modalidades particulares, el inhibidor irreversible puede formar un enlace covalente con un residuo de Cys 481 (o un homólogo de este) de Btk o residuo de cisteína en la posición del homólogo correspondiente de otra tirosina cinasa.

El término "aislado", tal como se usa en la presente, se refiere a separar y retirar un componente de interés de componentes que no son de interés. Las sustancias aisladas pueden estar en estado seco o semiseco o en solución, inclusive de modo no taxativo, en solución acuosa. El componente aislado puede estar en estado homogéneo o el compuesto aislado puede ser parte de una composición farmacéutica que comprende portadores y/o excipientes adicionales farmacéuticamente aceptables. Solo a modo de

ejemplo, los ácidos nucleicos o proteínas están "aislados" cuando tales ácidos nucleicos o proteínas no tienen al menos algunos de los componentes celulares con los cuales están asociados en el estado natural, ese ácido nucleico o proteína
5 se ha concentrado a un nivel mayor que la concentración de su producción in vivo o in vitro. Además, a modo de ejemplo, un gen está aislado cuando está separado de marcos de lectura abiertos que flanquean con el gen y codifican una proteína que no sea el gen de interés.

10 Un "metabolito" o un compuesto descrito en la presente es un derivado de ese compuesto que se forma cuando el compuesto se metaboliza. El término "metabolito activo" se refiere a un derivado biológicamente activo de un compuesto que se forma cuando el compuesto se metaboliza. El término "metaboliza",
15 tal como se usa en la presente, se refiere a la suma de los procesos (inclusive, de modo no taxativo, reacciones de hidrólisis y reacciones catalizadas por enzimas, tales como, reacciones de oxidación) por los cuales una sustancia particular es cambiada por un organismo. Por lo tanto, las
20 enzimas pueden producir modificaciones estructurales específicas a un compuesto. Por ejemplo, el citocromo P450 cataliza una variedad de reacciones oxidantes y reductoras mientras que las uridina difosfato glucoronil transferasas catalizan la transferencia de una molécula de ácido

glucurónico activado a alcoholes aromáticos, alcoholes alifáticos, ácidos carboxílicos, aminas y grupos sulfhidrilos libres. Se puede obtener información adicional acerca del metabolismo de The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9a. edición, McGraw-Hill (1996). Los metabolitos de los compuestos descritos en la presente se pueden identificar por la administración de los compuestos a un hospedador y el análisis de las muestras de tejido de un hospedador o por la incubación de compuestos de células hepáticas in vitro y el análisis de los compuestos resultantes. Ambos métodos son conocidos en la técnica. En algunas modalidades, los metabolitos de un compuesto se forman mediante procesos oxidativos y corresponden al compuesto que contiene hidroxil correspondiente. En algunas modalidades, un compuesto se metaboliza a metabolitos farmacológicamente activos.

El término "modular", tal como se usa en la presente, significa interactuar con un objetivo directa o indirectamente para alterar la actividad del objetivo, inclusive, solo a modo de ejemplo, para mejorar la actividad del objetivo, para inhibir la actividad del objetivo, para limitar la actividad del objetivo o para extender la actividad del objetivo.

Tal como se usa en la presente, el término "modulador" se refiere a un compuesto que modifica una actividad de una

molécula. Por ejemplo, un modulador puede causar un aumento o disminución en la magnitud de determinada actividad de una molécula en comparación con la magnitud de la actividad en ausencia del modulador. En determinadas modalidades, un
5 modulador es un inhibidor, que disminuye la magnitud de una o más actividades de una molécula. En determinadas modalidades, un inhibidor evita completamente una o más actividades de una molécula. En determinadas modalidades, un modulador es un activador, que aumenta la magnitud de al menos una actividad
10 de una molécula. En determinadas modalidades, la presencia de un modulador resulta en una actividad que no se produce en la ausencia del modulador.

El término "cantidad profilácticamente eficaz", tal como se usa en la presente, se refiere a la cantidad de una
15 composición aplicada a un paciente que aliviará en alguna medida uno o más de los síntomas de una enfermedad, afección o trastorno a tratar. En tales aplicaciones profilácticas, tales cantidades pueden depender del estado de salud del sujeto, su peso y similares. En la técnica se considera que
20 para determinar tales cantidades profilácticamente eficaces se debe hacer mediante la experimentación rutinaria, inclusive, de modo no taxativo, un ensayo clínico de aumento de dosis.

Tal como se usa en la presente, el término "compuesto de

unión selectiva" se refiere a un compuesto que se une de manera selectiva a cualquier parte de una o más proteínas objetivo.

Tal como se usa en la presente, el término "se une de manera selectiva" se refiere a la capacidad de un compuesto de unión selectiva de unirse a una proteína objetivo, tales como por ejemplo, Btk, con mayor afinidad que con la que se une a una proteína no objetivo. En determinadas modalidades, la unión específica se refiere a la unión a un objetivo con una afinidad que es al menos 10, 50, 100, 250, 500, 1000 o más veces mayor que la afinidad para un no objetivo.

Tal como se usa en la presente, el término "modulador selectivo" se refiere a un compuesto que modula de manera selectiva una actividad objetivo con respecto a una actividad no objetivo. En determinadas modalidades, modulador específico se refiere a modular una actividad objetivo al menos 10, 50, 100, 250, 500, 1000 veces más que una actividad no objetivo.

El término "sustancialmente purificado", tal como se usa en la presente, se refiere a un componente de interés que puede estar sustancial o esencialmente libre de otros componentes que normalmente acompañan o interactúan con los componentes de interés antes de la purificación. Solo a modo de ejemplo, un componente de interés puede estar "sustancialmente

purificado" cuando la preparación del componente de interés contiene menos que alrededor de 30%, menos que alrededor de 25%, menos que alrededor de 20%, menos que alrededor de 15%, menos que alrededor de 10%, menos que alrededor de 5%, menos
5 que alrededor de 4%, menos que alrededor de 3%, menos que alrededor de 2% o menos que alrededor de 1% (por peso seco) de los componentes contaminantes. Por lo tanto, un componente "sustancialmente purificado" de interés puede tener un nivel de pureza de alrededor de 70%, alrededor de 75%, alrededor de
10 80%, alrededor de 85%, alrededor de 90%, alrededor de 95%, alrededor de 96%, alrededor de 97%, alrededor de 98%, alrededor de 99% o mayor.

El término "sujeto" tal como se usa en la presente, se refiere a un animal que es el objeto del tratamiento,
15 observación o experimento. Solo a modo de ejemplo, un sujeto puede ser, de modo no taxativo, un mamífero inclusive, de modo no taxativo, un humano.

Tal como se usa en la presente, el término "actividad objetivo" se refiere a una actividad biológica capaz de ser
20 modulada por un modulador selectivo. Determinadas actividades objetivo de ejemplo incluyen, de modo no taxativo, afinidad de unión, transducción de señal, actividad enzimática, crecimiento tumoral, inflamación o procesos relacionados con la inflamación, y la mejora de uno o más síntomas asociados

con una enfermedad o afección.

Tal como se usa en la presente, el término "proteína objetivo" se refiere a una molécula o una parte de una proteína capaz de unirse mediante un compuesto de unión
5 selectiva. En determinadas modalidades, una proteína objetivo es Btk.

Los términos "tratar", "que trata" o "tratamiento", tal como se usa en la presente, incluye aliviar, detener o mejorar los síntomas de una enfermedad o afección, prevenir síntomas
10 adicionales, mejorar o prevenir las causas metabólicas subyacentes de los síntomas, inhibir la enfermedad o afección, por ejemplo, detener el desarrollo de la enfermedad o afección, aliviar la enfermedad o afección, causar la regresión de la enfermedad o afección, aliviar la afección
15 causada por la enfermedad o afección o detener los síntomas de la enfermedad o afección. Los términos "tratar", "que trata" o "tratamiento" incluyen, de modo no taxativo, tratamientos profilácticos y/o terapéuticos.

Tal como se usa en la presente, la IC_{50} se refiere a la
20 cantidad, concentración o dosis de un compuesto de prueba particular que logra un 50% de inhibición de una respuesta máxima, tal como la inhibición de Btk, en un ensayo que mide tal respuesta.

Tal como se usa en la presente, EC_{50} se refiere a una dosis,

concentración o cantidad de un compuesto de prueba particular que elicitaba una respuesta dependiente de la dosis con un 50% de expresión máxima de una respuesta particular que se induce, provoca o potencia por un compuesto de prueba particular.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los métodos descritos en la presente incluyen administrar a un sujeto que lo necesite una composición que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos inhibidores de Btk reversibles o irreversibles descritos en la presente. Sin limitarse a la teoría, los diversos papeles que tiene la señalización de Btk en varias funciones celulares hematopoyéticas, por ejemplo, activación de receptores de linfocitos B, sugiere que los inhibidores de Btk de moléculas pequeñas son útiles para reducir el riesgo o tratar una variedad de enfermedades afectadas o que afectan muchos tipos de células de linaje hematopoyético inclusive, por ejemplo, enfermedades autoinmunitarias, afecciones o enfermedades heteroinmunitarias, enfermedades inflamatorias, cáncer (por ejemplo, trastornos de proliferación de linfocitos B) y trastornos tromboembólicos. Además, los compuestos inhibidores de Btk reversibles descritos en la presente se pueden usar para inhibir un subconjunto pequeño de otras tirosina cinasas que comparten homología con Btk con

un residuo de cisteína (inclusive un residuo de Cys 481) que puede formar un enlace covalente con el inhibidor irreversible. Por lo tanto, también se espera que un subconjunto de tirosina cinasas que no sean Btk sean útiles
5 como objetivos terapéuticos en una cantidad de afecciones de salud.

En algunas modalidades, los métodos descritos en la presente se pueden usar para tratar una enfermedad autoinmunitaria, que incluye, de modo no taxativo, artritis reumatoide,
10 artritis psoriásica, osteoartritis, enfermedad de Still, artritis juvenil, lupus, diabetes, miastenia grave, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis de Ord, enfermedad de Graves disease, síndrome de Sjögren, esclerosis múltiple, síndrome Guillain-Barré, encefalomiелitis diseminada aguda,
15 enfermedad de Addison, síndrome de opsoclonus-myoclonus, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, anemia aplásica, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad celíaca, síndrome de Goodpasture, púrpura trombocitopénica idiopática, neuritis óptica, escleroderma,
20 cirrosis biliar primaria, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, anemia hemolítica autoinmunitaria de tipo caliente, granulomatosis de Wegener, psoriasis, alopecia universal, enfermedad de Behçet, fatiga crónica, disautonomía, endometriosis, cistitis intersticial,

neuromiotonia, escleroderma, y vulvodinia.

En algunas modalidades, los métodos descritos en la presente se pueden usar para tratar afecciones o enfermedades heteroinmunitarias, que incluyen, entre otras, enfermedad de
5 injerto contra huésped, trasplante, transfusión, anafilaxia, alergia (por ejemplo, alergias al polen de las plantas, látex, medicamentos, alimentos, venenos de insectos, pelos de animales, caspa de animales, ácaros del polvo o cucaracha cáliz), hipersensibilidad de tipo I, conjuntivitis alérgica,
10 rinitis alérgica, y dermatitis atópica.

En otras modalidades, los métodos descritos en la presente se pueden usar para tratar una enfermedad inflamatoria, que incluye, de modo no taxativo, asma, enfermedad inflamatoria intestinal, apendicitis, blefaritis, bronquiolitis,
15 bronquitis, bursitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, colitis, conjuntivitis, cistitis, dacrioadenitis, dermatitis, dermatomiositis, encefalitis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fasciitis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, hepatitis,
20 hidradenitis supurativa, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis, miocarditis, miositis, nefritis, ooforitis, orquitis, osteitis, otitis, pancreatitis, parotitis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, neumonía, proctitis, prostatitis, pielonefritis,

rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendinitis, tonsilitis, uveitis, vaginitis, vasculitis, y vulvitis.

En aún otras modalidades, los métodos descritos en la presente se pueden usar para tratar un cáncer, por ejemplo, linfoma de linfocitos B grandes difusos, linfoma folicular, linfoma linfocítico crónico, leucemia linfocítica crónica, leucemia prolinfocítica de linfocitos B, linfoma linfoplasmacítico/macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma esplénico de la zona marginal, mieloma de células plasmáticas, plasmocitoma, linfoma de linfocitos B de zona marginal extranodal, linfoma de linfocitos B de zona marginal nodal, linfoma de células del manto, linfoma de linfocitos B grandes mediastínico (tímico), linfoma de linfocitos B grandes intravasculares, linfoma de efusión primaria, linfoma/leucemia de Burkitt y granulomatosis linfomatoide.

En modalidades adicionales, los métodos descritos en la presente se pueden usar para tratar trastornos tromboembólicos, que incluyen, de modo no taxativo, infarto de miocardio, angina pectoris, (inclusive, angina inestable), reoclusiones o restenosis después de angioplastia o bypass aortocoronario, apoplejía, isquemia transitoria, trastornos oclusivos arteriales periféricos, embolismos pulmonares y trombosis venosa profunda.

Los síntomas, pruebas diagnósticas y pruebas de pronóstico para cada una de las afecciones antes mencionadas son conocidas en la técnica. Ver, por ejemplo, *Harrison's Principles of Internal Medicine*®, 16th ed., 2004, The McGraw-Hill Companies, Inc. Dey et ál. (2006), *Cytojournal* 3(24), y "Revised European American Lymphoma" (REAL) sistema de clasificación (ver por ejemplo, el sitio web del Insituto Nacional de Cáncer).

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

Por ejemplo, se pueden evaluar dosis de compuestos inhibidores de Btk reversibles o irreversibles para tratar una enfermedad autoinmunitaria en un modelo de artritis reumatoide de ratón. En este modelo, la artritis se induce en ratones Balb/c administrando anticuerpos anticolágeno y lipopolisacáridos. Ver Nandakumar et ál. (2003), *Am. J. Pathol* 163:1827-1837.

En otro ejemplo, se puede examinar la dosis de inhibidores de Btk irreversibles o reversibles para el tratamiento de trastornos proliferativos de linfocitos B en, por ejemplo, un modelo de xenoinjerto de humano a ratón en la que las células del linfoma de linfocitos B humanas (por ejemplo, células de

Ramos) se implantan a un ratón inmunodeficiente (por ejemplo, ratón "lampiño") como se describe en, por ejemplo, Pagel et ál. (2005), Clin Cancer Res 11(13):4857-4866.

También se conocen los modelos animales para el tratamiento
5 de trastornos tromboembólicos.

La eficacia terapéutica del compuesto para una de las enfermedades anteriores se puede optimizar durante el transcurso de un tratamiento. Por ejemplo, un sujeto que se trata puede someterse a una evaluación de diagnóstico para
10 correlacionar el alivio de los síntomas de la enfermedad o las patologías para inhibir la actividad de Btk in vivo lograda mediante la administración de una dosis determinada de un inhibidor de Btk irreversible. Se pueden usar los ensayos celulares conocidos en la técnica para determinar la
15 actividad in vivo de Btk en la presencia o ausencia de un inhibidor de Btk irreversible. Por ejemplo, dado que Btk activada está fosforilada en la tirosina 223 (Y223) y tirosina 551 (Y551), la tinción inmunocitoquímica fosfoespecífica de P-Y223 o las células positivas de P-Y551
20 se pueden usar para deterctar o cuantificar la activación de Btk en una población de células (por ejmplo, mediante análisis de FACS de células teñidas en comparación con células sin teñir). Ver, por ejemplo, Nisitani et ál. (1999), *Proc. Natl. Acad. Sci, USA* 96:2221-2226. Por lo tanto, la

cantidad de compuesto inhibidor de Btk que se administra a un sujeto puede aumentarse o reducirse según sea necesario para mantener un nivel de inhibición de Btk óptimo para tratar el estado de la enfermedad del sujeto.

5 **Compuestos**

En la siguiente descripción de los compuestos de Btk reversibles o irreversibles adecuados para usar en los métodos descritos en la presente, las definiciones de los términos de química estándares mencionados se puede encontrar

10 en las obras de referencia (si no están definidos en la presente), inclusive Carey y Sundberg "Advanced Organic Chemistry 4th Ed." Tomos A (2000) y B (2001), Plenum Press, Nueva York. Salvo que se indique de otra manera, se utilizan los métodos convencionales de espectroscopía de masa, NMR,

15 HPLC, química de la proteína, bioquímica, técnicas de ADN recombinante y farmacología. Además, las secuencias de ácidos nucleicos y aminoácidos para Btk (por ejemplo, Btk humana) son conocidas en la técnica como se describen en, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 6,326,469. A menos que

20 se proporcionen definiciones específicas, la nomenclatura utilizada en relación con los procedimientos y técnicas de laboratorio, de química analítica, de química sintética orgánica y de química medicinal y farmacéutica descritos en la presente, es aquella conocida en la técnica. Se pueden

utilizar técnicas estándar para las síntesis químicas, análisis químicos, elaboración, formulación y administración farmacéuticas y tratamiento de pacientes.

Los compuestos inhibidores de Btk descritos en la presente
5 seleccionan Btk y cinasas que tienen un residuo de cisteína en una posición de la secuencia de aminoácidos de la tirosina cinasa que es homóloga a la posición de la secuencia de aminoácidos de la cisteína 481 en Btk. Los compuestos inhibidores descritos en la presente incluyen un resto
10 aceptor de Michael.

Generalmente, un compuesto inhibidor reversible o irreversible de Btk utilizado en los métodos descritos en la presente se identifica o caracteriza en un ensayo in vitro, por ejemplo, un ensayo bioquímico acelular o un ensayo
15 funcional celular. Tales ensayos son útiles para determinar una IC_{50} in vitro para un compuesto inhibidor de Btk reversible o irreversible.

Por ejemplo, un ensayo de cinasa acelular se puede usar para determinar la actividad de Btk después de la incubación de la
20 cinasa en la ausencia o presencia de un intervalo de concentraciones de un compuesto inhibidor de Btk irreversible candidato. Si el compuesto candidato es de hecho un inhibidor de Btk irreversible, la actividad de cinasa de Btk no se recuperará lavando con un medio sin inhibidor. Ver por

ejemplo, J. B. Smaill, et ál. (1999), *J. Med. Chem.* 42(10):1803-1815. Además, la formación de complejo covalente entre Btk y un inhibidor de Btk irreversible candidato es un indicador útil de inhibición irreversible de Btk que se puede

5 determinar fácilmente por una cantidad de métodos conocidos en la técnica (por ejemplo, espectrómetro de masas). Por ejemplo, algunos compuestos inhibidores de Btk irreversibles pueden formar un enlace covalente con Cys 481 de Btk (por ejemplo, mediante una reacción de Michael).

10 Los ensayos funcionales celulares para la inhibición de Btk incluyen medir uno o más puntos de destino celulares en respuesta a estimular una vía mediada por Btk en una línea celular (por ejemplo, activación de BCR en células de Ramos) en la ausencia o presencia de un intervalo de concentraciones

15 de un compuesto inhibidor de Btk irreversible candidato. Los puntos de destino útiles para determinar una respuesta a la activación de BCR incluyen, autofosforilación de Btk, fosforilación de una proteína objetivo de Btk (por ejemplo, PLC- γ), y un flujo de calcio citoplásmico.

20 Los ensayos de alto rendimiento para muchos ensayos bioquímicos acelulares (por ejemplo, ensayos de cinasa) y ensayos funcionales celulares (por ejemplo, flujo de calcio) son conocidos en la técnica. Además, los sistemas de tamizaje de alto rendimiento están comercialmente disponible (ver, por

ejemplo, Zymark Corp., Hopkinton, MA; Air Technical Industries, Mentor, OH; Beckman Instruments, Inc. Fullerton, CA; Precision Systems, Inc., Natick, MA, etc.). Estos sistemas típicamente automatizan procedimientos completos, inclusive los pipeteos de muestras y reagentes, dispendio de líquido, incubaciones cronometradas y lecturas finales de la microplaca en detectores adecuados para el ensayo. Los sistemas automatizados permiten de esa manera la identificación y caracterización de una gran cantidad de compuestos de Btk reversibles e irreversibles sin esfuerzo excesivo.

Los compuestos de inhibidores de Btk irreversibles o reversibles se pueden usar para la elaboración de un medicamento para tratar cualquiera de las afecciones anteriores (por ejemplo, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, trastornos alérgicos, trastornos proliferativos de linfocitos B, o trastornos tromboembólicos).

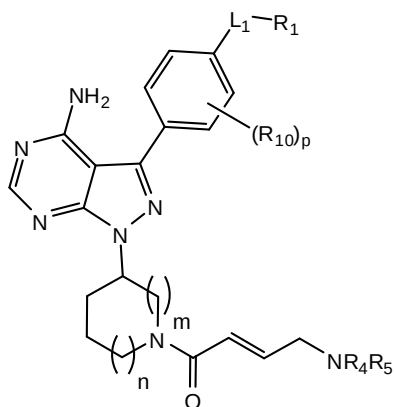
En algunas modalidades, el compuesto inhibidor de Btk irreversible o reversible utilizado para los métodos descritos en la presente inhiben la actividad de cinasa de Btk o un homólogo de Btk con una IC_{50} in vitro menor que alrededor de 10 μM . (por ejemplo, menor que alrededor de 1 μM , menor que alrededor de 0.5 μM , menor que alrededor de 0.4

μM, menor que alrededor de 0.3 μM, menor que alrededor de 0.1, menor que alrededor de 0.08 μM, menor que alrededor de 0.06 μM, menor que alrededor de 0.05 μM, menor que alrededor de 0.04 μM, menor que alrededor de 0.03 μM, menor que
5 alrededor de 0.02 μM, menor que alrededor de 0.01, menor que alrededor de 0.008 μM, menor que alrededor de 0.006 μM, menor que alrededor de 0.005 μM, menor que alrededor de 0.004 μM, menor que alrededor de 0.003 μM, menor que alrededor de 0.002 μM, menor que alrededor de 0.001, menor que alrededor de
10 0.00099 μM, menor que alrededor de 0.00098 μM, menor que alrededor de 0.00097 μM, menor que alrededor de 0.00096 μM, menor que alrededor de 0.00095 μM, menor que alrededor de 0.00094 μM, menor que alrededor de 0.00093 μM, menor que alrededor de 0.00092, or menor que alrededor de 0.00090 μM).

15 En una modalidad, el compuesto inhibidor de Btk irreversible inhibe de manera selectiva e irreversiblemente una forma activada de su tirosina cinasa objetivo (por ejemplo, una forma fosforilada de la tirosina cinasa). Por ejemplo, un Btk activado se trasfosforila en la tirosina 551. Por lo tanto,
20 en estas modalidades el inhibidor de Btk irreversible inhibe la cinasa objetivo en las células cuando la cinasa objetivo está activada por los eventos de señalización.

En la presente se describen compuestos de cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IIIa),

Fórmula (IV), Fórmula(IVa), Fórmula (Va), Fórmula (Vb),
Fórmula (VI), o Fórmula (VIa). También se describen sales
farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente
aceptables, metabolitos farmacéuticamente activos y fármacos
5 farmacéuticamente aceptables de tales compuestos. Se
proporcionan las composiciones farmacéuticas que incluyen al
menos un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable,
solvato farmacéuticamente aceptable, metabolito
farmacéuticamente activo y fármaco farmacéuticamente
10 aceptable de tales compuestos. En algunas modalidades, cuando
los compuestos descritos en la presente contienen un átomo de
nitrógeno oxidable, el átomo de nitrógeno se puede convertir
a un N-óxido mediante métodos conocidos. En determinadas
modalidades, también se proporcionan isómeros y fomras
15 químicamente protegidas de compuestos que tienen una
estructura de cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II),
Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IV), Fórmula(IVa),
Fórmula (Va), Fórmula (Vb), Fórmula (VI), o Fórmula (VIa).
En otra modalidad, hay compuestos que tienen la estructura de
20 la Fórmula (I):



5 Fórmula (I);

donde:

L_1 es $-N(R_2)C(O)-$ o $-C(O)N(R_2)-$;

R_1 es arilo C_6-C_{12} o heteroarilo C_3-C_{12} , donde arilo C_6-C_{12} y heteroarilo C_3-C_{12} están opcionalmente sustituidos con al
10 menos un R_3 ;

R_2 es H o alquilo C_1-C_4 ;

R_3 es halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-OR_6$, $-N(R_6)(R_7)$, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3-C_8 sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no
15 sustituido;

R_4 es H, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3-C_8 sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C_2-C_9 sustituido o no sustituido;

20 R_5 es cicloalquilo C_3-C_8 sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C_2-C_9 sustituido o no sustituido; o R_4 y R_5 juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo C_2-C_9 ;

R_6 es H, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, o

heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R₇ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R₁₀ es halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o
5 alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

m es 1 o 2;

n es 0 o 1; y

p es 0, 1 o 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato
10 farmacéuticamente aceptable o un profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde L₁ es -N(R₂)C(O)-. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde L₁ es -N(H)C(O)-. En otra
15 modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde L₁ es -N(CH₃)C(O)-.

En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I), L₁ es -C(O)N(R₂)-. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde L₁ es -C(O)N(H)-. En otra
20 modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I), L₁ es -C(O)N(CH₃)-.

En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II), donde R₁ es arilo C₆-C₁₂ no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde R₁ es arilo C₆-

C₁₂ opcionalmente sustituido con al menos un R₃. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde R₁ es arilo C₆-C₁₂ opcionalmente sustituido con uno o más R₃. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I),
5 donde R₁ es arilo C₆-C₁₂ opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro R₃. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde R₁ es fenilo opcionalmente sustituido con un R₃. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I) donde R₁ es fenilo no sustituido.
10 En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde R₁ es fenilo sustituido con un R₃. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde R₁ es fenilo sustituido con un R₃ y R₃ es halógeno, -CF₃, -CN, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o
15 no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde R₁ es fenilo sustituido con dos R₃. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde R₁ es fenilo sustituido con dos R₃ y cada R₃ es independientemente halógeno, -CF₃, -CN, alquilo C₁-C₆
20 sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido.

En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde R₁ es heteroarilo C₃-C₁₂ no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde R₁

es heteroarilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido con al menos un R₃. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde R₁ es heteroarilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido con uno o más R₃. En otra modalidad, se encuentra un
5 compuesto de fórmula (I), donde R₁ es heteroarilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R₃. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde R₁ es heteroarilo C₃-C₁₂ no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde R₁ es
10 heteroarilo C₃-C₁₂ sustituido con al menos un R₃. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde R₁ es piridilo opcionalmente sustituido con al menos un R₃. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II) donde R₁ es piridilo no sustituido. En otra modalidad, se
15 encuentra un compuesto de fórmula (I), donde R₁ es piridilo sustituido con al menos un R₃. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde R₁ es piridilo sustituido con un R₃ y R₃ es halógeno, -CF₃, -CN, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o
20 no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde R₁ es piridilo sustituido con un R₃ y R₃ es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde R₁ es piridilo sustituido con dos R₃. En otra modalidad, se

encuentra un compuesto de fórmula (I), donde R₁ es piridilo sustituido con dos R₃ y cada R₃ es independientemente halógeno, -CF₃, -CN, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido. En otra

5 modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde R₁ es tiazolilo opcionalmente sustituido con al menos un R₃. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I) donde R₁ es tiazolilo no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde R₁ es tiazolilo

10 sustituido con al menos un R₃. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde R₁ es tiazolilo sustituido con un R₃ y R₃ es halógeno, -CF₃, -CN, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto

15 de fórmula (I), donde R₁ es tiazolilo sustituido con un R₃ y R₃ es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde R₁ es tiazolilo sustituido con dos R₃. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde R₁ es tiazolilo

20 sustituido con dos R₃ y cada R₃ es independientemente halógeno, -CF₃, -CN, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido.

En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde R₄ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido,

heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde R₄ es H. En
5 algunas modalidades, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde R₄ es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, se encuentra un compuesto de fórmula (I) donde R₄ es -CH₃. En algunas modalidades, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde R₄ es heteroalquilo C₁-C₆
10 sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde R₄ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, se encuentra un compuesto de fórmula (I), en donde R₄ es ciclopropilo. En algunas modalidades, se
15 encuentra un compuesto de fórmula (I), donde R₄ es heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido.

En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde R₅ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido. En
20 algunas modalidades, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde R₅ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, se encuentra un compuesto de fórmula (I), en donde R₅ es ciclopropilo. En algunas modalidades, se encuentra un compuesto de fórmula

(I), donde R₅ es heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido.

En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I) donde R₄ y R₅ juntos con el átomo de nitrógeno al que están
5 unidos forman un heterocicloalquilo C₂-C₉. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde R₄ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no
10 sustituido y R₅ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde R₄ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido,
15 o heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido y R₅ es ciclopropilo. En algunas modalidades, se encuentra un compuesto de fórmula (I), en donde R₄ es H y R₅ es ciclopropilo. En algunas modalidades, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde R₄ es alquilo C₁-C₆ sustituido
20 o no sustituido y R₅ es ciclopropilo. En algunas modalidades, se encuentra un compuesto de fórmula (I), en donde R₄ es CH₃ y R₅ es ciclopropilo. En algunas modalidades, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde R₄ es heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido y R₅ es ciclopropilo. En algunas

modalidades, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde R_4 es cicloalquilo C_3-C_8 sustituido o no sustituido y R_5 es ciclopropilo. En algunas modalidades, se encuentra un compuesto de fórmula (I), en donde R_4 es ciclopropilo y R_5 es
5 ciclopropilo. En algunas modalidades, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde R_4 es heterocicloalquilo C_2-C_9 sustituido o no sustituido y R_5 es ciclopropilo.

En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I) donde m es 1. En otra modalidad, se encuentra un compuesto
10 de fórmula (I) donde m es 2. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I) donde n es 0. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I) donde n es 1. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I) donde p es 0. En otra modalidad, se encuentra un compuesto
15 de fórmula (I) donde p es 1. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde p es 1 y R_{10} es halógeno, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, o alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I) donde p es 1, R_{10} es halógeno. En
20 otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde p es 1 y R_{10} es alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde p es 1 y R_{10} es alcoxi C_1-C_6 . En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I) donde p

es 1 y R₁₀ es metoxi. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I) donde m es 1, n es 0 y p es 0. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I) donde m es 1, n es 1 y p es 0. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I) donde m es 1, n es 0 y p es 1. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde m es 1, n es 0, p es 1 R₁₀ es halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde m es 1, n es 1, p es 1 R₁₀ es halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I) donde m es 2, n es 0 y p es 0. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I) donde m es 2, n es 1 y p es 0. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I) donde m es 2, n es 0 y p es 1. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde m es 2, n es 0, p es 1 R₁₀ es halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I), donde m es 2, n es 1, p es 1 R₁₀ es halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I)

donde L_1 es $-C(O)N(H)-$; R_1 es fenilo opcionalmente sustituido con al menos un R_3 ; R_3 es independientemente halógeno, $-CF_3$, $-CN$, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido; R_4 es H, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3-C_8 sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C_2-C_9 sustituido o no sustituido; R_5 es cicloalquilo C_3-C_8 sustituido o no sustituido; m es 1, n es 0, y p es 0. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I) donde L_1 es $-C(O)N(H)-$; R_1 es fenilo opcionalmente sustituido con al menos un R_3 ; R_3 es independientemente halógeno, $-CF_3$, $-CN$, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido; R_4 es H, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3-C_8 sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C_2-C_9 sustituido o no sustituido; R_5 es cicloalquilo C_3-C_8 sustituido o no sustituido; m es 1, n es 1, y p es 0.

En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I) donde L_1 es $-C(O)N(H)-$; R_1 es fenilo opcionalmente sustituido con al menos un R_3 ; R_3 es independientemente halógeno, $-CF_3$, $-CN$, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido; R_4 es H, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o

no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido,
o heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido; R₅ es
cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido; m es 2, n es
0, y p es 0. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de
5 fórmula (I) donde L₁ es -C(O)N(H)-; R₁ es fenilo opcionalmente
sustituido con al menos un R₃; R₃ es independientemente
halógeno, -CF₃, -CN, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido,
o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; R₄ es H,
alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆
10 sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no
sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no
sustituido; R₅ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no
sustituido; m es 2, n es 1, y p es 0.

En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I)
15 donde L₁ es -C(O)N(H)-; R₁ es heteroarilo C₃-C₁₂ opcionalmente
sustituido con al menos un R₃; R₃ es independientemente
halógeno, -CF₃, -CN, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido,
o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; R₄ es H,
alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆
20 sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no
sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no
sustituido; R₅ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no
sustituido; m es 1, n es 0, y p es 0. En otra modalidad, se
encuentra un compuesto de fórmula (I) donde L₁ es -C(O)N(H)-;

R₁ es piridilo opcionalmente sustituido con al menos un R₃; R₃ es independientemente halógeno, -CF₃, -CN, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; R₄ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido; R₅ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido; m es 1, n es 0, y p es 0. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I) donde L₁ es -C(O)N(H)-; R₁ es tiazolilo opcionalmente sustituido con al menos un R₃; R₃ es independientemente halógeno, -CF₃, -CN, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; R₄ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido; R₅ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido; m es 1, n es 0, y p es 0. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I) donde L₁ es -C(O)N(H)-; R₁ es heteroarilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido con al menos un R₃; R₃ es independientemente halógeno, -CF₃, -CN, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; R₄ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no

sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido; R₅ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido; m es 1, n es 5 1, y p es 0. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I) donde L₁ es -C(O)N(H)-; R₁ es piridilo opcionalmente sustituido con al menos un R₃; R₃ es independientemente halógeno, -CF₃, -CN, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o 10 no sustituido; R₄ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido; R₅ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido; m es 1, n es 15 1, y p es 0. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I) donde L₁ es -C(O)N(H)-; R₁ es tiazolilo opcionalmente sustituido con al menos un R₃; R₃ es independientemente halógeno, -CF₃, -CN, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o 20 no sustituido; R₄ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido; R₅ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido; m es 1, n es

1, y p es 0.

En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I) donde L_1 es $-C(O)N(H)-$; R_1 es heteroarilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido con al menos un R_3 ; R_3 es independientemente
5 halógeno, $-CF_3$, $-CN$, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido; R_4 es H, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3-C_8 sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C_2-C_9 sustituido o no
10 sustituido; R_5 es cicloalquilo C_3-C_8 sustituido o no sustituido; m es 2, n es 0, y p es 0. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I) donde L_1 es $-C(O)N(H)-$; R_1 es piridilo opcionalmente sustituido con al menos un R_3 ; R_3 es independientemente halógeno, $-CF_3$, $-CN$, alquilo C_1-C_6
15 sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido; R_4 es H, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3-C_8 sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C_2-C_9 sustituido o no sustituido; R_5 es
20 cicloalquilo C_3-C_8 sustituido o no sustituido; m es 2, n es 0, y p es 0. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I) donde L_1 es $-C(O)N(H)-$; R_1 es tiazolilo opcionalmente sustituido con al menos un R_3 ; R_3 es independientemente halógeno, $-CF_3$, $-CN$, alquilo C_1-C_6

sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; R₄ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o
5 heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido; R₅ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido; m es 2, n es 0, y p es 0. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I) donde L₁ es -C(O)N(H)-; R₁ es heteroarilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido con al menos un R₃; R₃ es
10 independientemente halógeno, -CF₃, -CN, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; R₄ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o
15 heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido; R₅ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido; m es 2, n es 1, y p es 0. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I) donde L₁ es -C(O)N(H)-; R₁ es piridilo opcionalmente sustituido con al menos un R₃; R₃ es
20 independientemente halógeno, -CF₃, -CN, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; R₄ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o

heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido; R₅ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido; m es 2, n es 1, y p es 0. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I) donde L₁ es -C(O)N(H)-; R₁ es tiazolilo
5 opcionalmente sustituido con al menos un R₃; R₃ es independientemente halógeno, -CF₃, -CN, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; R₄ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido,
10 cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido; R₅ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido; m es 2, n es 1, y p es 0.

En una modalidad particular, L₁ es -C(O)-N(H)-.

15 En otra modalidad particular, R₁ es piridilo no sustituido. En otra modalidad particular, R¹ es piridilo sustituido con CF₃, Me, Et, i-Pr, n-Pr, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En aún otra modalidad particular, R₁ es piridilo sustituido con CF₃, Me, Et, i-Pr, n-Pr o
20 ciclopropilo.

En aún otra modalidad particular, R₁ es 2-tiazolilo no sustituido. En otra modalidad particular, R₁ es 2-tiazolilo sustituido con CF₃, Me, Et, i-Pr, n-Pr, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En aún otra

modalidad particular, R_1 es 2-tiazolilo sustituido con CF_3 , Me, Et, i-Pr, n-Pr o ciclopropilo.

En aún otra modalidad particular, R_1 es 2-tiazolilo no sustituido. En otra modalidad particular, R_1 es 2-oxazolilo sustituido con CF_3 , Me, Et, i-Pr, n-Pr, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En aún otra modalidad particular, R_1 es 2-oxazolilo sustituido con CF_3 , Me, Et, i-Pr, n-Pr o ciclopropilo.

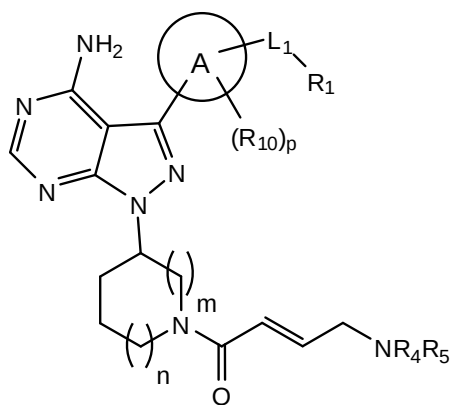
En una modalidad particular, m es 1 y n es 1. En otra modalidad particular, m es 1 y n es 0.

En una modalidad particular, R_4 es H. En otra modalidad particular, R_4 es Me, Et, i-Pr, o n-Pr. En una modalidad más particular, R_4 es Me.

En una modalidad particular, R_5 es cicloalquilo C_3-C_8 . En otra modalidad particular, R_5 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En una modalidad más particular, R_5 es ciclopropilo.

En otra modalidad, hay compuestos que tienen la estructura de la Fórmula (II):

20



Fórmula (II);

donde:

5 el anillo a es heteroarilo C₃-C₁₂;

L₁ es -N(R₂)C(O)- o -C(O)N(R₂)-;

R₁ es arilo C₆-C₁₂ o heteroarilo C₃-C₁₂, donde arilo C₆-C₁₂ y heteroarilo C₃-C₁₂ están opcionalmente sustituidos con al menos un R₃;

10 R₂ es H o alquilo C₁-C₄;

R₃ es halógeno, -CF₃, -CN, -NO₂, -OR₆, -N(R₆)(R₇), alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

15 R₄ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido;

R₅ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o
20 heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido; o R₄ y R₅ juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo C₂-C₉;

R₆ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R₇ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R₁₀ es halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

5 m es 1 o 2;

n es 0 o 1; y

p es 0, 1 o 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato farmacéuticamente aceptable o un profármaco farmacéuticamente
10 aceptable de este.

En una modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II), donde el anillo A es heteroarilo C₃-C₁₂. En algunas modalidades, se encuentra un compuesto de la fórmula (II) wherein ring A is tiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo,
15 pirrolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, o pirrolilo. En algunas modalidades, se encuentra un compuesto de la fórmula (II) donde el anillo A es tiazolilo, oxazolilo, o piridilo.

En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (I),
20 donde L₁ es -N(R₂)C(O)-. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II), donde L₁ es -N(H)C(O)-. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II), donde L₁ es -N(CH₃)C(O)-.

En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II),

L₁ es -C(O)N(R₂)-. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II), donde L₁ es -C(O)N(H)-. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II), L₁ es -C(O)N(CH₃)-.

5 En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II), donde R₁ es arilo C₆-C₁₂ opcionalmente sustituido con al menos un R₃. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II), donde R₁ es fenilo opcionalmente sustituido con un R₃. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de
10 fórmula (II) donde R₁ es fenilo no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II), donde R₁ es fenilo sustituido con un R₃. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II), donde R₁ es fenilo sustituido con un R₃ y R₃ es halógeno, -CF₃, -CN, alquilo C₁-C₆
15 sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II), donde R₁ es fenilo sustituido con dos R₃. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II), donde R₁ es fenilo sustituido con dos R₃ y cada R₃ es
20 independientemente halógeno, -CF₃, -CN, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido.

En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II), donde R₁ es heteroarilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido con al

menos un R₃. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II), donde R₁ es heteroarilo C₃-C₁₂ no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II), donde R₁ es heteroarilo C₃-C₁₂ sustituido con al menos un R₃.

5 En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II), donde R₁ es piridilo opcionalmente sustituido con al menos un R₃. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II) donde R₁ es piridilo no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II), donde R₁ es

10 piridilo sustituido con al menos un R₃. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II), donde R₁ es piridilo sustituido con un R₃ y R₃ es halógeno, -CF₃, -CN, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido. En otra modalidad, se encuentra

15 un compuesto de fórmula (II), donde R₁ es piridilo sustituido con un R₃ y R₃ es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II), donde R₁ es piridilo sustituido con dos R₃. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II), donde

20 R₁ es piridilo sustituido con dos R₃ y cada R₃ es independientemente halógeno, -CF₃, -CN, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II), donde R₁ es tiazolilo opcionalmente

sustituido con al menos un R₃. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II) donde R₁ es tiazolilo no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II), donde R₁ es tiazolilo sustituido con al menos un R₃. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II), donde R₁ es tiazolilo sustituido con un R₃ y R₃ es halógeno, -CF₃, -CN, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II), donde R₁ es tiazolilo sustituido con un R₃ y R₃ es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II), donde R₁ es tiazolilo sustituido con dos R₃. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II), donde R₁ es tiazolilo sustituido con dos R₃ y cada R₃ es independientemente halógeno, -CF₃, -CN, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido.

En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II), donde R₄ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, se encuentra un compuesto de fórmula (II), donde R₄ es H. En algunas modalidades, se encuentra un compuesto de fórmula

(II), donde R_4 es alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, se encuentra un compuesto de fórmula (II) donde R_4 es CH_3 . En algunas modalidades, se encuentra un compuesto de fórmula (II), donde R_4 es heteroalquilo C_1-C_6
5 sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, se encuentra un compuesto de fórmula (II), donde R_4 es cicloalquilo C_3-C_8 sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, se encuentra un compuesto de fórmula (II), en donde R_4 es ciclopropilo. En algunas modalidades, se
10 encuentra un compuesto de fórmula (II), donde R_4 es heterocicloalquilo C_2-C_9 sustituido o no sustituido.

En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II), donde R_5 es cicloalquilo C_3-C_8 sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C_2-C_9 sustituido o no sustituido. En
15 algunas modalidades, se encuentra un compuesto de fórmula (II), donde R_5 es cicloalquilo C_3-C_8 sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, se encuentra un compuesto de fórmula (II), en donde R_5 es ciclopropilo. En algunas modalidades, se encuentra un compuesto de fórmula
20 (II), donde R_5 es heterocicloalquilo C_2-C_9 sustituido o no sustituido.

En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II) donde R_4 y R_5 juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo C_2-C_9 . En otra modalidad,

se encuentra un compuesto de fórmula (II), donde R₄ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido y R₅ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, se encuentra un compuesto de fórmula (II), donde R₄ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido y R₅ es ciclopropilo. En algunas modalidades, se encuentra un compuesto de fórmula (II), en donde R₄ es H y R₅ es ciclopropilo. En algunas modalidades, se encuentra un compuesto de fórmula (II), donde R₄ es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido y R₅ es ciclopropilo. En algunas modalidades, se encuentra un compuesto de fórmula (II), en donde R₄ es CH₃ y R₅ es ciclopropilo. En algunas modalidades, se encuentra un compuesto de fórmula (II), donde R₄ es heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido y R₅ es ciclopropilo. En algunas modalidades, se encuentra un compuesto de fórmula (II), donde R₄ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido y R₅ es ciclopropilo. En algunas modalidades, se encuentra un compuesto de fórmula (II), en donde R₄ es ciclopropilo y R₅ es ciclopropilo. En algunas

modalidades, se encuentra un compuesto de fórmula (II), donde R_4 es heterocicloalquilo C_2-C_9 sustituido o no sustituido y R_5 es ciclopropilo.

En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II) donde m es 1. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II) donde m es 2. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II) donde n es 0. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II) donde n es 1. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II) donde p es 0. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II) donde p es 1. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II), donde p es 1 y R_{10} es halógeno, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, o alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II) donde p es 1, R_{10} es halógeno. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II), donde p es 1 y R_{10} es alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II), donde p es 1 y R_{10} es alcoxi C_1-C_6 . En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II) donde p es 1 y R_{10} es metoxi. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II) donde m es 1, n es 0 y p es 0. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II) donde m es 1, n es 1 y p es 0. En

otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II) donde m es 1, n es 0 y p es 1. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II), donde m es 1, n es 0, p es 1 R₁₀ es halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no
5 sustituido, o alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II), donde m es 1, n es 1, p es 1 y R₁₀ es halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de
10 fórmula (II) donde m es 2, n es 0 y p es 0. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II) donde m es 2, n es 1 y p es 0. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II) donde m es 2, n es 0 y p es 1. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II),
15 donde m es 2, n es 0, p es 1 R₁₀ es halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II), donde m es 2, n es 1, p es 1 R₁₀ es halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o alcoxi C₁-C₆
20 sustituido o no sustituido.

En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II) donde L₁ es -C(O)N(H)-; R₁ es fenilo opcionalmente sustituido con al menos un R₃; R₃ es independientemente halógeno, -CF₃, -CN, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo

C₁-C₆ sustituido o no sustituido; R₄ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido; R₅ es
5 cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido; m es 1, n es 0, y p es 0. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II) donde L₁ es -C(O)N(H)-; R₁ es fenilo opcionalmente sustituido con al menos un R₃; R₃ es independientemente halógeno, -CF₃, -CN, alquilo C₁-C₆
10 sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; R₄ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido; R₅ es
15 cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido; m es 1, n es 1, y p es 0.

En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II) donde L₁ es -C(O)N(H)-; R₁ es fenilo opcionalmente sustituido con al menos un R₃; R₃ es independientemente halógeno, -CF₃, -
20 CN, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; R₄ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido; R₅ es

cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido; m es 2, n es 0, y p es 0. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II) donde L₁ es -C(O)N(H)-; R₁ es fenilo opcionalmente sustituido con al menos un R₃; R₃ es
5 independientemente halógeno, -CF₃, -CN, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; R₄ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o
10 heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido; R₅ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido; m es 2, n es 1, y p es 0.

En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II) donde L₁ es -C(O)N(H)-; R₁ es heteroarilo C₃-C₁₂ opcionalmente
15 sustituido con al menos un R₃; R₃ es independientemente halógeno, -CF₃, -CN, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; R₄ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no
20 sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido; R₅ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido; m es 1, n es 0, y p es 0. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II) donde L₁ es -C(O)N(H)-; R₁ es piridilo opcionalmente sustituido con al menos un R₃;

R₃ es independientemente halógeno, -CF₃, -CN, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; R₄ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, 5 cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido; R₅ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido; m es 1, n es 0, y p es 0. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II) donde L₁ es -C(O)N(H)-; R₁ es tiazolilo 10 opcionalmente sustituido con al menos un R₃; R₃ es independientemente halógeno, -CF₃, -CN, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; R₄ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, 15 cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido; R₅ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido; m es 1, n es 0, y p es 0. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II) donde L₁ es -C(O)N(H)-; R₁ es heteroarilo C₃-C₁₂ 20 opcionalmente sustituido con al menos un R₃; R₃ es independientemente halógeno, -CF₃, -CN, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; R₄ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido,

cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido; R₅ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido; m es 1, n es 1, y p es 0. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de
5 fórmula (II) donde L₁ es -C(O)N(H)-; R₁ es piridilo opcionalmente sustituido con al menos un R₃; R₃ es independientemente halógeno, -CF₃, -CN, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; R₄ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no
10 sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido; R₅ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido; m es 1, n es 1, y p es 0. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de
15 fórmula (II) donde L₁ es -C(O)N(H)-; R₁ es tiazolilo opcionalmente sustituido con al menos un R₃; R₃ es independientemente halógeno, -CF₃, -CN, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; R₄ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no
20 sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido; R₅ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido; m es 1, n es 1, y p es 0.

En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II) donde L_1 es $-C(O)N(H)-$; R_1 es heteroarilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido con al menos un R_3 ; R_3 es independientemente halógeno, $-CF_3$, $-CN$, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido; R_4 es H, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3-C_8 sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C_2-C_9 sustituido o no sustituido; R_5 es cicloalquilo C_3-C_8 sustituido o no sustituido; m es 2, n es 0, y p es 0. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II) donde L_1 es $-C(O)N(H)-$; R_1 es piridilo opcionalmente sustituido con al menos un R_3 ; R_3 es independientemente halógeno, $-CF_3$, $-CN$, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido; R_4 es H, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3-C_8 sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C_2-C_9 sustituido o no sustituido; R_5 es cicloalquilo C_3-C_8 sustituido o no sustituido; m es 2, n es 0, y p es 0. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II) donde L_1 es $-C(O)N(H)-$; R_1 es tiazolilo opcionalmente sustituido con al menos un R_3 ; R_3 es independientemente halógeno, $-CF_3$, $-CN$, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o

no sustituido; R_4 es H, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3-C_8 sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C_2-C_9 sustituido o no sustituido; R_5 es

5 cicloalquilo C_3-C_8 sustituido o no sustituido; m es 2, n es 0, y p es 0. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II) donde L_1 es $-C(O)N(H)-$; R_1 es heteroarilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido con al menos un R_3 ; R_3 es

10 independientemente halógeno, $-CF_3$, $-CN$, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido; R_4 es H, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3-C_8 sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C_2-C_9 sustituido o no sustituido; R_5 es

15 cicloalquilo C_3-C_8 sustituido o no sustituido; m es 2, n es 1, y p es 0. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II) donde L_1 es $-C(O)N(H)-$; R_1 es piridilo opcionalmente sustituido con al menos un R_3 ; R_3 es

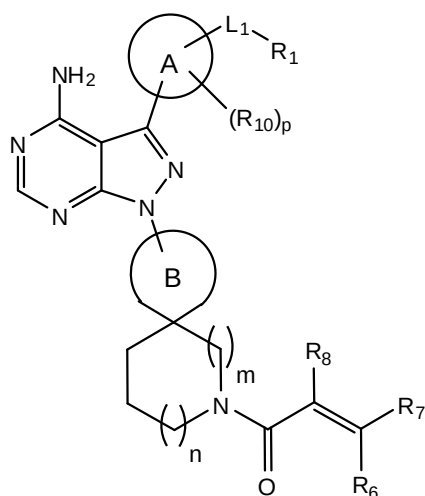
20 independientemente halógeno, $-CF_3$, $-CN$, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido; R_4 es H, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3-C_8 sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C_2-C_9 sustituido o no sustituido; R_5 es

cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido; m es 2, n es 1, y p es 0. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (II) donde L₁ es -C(O)N(H)-; R₁ es tiazolilo opcionalmente sustituido con al menos un R₃; R₃ es
5 independientemente halógeno, -CF₃, -CN, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; R₄ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o
10 heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido; R₅ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido; m es 2, n es 1, y p es 0.

En otra modalidad, hay compuestos que tienen la estructura de la Fórmula (III):

15

20



Fórmula (III);

donde:

el anillo A es arilo C₆-C₁₂ o heteroarilo C₃-C₁₂;

el anillo B es cicloalquilo C₃-C₈;

L₁ es -N(R₂)C(O)- o -C(O)N(R₂)-;

R₁ es arilo C₆-C₁₂ o heteroarilo C₃-C₁₂, donde arilo C₆-C₁₂ y
5 heteroarilo C₃-C₁₂ están opcionalmente sustituidos con al
menos un R₃;

R₂ es H o alquilo C₁-C₄;

R₃ es halógeno, -CF₃, -CN, -NO₂, -OR₆, -N(R₁₁)(R₁₂), alquilo C₁-
C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido
10 o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no
sustituido;

R₆ es H o L-J-W;

R₇ y R₈ son independientemente H o L-J-W; o R₇ y R₈ en su
conjunto forman un enlace;

15 L y J son cada uno independientemente un enlace, alquileno
C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquileno C₃-C₆
sustituido o no sustituido, heteroalquileno C₁-C₆ sustituido o
no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₇ sustituido o no
sustituido, arileno C₆-C₁₂ sustituido o no sustituido,
20 heteroarileno C₃-C₁₂ sustituido o no sustituido, -CO-, -O-, o
-S-;

W es H, o NR₂₅R₂₆;

R₁₀ es halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o
alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R₁₁ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R₁₂ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

5 R₂₅ y R₂₆ son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₇ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₂ sustituido o no sustituido, o heteroarilo C₃-C₁₂ sustituido
10 o no sustituido; o R₂₅ y R₂₆ juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo C₂-C₉;

m es 1 o 2;

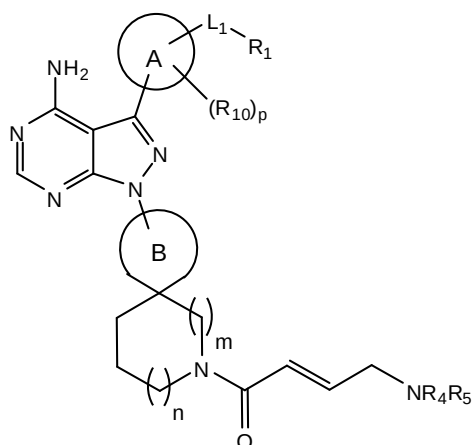
n es 0 o 1; y

p es 0, 1 o 2;

15 o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato farmacéuticamente aceptable o un profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

En otra modalidad, hay compuestos que tienen la estructura de la Fórmula (IIIa):

20



Fórmula (IIIa);

5 donde:

el anillo A es arilo C₆-C₁₂ o heteroarilo C₃-C₁₂;

el anillo B es cicloalquilo C₃-C₈;

L₁ es -N(R₂)C(O)- o -C(O)N(R₂)-;

R₁ es arilo C₆-C₁₂ o heteroarilo C₃-C₁₂, donde arilo C₆-C₁₂ y
10 heteroarilo C₃-C₁₂ están opcionalmente sustituidos con al
menos un R₃;

R₂ es H o alquilo C₁-C₄;

R₃ es halógeno, -CF₃, -CN, -NO₂, -OR₆, -N(R₁₁)(R₁₂), alquilo C₁-
C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido
15 o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no
sustituido;

R₄ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido,
heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo
C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉
20 sustituido o no sustituido;

R₅ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o
heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido; o R₄ y R₅
juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman
un heterocicloalquilo C₂-C₉;

R₁₀ es halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R₁₁ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

5 R₁₂ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

m es 1 o 2;

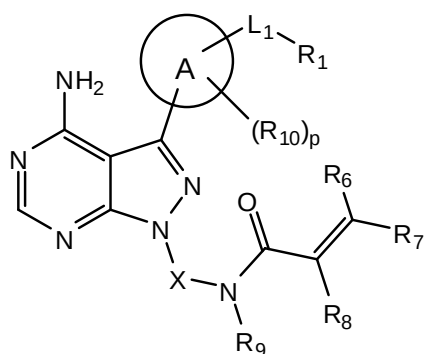
n es 0 o 1; y

p es 0, 1 o 2;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato farmacéuticamente aceptable o un profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

En otra modalidad, hay compuestos que tienen la estructura de la Fórmula (IV):

15



20

Fórmula (IV);

donde:

el anillo A es arilo C₆-C₁₂ o heteroarilo C₃-C₁₂;

X es alquilo C₂-C₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo

C₃-C₈ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₂ sustituido o no sustituido o heteroarilo C₃-C₁₂ sustituido o no sustituido;

L₁ es -N(R₂)C(O)- o -C(O)N(R₂)-;

R₁ es arilo C₆-C₁₂ o heteroarilo C₃-C₁₂, donde arilo C₆-C₁₂ y
5 heteroarilo C₃-C₁₂ están opcionalmente sustituidos con al menos un R₃;

R₂ es H o alquilo C₁-C₄;

R₃ es halógeno, -CF₃, -CN, -NO₂, -OR₆, -N(R₁₁)(R₁₂), alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido
10 o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R₆ es H o L-J-W;

R₇ y R₈ son independientemente H o L-J-W; o R₇ y R₈ en su conjunto forman un enlace;

15 L y J son cada uno independientemente un enlace, alquilenos C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilenos C₃-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilenos C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₇ sustituido o no sustituido, arileno C₆-C₁₂ sustituido o no sustituido,
20 heteroarileno C₃-C₁₂ sustituido o no sustituido, -CO-, -O-, o -S-;

W es H, o NR₂₅R₂₆;

R₉ es H, o alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R₁₀ es halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o

alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R₁₁ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R₁₂ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o
5 heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

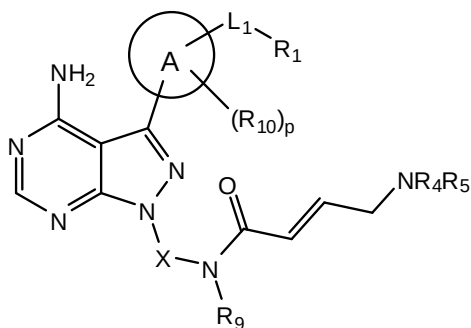
R₂₅ y R₂₆ son cada uno independientemente H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₇ sustituido o no sustituido, arilo C₆-
10 C₁₂ sustituido o no sustituido, o heteroarilo C₃-C₁₂ sustituido o no sustituido; o R₂₅ y R₂₆ juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo C₂-C₉;

p es 0, 1 o 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato
15 farmacéuticamente aceptable o un profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

En otra modalidad, hay compuestos que tienen la estructura de la Fórmula (IVa):

20



Fórmula (IVa);

donde:

el anillo A es arilo C₆-C₁₂ o heteroarilo C₃-C₁₂;

X es alquilo C₂-C₄ sustituido o no sustituido, cicloalquilo
5 C₃-C₈ sustituido o no sustituido, arilo C₆-C₁₂ sustituido o no
sustituido o heteroarilo C₃-C₁₂ sustituido o no sustituido;

L₁ es -N(R₂)C(O)- o -C(O)N(R₂)-;

R₁ es arilo C₆-C₁₂ o heteroarilo C₃-C₁₂, donde arilo C₆-C₁₂ y
heteroarilo C₃-C₁₂ están opcionalmente sustituidos con al
10 menos un R₃;

R₂ es H o alquilo C₁-C₄;

R₃ es halógeno, -CF₃, -CN, -NO₂, -OR₆, -N(R₁₁)(R₁₂), alquilo C₁-
C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido
o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no
15 sustituido;

R₄ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido,
heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo
C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉
sustituido o no sustituido; o R₄ y R₅ juntos con el átomo de
20 nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo
C₂-C₉;

R₅ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o
heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido;

R₉ es H, o alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R₁₀ es halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o alcoxí C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R₁₁ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

5 R₁₂ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; y

p es 0, 1 o 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato farmacéuticamente aceptable o un profármaco farmacéuticamente
10 aceptable de este.

En una modalidad particular, con respecto a la fórmula (II), (III), (IIIa), (IV), o (IVa), L₁ es -C(O)-N(H)-.

En otra modalidad particular, con respecto a la fórmula (II), (III), (IIIa), (IV), o (IVa), R₁ es piridilo no sustituido.

15 En otra modalidad particular, R¹ es piridilo sustituido con CF₃, Me, Et, i-Pr, n-Pr, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En aún otra modalidad particular, R₁ es piridilo sustituido con CF₃, Me, Et, i-Pr, n-Pr o ciclopropilo.

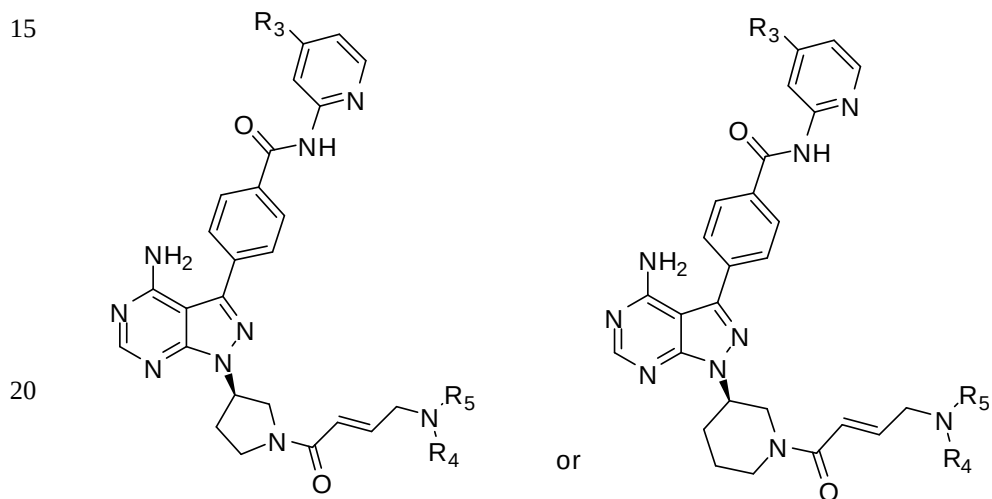
20 En aún otra modalidad particular, con respecto a la fórmula (II), (III), (IIIa), (IV), o (IVa), R₁ es 2-tiazolilo no sustituido. En otra modalidad particular, R₁ es 2-tiazolilo sustituido con CF₃, Me, Et, i-Pr, n-Pr, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En aún otra

modalidad particular, R_1 es 2-tiazolilo sustituido con CF_3 , Me, Et, i-Pr, n-Pr o ciclopropilo.

En aún otra modalidad particular, con respecto a la fórmula (II), (III), (IIIa), (IV), o (IVa), R_1 es 2-oxazolilo no
5 sustituido. En otra modalidad particular, R_1 es 2-oxazolilo sustituido con CF_3 , Me, Et, i-Pr, n-Pr, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En aún otra modalidad particular, R_1 es 2-oxazolilo sustituido con CF_3 , Me, Et, i-Pr, n-Pr o ciclopropilo.

10 En una modalidad particular, con respecto a la fórmula (II), (III), (IIIa), (IV), o (IVa), m es 1 y n es 1. En otra modalidad particular, m es 1 y n es 0.

En un aspecto particular, la presente invención proporciona compuestos con la estructura de Fórmula (Va) o (Vb):



donde:

R_3 es halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-OR_6$, $-N(R_6)(R_7)$, alquilo C₁-C₆

sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R₄ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido;

R₅ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido; o R₄ y R₅ juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo C₂-C₉;

R₆ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R₇ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato farmacéuticamente aceptable o un profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

En una modalidad, con respecto a la fórmula (Va) o (Vb), R₁ es CN, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ o CF₃. En una modalidad particular, R₁ es CN, Me, Et, n-Pr, i-Pr, o CF₃.

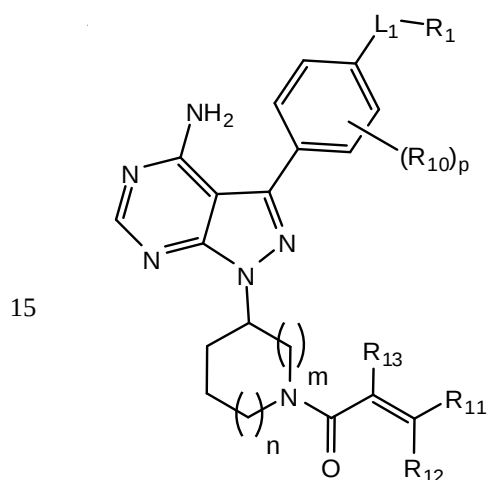
En una modalidad particular, con respecto a la fórmula (II), (IIIa), (IVa), (Va), o (Vb), R₄ es H. En una modalidad particular, R₄ es Me, Et, i-Pr, o n-Pr. En una modalidad más

particular, R_4 es Me.

En una modalidad particular, con respecto a la fórmula (II),
(IIIa), (IVa), (Va), o (Vb), R_5 es cicloalquilo C_3-C_8 . En otra
modalidad particular, R_5 es ciclopropilo, ciclobutilo,
5 ciclopentilo o ciclohexilo. En aún otra modalidad más
particular, R_5 es ciclopropilo.

En una modalidad más particular, con respecto a la fórmula
(I), (II), (IIIa), (IVa), (Va), or (Vb), R_4 es Me; y R_5 es
ciclopropilo.

10 En otra modalidad, hay compuestos que tienen la estructura de



20 Fórmula (VI);

donde:

L_1 es $-N(R_2)C(O)-$ o $-C(O)N(R_2)-$;

R_1 es arilo C_6-C_{12} o heteroarilo C_3-C_{12} , donde arilo C_6-C_{12} y
heteroarilo C_3-C_{12} están opcionalmente sustituidos con al

menos un R₃;

R₂ es H o alquilo C₁-C₄;

R₃ es halógeno, -CF₃, -CN, -NO₂, -OR₆, -N(R₆)(R₇), alquilo C₁-C₆
sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o
5 no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no
sustituido;

R₄ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido,
heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo
C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉
10 sustituido o no sustituido;

R₅ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o
heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido; o R₄ y R₅
juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman
un heterocicloalquilo C₂-C₉;

15 R₆ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o
heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R₇ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o
heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R₁₀ es halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o
20 alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R₁₁ es H, halógeno, -CN, o L-J-W;

R₁₂ y R₁₃ son independientemente H, halógeno, -CN, o L-J-W;

L y J son cada uno independientemente un enlace, alquilenos
C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilenos C₃-C₆

sustituido o no sustituido, heteroalquileo C_1-C_6 sustituido o
no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_7 sustituido o no
sustituido, arileno C_6-C_{12} sustituido o no sustituido,
heteroarileno C_3-C_{12} sustituido o no sustituido, -CO-, -O-, o
5 -S-;

W es H, o NR_4R_5 ;

m es 1 o 2;

n es 0 o 1; y

p es 0, 1 o 2;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato
farmacéuticamente aceptable o un profármaco farmacéuticamente
aceptable de este.

En una modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VI),
donde L_1 es $-N(R_2)C(O)-$. En otra modalidad, se encuentra un
15 compuesto de fórmula (VI), donde L_1 es $-N(H)C(O)-$. En otra
modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VI), donde
 L_1 es $-N(CH_3)C(O)-$.

En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VI),
donde L_1 es $-C(O)N(R_2)-$. En otra modalidad, se encuentra un
20 compuesto de fórmula (VI), donde L_1 es $-C(O)N(H)-$. En otra
modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VI), L_1
es $-C(O)N(CH_3)-$.

En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VI),
donde R_1 es arilo C_6-C_{12} no sustituido. En otra modalidad, se

encuentra un compuesto de fórmula (VI), donde R₁ es arilo C₆-C₁₂ opcionalmente sustituido con al menos un R₃. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VI), donde R₁ es arilo C₆-C₁₂ opcionalmente sustituido con uno o más R₃.

5 En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VI), donde R₁ es arilo C₆-C₁₂ opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro R₃. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VI), donde R₁ es fenilo opcionalmente sustituido con un R₃. En otra modalidad, se encuentra un

10 compuesto de fórmula (VI) donde R₁ es fenilo no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VI), donde R₁ es fenilo sustituido con un R₃. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VI), donde R₁ es fenilo sustituido con un R₃ y R₃ es halógeno, -CF₃, -CN, alquilo C₁-C₆

15 sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VI), donde R₁ es fenilo sustituido con dos R₃. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VI), donde R₁ es fenilo sustituido con dos R₃ y cada R₃ es

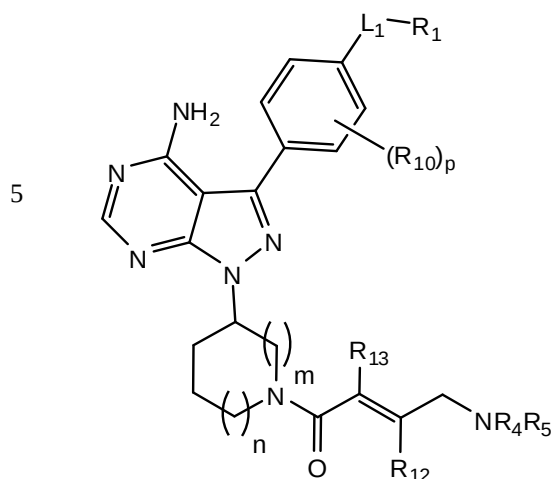
20 independientemente halógeno, -CF₃, -CN, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido.

En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VI), donde R₁ es heteroarilo C₃-C₁₂ no sustituido. En otra

modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VI), donde R_1 es heteroarilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido con al menos un R_3 . En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VI), donde R_1 es heteroarilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido con uno o más R_3 . En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VI), donde R_1 es heteroarilo C_3-C_{12} opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R_3 . En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VI), donde R_1 es heteroarilo C_3-C_{12} no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VI), donde R_1 es heteroarilo C_3-C_{12} sustituido con al menos un R_3 . En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VI), donde R_1 es piridilo opcionalmente sustituido con al menos un R_3 . En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VI) donde R_1 es piridilo no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VI), donde R_1 es piridilo sustituido con al menos un R_3 . En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VI), donde R_1 es piridilo sustituido con un R_3 y R_3 es halógeno, $-CF_3$, $-CN$, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VI), donde R_1 es piridilo sustituido con un R_3 y R_3 es alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VI), donde

R₁ es piridilo sustituido con dos R₃. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VI), donde R₁ es piridilo sustituido con dos R₃ y cada R₃ es independientemente halógeno, -CF₃, -CN, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆sustituido o no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VI), donde R₁ es tiazolilo opcionalmente sustituido con al menos un R₃. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VI) donde R₁ es tiazolilo no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VI), donde R₁ es tiazolilo sustituido con al menos un R₃. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VI), donde R₁ es tiazolilo sustituido con un R₃ y R₃ es halógeno, -CF₃, -CN, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆sustituido o no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VI), donde R₁ es tiazolilo sustituido con un R₃ y R₃ es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VI), donde R₁ es tiazolilo sustituido con dos R₃. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VI), donde R₁ es tiazolilo sustituido con dos R₃ y cada R₃ es independientemente halógeno, -CF₃, -CN, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆sustituido o no sustituido. En otra modalidad, hay compuestos que tienen la estructura de

la Fórmula (VIa):



Fórmula (VIa);

donde:

L₁ es -N(R₂)C(O)- o -C(O)N(R₂)-;

R₁ es arilo C₆-C₁₂ o heteroarilo C₃-C₁₂, donde arilo C₆-C₁₂ y
15 heteroarilo C₃-C₁₂ están opcionalmente sustituidos con al
menos un R₃;

R₂ es H o alquilo C₁-C₄;

R₃ es halógeno, -CF₃, -CN, -NO₂, -OR₆, -N(R₆)(R₇), alquilo C₁-C₆
sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o
20 no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no
sustituido;

R₄ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido,
heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo
C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉

sustituido o no sustituido;

R₅ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido; o R₄ y R₅ juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman
5 un heterocicloalquilo C₂-C₉;

R₆ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R₇ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

10 R₁₀ es halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R₁₂ y R₁₃ son independientemente H, halógeno, -CN, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

15 m es 1 o 2;

n es 0 o 1; y

p es 0, 1 o 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato farmacéuticamente aceptable o un profármaco farmacéuticamente
20 aceptable de este.

En una modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa), donde L₁ es -N(R₂)C(O)-. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa), donde L₁ es -N(H)C(O)-. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa), donde

L₁ es -N(CH₃)C(O)-.

En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa), donde L₁ es -C(O)N(R₂)-. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa), donde L₁
5 es -C(O)N(H)-. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa), L₁ es -C(O)N(CH₃)-.

En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa), donde R₁ es arilo C₆-C₁₂ no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa), donde
10 R₁ es arilo C₆-C₁₂ opcionalmente sustituido con al menos un R₃. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa), donde R₁ es arilo C₆-C₁₂ opcionalmente sustituido con uno o más R₃. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa), donde R₁ es arilo C₆-C₁₂ opcionalmente
15 sustituido con uno, dos, tres o cuatro R₃. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa), donde R₁ es fenilo opcionalmente sustituido con un R₃. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa) donde R₁ es fenilo no sustituido. En otra modalidad, se encuentra
20 un compuesto de fórmula (VIa), donde R₁ es fenilo sustituido con un R₃. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa), donde R₁ es fenilo sustituido con un R₃ y R₃ es halógeno, -CF₃, -CN, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆sustituido o no sustituido. En otra

modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa), donde R₁ es fenilo sustituido con dos R₃. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa), donde R₁ es fenilo sustituido con dos R₃ y cada R₃ es independientemente
5 halógeno, -CF₃, -CN, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido.

En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa), donde R₁ es heteroarilo C₃-C₁₂ no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa), donde
10 R₁ es heteroarilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido con al menos un R₃. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa), donde R₁ es heteroarilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido con uno o más R₃. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa), donde R₁ es heteroarilo C₃-C₁₂
15 opcionalmente sustituido con uno, dos o tres R₃. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa), donde R₁ es heteroarilo C₃-C₁₂ no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa), donde R₁ es heteroarilo C₃-C₁₂ sustituido con al menos un R₃. En otra
20 modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa), donde R₁ es piridilo opcionalmente sustituido con al menos un R₃. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa) donde R₁ es piridilo no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa), donde R₁ es piridilo

sustituido con al menos un R₃. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa), donde R₁ es piridilo sustituido con un R₃ y R₃ es halógeno, -CF₃, -CN, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa), donde R₁ es piridilo sustituido con un R₃ y R₃ es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa), donde R₁ es piridilo sustituido con dos R₃. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa), donde R₁ es piridilo sustituido con dos R₃ y cada R₃ es independientemente halógeno, -CF₃, -CN, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa), donde R₁ es tiazolilo opcionalmente sustituido con al menos un R₃. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa) donde R₁ es tiazolilo no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa), donde R₁ es tiazolilo sustituido con al menos un R₃. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa), donde R₁ es tiazolilo sustituido con un R₃ y R₃ es halógeno, -CF₃, -CN, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa), donde R₁ es

tiazolilo sustituido con un R_3 y R_3 es alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa), donde R_1 es tiazolilo sustituido con dos R_3 . En otra modalidad, se encuentra un
5 compuesto de fórmula (VIa), donde R_1 es tiazolilo sustituido con dos R_3 y cada R_3 es independientemente halógeno, $-CF_3$, $-CN$, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido.

En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula
10 (VIa), donde R_4 es H, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3-C_8 sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C_2-C_9 sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, se encuentra un compuesto de fórmula
15 (VIa), donde R_4 es H. En algunas modalidades, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa), donde R_4 es alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa) donde R_4 es CH_3 . En algunas modalidades, se encuentra un compuesto de fórmula
20 (VIa), donde R_4 es heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa), donde R_4 es cicloalquilo C_3-C_8 sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa), en donde R_4 es

ciclopropilo. En algunas modalidades, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa), donde R₄ es heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido.

En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa), donde R₅ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa), donde R₅ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa), en donde R₅ es ciclopropilo. En algunas modalidades, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa), donde R₅ es heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido.

En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa) donde R₄ y R₅ juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo C₂-C₉. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa), donde R₄ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido y R₅ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido. En algunas modalidades, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa), donde R₄ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o

no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido y R₅ es ciclopropilo. En algunas modalidades, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa), en donde R₄ es H y R₅ es

5 ciclopropilo. En algunas modalidades, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa), donde R₄ es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido y R₅ es ciclopropilo. En algunas modalidades, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa), en donde R₄ es CH₃ y R₅ es ciclopropilo. En algunas modalidades,

10 se encuentra un compuesto de fórmula (VIa), donde R₄ es heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido y R₅ es ciclopropilo. En algunas modalidades, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa), donde R₄ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido y R₅ es ciclopropilo. En algunas

15 modalidades, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa), en donde R₄ es ciclopropilo y R₅ es ciclopropilo. En algunas modalidades, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa), donde R₄ es heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido y R₅ es ciclopropilo.

20 En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa) donde m es 1. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa) donde m es 2. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa) donde n es 0. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa)

donde n es 1. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa) donde p es 0. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa) donde p es 1. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa),
5 donde p es 1 y R₁₀ es halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa) donde p es 1, R₁₀ es halógeno. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa), donde p es 1 y R₁₀ es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido. En otra modalidad,
10 se encuentra un compuesto de fórmula (VIa), donde p es 1 y R₁₀ es alcoxi C₁-C₆. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa) donde p es 1, R₁₀ es metoxi. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa) donde m es 1, n es 0 y p es 0. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa) donde m es 1, n es 1 y p es 0. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa) donde m es 1, n es 0 y p es 1. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa), donde m es 1, n es
15 0, p es 1 R₁₀ es halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa), donde m es 1, n es 1, p es 1 R₁₀ es halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o alcoxi C₁-C₆ sustituido o no

sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa) donde m es 2, n es 0 y p es 0. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa) donde m es 2, n es 1 y p es 0. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa) donde m es 2, n es 0 y p es 1. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa), donde m es 2, n es 0, p es 1 R₁₀ es halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa), donde m es 2, n es 1, p es 1 R₁₀ es halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido.

En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa) donde L₁ es -C(O)N(H)-; R₁ es fenilo opcionalmente sustituido con al menos un R₃; R₃ es independientemente halógeno, -CF₃, -CN, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; R₄ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido; R₅ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido; m es 1, n es 0, y p es 0. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa) donde L₁ es -C(O)N(H)-; R₁ es fenilo opcionalmente sustituido con al menos un R₃; R₃ es

independientemente halógeno, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido; R_4 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, 5 cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo $\text{C}_2\text{-C}_9$ sustituido o no sustituido; R_5 es cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ sustituido o no sustituido; m es 1, n es 1, y p es 0.

En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa) 10 donde L_1 es $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$; R_1 es fenilo opcionalmente sustituido con al menos un R_3 ; R_3 es independientemente halógeno, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido; R_4 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o 15 no sustituido, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo $\text{C}_2\text{-C}_9$ sustituido o no sustituido; R_5 es cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ sustituido o no sustituido; m es 2, n es 0, y p es 0. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa) donde L_1 es $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$; R_1 es fenilo 20 opcionalmente sustituido con al menos un R_3 ; R_3 es independientemente halógeno, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido; R_4 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido,

cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido; R₅ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido; m es 2, n es 1, y p es 0.

5 En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa) donde L₁ es -C(O)N(H)-; R₁ es heteroarilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido con al menos un R₃; R₃ es independientemente halógeno, -CF₃, -CN, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; R₄ es H,
10 alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido; R₅ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido; m es 1, n es 0, y p es 0. En otra modalidad, se
15 encuentra un compuesto de fórmula (VIa) donde L₁ es -C(O)N(H)-; R₁ es piridilo opcionalmente sustituido con al menos un R₃; R₃ es independientemente halógeno, -CF₃, -CN, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; R₄ es H, alquilo C₁-C₆
20 sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido; R₅ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido; m es 1, n es 0, y p es 0. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de

fórmula (VIa) donde L_1 es $-C(O)N(H)-$; R_1 es tiazolilo
opcionalmente sustituido con al menos un R_3 ; R_3 es
independientemente halógeno, $-CF_3$, $-CN$, alquilo C_1-C_6
sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o
5 no sustituido; R_4 es H, alquilo C_1-C_6 sustituido o no
sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido,
cicloalquilo C_3-C_8 sustituido o no sustituido, o
heterocicloalquilo C_2-C_9 sustituido o no sustituido; R_5 es
cicloalquilo C_3-C_8 sustituido o no sustituido; m es 1, n es
10 0, y p es 0. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de
fórmula (VIa) donde L_1 es $-C(O)N(H)-$; R_1 es heteroarilo C_3-C_{12}
opcionalmente sustituido con al menos un R_3 ; R_3 es
independientemente halógeno, $-CF_3$, $-CN$, alquilo C_1-C_6
sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o
15 no sustituido; R_4 es H, alquilo C_1-C_6 sustituido o no
sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido,
cicloalquilo C_3-C_8 sustituido o no sustituido, o
heterocicloalquilo C_2-C_9 sustituido o no sustituido; R_5 es
cicloalquilo C_3-C_8 sustituido o no sustituido; m es 1, n es
20 1, y p es 0. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de
fórmula (VIa) donde L_1 es $-C(O)N(H)-$; R_1 es piridilo
opcionalmente sustituido con al menos un R_3 ; R_3 es
independientemente halógeno, $-CF_3$, $-CN$, alquilo C_1-C_6
sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o

no sustituido; R₄ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido; R₅ es
5 cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido; m es 1, n es 1, y p es 0. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa) donde L₁ es -C(O)N(H)-; R₁ es tiazolilo opcionalmente sustituido con al menos un R₃; R₃ es independientemente halógeno, -CF₃, -CN, alquilo C₁-C₆
10 sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; R₄ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido; R₅ es
15 cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido; m es 1, n es 1, y p es 0.

En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa) donde L₁ es -C(O)N(H)-; R₁ es heteroarilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido con al menos un R₃; R₃ es independientemente
20 halógeno, -CF₃, -CN, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; R₄ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no

sustituido; R₅ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido; m es 2, n es 0, y p es 0. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa) donde L₁ es -C(O)N(H)-; R₁ es piridilo opcionalmente sustituido con al
5 menos un R₃; R₃ es independientemente halógeno, -CF₃, -CN, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; R₄ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido,
10 o heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido; R₅ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido; m es 2, n es 0, y p es 0. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa) donde L₁ es -C(O)N(H)-; R₁ es tiazolilo opcionalmente sustituido con al menos un R₃; R₃ es
15 independientemente halógeno, -CF₃, -CN, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; R₄ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o
20 heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido; R₅ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido; m es 2, n es 0, y p es 0. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa) donde L₁ es -C(O)N(H)-; R₁ es heteroarilo C₃-C₁₂ opcionalmente sustituido con al menos un R₃; R₃ es

independientemente halógeno, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido; R_4 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, 5 cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo $\text{C}_2\text{-C}_9$ sustituido o no sustituido; R_5 es cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ sustituido o no sustituido; m es 2, n es 1, y p es 0. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa) donde L_1 es $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$; R_1 es piridilo 10 opcionalmente sustituido con al menos un R_3 ; R_3 es independientemente halógeno, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido; R_4 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, 15 cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo $\text{C}_2\text{-C}_9$ sustituido o no sustituido; R_5 es cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ sustituido o no sustituido; m es 2, n es 1, y p es 0. En otra modalidad, se encuentra un compuesto de fórmula (VIa) donde L_1 es $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{H})-$; R_1 es tiazolilo 20 opcionalmente sustituido con al menos un R_3 ; R_3 es independientemente halógeno, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido; R_4 es H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido, heteroalquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido o no sustituido,

cicloalquilo C_3-C_8 sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C_2-C_9 sustituido o no sustituido; R_5 es cicloalquilo C_3-C_8 sustituido o no sustituido; m es 2, n es 1, y p es 0.

5 En una modalidad particular, L_1 es $-C(O)-N(H)-$.

En otra modalidad particular, R_1 es piridilo no sustituido.

En otra modalidad particular, R^1 es piridilo sustituido con CF_3 , Me, Et, i-Pr, n-Pr, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En aún otra modalidad particular,

10 R_1 es piridilo sustituido con CF_3 , Me, Et, i-Pr, n-Pr o ciclopropilo.

En aún otra modalidad particular, R_1 es 2-tiazolilo no sustituido. En otra modalidad particular, R_1 es 2-tiazolilo

sustituido con CF_3 , Me, Et, i-Pr, n-Pr, ciclopropilo,

15 ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En aún otra modalidad particular, R_1 es 2-tiazolilo sustituido con CF_3 , Me, Et, i-Pr, n-Pr o ciclopropilo.

En aún otra modalidad particular, R_1 es 2-tiazolilo no sustituido. En otra modalidad particular, R_1 es 2-oxazolilo

20 sustituido con CF_3 , Me, Et, i-Pr, n-Pr, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En aún otra modalidad particular, R_1 es 2-oxazolilo sustituido con CF_3 , Me, Et, i-Pr, n-Pr o ciclopropilo.

En una modalidad particular, m es 1 y n es 1. En otra

modalidad particular, m es 1 y n es 0.

En una modalidad particular, R₄ es H. En otra modalidad particular, R₄ es Me, Et, i-Pr, o n-Pr. En una modalidad más particular, R₄ es Me.

5 En una modalidad particular, R₅ es cicloalquilo C₃-C₈. En otra modalidad particular, R₅ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En una modalidad más particular, R₅ es ciclopropilo.

En otro aspecto, se encuentra una composición farmacéutica
10 que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VI), o (VIa) o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable de este, y un excipiente
15 farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, la composición farmacéutica que comprende el compuesto de la Fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VI), o (VIa), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente
20 aceptable de este, se formula para una vía de administración que se selecciona de administración oral, parenteral, bucal, nasal, tópica y rectal.

En otro aspecto, se encuentra un método para tratar una enfermedad o afección autoinmunitaria que comprende

administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VI), o (VIa), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato
5 farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable de este. En una modalidad, la enfermedad autoinmunitaria se selecciona de artritis reumatoide o lupus. En un aspecto adicional, se encuentra un método para tratar una enfermedad o afección heteroinmunitaria que comprende
10 administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VI), o (VIa), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente
15 aceptable de este. En aún otra modalidad, se encuentra un método para tratar un cáncer que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VI), o (VIa), o una sal farmacéuticamente
20 aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable de este. En una modalidad, el cáncer es un trastorno proliferativo de linfocitos B. En otra modalidad, el trastorno proliferativo de linfocitos B es linfoma de linfocitos B difuso grande, linfoma folicular o

leucemia linfocítica crónica.

En aún otro aspecto, se encuentra un método para tratar una mastocitosis que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VI), o (VIa), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

En otro aspecto, se encuentra un método para tratar osteoporosis o trastornos de reabsorción ósea que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VI), o (VIa), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

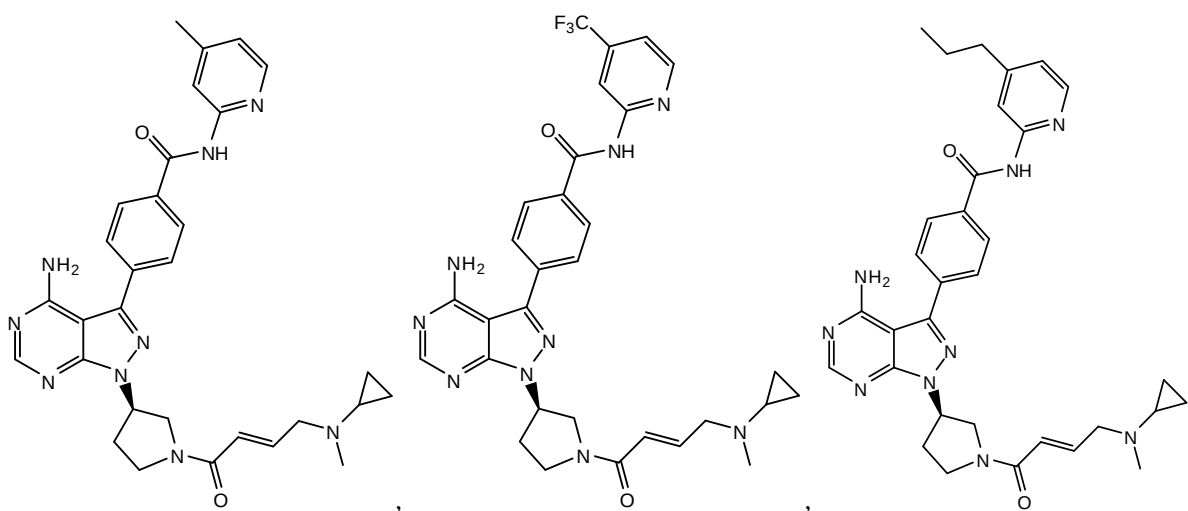
En un aspecto adicional, se encuentra un método para tratar una enfermedad o afección inflamatoria que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VI), o (VIa), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable o profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

En la presente se contempla cualquier combinación de los grupos descritos anteriormente para las distintas variables. Se entiende que los sustituyentes y patrones de sustitución en los compuestos brindados en la presente pueden ser
5 seleccionador por un experto en la técnica para brindar compuestos que sean químicamente estables y que se puedan sintetizar mediante técnicas conocidas en la técnica, así como los establecidos en la presente.

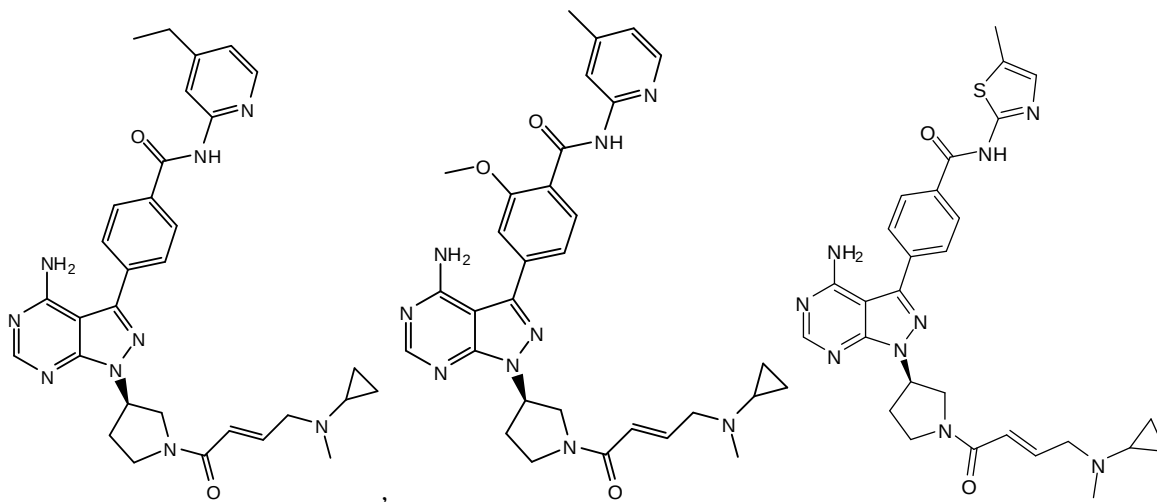
En otro aspecto, hay un compuesto que tiene la estructura:

10

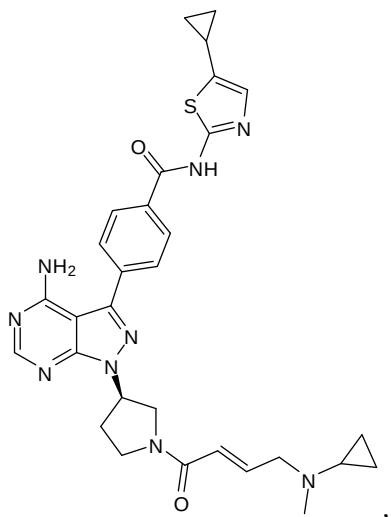
15



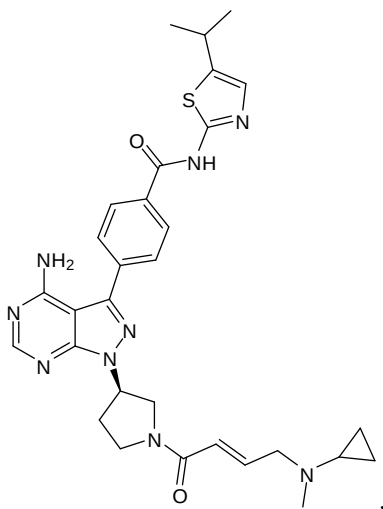
20



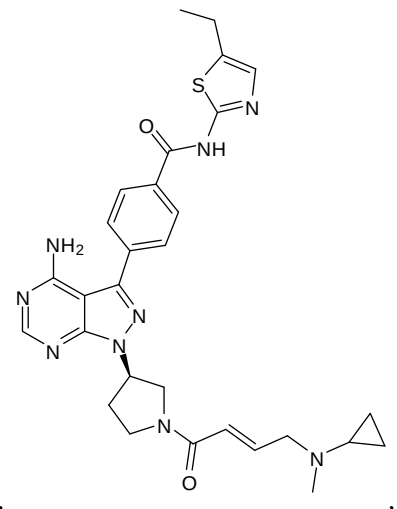
5



,

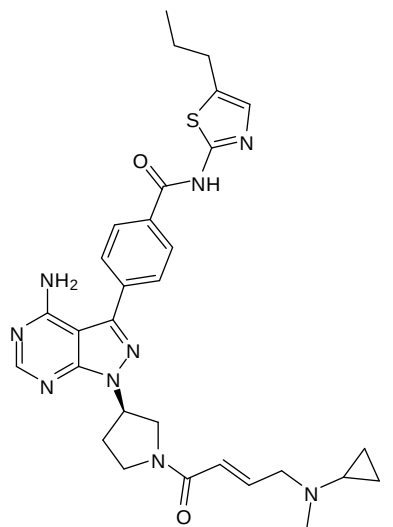


,

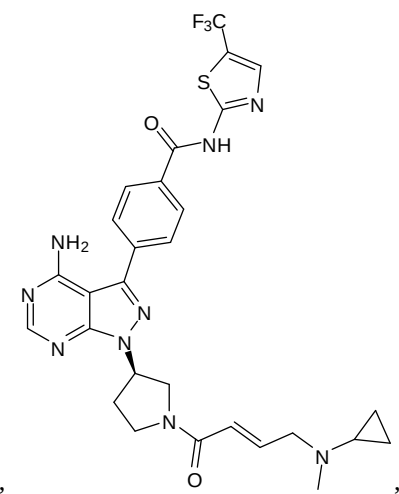


,

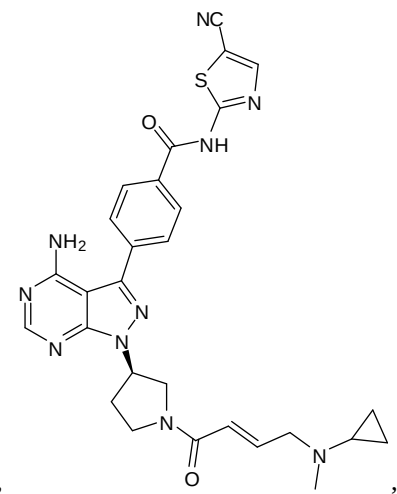
10



,



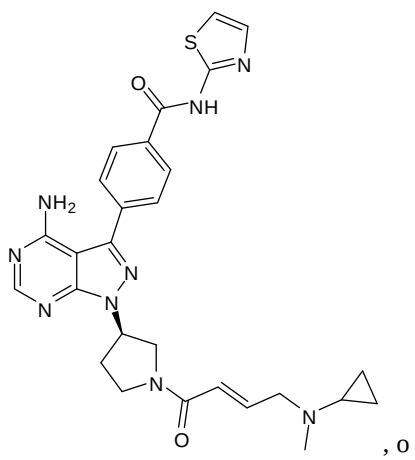
,



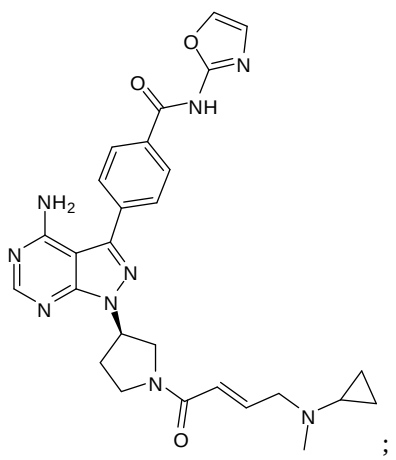
,

15

20



, 0



;

o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato farmacéuticamente aceptable o un profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

En otro aspecto se encuentra un compuesto:

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)benzamida;

10 (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-
15 (4-propilpiridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-etilpiridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-
20 metoxi-N-(4-metilpiridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(5-metiltiazol-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil (metil) amino)but-2-
enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-
(5-ciclopropiltiazol-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil (metil) amino)but-2-
5 enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-
(5-isopropiltiazol-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil (metil) amino)but-2-
enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-
(5-etiltiazol-2-il)benzamida;

10 (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil (metil) amino)but-2-
enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-
(5-propiltiazol-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil (metil) amino)but-2-
enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-
15 (5-(trifluorometil)tiazol-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil (metil) amino)but-2-
enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-
(5-cianotiazol-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil (metil) amino)but-2-
20 enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-
(tiazol-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil (metil) amino)but-2-
enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-
(oxazol-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil (metil) amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(piridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil (metil) amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-cianopiridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil (metil) amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-ciclopropilpiridin-2-il)benzamida;

10 (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil (metil) amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-isopropilpiridin-2-il)benzamida;

4-(4-amino-1-((1,4 trans)-4-but-2-inamidociclohexil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)benzamida;

15 4-(4-amino-1-((1,4 trans)-4-((E)-4-(ciclopropil (metil) amino)but-2-enamido)ciclohexil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)benzamida;

20 (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(metilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(metilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-metilpiridin-2-

il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropilamino)but-2-
enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-
(4-metilpiridin-2-il)benzamida;

5 (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropilamino)but-2-
enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-
(4-(trifluorometil)piridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-
enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-
10 (4-metilpiridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-
enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-
(4-(trifluorometil)piridin-2-il)benzamida;

4-(1-((1,4 trans)-4-acrilamidociclohexil)-4-amino-1H-
15 pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-metilpiridin-2-
il)benzamida;

4-(4-amino-1-((1,4 trans)-4-((E)-4-(dimetilamino)but-2-
enamido)ciclohexil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-
metilpiridin-2-il)benzamida;

20 4-(4-amino-1-((1,4 trans)-4-((E)-4-
(ciclopropil(metil)amino)but-2-enamido)ciclohexil)-1H-
pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-metilpiridin-2-
il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-

enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(piridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-isopropilpiridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-cianopiridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-propilpiridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(piridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-propilpiridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-

enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-cianopiridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-
5 isopropilpiridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(piridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)benzamida;

15 (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-propilpiridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-

20 isopropilpiridin-2-il)benzamida; o

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-cianopiridin-2-il)benzamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato

farmacéuticamente aceptable o un profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

A lo largo de la memoria descriptiva, el experto en la técnica puede seleccionar los grupos y sustituyentes de estos
5 para proporcionar compuestos y restos estables.

En algunas modalidades, los compuestos de fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), o (IVa) inhiben de manera reversible a Btk y en otras modalidades se usan para tratar pacientes que padecen de afecciones o enfermedades mediadas o dependientes
10 de la tirosina cinasa de Bruton, inclusive de modo no taxativo, cáncer, enfermedades autoinmuntarias e inflamatorias.

En algunas modalidades, los compuestos de fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), o (IVa) inhiben de manera irreversible a Btk y en otras modalidades se usan para tratar pacientes que padecen de afecciones o enfermedades mediadas o dependientes
15 de la tirosina cinasa de Bruton, inclusive de modo no taxativo, cáncer, enfermedades autoinmuntarias e inflamatorias.

20 **Preparación de los Compuestos**

Los compuestos de cualquiera de fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), o (IVa) se pueden sintetizar usando reacciones sintéticas estándares conocidas para los expertos en la técnica o usando métodos conocidos en la técnica. Las

reacciones se pueden utilizar en una secuencia lineal para brindar los compuestos o se pueden usar para sintetizar fragmentos que se unen posteriormente con los métodos conocidos en la técnica.

5 En la presente se describen compuestos que inhiben la actividad de la tirosina cinasa, tal como Btk, y los procesos para su preparación. También se describen sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables, metabolitos farmacéuticamente activos y fármacos
10 farmacéuticamente aceptables de tales compuestos. Se proporcionan las composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo y fármaco farmacéuticamente
15 aceptable de tales compuestos.

El material de partida utilizado para la síntesis de los compuestos descritos en la presente se pueden utilizar o se pueden obtener de fuentes comerciales, tales como, de modo no taxativo, Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin), Bachem
20 (Torrance, California), o Sigma Chemical Co. (St. Louis, Mo.). Los compuestos descritos en la presente y otros compuestos relacionados que tienen diferentes sustituyentes se pueden sintetizar usando técnicas y materiales conocidos en la técnica, tales como los descritos en, por ejemplo,

Advanced Organic Chemistry 4th Ed., (Wiley 1992); Carey y Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., Vol. A y B (Plenum 2000, 2001); Green y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Ed., (Wiley 1999); Fieser and Fieser's
5 Reagents for Organic Synthesis, Vol. 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Vol. 1-40 (John Wiley and Sons, 1991); y Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH
10 Publishers Inc., 1989). (que se incorporan mediante referencia en su totalidad). Otros métodos para la síntesis de compuestos descritos en la presente se pueden encontrar en la publicación de patente internacional n.º WO 01/01982901, Arnold et ál. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 10
15 (2000) 2167-2170; Burchat et ál. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 12 (2002) 1687-1690. Los métodos generales para la preparación de los compuestos que se describen en la presente se pueden obtener a partir de las reacciones conocidas en la técnica, y las reacciones se pueden modificar
20 mediante el uso de reactivos y condiciones apropiados, tal como lo reconocerá el experto en la técnica, para la introducción de varios restos que se encuentran en las fórmulas que se proporcionan en la presente.

Los productos de reacciones pueden aislarse y purificarse si

se desea utilizando técnicas convencionales, inclusive, de modo no taxativo, filtrado, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Dichos materiales pueden caracterizarse usando medios convencionales, inclusive datos
5 espectrales y constantes físicas.

Los compuestos descritos en la presente se pueden preparar como un isómero único o como una mezcla de isómeros.

Formas adicionales de los compuestos

Los compuestos descritos en la presente tienen una estructura
10 de la fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), o (IVa). Se entiende que cuando se hace referencia a los compuestos descritos en la presente, se pretende incluir compuesto de cualquiera de los de la Fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VI) o (VIa), así como también todos
15 los compuestos específicos que entran dentro del alcance de las formulas genéricas, a menos que se indique lo contrario.

Los compuestos descritos en la presente poseen uno o más estereocentros y cada centro puede existir independientemente de la configuración R o S. Los compuestos que se presentan en
20 la presente incluyen todas las formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas, así como las mezclas apropiadas de estas. Los estereoisómeros se pueden obtener, de ser deseado, mediante métodos conocidos, por ejemplo, la separación de estereoisómeros mediante columnas

cromatográficas quirales.

Las mezclas diasteroméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales en función de sus diferencias físicas químicas mediante métodos que son conocidos, por ejemplo, cromatografía y/o cristalización fraccionada. En una 5 modalidad, los enantiómeros se pueden separar mediante columnas cromatográficas quirales. En otras modalidades, los enantiómeros pueden separarse mediante la conversión de la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica mediante la reacción con un compuesto activo ópticamente adecuado (por 10 ejemplo, alcohol), lo cual separa los diastereómeros y convierte (por ejemplo, hidroliza) los diastereómeros en los enantiómeros puros correspondientes. Todos esos isómeros, inclusive diastereómeros, enantiómeros y mezclas de estos se 15 consideran parte de las composiciones descritas en la presente.

Los métodos y las formulaciones descritas en la presente incluyen el uso de *N*-óxidos, formas cristalinas (también conocidas como polimorfos) o sales farmacéuticamente 20 aceptables de compuestos descritos en la presente, así como metabolitos activos de estos compuestos que presentan el mismo tipo de actividad. En algunas situaciones, los compuestos pueden existir como tautómeros. Todos los tautómeros se encuentran incluidos dentro del alcance de los

compuestos presentados en la presente. Además, los compuestos descritos en la presente pueden existir tanto en formas no solvatadas como solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol y similares. Las formas
5 solvatadas de los compuestos presentados en la presente también se consideran como descritos en la presente.

Los compuestos de cualquiera de la fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), o (IVa) en forma no oxidada se pueden preparar a partir de N-óxidos de compuestos de cualquiera de la
10 fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), o (IVa) mediante el tratamiento con un agente reductor, tal como, de modo no taxativo, azufre, dióxido de azufre, trifenil fosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, tricloruro de fósforo, tribromuro o similares en un solvente orgánico
15 inerte, tal como, de modo no taxativo, acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso o similar de 0 a 80 °C.

En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente preparan como profármacos. Un "profármaco" se refiere a un agente que se convierte en el fármaco precursor
20 in vivo. Los profármacos frecuentemente son útiles porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el fármaco precursor. Por ejemplo, pueden estar biodisponibles mediante administración oral mientras que el precursor no. El profármaco también puede tener mejor

solubilidad en las composiciones farmacéuticas con respecto al fármaco precursor. De modo no taxativo, un ejemplo de un profármaco sería un compuesto que se administra como un éster (el "profármaco") para facilitar la transmisión a través de una membrana celular en la que la solubilidad acuosa perjudica la movilidad, pero que luego se hidroliza de forma metabólica en el ácido carboxílico, la entidad activa, una vez que se encuentra dentro de la célula en la que la solubilidad acuosa resulta beneficiosa. Otro ejemplo de profármaco podría ser un péptido corto (poliaminoácido) unido a un grupo ácido donde el péptido se metaboliza para revelar el resto activo. En determinadas modalidades, tras la administración *in vivo*, un profármaco se convierte químicamente en la forma activa biológicamente, farmacéuticamente o terapéuticamente del compuesto. En determinadas modalidades, un profármaco se metaboliza enzimáticamente mediante uno o más pasos o procesos a la forma activa biológicamente, farmacéuticamente o terapéuticamente del compuesto. Para producir un profármaco, se modifica un compuesto activo farmacéuticamente de manera que el compuesto activo se regenere en la administración *in vivo*. El profármaco se puede diseñar para modificar la estabilidad metabólica o las características de transporte de un fármaco, para enmascarar los efectos secundarios o la

toxicidad, para mejorar el sabor de un fármaco o para modificar otras características o propiedades de un fármaco. Con el conocimiento de los procesos farmacodinámicos y del metabolismo de los fármacos in vivo, los expertos, cuando se
5 conozca un compuesto farmacéuticamente activo, pueden diseñar profármacos del compuesto. (ver, por ejemplo, Nogrady (1985) *Medicinal Chemistry A Biochemical Approach*, Oxford University Press, Nueva York, páginas 388-392; Silverman (1992), *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Academic
10 Press, Inc., San Diego, páginas 352-401, Saulnier et ál., (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, Vol. 4, p. 1985).

Las formas de los profármacos de los compuestos descritos en la presente, donde se metaboliza el profármaco in vivo para
15 producir un derivado como se establece en la presente, están dentro del alcance de las reivindicaciones. En algunos casos, algunos compuestos descritos en la presente pueden ser un profármaco para otro compuesto activo o derivado.

Los profármacos frecuentemente son útiles porque, en algunas
20 situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el fármaco precursor. Por ejemplo, pueden estar biodisponibles mediante administración oral mientras que el precursor no. El profármaco también puede tener mejor solubilidad en las composiciones farmacéuticas con respecto al fármaco

precursor. Los profármacos se pueden diseñar como derivados de fármacos reversibles, para usar como modificadores para mejorar el transporte del fármaco a tejidos específicos del sitio. En algunas modalidades, el diseño de un profármaco
5 aumenta la solubilidad en agua eficaz. Ver, por ejemplo , Fedorak et ál., *Am. J. Physiol.*, 269:G210-218 (1995); McLoed et ál., *Gastroenterol*, 106:405-413 (1994); Hochhaus et ál., *Biomed. Chrom.*, 6:283-286 (1992); J. Larsen y H. Bundgaard, *Int. J. Pharmaceutics*, 37, 87 (1987); J. Larsen et ál., *Int.*
10 *J. Pharmaceutics*, 47, 103 (1988); Sinkula et ál., *J. Pharm. Sci.*, 64:181-210 (1975); T. Higuchi y V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series; and Edward B. Roche, *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon
15 Press, 1987, todos incorporados a la presente en su totalidad.

Los sitios de la parte del anillo aromático de los compuestos de cualquiera de la Formula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), o (IVa) pueden ser susceptibles a varias reacciones
20 metabólicas, por lo tanto, la incorporación de sustituyentes adecuados en las estructuras de anillos aromáticos, tales como, solo a modo de ejemplo, halógenos pueden reducir, minimizar o eliminar esta vía metabólica.

Los compuestos descritos en la presente incluyen compuestos

marcados isotópicamente, que son idénticos a los que se indican en las varias fórmulas y estructuras presentadas en la presente, salvo por el hecho de que se reemplazan uno o más átomos por un átomo que tiene una masa atómica o un
5 número de masa diferente a la masa atómica o el número de masa que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a estos compuestos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H ,
10 ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , respectivamente. Determinados compuestos etiquetados isotópicamente descritos en la presente, por ejemplo aquellos donde se incorporan isótopos radioactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución de fármaco y/o tejido de sustrato.
15 Además, la sustitución con isótopos tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la semivida in vivo o disminución de los requisitos de dosificación.
20 En modalidades adicionales, los compuestos descritos en la presente se metabolizan después de la administración a un organismo que lo necesite para producir un metabolito que luego se usa para producir un efecto deseado, inclusive un efecto terapéutico deseado.

Los compuestos descritos en la presente se pueden formar como y/o usar como sales farmacéuticamente aceptables. Los tipos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, de modo no taxativo: (1) sales de adición de ácidos formadas mediante la

5 reacción con la forma de base libre del compuesto con un ácido inorgánico farmacéuticamente aceptable, tal como, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como, ácido acético, ácido

10 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,

15 ácido cinámico, ácido mandélico, ácido mentanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-metilbiciclo-[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido

20 glucoheptónico, ácido 4,4'-metilenobis-(3-hidroxí-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, y similares; (2)

sales formadas cuando se reemplaza un protón ácido presente en el compuesto original con un ion metálico, por ej, un ion de metal alcalino, un ion alcalino (por ejemplo, litio, sodio, potasio), ion de metal alcalino térreo (por ejemplo, 5 magnesio o calcio) o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica. Las bases orgánicas aceptables incluyen etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina y similares. Las bases inorgánicas aceptables incluyen hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, 10 hidróxido de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio y similares.

Los contraiones correspondientes de las sales farmacéuticamente aceptables se pueden analizar e identificar usando varios métodos que incluyen, de modo no taxativo, 15 cromatografía de intercambio de iones, cromatografía de iones, electroforesis capilar, plasma acoplado inductivamente, espectroscopía de absorción atómica, espectrómetro de masas o cualquier combinación de estas.

Las sales se recuperan usando al menos una de las siguientes 20 técnicas: filtración, precipitación con un no solvente seguido por filtración, evaporación del solvente o en el caso de soluciones acuosas, liofilización.

Debe entenderse que una referencia a una sal farmacéuticamente aceptable incluye las formas de adición de

solventes o formas cristalinas de estas, particularmente solvatos o polimorfos. Los solvatos contienen ya sea cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un solvente y se pueden formar durante el proceso de
5 cristalización con solventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol y similares. Se forman hidratos cuando el solvente es agua o se forman alcoholatos cuando el solvente es alcohol. Los solvatos de los compuestos descritos en la presente se pueden preparar de manera conveniente o
10 formar durante los procesos descritos en la presente. Además, los compuestos proporcionados en la presente pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas a los fines de los compuestos y
15 métodos proporcionados en la presente.

Debe entenderse que una referencia a una sal incluye las formas de adición de solventes o formas cristalinas de estas, particularmente solvatos o polimorfos. Los solvatos contienen ya sea cantidades estequiométricas o no estequiométricas de
20 un solvente y se forman frecuentemente durante el proceso de cristalización con solventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol y similares. Se forman hidratos cuando el solvente es agua o se forman alcoholatos cuando el solvente es alcohol. Los polimorfos incluyen las distintas

disposiciones de empaquetamiento en cristales de la misma composición elemental de un compuesto. Generalmente, los polimorfos presentan diferentes patrones de difracción de rayos X, espectros infrarrojos, puntos de fusión, densidad, dureza, formas cristalinas, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad. Varios factores como el solvente de recristalización, la tasa de cristalización y la temperatura de almacenamiento pueden ocasionar que una única forma de cristal sea dominante.

Los compuestos descritos en la presente pueden ser de varias formas, inclusive, de modo no taxativo, formas amorfas, formas molidas y formas de nanoparticulados. Además, los compuestos descritos en la presente incluyen formas cristalinas, también conocidas como polimorfos. Los polimorfos incluyen las distintas disposiciones de empaquetamiento en cristales de la misma composición elemental de un compuesto. Generalmente, los polimorfos presentan diferentes patrones de difracción de rayos X, espectros infrarrojos, puntos de fusión, densidad, dureza, formas cristalinas, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad. Varios factores como el solvente de recristalización, la tasa de cristalización y la temperatura de almacenamiento pueden ocasionar que una única forma de cristal sea dominante.

Se puede lograr el análisis y la caracterización de polimorfos, solvatos y/o sales farmacéuticamente aceptables mediante una variedad de técnicas que incluyen, de modo no taxativo, análisis térmico, difracción de rayos X, espectroscopía, absorción de vapor y microscopía. Los métodos de análisis térmico consideran los procesos de degradación termoquímica o termofísica que incluyen, de modo no taxativo, transiciones polimórficas, y dichos métodos son utilizados para analizar las relaciones entre formas polimórficas, determinar la reducción de peso, descubrir la temperatura de transición vítrea o realizar los estudios de compatibilidad con excipientes. Dichos métodos incluyen, de modo no taxativo, Calorimetría diferencial de barrido (DSC), Calorimetría diferencial de barrido modulada (MDSC), Análisis termogravimétrico (TGA) y Análisis termogravimétrico e infrarrojo (TG/IR). Los métodos de difracción de rayos X incluyen, de modo no taxativo, difractómetros en polvo y con cristales únicos y fuentes de sincrotrón. Las distintas técnicas espectroscópicas utilizadas incluyen, de modo no taxativo, Raman, FTIR, UVIS y NMR (estado líquido y sólido). Las distintas técnicas de microscopía incluyen, de modo no taxativo, microscopía de luz polarizada, microscopía electrónica de barrido (SEM) con análisis por energía dispersiva de rayos X (EDX), microscopía electrónica de

barrido ambiental con EDX (en atmósfera de gas o vapor de agua), microscopía IR y microscopía Raman.

A lo largo de la memoria descriptiva, el experto en la técnica puede seleccionar los grupos y sustituyentes de estos
5 para proporcionar compuestos y restos estables.

Formulación/composición farmacéutica

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse de manera convencional con uno o más portadores, inclusive, excipientes y auxiliares fisiológicamente aceptables, que facilitan el
10 procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden utilizarse farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la vía de administración seleccionada. Cualquiera de las técnicas, portadores y excipientes conocidos se pueden usar de la manera que sea conveniente y como se entienda en
15 la técnica. Se puede encontrar un resumen de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente, por ejemplo, en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19a. Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing
20 Co., Easton, Pensilvania 1975; Liberman, H.A. y Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980; y *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, séptima edición (Lippincott Williams & Wilkins 1999), las cuales se incorporan a la presente en su totalidad

mediante esta referencia.

Una composición farmacéutica, tal como se usa en la presente, se refiere a una mezcla de un compuesto descrito en la presente, tal como, por ejemplo, los compuestos de
5 cualquier de la fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VI), o (VIa), con otros compuestos químicos, tales como portadores, estabilizadores, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes y/o excipientes. La composición farmacéutica
10 facilita la administración del compuesto a un organismo. En la práctica de los métodos de tratamiento o uso proporcionados en la presente, se administran cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos descritos en la presente en una composición farmacéutica a un mamífero que
15 tiene una afección, enfermedad o trastorno a tratar. Preferentemente, el mamífero es un ser humano. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar mucho dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado y de otros
20 factores. Los compuestos se pueden usar solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos como componentes de mezclas.

En determinadas modalidades, las composiciones también pueden incluir uno o más agentes de regulación de pH o agentes

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

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

El término "combinación farmacéutica", tal como se utiliza en la presente, significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluye tanto combinaciones fijas como no fijas de los ingredientes activos. La expresión "combinación fija" hace referencia a que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto

descrito en la presente y un agente conjunto, se administran a un paciente simultáneamente en forma de una sola unidad o dosis. La expresión "combinación no fija" hace referencia a que los ingredientes activos, por ejemplo, un compuesto
5 descrito en la presente y un agente conjunto, se administran a un paciente como unidades individuales de forma simultánea, concurrente o secuencial, sin límites de tiempo de intervención específicos, donde dicha administración provee niveles eficaces de los dos compuestos en el cuerpo del
10 paciente. Esto último también se aplica a la terapia de cóctel, por ejemplo, la administración de tres o más ingredientes activos

Las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente se pueden administrar opcionalmente a un sujeto mediante
15 múltiples vías de administración incluyendo, de modo no taxativo, oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, intramuscular), intranasal, bucal, tópica, rectal, o transdérmica. Las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente incluyen, de modo no taxativo,
20 dispersiones líquidas acuosas , dispersiones autoemulsionantes, soluciones sólidas, dispersiones liposomales, aerosoles, formas de dosificación sólida, polvos, formulaciones de liberación inmediata, formulaciones de liberación controlada, formulaciones que se derriten

rápido, comprimidos, cápsulas, píldoras, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones multiparticuladas, y formulaciones mixtas de liberación controlada e inmediata.

Las composiciones farmacéuticas inclusive un compuesto descrito en la presente se puede elaborar de manera convencional, tal como, a modo de ejemplo únicamente, mediante medios de mezclado, disolución, granulado, elaboración de grageas, pulido, emulsificación, encapsulación, retención o procesos de compresión convencionales.

Las composiciones farmacéuticas incluirán al menos un compuesto descrito en la presente, tal como, por ejemplo, un compuesto de cualquiera de la Fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VI), o (VIa), como un ingrediente activo en una forma de ácidos libres o bases libres o en una forma de sales farmacéuticamente aceptables. Además, los métodos y composiciones farmacéuticas descritas en la presente incluyen el uso de N-óxidos, formas cristalinas (también conocidos como polimorfos), así como también metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad. En algunas situaciones, los compuestos pueden existir como tautómeros. Todos los

tautómeros se encuentran incluidos dentro del alcance de los compuestos presentados en la presente. Además, los compuestos descritos en la presente pueden existir tanto en formas no solvatadas como solvatadas con solventes farmacéuticamente
5 aceptables, tales como agua, etanol y similares. Las formas solvatadas de los compuestos presentados en la presente también se consideran como descritos en la presente.

Los "agentes antiespumantes" reducen la espuma durante el procesamiento que puede provocar la coagulación de
10 dispersiones acuosas, burbujas en la película terminada o generalmente impiden el procesamiento. Los agentes antiespumantes de ejemplo incluyen emulsiones de silicio o sesquioleato de sorbitán.

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

En determinadas modalidades, las composiciones proporcionadas
20 en la presente también pueden incluir uno o más conservantes para inhibir la actividad microbiana. Los conservantes adecuados incluyen sustancias que contienen mercurio, tales como merfén y tiomersal, dióxido de cloro estabilizado y compuestos de amonio cuaternario, tales como cloruro de

benzalconio, bromuro de cetiltrimetilamonio y cloruro de cetilpiridinio.

Las formulaciones descritas en la presente pueden beneficiarse de los antioxidantes, agentes quelantes
5 metálicos, compuestos que contienen tiol y otros agentes estabilizantes generales. Ejemplos de dichos agentes estabilizantes incluyen, de modo no taxativo: (a) alrededor de 0.5% a alrededor de 2% p/v de glicerol, (b) alrededor de 0.1% a alrededor de 1% p/v de metionina, (c) alrededor de
10 0.1% a alrededor de 2% p/v de monotioglicerol, (d) alrededor de 1 mM a alrededor de 10 mM EDTA, (e) alrededor de 0.01% a alrededor de 2% p/v de ácido ascórbico, (f) 0.003% a alrededor de 0.02% p/v de polisorbato 80, (g) 0.001% a alrededor de 0.05% p/v. de polisorbato 20, (h) de arginina,
15 (i) heparina, (j) sulfato de dextrano, (k) ciclodextrinas, (l) polisulfato de pentosano y otros heparinoides, (m) cationes divalentes tales como magnesio y cinc; o (n) combinaciones de estos.

Los aglutinantes imparten cualidades cohesivas e incluyen,
20 por ejemplo, ácidos algínicos y sales de estos; derivados de celulosa, tales como, carboximetilcelulosa, metilcelulosa (por ejemplo, Methocel®), hidroxipropilmetilcelulosa, hidroetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (por ejemplo, Klucel®), etilcelulosa (por ejemplo, Ethocel®) y celulosa

microcristalina (por ejemplo, Avicel®); dextrosa microcristalina, amilosa, silicato de aluminio y magnesio, ácidos polisacáridos, bentonitas, gelatina, copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo, crospovidona, 5 povidona, almidón, almidón pregelatinizado, tragacanto, dextrina, un azúcar, tal como sacarosa (por ejemplo, Dipac®), glucosa, dextrosa, molasas, manitol, sorbitol, xilitol (por ejemplo, Xylitab®) y lactosa, una goma natural o sintética, tal como acacia, tragacanto, goma ghatti, mucílago de vainas 10 de isapol, polivinilpirrolidona (por ejemplo, Polyvidone® CL, Kollidon® CL, Polyplasdone® XL-10), arabogalactano de alerce, Veegum®, polietilenglicol, ceras, alginato de sodio y similares.

Un portador o "materiales portadores" incluyen cualquier 15 excipiente comúnmente usado en la farmacéutica y deberá seleccionarse en función de la compatibilidad con los compuestos descritos en la presente, tal como, compuestos de cualquiera de la fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VI), o (VIa), y las propiedades del 20 perfil de liberación de la forma de dosificación deseada. Los materiales portadores de ejemplo incluyen, por ejemplo, aglutinantes, agentes de suspensión, agentes de desintegración, agentes de relleno, tensioactivos, solubilizantes, estabilizadores, lubricantes, agentes

humectantes, diluyentes y similares. Los "materiales de portadores farmacéuticamente compatibles" pueden incluir, de modo no taxativo, acacia, gelatina, dióxido de silicio coloidal, glicerofosfato de calcio, lactato de calcio, maltodextrina, glicerina, silicato de magnesio, polivinilpirrolidona (PVP), colesterol, ésteres de colesterol, caseinato de sodio, lecitina de soja, ácido taurocólico, fosfotidilcolina, cloruro de sodio, fosfato de tricalcio, fosfato de dipotasio, conjugados de celulosa y celulosa, estearoil lactilato de sodio de azúcar, carragenina, monoglicerido, diglicerido, almidón pregelatinizado y similares. Ver, por ejemplo, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19a. Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pensilvania 1975; Liberman, H.A. y Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, Nueva York, N.Y., 1980; y *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, séptima edición (Lippincott Williams & Wilkins 1999).

Los "agentes dispersantes" y/o "agentes que modulan la viscosidad" incluyen materiales que controlan la difusión y homogeneidad de un fármaco a través de un medio líquido o un método de granulación o método de mezcla. En algunas

modalidades, estos agentes también facilitan la eficacia de un recubrimiento o de una matriz erosionada. Los agentes de dispersión/que facilitan la difusión incluyen, por ejemplo, polímeros hidrofílicos, electrolitos, Tween ® 60 u 80, PEG, 5 polivinilpirrolidona (PVP; conocido en el mercado como Plasdone®), y los agentes dispersantes en base a carbohidrato, tales como, celulosas de hidroxipropilo (por ejemplo, HPC, HPC-SL, y HPC-L), metilcelulosas de hidroxipropilo (por ejemplo, HPMC K100, HPMC K4M, HPMC K15M, 10 y HPMC K100M), sodio de carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, estearato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), celulosa no cristalina, silicato de aluminio de magnesio, trietanolamina, alcohol de 15 polivinilo (PVA), copolímero de vinil pirrolidona/vinil acetato (S630), polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol con óxido de etileno y formaldehído (también conocido como tiloxapol), poloxámeros (por ejemplo, Pluronic F68®, F88®, y F108®, que son copolímeros en bloque de óxido de etileno y 20 óxido de propileno); y poloxaminas (por ejemplo, Tetronic 908®, también conocido como Poloxamine 908®, que es un copolímero en bloque tetrafuncional derivado de la adición secuencias de óxido de propileno y óxido de etileno a etilenediamina (BASF Corporation, Parsippani, N.J.)),

polivinilpirrolidona K12, polivinilpirrolidona K17,
polivinilpirrolidona K25, o polivinilpirrolidona K30,
polivinilpirrolidona/copolímero de vinil acetato (S-630),
polietilen glicol, por ejemplo, el polietilen glicol puede
5 tener un peso molecular de alrededor de 300 a alrededor de
6000, o alrededor de 3350 a alrededor de 4000, o alrededor de
7000 a alrededor de 5400, carboximetilcelulosa de sodio,
metilcelulosa, polisorbato-80, alginato de sodio, gomas,
tales como, por ejemplo, goma tragacanto y goma acacia, goma
10 guar, xantanos, inclusive goma xantano, azúcares,
celulósicos, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de
sodio, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio,
polisorbato-80, alginato de sodio, monolaurato de sorbitán
polietoxilado, monolaurato de sorbitán polietoxilado,
15 povidona, carbómeros, alcohol de polivinilo (PVA), alginatos,
quitosanos y combinaciones de estos. Los plastificadores
tales como la celulosa o la celulosa de trietilo también se
pueden usar como agentes dispersantes. Los agentes
dispersantes particularmente útiles en las dispersiones
20 liposomales y las dispersiones autoemulsionantes son
dimiristoil fosfatidil colina, fosfatidil colina natural de
huevos, fosfatdíl glicerol natural de huevos, colesterol y
isopropil miristato.

Las combinaciones de uno o más facilitadores de la erosión

con uno o más facilitadores de difusión también se pueden usar en las presentes composiciones.

El término "diluyente" se refiere a compuestos químicos que se usan para diluir el compuesto de interés antes de la administración. Los diluyentes también se pueden usar para estabilizar los compuestos porque pueden proporcionar un entorno más estable. Las sales disueltas en soluciones amortiguadas (que también pueden brindar control y mantenimiento del pH) se utilizan como diluyentes en la técnica, inclusive, de modo no taxativo, una solución salina tamponada con fosfato. En determinadas modalidades, los diluyentes aumentan el volumen de la composición para facilitar la compresión o para crear un volumen suficiente para la mezcla homogénea para el relleno de las cápsulas. Tales compuestos incluyen lactosa, almidón, manitol, sorbitol, dextrosa, celulosa microcristalina como Avicel®; fosfato de calcio dibásico, dihidrato de fosfato de dicalcio, fosfato de tricalcio, fosfato de calcio; lactosa anhidrida, lactosa seca con espray; almidón pregelatinizado, azúcar comprimible, tal como Di-Pac® (Amstar); manitol, hidroxipropilmetilcelulosa, estearato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, diluyentes basados en sacarosa, azúcar glas; monohidrato de sulfato de calcio monobásico, dihidrato de sulfato de calcio, trihidrato de lactato de

calcio, dextratos; sólidos de cereales hidrolizados, amilosa; celulosa en polvo, carbonato de calcio; glicina, caolina; manitol, cloruro de sodio; inositol, bentonia y similares.

El término "desintegrar" incluye la disolución y la
5 dispersión de la forma de dosificación cuando se pone en
contacto con el fluido gastrointestinal. Los "agentes de
desintegración o desintegrantes" facilitan la descomposición
o desintegración de una sustancia. Los ejemplos de agentes de
desintegración incluyen un almidón, por ejemplo, un almidón
10 natural, tal como almidón de maíz o almidón de papa, un
almidón pregelatinizado, tal como National 1551 o Amijel®, o
glicolato de almidón de sodio, tal como Promogel® o Explotab®;
una celulosa, tal como un producto de la madera, celulosa
metilcristalina, por ejemplo, Avicel®, Avicel® PH101, Avicel®
15 PH102, Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Ming
Tia® y Solka-Floc®, metilcelulosa, croscarmelosa o una
celulosa reticulada, tal como carboximetilcelulosa de sodio
reticulada (Ac-Di-Sol®), carboximetilcelulosa reticulada o
croscarmelosa reticulada, un almidón reticulado, tal como
20 glicolato de almidón de sodio, un polímero reticulado, tal
como crospovidona, una polivinilpirrolidona reticulada,
alginato, tal como ácido algínico o una sal de ácido
algínico, tal como alginato de sodio, una arcilla, tal como
Veegum® HV (silicato de aluminio y magnesio), una goma, tal

como agar, guar, de algarrobo, Karaya, pectina o tragacanto, glicolato de almidón de sodio, bentonita, una esponja natural, un tensioactivo, una resina, tal como resina de intercambio catiónico, pulpa de citrus, lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de sodio junto con almidón, y similares.

La "absorción de fármacos" o "absorción" típicamente se refiere a los procesos de movimiento de un fármaco del sitio de administración de un fármaco a través de una barrera en un vaso sanguíneo o del sitio de acción, por ejemplo, un fármaco que se mueve del tracto gastrointestinal a la vena porta o sistema linfático.

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

Los "facilitadores de la erosión" incluyen materiales que controlan la erosión de un material particular en el fluido gastrointestinal. Los facilitadores de la erosión son

generalmente bien conocidos por los expertos en la técnica. Los facilitadores de erosión de ejemplo incluyen, por ejemplo, polímeros hidrofílicos, electrolitos, proteínas, péptidos y aminoácidos.

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

Los "agentes saborizantes" y/o "endulzantes" útiles en las formulaciones descritas en la presente, incluyen, por ejemplo, jarabe de acacia, acesulfamo K, alitame, anís,
15 manzana, aspartamo, banana, crema bávara, moras, casis, butterscotch, citrato de calcio, alcanfor, caramelo, cereza, crema de cereza, chocolate, canela, goma de mascar, cítricos, ponche de cítricos, crema de cítricos, caramelo de algodón, cacao, cola, cereza fría, cítricos fríos, ciclamato, cilamato,
20 dextrosa, eucaliptus, eugenol, fructosa, ponche de frutas, jengibre, glicirretinato, jarabe de glicirrizo (regaliz), uva, pomelo, miel, isomalta, limón, lima, crema de limón, glirricinato de monoamonio (MagnaSweet®), maltol, manitol, arce, malvaviscos, mentol, crema de menta, moras mezcladas,

neohesperidina DC, neotamo, naranja, pera, durazno, menta, crema de menta, polvo Prosweet®, frambuesa, cerveza de raíz, ron, sacarina, safrol, soribol, hiervabuena, crema de hiervabuena, frutilla, crema de frutilla, estevia, sucralosa, 5 sacarosa, sacarina de sodio, sacarina, aspartamo, potasio de acesulfamo, manitol, talina, silitol, sucralosa, sorbitol, crema suiza, tagalosa, tangerina, taumatina, tutti frutti, vainilla, nuez, sandía, cereza, gaulteria, xilitol o cualquier combinación de estos ingredientes saborizantes, por 10 ejemplo, anís-mentol, cereza-anís, canela-naranja, cereza-canela, chocolate-menta, miel-limón, limón-lima, limón-menta, mentol-eucaliptus, naranja-crema, vainilla-menta y mezclas de estos.

Los "lubricantes" y "deslizantes" son compuestos que 15 previenen, reducen o inhiben la adhesión o fricción de materiales. Los ejemplos de lubricantes incluyen, por ejemplo, ácido esteárico, hidróxido de calcio, talco, fumarato estearil de sodio, un carbohidrato, tal como aceite mineral, o aceite vegetal hidrogenado, tal como aceite de 20 soja hidrogenada (Sterotex®), ácidos grasos altos y sus sales de metales alcalinotérreos, tales como aluminio, calcio, magnesio, zinc, ácido esteárico, estearatos de sodio, glicerol, talco, ceras, Stearowet®, ácido bórico, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, leucina, un

polietilenglicol (por ejemplo, PEG-4000) o un metoxipolietilenglicol, tal como Carbowax™, oleato de sodio, benzoato de sodio, benehato de glicerilo, polietilenglicol, laurilsulfato de magnesio o sodio, sílice coloidal, tal como
5 Syloid™, Carb-O-Sil®, , un almidón, tal como almidón de maíz, aceite de silicio, un tensioactivo, y similares.

Una "concentración en suero medible" o "concentración en plasma medible" describe la concentración en suero o plasma de sangre, típicamente medida en mg, µg, o ng de agente
10 terapéutico por ml, dl o l de suero de sangre, absorbido en el flujo sanguíneo después de la administración. Tal como se usa en la presente, las concentraciones en plasma medible se miden típicamente en ng/ml o µg/ml.

"Farmacodinámica" se refiere a los factores que determinan la
15 respuesta biológica observada en comparación con la concentración del fármaco en un sitio de acción.

"Farmacocinética" se refiere a los factores que determinan alcanzar y mantener la concentración adecuada del fármaco en un sitio de acción.

20 Los "plastificantes" son compuestos que se usan para ablandar el material de microencapsulación o recubrimiento de película para hacerlos menos frágiles. Los plastificantes incluyen, por ejemplo, polietilenglicoles, tales como PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350, y PEG 800, ácido esteárico,

propilenglicol, ácido oleico, trietil celulosa y triacetina.

En algunas modalidades, los plastificantes también pueden funcionar como agentes dispersantes o agentes humectantes.

Los "solubilizantes" incluyen compuestos tales como
5 triacetina, trietilcitrato, oleato de etilo, etil caprilato, lauril sulfato de sodio, docusato de sodio, vitamina E TPGS, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, N-hidroxietilpirrolidona, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetil celulosa, ciclodextrinas de
10 hidroxipropilo, etanol, n-butanol, alcohol isopropílico, colesterol, sales biliares, polietilenglicol 200-600, glicofurol, transcutol, propilenglicol, y isosorbida de dimetilo y similares.

Los "estabilizantes" incluyen compuestos, tales como
15 cualquier agente antioxidante, amortiguador, ácido, conservantes y similares.

"Estado estable", tal como se usa en la presente, es cuando la cantidad de fármaco administrado es igual a la cantidad de fármaco eliminado dentro de un intervalo de dosis lo que
20 resulta en una exposición de fármaco en plasma constante o meseta.

Los "agentes de suspensión" incluyen compuestos tales como polivinilpirrolidona, por ejemplo, polivinilpirrolidona K12, polivinilpirrolidona K17, polivinilpirrolidona K25, o

polivinilpirrolidona K30, vinilpirrolidona/copolímero de
vinilacetato (S630), polietilenglicol, por ejemplo, el
polietilenglicol puede tener un peso molecular de alrededor
de 300 a alrededor de 6000, o alrededor de 3350 a alrededor
5 de 4000, o alrededor de 7000 a alrededor de 5400,
carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa,
hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de acetato de
hidroximetilcelulosa, polisorbato-80, hidroxietilcelulosa,
alginato de sodio, gomas, tales como, por ejemplo, goma
10 tragacanto y goma acacia, goma guar, xantanos, inclusive goma
xantana, azúcares, celulósicos, tales como, por ejemplo,
carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa,
carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa,
hidroxietilcelulosa, polisorbato-80, alginato de sodio,
15 monolaurato de sorbitán polietoxilado, monolaurato de
sorbitán polietoxilado, povidona y similares.

Los "tensioactivos" incluyen compuestos tales como lauril
sulfato de sodio, docusato de sodio, Tween 60 u 80,
triacetina, vitamina E TPGS, monooleato de sorbitán,
20 monooleato de sorbitán de polioxietileno, polisorbatos,
polaxómeros, sales biliares, monoestearato de glicerilo,
copolímeros de óxido de etielno y óxidos de propileno, por
ejemplo, Pluronic® (BASF), y similares. Algunos otros
tensioactivos incluyen glicéridos de ácidos grasos de

polioxietileno y aceites vegetales, por ejemplo, aceite de ricino hidrogenada de polioxietileno (60) y alquiléteres de polioxietileno y éteres de alquilfenilo, por ejemplo, octoxinol 10, octoxinol 40. En algunas modalidades, los
5 tensioactivos se pueden incluir para mejorar la estabilidad física o para otros fines.

Los "agentes para mejorar la viscosidad" incluye, por ejemplo, metilcelulosa, goma xantana; carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, estearato
10 de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, carbómero, alcohol polivinílico, alginatos, acacia, quitosanos y combinaciones de estos.

Los "agentes humectantes" incluyen compuestos tales como ácido oleico, monoestearato de glicerilo, monooleato de
15 sorbitán, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina, monooleato de sorbitán de polioxietileno, monolaureato de sorbitán de polioxietileno, docusato de sodio, oleato de sodio, lauril sulfato de sodio, docusato de sodio, triacetina, Tween 80, vitamina E TPGS, sales de amonio y
20 similares.

Formas de dosificación

Las composiciones descritas en la presente se pueden formular para la administración a un sujeto mediante cualquier medio convencional, inclusive, de modo no taxativo, vías de

administración oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea o intramuscular), bucal, intranasal, rectal o transdérmica. El término "sujeto", tal como se usa en la presente, significa un animal, preferentemente un mamífero, inclusive un ser humano o no humano. Los términos paciente y sujeto se pueden usar de manera intercambiable.

Además, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente, que incluyen un compuesto de cualquiera de la fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), o (IVa), se se pueden formular en cualquier forma de dosificación adecuada, incluyendo de modo no taxativo, dispersiones orales acuosas, líquidos, geles, jarabes, elixires, lechadas, suspensiones y similares, para la ingestión oral por parte de un paciente a tratar, formas de dosificación sólida, aerosoles, formulaciones de liberación controlada, formulaciones que se derriten rápido, formulaciones efervescentes, formulaciones liofilizadas, comprimidos, polvos, píldoras, grageas, cápsulas, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones multiparticuladas, y formulaciones mixtas de liberación controlada e inmediata.

Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener mediante el mezclado de uno o más excipientes sólidos con uno o más compuestos descritos en la presente,

opcionalmente moliendo la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, luego de la adición de auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o centros de grageas. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, 5 rellenos tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de papa, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, 10 carboximetilcelulosa sódica; u otros tales como: polivinilpirrolidona (PVP [por sus siglas en inglés] o povidona) o fosfato de calcio. Si se desea, se pueden agregar agentes desintegrantes, tales como croscarmelosa sódica reticulada, polivinilpirrolidona, ágar o ácido algínico o una 15 sal de estos, tal como alginato de sodio.

Se proporcionan núcleos de grageas con revestimientos adecuados. A tales efectos, se pueden usar soluciones de azúcar concentrada, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, 20 polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y solventes orgánicos o mezclas de solventes adecuados. Se pueden agregar tintes o pigmentos a los recubrimientos de comprimidos o grageas para su identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos

activos.

-Las preparaciones farmacéuticas que se pueden usar por vía oral incluyen cápsulas duras elaboradas de gelatina, así como cápsulas blandas, cápsulas selladas de gelatina y un
5 plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los ingredientes activos mezclados con un relleno como lactosa, aglutinantes como almidones y/o lubricantes como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En las cápsulas blandas, los
10 compuestos activos se pueden disolver o suspender en líquidos adecuados como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden agregar estabilizadores. Todas las formulaciones para administración oral deben encontrarse en dosificaciones adecuadas para dicha
15 administración.

En algunas modalidades, las formas de dosificación sólida descritas en la presente pueden estar en la forma de un comprimido, (incluyendo un comprimido de suspensión, un comprimido que se derrite rápido, un comprimido que se
20 desintegra la mordelo, un comprimido de rápida desintegración, un comprimido efervescente, o una cápsula), una píldora, un polvo (incluyendo un polvo empaquetado estéril, un polvo dispensable, o un polvo efervescente) una cápsula (incluyendo tanto cápsulas blandas como duras, por

ejemplo, cápsulas elaboradas a partir de gelatina de origen animal o HPMC de origen vegetal, o "cápsula dispersable"), dispersión sólida, solución sólida, forma de dosificación bioerosionable, formulaciones de liberación controlada, 5 formas de dosificación de liberación pulsátil, formas de dosificación multiparticuladas, sedimentos, gránulos, o un aerosol. En otras modalidades, la formulación farmacéutica se encuentra en forma de un polvo. En aun otras modalidades, la formulación farmacéutica se encuentra en forma de un 10 comprimido, incluyendo de modo no taxativo, un comprimido que se derrite rápidamente. Además, las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente se pueden administrar como una cápsula única o en forma de dosificación con múltiples cápsulas. En algunas modalidades, la formulación 15 farmacéutica se administra en dos, o tres o cuatro cápsulas o comprimidos.

En algunas modalidades, las formas de dosificación sólidas, por ejemplo, comprimidos, comprimidos efervescentes y cápsulas, se preparan mezclando partículas de un compuesto de 20 cualquiera de la fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VI), o (VIa), con uno o más excipientes farmacéuticos para formar una composición de mezcla. Cuando se hace referencia a que estas composiciones de mezcla son homogéneas, significa que las partículas del compuesto de

cualquiera de las fórmulas (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VI), o (VIa), se dispersan uniformemente en toda la composición para que esta pueda subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente
5 eficaces, tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Las dosis unitarias individuales también pueden incluir recubrimientos de películas, que se desintegran con la ingestión oral o con el contacto con el diluyente. Estas formulaciones se pueden elaborar mediante técnicas
10 farmacológicas convencionales.

Las técnicas farmacológicas convencionales incluyen, por ejemplo, un método o una combinación de métodos: (1) mezclado en seco, (2) compresión directa, (3) molienda, (4) granulación seca o no acuosa, (5) granulación húmeda, o (6)
15 fusión. Ver por ejemplo, Lachman et ál., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (1986). Otros métodos incluyen, por ejemplo, secado por pulverización, recubrimiento con sartén, granulación por fundición, granulación, recubrimiento o secado por pulverización de
20 lecho fluidizado (por ejemplo, recubrimiento wurster), recubrimiento tangencial, pulverización superior, comprimido, extrusión y similar.

Las formas de dosificación sólidas farmacéuticas descritas en la presente pueden incluir un compuesto descrito en la

presente y uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables tales como un portador compatible, aglutinante, agente de relleno, agente de suspensión, agente saborizante, agente endulzante, agente desintegrante, agente dispersante, tensioactivo, lubricante, colorante, diluyente, solubilizante, agente humectante, plastificante, estabilizante, mejorador de la penetración, agente humectante, agente antiespumante, antioxidante, conservador o una o más combinaciones de estos. En aún otros aspectos, usando procedimientos de recubrimiento estándares, tales como los descritos en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20^a edición (2000), se proporciona un recubrimiento de película alrededor de la formulación del compuesto de cualquiera de la fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), o (IVa). En una modalidad, algunas o todas las partículas del compuesto de cualquiera de la Fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VI), o (VIa), están recubiertas. En otra modalidad, algunas o todas las partículas del compuesto de cualquiera de la Fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VI), o (VIa), están microencapsuladas. En aún otra modalidad, las partículas del compuesto de cualquiera de la Fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VI), o (VIa), no están microencapsuladas y no están recubiertas.

Los portadores adecuados para usar en las formas de dosificación sólidas descritas en la presente, incluyen, de modo no taxativo, acacia, gelatina, dióxido de silicio coloidal, glicerofosfato de calcio, lactato de calcio, 5 maltodextrina, glicerina, silicato de magnesio, caseinato de sodio, lecitina de soja, cloruro de sodio, fosfato de tricalcio, fosfato de dipotasio, laurato de estearoilo de sodio, carragenina, monoglicérido, diglicérido, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de 10 acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, sacarosa, celulosa microcristalina, lactosa, manitol y similares.

Los agentes de relleno adecuados para usar en las formas de dosificación sólidas descritos en la presente incluyen, de modo no taxativo, lactosa, carbonato de calcio, fosfato de 15 calcio, fosfato de calcio dibásico, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, polvo de celulosa, dextrosa, dextratos, dextrano, almidones, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de acetato de 20 hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), sacarosa, xilitol, lactitol, manitol, sornitol, cloruro de sodio, polietilenglicol y similares.

Para liberar el compuesto de cualquiera de a fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VI), o (VIa),

a partir de una matriz de forma de dosis sólida de la manera más eficiente posibles, los desintegrantes se usan frecuentemente en la formulación, especialmente cuando las formas de dosificación se comprimen con un aglutinante. Los

5 desintegrantes ayudan a romper la matriz de la forma de dosificación mediante la hinchazón o acción capilar cuando se absorbe la humedad en la forma de dosificación. Los desintegrantes adecuados para usar en las formas de dosificación sólidas descritas en la presente incluyen, de

10 modo no taxativo, almidón de maíz o almidón de papa, un almidón pregelatinizado, tal como National 1551 o Amijel®, o glicolato de almidón de sodio, tal como Promogel® o Explotab®; una celulosa, tal como un producto de la madera, celulosa metilcristalina, por ejemplo, Avicel®, Avicel® PH101, Avicel®

15 PH102, Avicel® PH105, Elcema® P100, Emcocel®, Vivacel®, Ming Tia® y Solka-Floc®, metilcelulosa, croscarmelosa o una celulosa reticulada, tal como carboximetilcelulosa de sodio reticulada (Ac-Di-Sol®), carboximetilcelulosa reticulada o croscarmelosa reticulada, un almidón reticulado, tal como

20 glicolato de almidón de sodio, un polímero reticulado, tal como crospovidona, una polivinilpirrolidona reticulada, alginato, tal como ácido algínico o una sal de ácido algínico, tal como alginato de sodio, una arcilla, tal como Veegum® HV (silicato de aluminio y magnesio), una goma, tal

como agar, guar, de algarrobo, Karaya, pectina o tragacanto, glicolato de almidón de sodio, bentonita, una esponja natural, un tensioactivo, una resina, tal como resina de intercambio catiónico, pulpa de citrus, lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de sodio junto con almidón, y similares.

Los aglutinantes imparten cohesión a las formulaciones de forma de dosificación oral sólida: para la formulación de cápsulas rellenas de polvo, ayudan a la formación de un tapón que se puede llenar en las cápsulas de cáscara blanda o dura y para la formulación de comprimidos, aseguran que el comprimido permanezca intacto después de la compresión y ayudan a asegurar la uniformidad de la mezcla antes de un paso de compresión o relleno. Los materiales adecuados para usar como aglutinantes en las formas de dosificación sólidas descritas en la presente, incluyen, de modo no taxativo, carboximetilcelulosa, metilcelulosa (por ejemplo, Methocel®), hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, Hipromelosa USP Pharmaccoat-603, estearato de acetato de hidroxipropilmetilcellulosa (Aqoate HS-LF y HS) , hidroetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (por ejemplo, Klucel®), etilcelulosa (por ejemplo, Ethocel®) y celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel®); dextrosa microcristalina, amilosa, silicato de aluminio y magnesio,

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®),
5 glucosa, dextrosa, molasas, manitol, sorbitol, xilitol (por ejemplo, Xylitab®) y lactosa, una goma natural o sintética, tal como acacia, tragacanto, goma ghatti, mucílago de vainas de isapol, polivinilpirrolidona (por ejemplo, Povidone® CL, Kollidon® CL, Polyplasdone® XL-10, y Povidone® K-12),
10 arabogalactano de alerce, Veegum®, polietilenglicol, ceras, alginato de sodio y similares.

En general, los niveles de aglutinante de 20-70% se usan en las formulaciones de cápsula de gelatina rellena de polvo. El nivel de uso de aglutinante varía dependiendo de la
15 compresión directa, granulación húmeda, compactación con rodillo, o uso de otros excipientes tales como rellenos que pueden actuar como aglutinante moderado. Los fabricantes expertos en la técnica pueden determinar el nivel de aglutinante para las formulaciones, pero el nivel de uso de
20 aglutinante de hasta 70% en las formulaciones de comprimido es común.

Los lubricantes o deslizantes adecuados para usar en las formas de dosificación sólidas descritas en la presente incluyen, de modo no taxativo, ácido esteárico, hidróxido de

calcio, talco, almidón de maíz, fumerato de estearilo de sodio, sales de metales alcalinotérreos y metales alcalinos, tales como aluminio, calcio, magnesio, cinc, ácido esteárico, estearatos de sodio, estearato de magnesio, estearato de
5 zinc, ceras, Stearowet®, ácido bórico, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, leucina, un polietilenglicol o un metoxipolietilenglicol, tal como Carbowax™, PEG 4000, PEG 5000, PEG 6000, propilenglicol, oleato de sodio, behenato de glicerilo,
10 glicerilpalmitoestearato, glicerilbenzoato, lauril sulfato de sodio o de magnesio y similares.

Los diluyentes adecuados para usar en las formas de dosificación sólidas descritas en la presente incluyen, de modo no taxativo, azúcares (inclusive lactosa, sacarosa y
15 dextrosa), polisacáridos (inclusive dextratos y maltodextrinas), polioles (inclusive manitol, xilitol y sorbitol), ciclodextrinas y similares.

El término "diluyente no soluble en agua" representa compuestos típicamente usados en la formulación de productos
20 farmacéuticos, tales como fosfato de calcio, sulfato de calcio, almidones, almidones modificados y celulosa microcristalina y microcelulosa (por ejemplo, que tienen una densidad de alrededor de 0.45 g/cm³, por ejemplo, Avicel, celulosa en polvo) y talco.

Los agentes humectantes adecuados para usar en las formas de dosificación sólidas descritos en la presente incluyen, por ejemplo, ácido oleico, monoestearato de glicerilo, monooleato de sorbitán, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina, monooleato de sorbitán de polioxietileno, monolaurato de sorbitán de polioxietileno, compuestos de amonio cuaternarios (por ejemplo, Polyquat 10®), oleato de sodio, lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, docusato de sodio, triacetina, vitamina E TPGS y similares.

Los tensioactivos adecuados para usar en las formas de dosificación sólidas descritos en la presente incluyen, por ejemplo, lauril sulfato de sodio, monooleato de sorbitán, monooleato de sorbitán de polioxietileno, polisorbatos, polaxómeros, sales biliares, monoestearato de glicerilo, copolímeros de óxido de etileno y óxidos de propileno, por ejemplo, Pluronic® (BASF), y similares.

Los "agentes de suspensión adecuados" para usar en las formas de dosificación sólidas descritos en la presente, incluyen, de modo no taxativo, polivinilpirrolidona, por ejemplo, polivinilpirrolidona K12, polivinilpirrolidona K17, polivinilpirrolidona K25, o polivinilpirrolidona K30, polietilenglicol, por ejemplo, el polietilenglicol puede tener un peso molecular de alrededor de 300 a alrededor de 6000, o alrededor de 3350 a alrededor de 4000, o alrededor de

7000 a alrededor de 5400, copolímero de
vinilpirrolidona/vinil acetato (S630), carboximetilcelulosa
de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa,
polisorbato-80, hidroxietilcelulosa, alginato de sodio,
5 gomas, tales como, por ejemplo, goma tragacanto y goma
acacia, goma guar, xantanos, inclusive goma xantana,
azúcares, celulósicos, tales como, por ejemplo,
carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa,
carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa,
10 hidroxietilcelulosa, polisorbato-80, alginato de sodio,
monolaurato de sorbitán polietoxilado, monolaurato de
sorbitán polietoxilado, povidona y similares.

Los antioxidantes para usar en las formas de dosificación
sólidas descritos en la presente, por ejemplo, hidroxitolueno
15 butilado (BHT), ascorbato de sodio y tocoferol.

Se debe tener en cuenta que hay una superposición
considerable entre los aditivos usados en las formas de
dosificación sólidas descritas en la presente. Por lo tanto,
los aditivos antes enumerados se deben tomar como únicamente
20 ilustrativos, y no limitantes, de los tipos de aditivos que
se pueden incluir en las formas de dosificación sólidas
descritas en la presente. Las cantidades de tales aditivos se
pueden determinar fácilmente por parte de un experto en la
técnica, de acuerdo con las propiedades particulares

deseadas.

En otras modalidades, una o más capas de la formulación farmacéutica se plastifican. De manera ilustrativa, un plastificante es generalmente un sólido o líquido en punto de
5 ebullición alto. Los plastificantes se pueden agregar de alrededor de 0.01% a alrededor de 50% en peso (p/p) de la composición recubierta. Los plastificantes incluyen, de modo no taxativo, ftalato de dietilo, ésteres de citrato, polietilenglicol, glicerol, glicéridos acetilados, triacetina,
10 polipropilenglicol, polietilenglicol, trietilacetato, sebacato de dibutilo, ácido esteárico, estearol, estearato y aceite de ricino.

Los comprimidos son formas de dosificación sólidas elaboradas mediante la compactación de la mezcla de las formulaciones
15 descritas anteriormente. En varias modalidades, los comprimidos que están diseñados para que se disuelvan en la boca incluirán uno o más agentes saborizantes. En otras modalidades, los comprimidos incluirán una película que rodea el comprimido final. En algunas modalidades, el recubrimiento
20 de película puede proporcionar una liberación retrasada del compuesto de cualquiera de la Fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VI), o (VIa), de la formulación. En otras modalidades, el recubrimiento de películas ayuda a la conformidad de los pacientes (por

ejemplo, recubrimientos Opadry® o recubrimientos de azúcar). Los recubrimientos de películas inclusive los Opadry® típicamente tienen un intervalo de alrededor de 1% a alrededor de 3 % del peso del comprimido. En otras 5 modalidades, los comprimidos incluyen uno o más excipientes. Una cápsula se puede preparar, por ejemplo, mediante la colocación de la mezcla de la formulación del compuesto de cualquiera de la fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VI), o (VIa) descritos anteriormente, 10 dentro de una cápsula. En algunas modalidades, las formulaciones (suspensiones no acuosas y soluciones) se colocan en una cápsula de gelatina blanda. En otras modalidades, las formulaciones se colocan en cápsulas de gelatina estándar o cápsulas sin gelatina tales como cápsulas 15 que comprenden HPMC. En otras modalidades, la formulación se coloca en una cápsula de rociador, donde la cápsula se puede tragar entera o la cápsula se puede abrir y los contenidos del rociador en los alimentos antes de comer. En algunas modalidades, la dosis terapéutica se divide en múltiples (por 20 ejemplo, dos, tres o cuatro) cápsulas. En algunas modalidades, la dosis entera de la formulación se administra en forma de cápsula.

En varias modalidades, las partículas del compuesto de cualquiera de la fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV),

(IVa), (Va), (Vb), (VI), o (VIa), y uno o más excipientes se mezclan en seco y se comprimen en una masa, tal como un comprimido, que tiene suficiente dureza para proporcionar una composición farmacéutica que se desintegra sustancialmente en
5 menos de alrededor de 30 minutos, menos de alrededor de 35 minutos, menos de alrededor de 40 minutos, menos de alrededor de 45 minutos, menos de alrededor de 50 minutos, menos de alrededor de 55 minutos, o menos de alrededor de 60 minutos, después de la administración oral, por lo tanto libera la
10 formulación en el fluido gastrointestinal.

En otro aspecto, la formas de dosificación pueden incluir formulaciones microencapsuladas. En algunas modalidades, uno o más de otros materiales compatibles están presentes en el material de microencapsulación. Los materiales de ejemplo
15 incluyen, de modo no taxativo, modificadores del pH, facilitadores de erosión, agentes antiespumantes, antioxidantes, agentes saborizantes y materiales portadores tales como aglutinantes, agentes de suspensión, agentes de desintegración, agentes de relleno, tensioactivos,
20 solubilizantes, estabilizadores, lubricantes, agentes humectantes y diluyentes.

Los materiales útiles para la microencapsulación descritos en la presente incluyen materiales compatibles con los compuestos de cualquiera de la fórmula (I), (II), (III),

(IIIa), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VI), o (VIa), que aíslan el compuesto de cualquiera de la fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VI), o (VIa), de otros excipientes no compatibles. Los materiales compatibles con
5 compuestos de cualquiera de la fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VI), o (VIa), son aquellos que retrasan la liberación de los compuestos de cualquiera de la fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VI), o (VIa), *in vivo*.

10 Los materiales de microencapsulación de ejemplo útiles para retardar la liberación de las formulaciones que incluyen compuestos descritos en la presente, incluyen, de modo no taxativo, éteres de hidroxipropilcelulosa (HPC, por sus siglas en inglés) tal como Klucel® o Nisso HPC, éteres de
15 hidroxipropilcelulosa inferiores sustituidos (L-HPC), éteres de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC, por sus siglas en inglés) tal como Seppifilm-LC, Pharmacoat®, Metolose SR, Methocel®-E, Opadry YS, PrimaFlo, Benecel MP824, y Benecel MP843, polímeros de metilcelulosa tales como Methocel®-A,
20 estearato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa Aqoat (HF-LS, HF-LG, HF-MS) y Metolose®, Etilcelulosas (EC, por sus siglas en inglés) y mezclas de estas tal como E461, Ethocel®, Aqualon®-EC, Surelease®, alcohol polivinílico (PVA, por sus siglas en inglés) tal como Opadry AMB, hidroxietilcelulosas

tal como Natrosol®, carboximetilcelulosas y sales de carboximetilcelulosas (CMC, por sus siglas en inglés) tal como Aqualon®-CMC, copolímeros de alcohol polivinílico y polietilenglicol tal 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, ftalato de acetato de celulosa, sepifilms tal como mezclas de HPMC y ácido esteárico, ciclodextrinas y mezclas de estos materiales.

En aún otras modalidades, los 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 al material de microencapsulación. En otras modalidades, el material de microencapsulación útil para retrasar la liberación de las composiciones farmacéuticas es de la USP o del Formulario Nacional (NF). En aún otras modalidades, el material de microencapsulación es Klucel. En aún otras modalidades, el material de microencapsulación es metocel.

Los compuestos microencapsulados de cualquiera de la Fórmula

(I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VI), o (VIa), se pueden formular mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica. Tales métodos incluyen, por ejemplo, procesos de secado por pulverización, procesos de solvente de disco giratorio, procesos de fundición caliente, métodos de enfriado por pulverización, lecho fluidizado, deposición electrostática, extrusión centrífuga, separación de suspensión rotatoria, polimerización en la interfaz líquido-gas o sólido-gas, extrusión de presión o lecho de extracción de solvente de pulverización. Además de estas, se podrían usar varias técnicas químicas, por ejemplo, coacervación compleja, evaporación solvente, incompatibilidad entre polímeros, polimerización de interfaces en medios líquidos, polimerización in situ, secado en líquido, y disolución en medios líquidos. Además, se pueden usar otros métodos tales como compactación con rodillo, extrusión/esferonización, coacervación o recubrimiento de nanopartículas.

En una modalidad, las partículas de los compuestos de cualquiera de la Fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VI), o (VIa), no están microencapsuladas antes de formularse en una de las formas anteriores. En aún otra modalidad, algunas o la mayoría de las partículas se recubren antes de más preparación usando procedimientos de recubrimiento estándares, tales como los descritos en

Remington's Pharmaceutical Sciences, 20^a edición (2000).

En otras modalidades, las formulaciones de dosificación sólida de los compuestos de cualquiera de la Fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VI), o (VIa),
5 están plastificadas (recubiertas) con una o más capas. De manera ilustrativa, un plastificante es generalmente un sólido o líquido en punto de ebullición alto. Los plastificantes se pueden agregar de alrededor de 0.01% a alrededor de 50% en peso (p/p) de la composición recubierta.

10 Los plastificantes incluyen, de modo no taxativo, ftalato de dietilo, ésteres de citrato, polietilenglicol, glicerol, glicéridos acetilados, triacetina, polipropilenglicol, polietilenglicol, trietilacetato, sebacato de dibutilo, ácido esteárico, estearol, estearato y aceite de ricino.

15 En otras modalidades, se puede formular un polvo que incluye las formulaciones con un compuesto de cualquiera de la fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VI), o (VIa), descrito en la presente, para que incluya uno o más excipientes y sabores farmacéuticos. Tal polvo se puede

20 preparar, por ejemplo, mediante la mezcla de la formulación y excipientes farmacéuticos opcionales para formar una composición de mezcla. Las modalidades adicionales también incluyen un agente de suspensión y/o un agente humectante. Esta mezcla se subdivide uniformemente en envases de dosis

unitarias o unidades de envases de múltiples dosis.

En aún otras modalidades, también se preparan polvos efervescentes de acuerdo con la presente descripción. Las sales efervescentes se han usado para dispersar medicamentos en agua para la administración oral. Las sales efervescentes son gránulos o polvos gruesos que contienen un agente medicinal en una mezcla seca, usualmente compuestas de bicarbonato de sodio, ácido cítrico y/o ácido tartárico. Cuando las sales de las composiciones descritas en la presente se agregan al agua, los ácidos y la base reaccionan para liberar gas de dióxido de carbono, causando de esa manera "efervescencia". Los ejemplos de sales efervescentes incluyen, por ejemplo, los siguientes ingredientes: bicarbonato de sodio o una mezcla de bicarbonato de sodio y carbonato de sodio, ácido cítrico y/o ácido tartárico. Cualquier combinación de ácido y base que resulte en la liberación de dióxido de carbono se puede usar en lugar de la combinación de bicarbonato de sodio y ácido cítrico y ácido tartárico, siempre que los ingredientes sean adecuados para su uso farmacéutico y tengan un pH de alrededor de 6.0 o mayor.

En otras modalidades, las formulaciones descritas en la presente, que incluyen un compuesto de cualquiera de la Fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (Va), (Vb),

(VI), o (VIa), son dispersiones sólidas. Los métodos para producir dispersiones sólidas son conocidos en la técnica e incluyen, de modo no taxativo, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.º 4,343,789, 5,340,591, 5,456,923, 5,700,485, 5,723,269, y la solicitud de publicación estadounidense 2004/0013734, cada una de las cuales está específicamente incorporada en la presente. En aún otras modalidades, las formulaciones descritas en la presente son soluciones sólidas. Las soluciones sólidas incorporan una sustancia junto con el agente activo y otros excipientes de manera que calentar la mezcla resulte en la disolución del fármaco y la composición resultantes luego se enfríe para proporcionar una mezcla sólida que luego se puede formular o directamente agregar a una cápsula o comprimir en un comprimido. Los métodos para producir soluciones sólidas son conocidos en la técnica e incluyen, de modo no taxativo, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.º 4,151,273; 5,281,420; y 6,083,518, cada una de las cuales se incorporan específicamente mediante esta referencia.

Las formas de dosificación orales sólidas que incluyen las formulaciones descritas en la presente, que incluyen un compuesto de cualquiera de la fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VI), o (VIa), se pueden formular adicionalmente para proporcionar una liberación

controlada del compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), o (IVa). Liberación controlada hace referencia a la liberación del compuesto de cualquiera de la fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VI), o 5 (VIa) de una forma de dosificación en la que está incorporado de acuerdo con un perfil deseado durante un período de tiempo prolongado. Los perfiles de liberación controlada incluyen, por ejemplo, perfiles de liberación sostenida, liberación prolongada, liberación pulsátil y liberación retardada. A 10 diferencia de las composiciones de liberación inmediata, las composiciones de liberación controlada permiten la administración de un agente a un sujeto durante un período de tiempo prolongado de acuerdo con un perfil predeterminado. Dichas tasas de liberación pueden proporcionar niveles 15 terapéuticamente eficaces de agente durante un período de tiempo prolongado y, por lo tanto, proporcionan un período mayor de respuesta farmacológica y al mismo tiempo minimizan los efectos secundarios, en comparación con formas de dosificación de liberación rápida convencionales. Dichos 20 períodos mayores de respuesta proporcionan muchos beneficios inherentes que no se logran con las preparaciones de liberación inmediata de acción rápida.

En algunas modalidades, las formas de dosificación sólidas descritas en la presente se pueden formular como formas de

dosificación orales de liberación retrasada con recubierto entérico, es decir, como una forma de dosificación oral de una composición farmacéutica como se describe en la presente que utiliza un recubrimiento entérico para afectar la liberación en el intestino delgado del tracto gastrointestinal. La forma de dosificación con recubrimiento entérico puede ser un molde/comprimido extruido o moldeado o comprimido (recubierto o no recubierto) que contiene gránulos, polvo, sedimentos, perlas o partículas del ingrediente activo y/u otros componentes de la composición, que están recubiertos o no recubiertos. La forma de dosificación oral con recubrimiento entérico también puede ser una cápsula (recubierta o no recubierta) que contiene sedimentos, perlas o gránulos del portador sólido o de la composición, que están recubiertos o no recubiertos.

El término "liberación retrasada" tal como se usa en la presente se refiere a la administración para que la liberación se pueda realizar en un lugar generalmente predecible en el tracto intestinal más distal al que se podría haber realizado si no hubiera habido alteraciones en la liberación retrasada. En algunas modalidades, el método para el retraso de la liberación es el recubrimiento. Cualquier recubrimiento se debería aplicar en un espesor suficiente para que el recubrimiento no se disuelva en los

fluidos gastrointestinales en un pH menor a alrededor de 5, pero que se disuelva en un pH de alrededor de 5 y superior. Se espera que cualquier polímero aniónico que presente un perfil de solubilidad dependiente del pH se pueda usar como un recubrimiento entérico en los métodos y composiciones descritos en la presente para lograr la administración en el tracto gastrointestinal inferior. En algunas modalidades, los polímeros descritos en la presente son polímeros carboxílicos aniónicos. En otras modalidades, los polímeros y las mezclas compatibles de estos y algunas de sus propiedades, incluyen, de modo no taxativo:

Laca, también llamado laca purificada, un producto refinado obtenido a partir de la secreción de resina de un insecto. Este recubrimiento se disuelve en un medio de pH >7;

15 Polímeros acrílicos. El rendimiento de los polímeros acrílicos (principalmente su solubilidad en fluidos biológicos) puede variar en función del grado y tipo de sustitución. Los ejemplos de polímeros acrílicos adecuados incluyen copolímeros de ácido metacrílico y compolímeros de metacrilato de amonio. E, L, S, RL, RS y NE de la serie Eudragit (Rohm Pharma) están disponibles como solubilizados en solvente orgánico, dispersión acuosa o polvos secos. RL, NE, y RS de la serie Eudragit son insolubles en el tracto gastrointestinal pero son permeables y se usan principalmente

para dirigirse al colon. E de la serie Eudragit se disuelve en el estómago. L, L-30D y S de la serie Eudragit son insolubles en el estómago y se disuelven en el intestino;

Derivados de celulosa Los ejemplos de derivados de celulosa adecuados son: etilcelulosa; mezclas de reacción de ésteres de acetato parcial de celulosa con anhídrido ftálico. El rendimiento puede variar en función del grado y el tipo de sustitución. El ftalato de acetato de celulosa (CAP) se disuelve en pH >6. Aquateric (FMC) es un sistema acuoso y es un pseudolatex de CAP secado por pulverización con partículas <1 µm. Otros componentes en Aquateric pueden incluir plurónicos, Tweens y monoglicéridos acetilados. Otros derivados de celulosa adecuados incluyen: trimelitato de acetato de celulosa (Eastman); metilcelulosa (Pharmacoat, Methocel); ftalato de hidroxipropilmetil celulosa (HPMCP); succinato de hidroxipropilmetil celulosa (HPMCS); y succinato de acetato de hidroxipropilmetil celulosa (por ejemplo, AQOAT (Shin Etsu)). El rendimiento puede variar en función del grado y el tipo de sustitución. Por ejemplo, HPMCP tal como, grados HP-50, HP-55, HP-55S, HP-55F son adecuados. El rendimiento puede variar en función del grado y el tipo de sustitución. Por ejemplo, los grados adecuados de succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa incluyen, de modo no taxativo, AS-LG (LF), que se disuelve a un pH 5, AS-MG (MF),

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

5 Ftalato de polivinilacetato (PVAP). PVAP se disuelve a un pH >5, y es mucho menos permeable al vapor de agua y fluidos gástricos.

En algunas modalidades, el recubrimiento puede y usualmente contiene un plastificante y posiblemente otros excipientes de recubrimiento tales como colorantes, talco, y/o estearato de
10 magnesio, que son bien conocidos en la técnica. Los plastificantes adecuados incluyen trietilacetato (Citriflex 2), triacetina (triacetato de glicerilo), citrato de acetiltriethyl (Citroflex A2), Carbowax 400 (polietilenglicol 400), ftalato de dietilo, citrato de tributilo,
15 monoglicéridos acetilados, glicerol, ésteres de ácidos grasos, propilenglicol y ftalato de dibutilo. En particular, los polímeros acrílicos de carboxílico aniónico usualmente contienen 10-25% en peso de plastificantes, especialmente ftalato de dibutilo, polietilenglicol, citrato de trietilo y
20 triacetina. Las técnicas de recubrimiento convencional tales como pulverización o recubrimiento con sartén se utilizan para aplicar recubrimientos. El espesor del recubrimiento debe ser suficiente para asegurar que la forma de dosificación oral permanece intacta hasta que se haya

alcanzado el sitio deseado de administración tópica en el tracto intestinal.

Se pueden agregar colorantes, espesantes, tensioactivos, agentes antiespumantes, lubricantes (por ejemplo, cera de
5 carnuba o PEG) a los recubrimientos aparte de los plastificantes para disolver o dispersar el material de recubrimiento y para mejorar el rendimiento de recubrimiento y el producto de recubrimiento.

En otras modalidades, las formulaciones descritas en la
10 presente, que incluyen un compuesto de cualquiera de la Fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VI), o (VIa), se administran usando una forma de dosificación pulsátil. Una forma de dosificación pulsátil es capaz de proporcionar uno o más pulsos de liberación
15 inmediata en puntos de tiempo predeterminados luego de un tiempo de latencia controlado o en sitios específicos. Las formas de dosificación pulsátil inclusive las formulaciones descritas en la presente, que incluyen un compuesto de cualquiera de la Fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV),
20 (IVa), (Va), (Vb), (VI), o (VIa), se pueden administrar usando una variedad de formulaciones pulsátiles conocidas en la técnica. Por ejemplo, tales formulaciones incluyen, de modo no taxativo, los descritos en las patentes estadounidenses n.º 5,011,692, 5,017,381; 5,229,135; y

5,840,329, cada una de las cuales se incorporan específicamente mediante esta referencia. Otras formas de dosificación de liberación pulsátil adecuadas para usar con las formulaciones de la presente incluyen, de modo no taxativo, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.º 4,871,549, 5,260,068, 5,260,069, 5,508,040, 5,567,441 y 5,837,284, las cuales están específicamente incorporadas mediante referencia. En una modalidad, 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 (es decir, multiparticulado) donde cada uno contiene la formulación descrita en la presente. El primer grupo de partículas proporciona una dosis sustancialmente inmediata del compuesto de cualquiera de la fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VI), o (VIa), después de la ingestión por parte de un mamífero. El primer grupo de partículas puede no tener recubrimiento o incluir un recubrimiento y/o sellante. El segundo grupo de partículas incluye partículas recubiertas, que incluye de alrededor de 2% de alrededor de 75%, de alrededor de 2.5 % a alrededor de 70% o de alrededor de 40% a alrededor de 70% en peso de la dosis total del compuesto de cualquiera de la fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VI), o (VIa), en dicha

formulación, en una mezcla con uno o más aglutinantes. El recubrimiento incluye un ingrediente farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para proporcionar un retraso de alrededor de 2 horas a alrededor de 7 horas
5 después de la ingestión antes de la liberación de la segunda dosis. Los recubrimientos adecuados incluyen uno o más recubrimientos diferencialmente degradables tales como, solo a modo de ejemplo, recubrimientos sensibles al pH (recubrimientos entéricos) tales como resinas acrílicas (por
10 ejemplo, EPO de Eudragit®, L30D-55 de Eudragit®, FS 30D de Eudragit®, L100-55 de Eudragit®, L100 de Eudragit®, S100 de Eudragit®, RD100 de Eudragit®, E100 de Eudragit®, L12.5 de Eudragit®, S12.5 de Eudragit®, y NE30D de Eudragit®, NE de Eudragit®40D®) ya sea solas o mezcladas con derivados de
15 celulosa, por ejemplo, etilcelulosa o recubrimientos no entéricos que tienen un espesor variable para proporcionar una liberación diferencial de la formulación que incluye un compuesto de cualquiera de la fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), o (IVa).

20 Muchos otros tipos de sistemas de liberación controlada conocidos por los expertos en la técnica y son adecuados para usar con las formulaciones descritas en la presente. Los ejemplos de tales sistemas de administración incluyen, por ejemplo, sistemas basados en polímeros, tales como un ácido

poliláctico y poliglicólico, polianhidridos y policaprolactona; matrices porosas, sistemas a base de no polímeros que son lípidos, inclusive esteroides, tales como colesterol, ésteres de colesterol y ácidos grasos o grasas
5 neutrales, tales como mono, di y triglicéridos; sistemas de liberación de hidrogeles; sistemas silásticos; sistemas basados en péptidos; recubrimientos de cera; formas de dosificación bioerosionables, comprimidos que usan aglutinantes convencionales y similares. Ver, por ejemplo,
10 Liberman et ál., *Pharmaceutical Dosage Forms*, 2 Ed., Vol. 1, pp. 209-214 (1990); Singh et ál., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2ª Ed., pp. 751-753 (2002); patente estadounidense n.º 4,327,725, 4,624,848, 4,968,509, 5,461,140, 5,456,923, 5,516,527, 5,622,721, 5,686,105,
15 5,700,410, 5,977,175, 6,465,014 y 6,932,983, cada una de las cuales se incorpora específicamente mediante referencia.

En algunas modalidades, se proporcionan formulaciones farmacéuticas que incluyen partículas de los compuestos de cualquiera de la fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV),
20 (IVa), (Va), (Vb), (VI), o (VIa), descritas en la presente y al menos un agente dispersante o agente de suspensión para la administración oral a un sujeto. Las formulaciones pueden ser un polvo y/o gránulos para la suspensión y después de la mezcla con agua, se obtiene una suspensión sustancialmente

uniforme.

Las formas de dosificación líquida para la administración oral pueden ser suspensiones acuosas que se seleccionan del grupo que incluye, de modo no taxativo, emulsiones, soluciones, elixires, geles, jarabes y dispersiones orales y acuosas farmacéuticamente aceptables. Ver, por ejemplo, Singh et ál., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2ª Ed., pp. 754-757 (2002). Además de las partículas del compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VI), o (VIa), 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 modalidades, las dispersiones acuosas pueden incluir un inhibidor de cristalina.

Las suspensiones acuosas y las dispersiones descritas en la presente pueden permanecer en estado homogéneo, tal como está definido en The USP Pharmacists' Pharmacopeia (edición 2005, capítulo 905), durante al menos 4 horas. La homogeneidad debería determinarse mediante un método de muestreo consistente para determinar la homogeneidad de toda la composición. En una modalidad, una suspensión acuosa se

puede volver a suspender en una suspensión homogénea mediante la agitación física con una duración menor a 1 minuto. En otra modalidad, una suspensión acuosa se puede volver a suspender en una suspensión homogénea mediante la agitación física con una duración menor a 45 segundos. En aún otra modalidad, una suspensión acuosa se puede volver a suspender en una suspensión homogénea mediante la agitación física con una duración menor a 30 segundos. En aún otra modalidad, no es necesario agitar para mantener una dispersión acuosa homogénea.

Los ejemplos de agentes desintegrantes para usar en las suspensiones acuosas y dispersiones incluyen, de modo no taxativo, un almidón, por ejemplo, almidón de maíz o almidón de papa, un almidón pregelatinizado, tal como National 1551 o Amijel®, o glicolato de almidón de sodio, tal como Promogel® o Explotab®; una celulosa, tal como un producto de la 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 reticulada, tal como carboximetilcelulosa de sodio reticulada (Ac-Di-Sol®), carboximetilcelulosa reticulada o croscarmelosa reticulada, un almidón reticulado, tal como glicolato de almidón de sodio, un polímero reticulado, tal como crospovidona, una polivinilpirrolidona reticulada,

alginato, tal como ácido algínico o una sal de ácido algínico, tal como alginato de sodio, una arcilla, tal como Veegum® HV (silicato de aluminio y magnesio), una goma, tal como agar, guar, de algarrobo, Karaya, pectina o tragacanto, 5 glicolato de almidón de sodio, bentonita, una esponja natural, un tensioactivo, una resina, tal como resina de intercambio catiónico, pulpa de citrus, lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de sodio junto con almidón, y similares.

10 En algunas modalidades, los agentes dispersantes adecuados para las suspensiones acuosas y dispersiones descritas en la presente son conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, polímeros hidrofílicos, electrolitos, Tween ® 60 o 80, PEG, polivinilpirrolidona (PVP; comercialmente conocido como 15 Plasdone®), y los agentes dispersantes a base de carbohidrato, tales como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa y éteres de hidroxipropilcelulosa (por ejemplo, HPC, HPC-SL, y HPC-L), hidroxipropilmetilcelulosa y éteres de hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, HPMC K100, HPMC K4M, 20 HPMC K15M, y HPMC K100M), sodio de carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa no cristalina, silicato de aluminio de magnesio, trietanolamina, alcohol polivinílico

(PVA), copolímero de polivinilpirrolidona/vinil acetato (Plasdone®, por ejemplo, S-630), polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol óxido de etileno y formaldehído (también conocido como tiloxapol), poloxámeros (por ejemplo, 5 Pluronic F68®, F88®, y F108®, que son copolímeros en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno); y poloxaminas (por ejemplo, Tetronic 908®, también conocido como Poloxamine 908®, que es un copolímero en bloque tetrafuncional derivado de la adición en secuencia de óxidos de propileno y óxidos de 10 etileno a etilendiamina (BASF Corporation, Parsippany, N.J.)). En otras modalidades, el agente dispersante se selecciona del grupo que no comprende de uno de los siguientes agentes: polímeros hidrofílicos; electrolitos; Tween ® 60 o 80; PEG; polivinilpirrolidona (PVP); 15 hidroxipropilcelulosa y éteres de hidroxipropilcelulosa (por ejemplo, HPC, HPC-SL, y HPC-L); hidroxipropilmetilcelulosa y éteres de hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, HPMC K100, HPMC K4M, HPMC K15M, HPMC K100M, y Pharmacoat® USP 2910 (Shin-Etsu)); sodio de carboximetilcelulosa; metilcelulosa; 20 hidroxietilcelulosa; ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa; estearato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa; celulosa no cristalina; silicato de aluminio de magnesio; trietanolamina; alcohol polivinílico (PVA); polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol con óxido de etileno y

formaldehído; poloxámeros (por ejemplo, Pluronic F68®, F88®, y F108®, que son copolímeros en bloque de óxido de etileno y óxidos de propileno) o poloxaminas (por ejemplo, Tetronic 908®, también conocido como Poloxamine 908®).

5 Los agentes humectantes adecuados para las suspensiones acuosas y dispersiones descritas en la presente son conocidas en la técnica e incluyen, de modo no taxativo, alcohol de cetilo, monoestearato de glicerol, ésteres de ácidos grasos de sorbitán de polioxietileno (por ejemplo, los Tweens®
10 comercialmente disponibles, tales como, por ejemplo, Tween 20® y Tween 80® (ICI Specialty Chemicals)), y glicoles de polietileno (por ejemplo, Carbowaxs 3350® y 1450®, y Carbopol 934® (Union Carbide)), ácido oleico, monoestearato de glicerilo, monooleato de sorbitán, monolaurato de sorbitán,
15 oleato de trietanolamina, monooleato de sorbitán de polioxietileno, monolaurato de sorbitán de polioxietileno, oleato de sodio, lauril sulfato de sodio, docusato de sodio, triacetina, vitamina E TPGS, taurocolato de sodio, simeticona, fostatidilcolina y similares.

20 Los conservantes adecuados para las suspensiones acuosas o dispersiones descritas en la presente 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 bencílico o alcohol etílico, compuestos
fenólicos tales como fenol, o compuestos cuaternarios tales
como cloruro de benzalconio. Conservantes, tal como se usa en
la presente, se incorporan en la forma de dosificación a una
5 concentración suficientes para inhibir el crecimiento
microbiano.

Los agentes adecuados para mejorar la viscosidad para las
suspensiones acuosas o dispersiones descritas en la presente
incluyen, de modo no taxativo, metilcelulosa, goma xantana,
10 carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa,
hidroxipropilmetilcelulosa, Plasdon® S-630, carbómero,
alcohol polivinílico, alginatos, acacia, quitosanos y
combinaciones de estos. La concentración del agente mejorador
de la viscosidad dependerá de del agente seleccionado y la
15 viscosidad deseada.

Los ejemplos de agentes endulzantes adecuados para las
suspensiones acuosas o dispersiones incluyen, por ejemplo,
jarabe de acacia, acesulfamo K, alitame, anís, manzana,
aspartamo, banana, crema bávara, moras, casis, butterscotch,
20 citrato de calcio, alcanfor, caramelo, cereza, crema de
cereza, chocolate, canela, goma de mascar, cítricos, ponche
de cítricos, crema de cítricos, caramelo de algodón, cacao,
cola, cereza fría, cítricos fríos, ciclamato, cilamato,
dextrosa, eucaliptus, eugenol, fructosa, ponche de frutas,

jengibre, glicirretinato, jarabe de glicirriza (regaliz),
uva, pomelo, miel, isomalta, limón, lima, crema de limón,
glicirricinato de monoamonio (MagnaSweet®), maltol, manitol,
arce, malvaviscos, mentol, crema de menta, moras mezcladas,
5 neoherperidina DC, neotamo, naranja, pera, durazno, menta,
crema de menta, polvo Prosweet®, frambuesa, cerveza de raíz,
ron, sacarina, safrol, soribol, hiervabuena, crema de
hiervabuena, frutilla, crema de frutilla, estevia, sucralosa,
sacarosa, sacarina de sodio, sacarina, aspartamo, potasio de
10 acesulfamo, manitol, talina, sucralosa, sorbitol, crema
suiza, tagalosa, tangerina, taumatina, tutti frutti,
vainilla, nuez, sandía, cereza, gaulteria, xilitol o
cualquier combinación de estos ingredientes saborizantes, por
ejemplo, anís-mentol, cereza-anís, canela-naranja, cereza-
15 canela, chocolate-menta, miel-limón, limón-lima, limón-menta,
mentol-eucaliptus, naranja-crema, vainilla-menta y mezclas de
estos. En una modalidad, la dispersión líquida acuosa puede
comprender un agente endulzante o agente saborizante en una
concentración en el intervalo de alrededor de 0.001% a
20 alrededor de 1.0% el volumen de la dispersión acuosa. En otra
modalidad, la dispersión líquida acuosa puede comprender un
agente endulzante o agente saborizante en una concentración
en el intervalo de alrededor de 0.005% a alrededor de 0.5% el
volumen de la dispersión acuosa. En aún otra modalidad, la

dispersión líquida acuosa puede comprender un agente endulzante o agente saborizante en una concentración en el intervalo de alrededor de 0.01% a alrededor de 1.0% el volumen de la dispersión acuosa.

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

20 En algunas modalidades, las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente pueden ser sistemas de administración del fármaco auto emulsionantes (SEDDS, por sus siglas en inglés). Las emulsiones son dispersiones de una fase inmiscible en otra, a menudo en forma de microgotas.

Generalmente, las emulsiones se crean mediante dispersión mecánica vigorosa. SEDDS, a diferencia de las emulsiones o microemulsiones, forman emulsiones espontáneamente cuando se agregan a un exceso de agua sin dispersión o agitación

5 mecánica externa. Una ventaja de las SEDDS es que solo se necesita el mezclado suave para distribuir las microgotas a través de la solución. De manera adicional, el agua o la fase acuosa se puede agregar justo antes de la administración, lo que asegura la estabilidad de un ingrediente activo inestable

10 o hidrofóbico. Por lo tanto, las SEDDS proporcionan un sistema de administración eficaz para la administración oral y parenteral de ingrediente activos hidrofóbicos. Las SEDDS pueden proporcionar mejoras en la biodisponibilidad de ingrediente activos hidrofóbicos. Los métodos para producir

15 formas de dosificación autoemulsionantes son conocidos en la técnica e incluyen, de modo no taxativo, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.º 5,858,401; 6,667,048; y 6,960,563, cada una de las cuales se incorporan específicamente mediante esta referencia.

20 También se debe tener en cuenta que hay superposición entre los aditivos antes enumerados usados en las dispersiones acuosas o suspensiones descritas en la presente, dado que un determinado aditivo frecuentemente se clasifica de manera diferente por parte de profesionales del campo diferentes, o

comúnmente se usa para cualquiera de las funciones diferentes. Por lo tanto, los aditivos antes enumerados se deben tomar como únicamente ilustrativos, y no limitantes, de los tipos de aditivos que se pueden incluir en las formulaciones descritas en la presente. Las cantidades de tales aditivos se pueden determinar fácilmente por parte de un experto en la técnica, de acuerdo con las propiedades particulares deseadas.

Formulaciones intranasales

Las formulaciones intranasales se conocen en la técnica y se describen, por ejemplo, en las patentes estadounidenses n.º 4,476,116; 5,116,817; y 6,391,452, cada una de las cuales se incorporan específicamente mediante esta referencia. Las formulaciones que incluyen un compuesto de cualquiera de la fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VI), o (VIa), que se preparan de acuerdo con estas y otras técnicas bien conocidas en la técnica se preparan como soluciones salinas, utilizando alcohol bencilo u otros conservantes adecuados, fluorocarbonos y/o otros agents solubilizantes o de dispersión conocidos en la técnica. Ver, por ejemplo, Ansel, H. C. et ál., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Sexta Edición. (1995). Preferentemente, estas composiciones y formulaciones se preparan con ingredientes no tóxicos

adecuados farmacéuticamente aceptables. Estos ingredientes son conocidos por los expertos en la preparación de formas de dosificación nasales y algunos se pueden encontrar en REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 21a. ediciónn, 2005, una referencia en el campo. La opción de portadores adecuados depende de la naturaleza exacta deseada, por ejemplo, soluciones, suspensiones, ungüentos o geles. Las formas de dosificación nasales generalmente contienen grandes cantidades de agua además del ingrediente activo. Pueden estar presentes pequeñas cantidades de otros ingredientes tales como, ajustadores de pH, emulsionantes o agentes de dispersión, conservantes, tensioactivos, agentes gelificantes o agentes amortiguadores y otros agentes estabilizadores y agentes solubilizantes. La forma de dosificación nasal debería ser isotónica con secreciones nasales.

Para la administración mediante inhalación, los compuestos de cualquiera de la fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VI), o (VIa), descritos en la presente pueden estar en forma de aerosoles, agua nebulizada o polvo. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente se administran de forma conveniente en forma de una presentación en aerosol spray de paquetes presurizados o un nebulizador, con el uso de un propulsor 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 mediante la provisión de una válvula para administrar una cantidad medida. Las cápsulas y
5 cartuchos de, tales como, únicamente a modo ejemplo, gelatina para usar en un inhalador o insuflador se pueden formular de forma que contengan una mezcla de polvo del compuesto descrito en la presente y una base de polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

10 Formulaciones bucales

Las formulaciones bucales que incluyen compuestos de cualquiera de la Fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VI), o (VIa), se pueden administrar usando una variedad de formulaciones conocidas en la técnica.
15 Por ejemplo, tales formulaciones incluyen, de modo no taxativo, las patentes estadounidenses n.º 4,229,447, 4,596,795; 4,755,386; y 5,739,136, cada una de las cuales se incorporan específicamente mediante esta referencia. Además, las formas de dosificación bucales descritas en la presente
20 pueden incluir adicionalmente un portador polimérico bioerosionable (hidrolizable) que también sirve para adherir la forma de dosificación a la mucosa bucal. La forma de dosificación bucal se fabrica de modo que se erosione gradualmente durante un período de tiempo predeterminado,

donde la administración del compuesto de cualquiera de la fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VI), o (VIa), se proporciona esencialmente a través de esta. La administración bucal de fármacos, como será apreciado por lo expertos, evita las desventajas que presenta la administración oral de fármacos, por ejemplo, absorción lenta, degradación del agente activo por parte de fluidos presentes en el tracto gastrointestinal y/o inactivación de primer pasaje en el hígado. Con respecto a el portador polimérico bioerosionable (hidrolizable), se apreciará que se puede usar virtualmente cualquier portador, siempre que el perfil de liberación de fármacos deseado no se comprometa, y el portador sea compatible con los compuestos de cualquiera de la fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VI), o (VIa) y cualquier otro componenete que pueda estar presente en la unidad de dosis bucal. Generalmente, el portador polimérico comprende polímeros hidrofílicos (solubles en agua e hinchable en agua) que se adhieren a la superficie húmeda de la mucosa bucal. Los ejemplos de portador polimérico útiles en la presente incluyen polímeros de ácido acrílico y co, por ejemplo, aquellos conocidos como "carbómeros" (Carbopol®, que puede obtenerse de B.F. Goodrich, es uno de dichos polímeros). También se pueden incorporar otros componentes en las formas de dosificación

bucales descritas en la presente que incluyen, de modo no taxativo, desintegrantes, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, saborizantes, colorantes, conservantes y similares. Para la administración bucal o sublingual las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos, grageas, pastillas o geles formulados de manera convencional.

Formulaciones transdérmicas

Las formulaciones transdérmicas descritas en la presente se pueden administrar usando una variedad de dispositivos que han sido descritos en la técnica. Por ejemplo, tales dispositivos incluyen, de modo no taxativo, las patentes estadounidenses n.º 3,598,122, 3,598,123, 3,710,795, 3,731,683, 3,742,951, 3,814,097, 3,921,636, 3,972,995, 3,993,072, 3,993,073, 3,996,934, 4,031,894, 4,060,084, 4,069,307, 4,077,407, 4,201,211, 4,230,105, 4,292,299, 4,292,303, 5,336,168, 5,665,378, 5,837,280, 5,869,090, 6,923,983, 6,929,801 y 6,946,144, cada una de las cuales está incorporada específicamente mediante referencia en su totalidad.

Las formas de dosificación transdérmicas descritas en la presente pueden incorporar determinados excipientes farmacéuticamente aceptables que son convencionales en la técnica. En unas modalidades, las formulaciones transdérmicas descritas en la presente incluyen al menos tres componentes:

(1) una formulación de un compuesto de cualquiera de la fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), o (IVa); (2) un mejorador de la penetración; y (3) un adyuvante acuoso. Además, las formulaciones transdérmicas pueden incluir
5 componentes adicionales tales como, de modo no taxativo, agentes gelificantes, cremas y bases de ungüentos y similares. En algunas modalidades, la formulación transdérmica puede incluir adicionalmente un material de soporte tejido o no tejido para mejorar la absorción y evitar
10 la remoción de la formulación transdérmica de la piel. En otras modalidades, las formulaciones transdérmicas descritas en la presente pueden mantener un estado saturado o supersaturado para promover la difusión dentro de la piel.

Las formulaciones adecuadas para la administración
15 transdérmica de los compuestos descritos en la presente pueden utilizar dispositivos de administración transdérmica y parches de administración transdérmica y pueden ser emulsiones lipofílicas o amortiguadas, soluciones acuosas, disueltas y/o dispersas en un polímero o un adhesivo. Dichos
20 parches pueden construirse para administración continua, pulsátil o a pedido de agentes farmacéuticos. Además, la administración transdérmica de los compuestos descritos en la presente se puede lograr mediante parches iontoforéticos y similares. Además, los parches transdérmicos pueden brindar

administración controlada de los compuestos de cualquiera de la fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), o (IVa). La velocidad de absorción se puede disminuir usando membranas de control de velocidad o reteniendo el compuesto dentro de un
5 gel o matriz de polímero. Por el contrario, se pueden usar potenciadores de absorción para aumentar la absorción. Un portador o potenciador de absorción puede incluir solventes farmacéuticamente aceptables que se pueden absorber para ayudar al pasaje a través de la piel. Por ejemplo, los
10 dispositivos transdérmicos forman una venda que comprende un miembro de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con portadores, opcionalmente una barrera que controla la velocidad para administrar el compuesto en la piel del hospedador a una velocidad controlada y
15 predeterminada durante un período de tiempo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

Formulaciones inyectables

Las formulaciones que incluyen un compuesto de cualquiera de la fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (Va), (Vb),
20 (VI), o (VIa), adecuados para inyección intramuscular, subcutánea, o intravenosa pueden incluir soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas estériles fisiológicamente aceptables, y polvos estériles para su reconstitución en soluciones o dispersiones

inyectables estériles. Los ejemplos de portadores, diluyentes, solventes o vehículos acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, cremofor y similares), mezclas
5 adecuadas de los mismos, aceites vegetales (tal como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables, tal como oleato de etilo. Se puede mantener una fluidez adecuada, por ejemplo, usando un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partículas requerido en el caso
10 de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos. Las formulaciones adecuadas para inyección subcutánea también pueden contener aditivos tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes y dispensadores. La prevención del crecimiento de microorganismos se puede asegurar mediante
15 varios 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 se puede
20 lograr con el uso de agentes que retrasen la absorción, tales como, monoestearato de aluminio y gelatina.

Para las inyecciones intravenosas, los compuestos descritos en la presente se pueden formular en soluciones acuosas, preferentemente en amortiguadores fisiológicamente

compatibles, tales como solución de Hank, solución de Ringer o amortiguador salino fisiológico. Para administración transmucosa, en la formulación se utilizan penetrantes adecuados para que la barrera sea permeada. Generalmente, dichos penetrantes se conocen en la técnica. Para otras inyecciones parenterales, las formulaciones apropiadas pueden incluir soluciones acuosas o no acuosas, preferentemente con amortiguadores o excipientes fisiológicamente compatibles. Generalmente, dichos excipientes se conocen en la técnica.

Las inyecciones parenterales pueden implicar inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en formas de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes de múltiples dosis, con un conservante agregado. La composición farmacéutica descrita en la presente puede estar en forma adecuada para inyección parenteral como suspensiones, soluciones o emulsiones estériles en vehículos oleosos o acuosos y contienen agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. -Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. De manera adicional, las suspensiones de los compuestos activos se pueden preparar como suspensiones de inyección oleosas apropiadas. Los solventes o vehículos

lipofílicos adecuados incluyen aceites grasos, tales como aceite de sésamo o ésteres de ácido graso sintético, tales como oleato de etilo o triglicéridos o liposomas. Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener

5 sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizadores o agentes adecuados que aumenten la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de

10 soluciones altamente concentradas. De manera alternativa, el ingrediente activo puede encontrarse en forma de polvo para constituirse con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril y libre de pirógenos, antes de su uso.

Otras formulaciones

15 En determinadas modalidades, se pueden emplear sistemas de administración para los compuestos farmacéuticos, tales como, por ejemplo, liposomas y emulsiones. En determinadas modalidades, las composiciones proporcionadas en la presente también pueden incluir un polímero mucoadhesivo, seleccionado

20 de entre, por ejemplo, carboximetilcelulosa, carbómero (polímero de ácido acrílico), poli(metilmacrilato), poliacrilamida, policarbofilo, copolímero de ácido acrílico/butilacrilato, alginato de sodio y dextrano.

En algunas modalidades, los compuestos descritos en la

presente se pueden administrar tópicamente y se pueden formular en una variedad de composiciones de administración tópica, tales como soluciones, suspensiones, lociones, geles, pastas, barras medicadas, bálsamos, cremas o ungüento. Estas
5 compuestos farmacéuticos pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, amortiguadores y conservantes.

Los compuestos descritos en la presente también se pueden formular en composiciones rectales tales como enemas, geles
10 rectales, espumas rectales, aerosoles rectales, supositorios, supositorios de gelatina, o enemas de retención, que contienen bases de supositorios convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos, así como polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona, PEG, y similares.
15 En formas de supositorios de las composiciones, primero se funde una cera de baja fundición tal como, de modo no taxativo, una mezcla de glicéridos de ácidos grasos, opcionalmente en combinación con manteca de cacao.

Ejemplos de métodos de regímenes de dosificación y 20 tratamiento

Los compuestos descritos en la presente se pueden usar en la preparación de medicamentos para la inhibición de Btk o un homólogo de este, o para el tratamiento de enfermedades o afecciones que podrían beneficiarse, al menos en parte, de la

inhibición de Btk o de un homólogo de este. Además, un método para tratar cualquiera de las enfermedades o afecciones descritas en la presente en un sujeto que necesite dicho tratamiento, implica la administración de composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de cualquiera de la fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), (IVa), (Va), (Vb), (VI), o (VIa), descrito en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido farmacéuticamente aceptable, metabolito farmacéuticamente activo, profármaco farmacéuticamente aceptable, o solvato farmacéuticamente aceptable de este, en cantidades terapéuticamente eficaces a dicho sujeto.

Las composiciones que contienen los compuestos descritos en la presente se pueden administrar para tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones son administradas a un paciente que ya sufre de una enfermedad, en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad o afección. Las cantidades eficaces para tal uso dependen de la gravedad y el curso de la enfermedad o afección, el tratamiento previo, el estado general de salud del paciente, el peso y la respuesta a los fármacos, y el juicio del médico tratante. En la técnica se considera que para determinar tales cantidades terapéuticamente eficaces se

debe hacer mediante la experimentación rutinaria, inclusive, de modo no taxativo, un ensayo clínico de aumento de dosis.

En aplicaciones profilácticas, se administran composiciones que contienen los compuestos descritos en la presente a un
5 paciente susceptible o que corra el riesgo de contraer una enfermedad, trastorno o afección particular. Dicha cantidad se define como una "dosis o cantidad profilácticamente eficaz". En este uso, las cantidades exactas también dependen del estado de salud del paciente, su peso y similares. En la
10 técnica se considera que para determinar tales cantidades profilácticamente eficaces se debe hacer mediante la experimentación rutinaria, inclusive, por ejemplo, un ensayo clínico de aumento de dosis. Cuando se usan en un paciente, las cantidades eficaces para tal uso dependen de la gravedad
15 y el curso de la enfermedad, trastorno o afección, el tratamiento previo, el estado general de salud del individuo, el peso y la respuesta a los fármacos, y el criterio del médico tratante.

En el caso en que la afección del paciente no mejore, a
20 criterio del doctor, la administración de los compuestos se puede administrar crónicamente, esto es, por un período de tiempo prolongado, que incluye durante la duración de la vida del paciente para mejorar o de otra forma controlar o limitar los síntomas de la enfermedad o afección del paciente.

En el caso en que el estado del paciente no mejore, a criterio del doctor la administración de los compuestos se puede administrar de forma continua; de manera alternativa, la dosis del fármaco administrada se puede reducir de forma temporal o suspender de forma temporal durante determinado tiempo (esto es, un "descanso del fármaco"). La longitud del descanso de fármaco puede variar entre 2 días y 1 año, incluyendo solo a modo de ejemplo, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 10 días, 12 días, 15 días, 20 días, 28 días, 35 días, 50 días, 70 días, 100 días, 120 días, 150 días, 180 días, 200 días, 250 días, 280 días, 300 días, 320 días, 350 días o 365 días. La reducción de dosis durante un descanso de fármaco puede incluir de 10%-100%, incluyendo, solo a modo de ejemplo, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o 100%. Una vez que se produjo la mejora de la condición del paciente, si es necesario, se administra una dosis de mantenimiento. Posteriormente, se puede reducir la dosificación o la frecuencia de administración, o ambos, en función de los síntomas, a un nivel en que se retiene la enfermedad, trastorno o afección mejorada. Sin embargo, los pacientes pueden requerir tratamiento intermitente a largo plazo cuando reaparecen los síntomas.

La cantidad de un agente determinado que corresponderá a

dicha cantidad variará dependiendo de factores tales como el compuesto, enfermedad o afección particular y su gravedad, su identidad (por ejemplo, el peso) del sujeto u hospedador que necesita del tratamiento, pero que se pueden determinar de
5 manera rutinaria de manera conocida en la técnica según las circunstancias particulares que rodean el caso, que incluyen, por ejemplo, el agente específico administrado, la vía de administración, la afección tratada y el sujeto u hospedador tratado. La dosis deseada puede presentarse convenientemente
10 en una dosis individual o en dosis divididas administradas simultáneamente (o durante un período de tiempo corto), por ejemplo, en dos, tres, cuatro, o más subdosis por día.

La composición farmacéutica descrita en la presente puede estar en formas de dosificación unitarias adecuadas para una
15 única administración de dosis exactas. En forma de dosificación unitaria, la formulación se divide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas de uno o más compuesto. La dosis unitaria puede estar en forma de un paquete que contiene cantidades separadas de la formulación.
20 Los ejemplos no taxativos son comprimidos o cápsulas en paquetes y polvos en viales o ampollas. Las composiciones de suspensión acuosa se pueden envasar en recipientes de dosis única que no se pueden volver a cerrar. De manera alternativa, pueden ser recipientes de múltiples dosis que se

pueden volver a cerrar, en cuyo caso es típico incluir un conservante en la composición. A modo de ejemplo solamente, las formulaciones para inyección parenteral se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, que incluye, de modo no taxativo, ampollas o en recipientes de dosis múltiples con un conservante agregado.

Los intervalos anteriores son meramente sugerencias, ya que la cantidad de variables con respecto a un régimen de tratamiento individual es grande y digresiones considerables a partir de estos valores recomendados son comunes. Dichas dosificaciones se pueden alterar independientemente dependiendo de una cantidad de variables, no limitadas a la actividad del compuesto usado, la enfermedad o afección a ser tratada, el modo de administración, los requisitos del sujeto individual, la gravedad de la enfermedad o afección a ser tratada y la opinión del médico tratante.

La toxicidad y la eficacia terapéutica de dichos regímenes terapéuticos se puede determinar en forma opcional mediante procedimientos farmacéuticos estándares en cultivos celulares o animales de experimento, que incluyen, entre otros, la determinación de la LD₅₀ (dosis letal para el 50 % de la población) y la ED₅₀ (dosis terapéuticamente eficaz en 50 % de la población). La proporción de la dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede

expresarse como la proporción entre la LD₅₀ y la ED₅₀. Se prefieren los compuestos que presentan índices terapéuticos altos. Los datos obtenidos a partir de ensayos de cultivos celulares y estudios en animales pueden ser utilizados para
5 formular un intervalo de dosificación para ser utilizado en seres humanos. La dosificación de dichos compuestos se encuentra preferentemente dentro de un intervalo de concentraciones en circulación que incluye la ED₅₀ con toxicidad mínima. La dosificación puede variar dentro de este
10 intervalo, dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada.

Tratamientos combinados

Las composiciones del inhibidor de Btk reversible o irreversible descritas en la presente también se pueden
15 utilizar opcionalmente en combinación con otros reactivos terapéuticos bien conocidos que se seleccionan por su valor terapéutico para el trastorno a tratar. En general, las composiciones descritas en la presente y en modalidades en la que se utiliza la terapia de combinación, no tienen por qué
20 administrarse en la misma composición farmacéutica y pueden, debido a distintas características físicas y químicas, tener que ser administradas opcionalmente mediante distintas vías. La determinación del modo de administración y la conveniencia de la administración, cuando sea posible, en la misma

composición farmacéutica, es conocida por el médico experto. La administración inicial se puede realizar de acuerdo con los protocolos establecidos conocidos en la técnica y, en función de los efectos observados, el médico experto puede
5 modificar la dosificación, modos de administración y momentos de administración.

En determinados casos, puede ser adecuado administrar al menos un compuesto inhibidor de Btk reversible o irreversible descrito en la presente en combinación con otro agente
10 terapéutico. Solo a modo de ejemplo, si uno de los efectos secundarios que experimenta un paciente al recibir uno de los compuestos inhibidores de Btk reversible o irreversible descritos aquí son las náuseas, entonces puede ser adecuado administrar un agente contra las náuseas junto con un agente
15 terapéutico inicial. O, a modo de ejemplo solamente, se puede mejorar la eficacia terapéutica de uno de los compuestos descritos en la presente por medio de la administración de un adyuvante (es decir, el adyuvante por sí mismo puede tener un beneficio terapéutico mínimo pero en combinación con otro
20 agente terapéutico, se potencian todos los beneficio terapéuticos al paciente). O, a modo de ejemplo solamente, el beneficio experimentado por un paciente puede verse aumentado por la administración de uno de los compuestos descritos en la presente con otro agente terapéutico (que también incluye

un régimen terapéutico) que también tiene un beneficio terapéutico. En todo caso, independientemente de la enfermedad, trastorno o afección que se está tratando, el beneficio general experimentado por el paciente puede ser
5 simplemente un aditivo de los dos agentes terapéuticos o el paciente puede experimentar un beneficio sinérgico.

La elección particular de los compuestos usados dependerá del diagnóstico del médico tratante y de su criterio de la afección del paciente y el protocolo de tratamiento adecuado.
10 Los compuestos se pueden administrar al mismo tiempo (por ejemplo, de forma simultánea, esencialmente de forma simultánea o dentro del mismo protocolo de tratamiento) o secuencialmente, dependiendo de la naturaleza de la enfermedad, trastorno o afección, la afección del paciente y
15 la elección real de los compuestos usados. La determinación del orden de la administración y la cantidad de repeticiones de la administración de cada agente terapéutico durante un protocolo de tratamiento, es conocida para el médico experto después de una evaluación de la enfermedad que se está
20 tratando y de la condición del paciente.

Los expertos en la técnica saben que las dosis terapéuticamente eficaces pueden variar cuando los fármacos se usa en combinaciones de tratamientos. Se describen en la literatura los métodos para determinar en forma experimental

las dosificaciones de fármacos terapéuticamente eficaces y otros agentes para usar en los regímenes de tratamiento de combinación. Por ejemplo, el uso de dosificación metronómica, es decir, proporcionar dosis más frecuentes y menores para
5 minimizar los efectos secundarios tóxicos, ha sido descrito extensamente en la bibliografía. El tratamiento de combinación incluye tratamientos periódicos que empiezan y terminan en varios momentos para ayudar con la gestión clínica del paciente.

10 Para las terapias de combinación descritas en la presente, las dosificaciones de los compuestos coadministrados variará dependiendo del tipo de cofármaco empleado, del fármaco específico empleado, de la enfermedad o afección que se está tratando, entre otros. Además, cuando se coadministra uno o
15 más agentes biológicamente activos, el compuesto proporcionado en la presente se puede administrar ya sea de forma simultánea con los agentes biológicamente activos o en forma secuencial. Si se administra secuencialmente, el médico tratante decidirá la secuencia adecuada para administrar
20 proteínas en combinación con los agentes biológicamente activos.

En todo caso, los múltiples agentes terapéuticos (uno de los cuales es un compuesto de la fórmula (I), (II), (III), (IIIa), (IV), o (IVa) descrito en la presente) se pueden

administrar en cualquier orden o incluso en forma simultánea. Si se hace en forma simultánea, los múltiples agentes terapéuticos se pueden proporcionar opcionalmente en una forma unificada única o en múltiples formas (a modo de ejemplo solamente, como una única píldora o como dos píldoras separadas). Uno de los agentes terapéuticos se pueden administrar en múltiples dosis o ambos se pueden administrar en múltiples dosis. Si no se hace en forma simultánea, el tiempo entre las múltiples dosis pueden variar entre cero 5 semanas a menos de cuatro semanas. Además, los métodos, las composiciones y las formulaciones de combinación no se limitan al uso de dos agentes solamente; también se prevé el uso de múltiples combinaciones terapéuticas. 10

Se entiende que el régimen de dosificación para tratar, prevenir o mejorar la o las condiciones para las cuales se busca alivio, se puede modificar de acuerdo con una variedad de factores. Estos factores incluyen el trastorno que padece el sujeto así también como la edad, el peso, el sexo, la dieta y la condición médica del sujeto. Por lo tanto, el régimen de dosificación usando realmente puede variar 15 ampliamente y por lo tanto se puede desviar de los regímenes de dosificación establecidos en la presente. 20

Los agentes farmacéuticos que componen la terapia de combinación divulgada en la presente puede ser una forma de

dosificación combinada o formas de dosificación separadas dirigidas sustancialmente a la administración simultánea. Los agentes farmacéuticos que conforman la terapia de combinación también se pueden administrar en forma secuencial, ya sea con
5 un compuesto terapéutico administrado mediante un régimen que requiere una administración de dos etapas. El régimen de administración de dos etapas puede requerir una administración secuencial de los agentes activos o de la administración espaciada de agentes activos separados. El
10 período de tiempo entre las múltiples etapas de administración oscila entre unos pocos minutos y varias horas, dependiendo de las propiedades de cada agente farmacéutico, como la potencia, la solubilidad, la biodisponibilidad, la vida media plasmática y el perfil
15 cinético del agente farmacéutico. Se puede utilizar la variación circadiana de la concentración molecular diana para determinar el intervalo de dosificación óptimo.

Además, los compuestos descritos en la presente también se pueden usar en combinación con los procedimientos que
20 proporcionan beneficios adicionales o sinérgicos al paciente. A modo de ejemplo solamente, se espera que los pacientes encuentren beneficios terapéuticos y/o profilácticos en los métodos descritos en la presente, donde la composición farmacéutica de un compuesto descrito en la

presente y/o las combinaciones con otras terapias se combinan con pruebas genéticas para determinar si ese individuo es portador de un gen mutante que se sabe que guarda relación con determinadas enfermedades o afecciones.

5 Los compuestos descritos en la presente y las terapias de combinación se pueden administrar antes, durante o después de la aparición de una enfermedad o afección y el tiempo para administrar la composición que contiene un compuesto puede variar. Por lo tanto, por ejemplo, se pueden utilizar los
10 compuestos como un profiláctico y se administra continuamente a sujetos con una propensión a desarrollar afecciones o enfermedades con el fin de evitar la aparición de la enfermedad o afección. Los compuestos y las composiciones se pueden administrar opcionalmente a un sujeto durante o lo
15 antes posible luego de la aparición de los síntomas. La administración de los compuestos se puede iniciar dentro de las primeras 48 horas 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
20 administración inicial se puede realizar a través de cualquier vía práctica, como por ejemplo, una inyección intravenosa, una inyección en bolo, una infusión de 5 minutos a aproximadamente 5 horas, una pastilla, una cápsula, un parche transdérmico, una vía oral y similares o combinaciones

de estos. Un compuesto se debe administrar tan pronto como sea viable luego que se detecta o se sospecha la aparición de una enfermedad o afección y durante un período de tiempo necesario para el tratamiento de la enfermedad, como por ejemplo, desde aproximadamente 1 mes hasta aproximadamente 3 meses. La duración del tratamiento puede variar para cada sujeto y la duración se puede determinar luego utilizando criterios conocidos. Por ejemplo, el compuesto o una formulación que contiene el compuesto se puede administrar durante al menos 2 semanas, entre alrededor de 1 mes a alrededor de 1 mes a alrededor de 5 años o de alrededor de 1 mes a alrededor de 3 años.

Agentes terapéuticos de ejemplo para usar en combinación con un compuesto inhibidor de Btk reversible o irreversible.

Si el sujeto padece o está en riesgo de padecer una enfermedad autoinmunitaria, una enfermedad inflamatoria, o una enfermedad alérgica, se puede usar un compuesto inhibidor de Btk reversible o irreversible con uno o más de los siguientes agentes terapéuticos en cualquier combinación: inmunosupresores (por ejemplo, tacrolimo, ciclosporina, rapamicina, metotrexato, ciclofosfamida, azatioprina, mercaptopurina, micofelonato o FTY720), glucocorticoides (por ejemplo, prednisona, acetato de cortisona, prednisona, metilprednisona, dexametasona, betametasona, triamcinolona,

beclometasona, betametasona, triamcinolona, beclometasona, acetato de fludrocortisona, acetato de deoxicorticosterona, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, salicilatos, ácidos arilalcanoicos, ácidos 2-arilpropiónicos, ácidos N-arilantranílicos, oxicam, coxib o sulfonanílicos),
5 inhibidores específicos de Cox-2 (por ejemplo, valdecoxib, celecoxib o rofecoxib), leflunamida, tioglucosa de oro, tiomalato de oro, aurofina, sulfasalazina, hidroxiclороquinina, minociclina, proteínas de unión a TNF- α
10 (por ejemplo, infliximab, etanecept o adalimumab), abatacept, anaquinra, interferon- β , interferon- γ , interleuquina-2, vacunas de alergias, antihistaminas, antileucotrienos, agonistas beta, teofilina o anticolinérgicos.

Ya sea que el sujeto padezca o corra el riesgo de padecer un
15 trastorno proliferativo de linfocitos B (por ejemplo, mieloma de células plasmáticas), el sujeto se puede tratar con un compuesto inhibidor de Btk reversible o irreversible en cualquier combinación con uno o más agentes anticancerígenos. En algunas modalidades, uno o más agentes anticancerígenos
20 son agentes proapoptóticos. Los ejemplos de agentes anticancerígenos incluyen, entre otros, cualquiera de los siguientes: gosipol, genasense, polifenol E, Clorofusin, todo ácido transretinoico (ATRA), briostatina, ligando inductor de la apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral

(TRAIL), 5-aza-2'-deoxycitidina, todo ácido transretinoico, doxorubicina, vincristina, etopósido, gemcitabina, imatinib (Gleevec®), geldanamicina, 17-N-alilamino-17-demetoxigeldanamicina (17-AAG), flavopiridol, LY294002, 5 bortezomib, trastuzumab, BAY 11-7082, PKC412, o PD184352, Taxol™, al que también se hace referencia como "paclitaxel", es una fármaco contra el cáncer que actúa como potenciador y estabilizador de la formación de microtúbulos y análogos de Taxol™, tal como Taxotere™. También se ha demostrado que los 10 compuestos que tienen el esqueleto de taxano básico como característica de la estructura normal tienen la capacidad de detener las células en las fases G2-M debido a los microtúbulos estabilizados y pueden ser útiles para el tratamiento del cáncer junto con los compuestos descritos en 15 la presente.

Ejemplos adicionales de los agentes anticancerígenos utilizados en combinación con un compuesto inhibidor de Btk reversibles o irreversible incluyen los inhibidores de señalización de proteínas cinasas activadas por mitógenos, 20 por ejemplo, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmannin, o LY294002; inhibidores de Syk; inhibidores de mTOR y anticuerpos (por ejemplo, rituxano).

Otros agentes anticancerígenos que se pueden utilizar en

combinación con un compuesto inhibidor de Btk reversible o irreversible incluyen adriamicina; dactinomicina, bleomicina, vinblastina, cisplatina, acivicina; aclarubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; 5 altretamina; ambomicina; ametantron acetato; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramicina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de 10 bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cladribina; crisnatol mesilato; ciclofosfamida; citarabina; 15 dacarbazina; dactinomicina; clorhidrato de daunorubicina; decitabina; dexormaplatina; dezaguanina; dezaguanina mesilato; diaziquona; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; droloxifeno citrato; dromostanolona propionato; duazomicina; edatrexato; 20 clorhidrato de eflomitina; elsamitrucina; enloplatina; enpromato; epipropidina; epirubicina; clorhidrato de epirubicin; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; sodio de fosfato de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de

fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de
fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona;
fostriecina sodio; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabine;;
hidroxiurea; clorhidrato de idarubicina; ifosfamida;
5 ilmofosina; interleucina I1 (que incluye interleucina I1
recombinante o rIL2) interferón alfa-2a; interferón alfa-2b;
interferón alfa-n1; interferón alfa-n3; interferón beta- 1a;
interferón gamma- 1 b; iproplatina; clorhidrato de
irinotecán; acetato de lanreotida; letrozol; acetato de
10 leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol sodio;
lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol;
maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de
megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril;
mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina;
15 meturedapa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina;
mitogillina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano;
mitoxantrona; clorhidrato de mitoxantrona; ácido
micofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatina; oxisuran;
paclitaxel; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina;
20 peplomicina sulfato; perfosfamida; pipobromán; piposulfán;
clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano;
porfimer sodio; porfiomicina; prednimustina; clorhidrato de
procarbazona; puromicina; clorhidrato de puromicina;
pirazofurina; riboprina; rogletimida; safmgol; clorhidrato de

safingol; semustina; simtrazeno; sparfosato sodio; sparsomicina; clorhidrato de spirogermanio; spiromustina; spiroplatina; streptonigrina; streptozocina; cloruro de strontio Sr 89; sulofenur; talisomicina; taxana; taxoide; 5 tecogalán sódico; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporquina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; clorhidrato de topotecán; citrato de toremifeno; trestolona acetato; triciribina fosfato; trimetrexato; glucuronato de 10 trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vapreotida; verteporfin; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de 15 vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatina; zinostatina; clorhidrato de zorubicina.

Otros agentes anticancerígenos que se pueden usar en combinación con un compuesto inhibidor de Btk reversible o irreversible incluyen: 20-epi-1, 25 dihidroxivitamina D3; 5- 20 etiniluracilo; abiraterona; aclarubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleuquina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografólido; inhibidores de la angiogénesis;

antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína
morfo genética anti-dorsalizing 1; antiandrógeno, carcinoma
prostática; antiestrógeno; antineoplaston; oligonucleótidos
antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores del gen de
5 la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico;
ara-CDP-DL-PTBA; arginina deaminasa; asulacrina; atamestano;
atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3;
azasetron; azatoxina; azatirosina; derivados de baccatin III;
balanol; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas;
10 benzoilstaurosporina; derivados de beta lactama ; beta-
aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidor de
bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilspermina;
bisnafido; bistrateno A; bizelesina; breflato; bropirimina;
budotitano; sulfoximina de butionina; calcipotriol;
15 calfostina C; derivados de camptotecina; canaripox IL-2;
capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboxiamidotriazol;
CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartílago;
carzelesina; inhibidores de la caseína cinasa (ICOS);
castanospermina; cecropina B; cetorelix; clorlnas;
20 cloroquinoxalina sulfonamido; cicaprost; cis-porfirina;
cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina
A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de
combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol;
criptoficina 8; derivados de criptoficina A; curacina A;

ciclopentantraquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de
citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab;
decitabina; dehidrodidemnina B; deslorelina; dexametasona;
dexifosfamida; dexrazoxano; dexverapamil; diaziquinona;
5 didemnina B; didox; dietilnorspermina; dihidro-5-azacitidina;
9- dioxamicina; espiromustina de difenilo; docosanol;
dolasetron; doxifluridina; droloxifen; dronabinol;
duocarmicina SA; ebselen; ecomustina; edelfosina;
edrecolomab; eflornitina; elemeno; emitefur; epirubicina;
10 epristerido; análogo de estramustina; agonistas de estrógeno;
antagonistas de estrógeno; etanidazol; fosfato de etopósido;
exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim;
finasterida; flavopiridol; flezelastina; fluasterona;
fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorunicina; forfenimex;
15 formestano; fostriecina; fotemustina; texafirina de
gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix;
inhibidores de la gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de
glutación; hepsulfam; heregulina; bisacetamida de
hexametileno; hipericina; ácido ibandrónico; idarubicina;
20 idoxifen; idramanton; ilmofosina; ilomastat;
imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmunoestimulantes;
inhibidor del receptor del factor de crecimiento 1 tipo
insulina; agonistas de interferón; interferones;
interleucins; iobenguano; yododoxorubicina; ipomeanol, 4-;

iropact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B;
itasetron; jasplaquinolida; kahalalida F; triacetato de
lamelarina-N; lanreótido; leinamicina; lenograstim; sulfato
de lentinan; leptolstatina; letrozol; factor inhibidor de la
5 leucemia; interferón alfa de leucocitos;
leuprolido+estrógeno+progesterona; leuprorelina; levamisol;
liarozol; análogo de poliamina lineal; péptido de disacárido
lipofílico; compuestos de platino lipofílicos; lissoclinamida
7; lobaplatina; lombricina; lometrexol; lonidamina;
10 losoxantron; lovastatina; loxoribina; lurtotecan; texafirina
de lutecio; lisofilina; péptidos líticos; maitansina;
manostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores
de matrilisina; inhibidores de metaliproteinasa de matriz;
menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa;
15 metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepriston; miltefosina;
mirimostim; ARN de cadena doble desigual; mitoguazona;
mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; factor de
crecimiento de fibroblastos de mitotoxina-saporina;
mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo
20 monoclonal, gonadotrofina coriónica humana; lípido
A+monofosforilo+sk de pared celular de miobacterias;
mopidamol; inhibidor del gen de resistencial a múltiples
fármacos; terapia a base de múltiples supresores tumorales 1;
agente anticancerígeno de mostaza; micaperóxido B; extracto

de pared celular microbacteriana; miriaporona; N-acetildinalina; benzamidas susituidas con N; nafarelina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatina; nemorubicina; ácido neridrónico; endopeptidasa neutral; nilutamida; nisamicina; moduladores de
5 óxido nítrico; antioxidante de nitróxido; nitrulina; O6-bencilguanina; octreotido; oquicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetron; ondansetron; oracina; inductor de la citocina oral; ormaplatina; osaterona; oxaliplatina; oxaunomicina; palauamina; palmitoilrrizoxina; ácido
10 pamidrónico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; sodio de polisulfato de pentosano; pentostatina; pentrozol; perflubrón; perfosfamida; alcohol perililo; fenazinomicina; fenilacetato; inhibidores
15 de fosfatasa; picibanilo; clorhidrato de pilocarpina; pirarrubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor del activador de plasminógenos; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero de sodio; porfiromicina; prednisona; bis-acridona
20 de propilo; prostaglandina J2; inhibidores de la proteasoma; modulador inmunitario a base de proteína A; inhibidor de la proteína cinasa C; microalgas; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de purina nucleósido fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de

polioxi-etileno de hemoglobina piridoxilada; antagonistas raf;
raltitrexed; ramosetron; inhibidores de la proteína ras
farnesil transferasa; inhibidores de ras; inhibidor de ras-
GAP; reteliptina demetilada; etidronato de renio Re 186;
5 rizoxina; ribozimas; RII retinamida; rogletimida; rohitukina;
romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxilo; safingol;
saintopina; SarCNU; sarcositol A; sargramostim; mimética de
Sdi 1; semustina; inhibidor derivado de la senescencia 1;
oligonucleótidos sentido; inhibidores de la transducción de
10 señal; moduladores de la transducción de señal; proteína de
unión al antígeno de cadena simple; sizofirán; sobuzoxano;
borocaptato de sodio; fenilacetato de sodio; solverol;
proteína de unión a la somatomedina; sonermina; ácido
esparfósico; spicamicina D; espiromustina; esplenopentina;
15 espongistatina 1; escualamina; inhibidor de células madre;
inhibidores de la división de células madre; estipiamida;
inhibidores de estromelisina; sulfinosina; antagonista de
péptidos intestinales vasoactivos superactivos; suradista;
suramina; swainsonina; glicosaminoglicanos sintéticos;
20 talimustina; metyoduro de tamoxifén; tauromustina; tazaroten;
tecogalán sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de la
telomerasa; temoporfina; temozolomida; tenipósido;
tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina;
trombopoietina; trombopoyetina mimética; timalfasina;

agonista del receptor de timopoyetina; timotrinan; hormona
estimulante de la tiroides; etil etiopurpurina de estaño;
tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina;
toremifeno; factor de células madre totipotentes; inhibidores
5 de translación; tretinoína; triacetiluridina; triciribina;
trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turostérico;
inhibidores de la tirosina cinasa; tirfostinas; inhibidores
de UBC; ubenimex; factor inhibidor del crecimiento derivado
de los senos urogenitales; antagonistas del receptor de la
10 urocinasa; vaporeotido; variolina B; sistema de vectores,
terapia de genes de eritrocitos; velaresol; veramina;
verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinxaltina; vitaxina;
vorozol; zanoterona; zeniplatina; zilascorb; y estimalámero
de zinostatina.

15 Aun otros agentes anticancerígenos que se pueden utilizar en
combinación con un compuesto inhibidor de Btk reversible o
irreversible incluyen agentes alquilantes, antimetabolitos,
productos naturales u hormonas, por ejemplo, mostazas de
nitrógeno (por ejemplo, mecloretamina, ciclofosfamida,
20 clorambucilo, etc.), alquilsulfonatos (por ejemplo,
busulfán), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomustina,
etc), o triazinas (decarbacia, etc.). Ejemplos de
antimetabolitos incluyen, entre otros, análogo de ácido
fólico (por ejemplo, metotrexato) o análogos de pirimidina

(por ejemplo, citarabina), análogos de purinas (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina).

Ejemplos de productos naturales útiles en combinación con un compuesto inhibidor de Btk reversible o irreversible
5 incluyen, entre otros, alcaloides de la vinca (por ejemplo, vinblastina, vincristina), epipodofilotoxinas (por ejemplo, etoposida), antibióticos (por ejemplo, daunorubicina, doxorubicina, bleomicina), enzimas (por ejemplo, L-asparaginasa), o modificadores de la respuesta biológica (por
10 ejemplo, interferón alfa).

Ejemplos de agentes alquilantes que se pueden utilizar en combinación con un compuesto inhibidor de Btk reversible o irreversible incluyen, entre otros, mostazas de nitrógeno (por ejemplo, mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucilo,
15 melfalan, etc.), etilenimina y metilmelaminas (por ejemplo, hexametilmelamina, tiotepa), sulfonatos de alquilo (por ejemplo, busulfan), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomusitna, semustina, estreptzocina, etc.) o triazenas (decarbazona, etc.). Ejemplos de antimetabolitos incluyen,
20 entre otros, análogo de ácido fólico (por ejemplo, metotrexato) o análogos de pirimidina (por ejemplo, fluorouracilo, floxouridina, citarabina), análogos de purinas (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina).

Ejemplos de hormonas y antagonistas útiles en combinación con

un compuesto inhibidor de Btk reversible o irreversible incluyen, entre otros, adrenocorticosteroides (por ejemplo, prednisona), progestinas (por ejemplo, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona), estrógenos (por ejemplo, dietilestilbestrol, etinilestradiol), antiestrógeno (por ejemplo, tamoxifeno), andrógenos (por ejemplo, propionato de testosterona, fluoximesterona), antiandrógeno (por ejemplo, flutamida), análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (por ejemplo, leuprolida). Otros agentes que se pueden utilizar en los métodos y composiciones descritos en la presente para el tratamiento o prevención del cáncer incluyen complejos de coordinación de platino (por ejemplo, cisplatino, carboplatino), urea sustituida (por ejemplo, hidroxiiurea), derivado de metilo hidracina (por ejemplo, procarbazona), supresor adrenocortical (por ejemplo, mitotano, aminoglutetimida).

Ejemplos de agentes anticancerígenos que actúan deteniendo las células en las fases G2-M debido a los microtúbulos estabilizados y los que se pueden usar en combinación con un compuesto inhibidor de Btk reversible o irreversible incluyen sin limitación, los siguientes fármacos comercializados y los fármacos en desarrollo: Erbulozol (también conocido como R-55104), Dolastatina 10 (también conocida como DLS-10 y NSC-

376128), isetionato de mivobulina (también conocido como CI-980), vincristina, NSC-639829, Discodermolida (también conocida como NVP-XX-A-296), ABT-751 (Abbott, también conocido como E-7010), Altorirtinos (como Altorirtina A y Altorirtina C), Espongistatinas (tales como Espongistatina 1, Espongistatina 2, Espongistatina 3, Espongistatina 4, Espongistatina 5, Espongistatina 6, Espongistatina 7, Espongistatina 8 y Espongistatina 9), clohidrato de cemadotina (también conocido como LU-103793 y NSC-D-669356), Epotilonas (tales como Epotilona A, Epotilona B, Epotilona C (también conocida como desoxieptilona A o dEpoA), Epotilona D (también denominada KOS-862, dEpoB y desoxiepotilona B), Epotilona E, Epotilona F, Epotilona N-óxido de epotilona B, N-óxido de epotilona A, 16-aza-epotilona B, 21-aminoepotilona B (también conocida como BMS-310705), 21-dihidroxiopotilona D (también conocida como Desoxiepotilona F y dEpoF), 26-fluoroepotilona), Auristatina PE (también conocida como NSC-654663), Soblidotina (también conocida como TZT-1027), LS-4559-P (Pharmacia, también conocida como LS4577), LS-4578 (Pharmacia, también conocida como LS-477-P), LS-4477 (Pharmacia), LS-4559 (Pharmacia), RPR-112378 (Aventis), sulfato de vindiscritina, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, también conocido como WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Academia de Ciencias de Hungría),

BSF-223651 (BASF, también conocido como ILX-651 y LU-223651),
SAH-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-
97 (Armad/Kyowa Hakko), AM-132 (Armad), AM-138 (Armad/Kyowa
Hakko), IDN-5005 (Indena), Criptoficina 52 (también conocido
5 como LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, también conocido como
AVE-8063A y CS-39.HCl), AC-7700 (Ajinomoto, también conocido
como AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl, y RPR-258062A),
Vitilevuamida, Tubulisina A, Canadensol, Centaureidina
(también conocido como NSC-106969), T-138067 (Tularik,
10 también conocido como T-67, TL-138067 y TI-138067), COBRA-1
(Instituto Parker Hughes, también conocido como DDE-261 y
WHI-261), H10 (Universidad del Estado de Kansas), H16
(Universidad del Estado de Kansas), Oncocidin A1 (también
conocido como BTO-956 y DIME), DDE-313 (Instituto Parker
15 Hughes), Fijianolida B. Laulimalida, SPA-2 (Instituto Parker
Hughes), SPA-1 (Instituto Parker Hughes, también conocido
como SPIKET-P), 3-IAABU (Citoesqueleto/ Facultad de Medicina
de Mt. Sinai, también conocido como MF-569), Narcosina
(también conocido como SC-5366) Nascapina, D-24851 (Asta
20 Medica), A-105972 (Abbott), Hemiasterlin, 3-BAABU
(Citoesqueleto/ Facultad de Medicina de Mt. Sinai, también
conocido como MF-191), TMPN (Universidad del Estado de
Arizona) acetilacetato de vanadoceno, T-138026 (Tularik),
Monsatrol, Inanocina (también conocido como NSC-698666), 3-

LAABE (Citoesqueleto/ Facultad de Medicina de Mt. Sinai, A-
204197 (Abbott), T-607 (Tuiarik, también conocido como T-
900607), RPR-115781 (Aventis), Eleutherobinas (tales como
Desmetileleutherobina, Desacetileleuterobina, Isoeleuterobina
5 A, y Z-Eleuterobina), Caribaeosida, Caribaeolina,
Halicondrina B, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica),
Diazonamida A, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus),
Taccalonolida A, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott),
Diozostatina, (-)-Feniloahistina (también conocido como NSCL-
10 96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica),
Mioseverina B, D-43411 (Zentaris, también conocido como D-
81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), HTI-286
(también conocido como SPA-110, sal de trifluoroacetato)
(Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983
15 (NCI), fosfato sódico de Resverastatina, BPR-OY-007 (National
Health Research Institutes), y SSR-250411 (Sanofi).

Ya sea que el sujeto padezca o corra el riesgo de padecer un
trastorno tromboembólico (por ejemplo, apoplejía), el sujeto
se puede tratar con un compuesto inhibidor de Btk reversible
20 o irreversible en cualquier combinación con uno o más agentes
anticancerígenos. Los ejemplos de agentes antitromboembólicos
incluyen, de modo no taxativo, cualquiera de los siguientes:
agentess tromboembolíticos (por ejemplo, alteplasa,
anistreplasa, estreptocinasa, urocinasa o activador del

plasminógeno de tejidos), heparina, tinzaparina, warfina, dabigatran (por ejemplo, etexilato de dabigatran), inhibidores del factor Xa (por ejemplo, fondaparinux, draparinux, rivaroxaban, DX-9065a, otamixaban, LY517717, o
5 YM150), ticlopidina, clopidogrel, CS-747 (prasugrel, LY640315), ximelagatran, o BIBR 1048.

Kits/artículos de fabricación

En la presente, también se describen kits y artículo de fabricación para usar en aplicaciones terapéuticas descritas
10 en la presente. Tales kits pueden incluir un portador, envase o recipiente que se compartimenta para recibir uno o más recipientes tales como viales, tubos y similares, donde cada uno de los recipientes que incluye uno de los elementos separados se puede usar en un método descrito en la presente.
15 Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas y tubos de ensayo. Los recipientes pueden estar formados de una variedad de materiales, tales como vidrio o plástico.

Los artículos de fabricación proporcionados en la presente
20 contienen materiales de envasado. Los materiales de envasado para usar en los productos farmacéuticos de envasado son conocidos por los expertos en la técnica. Ver, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.º 5,323,907, 5,052,558 y 5,033,252. Los ejemplos de materiales farmacéuticos de

envasado incluyen, de modo no taxativo, blíster, botellas, tubos, inhaladores, bombas, bolsas, viales, recipientes, jeringas, botellas y cualquier material de envasado adecuado para una formulación seleccionada y un modo de administración y tratamiento pretendido. Una amplia variedad de formulaciones de los compuestos y formulaciones proporcionados en la presente están contemplados como una variedad de tratamientos para cualquier enfermedad, trastorno o afección que se beneficiaría de la inhibición de Btk, o en la que Btk media o contribuye a los síntomas o causas.

Por ejemplo, los recipientes pueden incluir uno o más compuestos descritos en la presente, opcionalmente en una composición o en combinación con otro agente descrito en la presente. El recipiente tiene opcionalmente un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente puede ser una bolsa o frasco de solución intravenosa que tiene un tapón que pueda perforarse mediante una aguja de inyección hipodérmica). Tales kits comprenden opcionalmente un compuesto con una descripción o etiqueta identificadora o instrucciones relacionadas con su uso en los métodos descritos en la presente.

Un kit incluirá típicamente uno o más recipientes adicionales, cada uno con uno o más materiales (tales como reactivo, opcionalmente en forma concentrada y/o

dispositivos) deseables desde el punto de vista comercial y del usuario para usar un compuesto descrito en la presente. Los ejemplos no taxativos de tales materiales incluyen, de modo no taxativo, amortiguadores, diluyentes, filtros, 5 agujas, jeringas; portador, envase, recipiente, vial y/o etiquetas de tubos que enumeran los contenidos y/o instrucciones de uso y prospectos con instrucciones de uso. Típicamente también se incluirá un conjunto de instrucciones. También puede haber una etiqueta en el recipiente o asociada 10 a este. Una etiqueta puede estar en un recipiente cuando las letras, números u otros caracteres que conforman la etiqueta están adjuntos, moldeados o grabados en el mismo recipiente; una etiqueta puede estar asociada al contenedor cuando está presente dentro de un receptáculo o portador que también 15 contiene el recipiente, por ejemplo, un prospecto. Se puede usar una etiqueta para indicar que los contenidos se deben usar para una aplicación terapéutica específica. La etiqueta también puede indicar instrucciones de uso de los contenidos, tales como los métodos descritos en la presente.

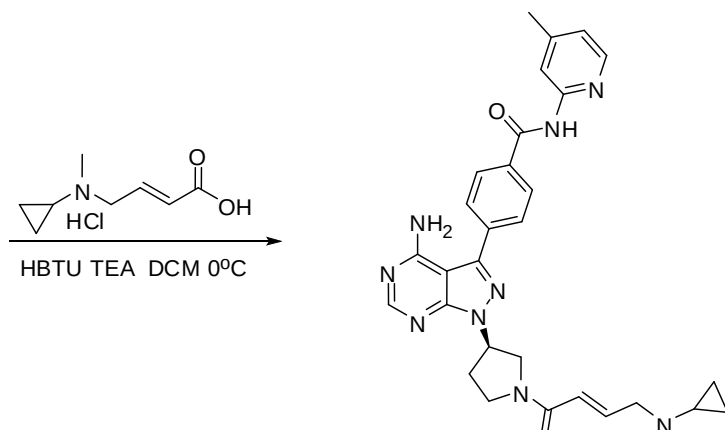
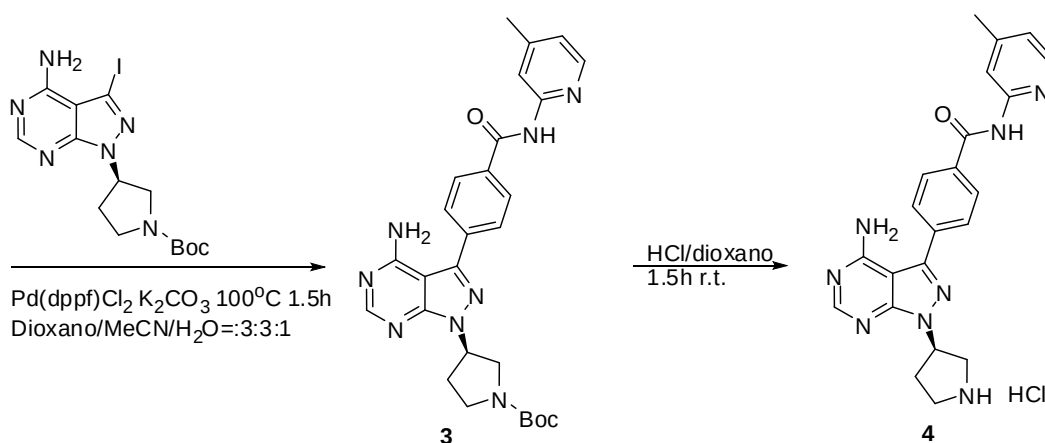
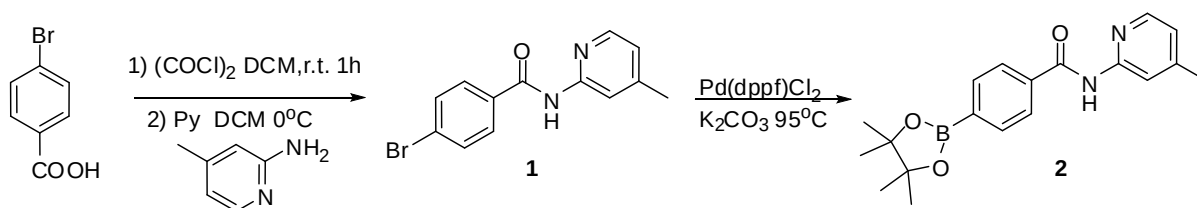
20 En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas pueden estar presentes en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitarias que contienen un compuesto proporcionado en la presente. El envase puede contener, por ejemplo, una lámina metálica o

plástica, tal como un envase de ampollas. El envase o dispositivo dispensador puede estar acompañado de instrucciones de administración. El envase o dispensador también puede estar acompañado por un aviso asociado con el
5 recipiente de una forma prescrita por una entidad gubernamental que regule la fabricación, el uso o la venta de productos farmacéuticos, donde el aviso refleja la aprobación por parte de la entidad de la forma de los fármacos para administración veterinaria o a humanos. Dicho aviso, por
10 ejemplo, puede tener una etiqueta aprobada por la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos para fármacos de receta o un prospecto de producto aprobado. También se pueden preparar composiciones que contienen un compuesto proporcionado en la presente formulado en un
15 portador farmacéuticamente compatible, estas se pueden colocar en un recipiente apropiado y etiquetar para el tratamiento de una afección indicada. Ejemplos

Los siguientes ejemplos específicos y no taxativos deben ser interpretados como meramente ilustrativos y no limitan la
20 presente descripción en forma alguna. Sin ahondar en detalles, se cree que un experto en la técnica puede, en función de la descripción de la presente, utilizar la presente invención en la mayor medida posible. Todas las publicaciones citadas en la presente se incorporan mediante

esta referencia en su totalidad a la presente. Cuando se hace referencia a una URL u otro identificador o dirección de ese tipo, se entiende que dichos identificadores pueden cambiar y que la información específica puede ir y venir en internet, pero mediante búsquedas de internet se puede encontrar información equivalente. La referencia a estos confirma la disponibilidad y difusión pública de dicha información.

Ejemplo 1: Síntesis de (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)benzamida (5)



5 4-Bromo-*N*-(4-metilpiridin-2-il)benzamida (**1**) (720 mg, bruto)
se obtuvo como un sólido blanco de ácido 4-bromobenzoico (600
mg, 2.98 mmol) y 4-metilpiridin-2-amina (320 mg, 2.98 mmol).
LC-MS (ESI): *m/z* (M/M+2) 291.1/293.1.

N-(4-Metilpiridin-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-
10 dioxaborolan-2-il)benzamida (**2**) (460 mg, 55%) se obtuvo como
un sólido blanco a partir de 4-bromo-*N*-(4-metilpiridin-2-
il)benzamida (**1**) (720 mg, bruto). LC-MS (ESI): *m/z* (M+1)
339.2.

3-(4-amino-3-(4-(4-metilpiridin-2-ilcarbamoil)fenil)-1*H*-
15 pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de
(*R*)-*terc*-butilo (**3**) (228 mg, 54%) se obtuvo como un sólido
blanco a partir de *N*-(4-metilpiridin-2-il)-4-(4,4,5,5-
tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (**2**) (338 mg,
0.01 mol) y 3-(4-amino-3-yodo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-
20 il)pirrolidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-Butilo (360 mg, 0.83
mmol) siguiendo el procedimiento descrito en US 8,377,946
(Ejemplo 2). LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 515.2.

3-(4-amino-3-(4-(4-metilpiridin-2-ilcarbamoil)fenil)-1*H*-
pirazolo [3,4-*d*]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de

(*R*)-*terc*-Butilo (**3**) (228 mg, 0.44 mmol) se trató con HCl/dioxano (4N, 2 mL) para proporcionar sal de clorhidrato de (*R*)-4-(4-amino-1-(pirrolidin-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-*N*-(4-metilpiridin-2-il)benzamida (**4**)

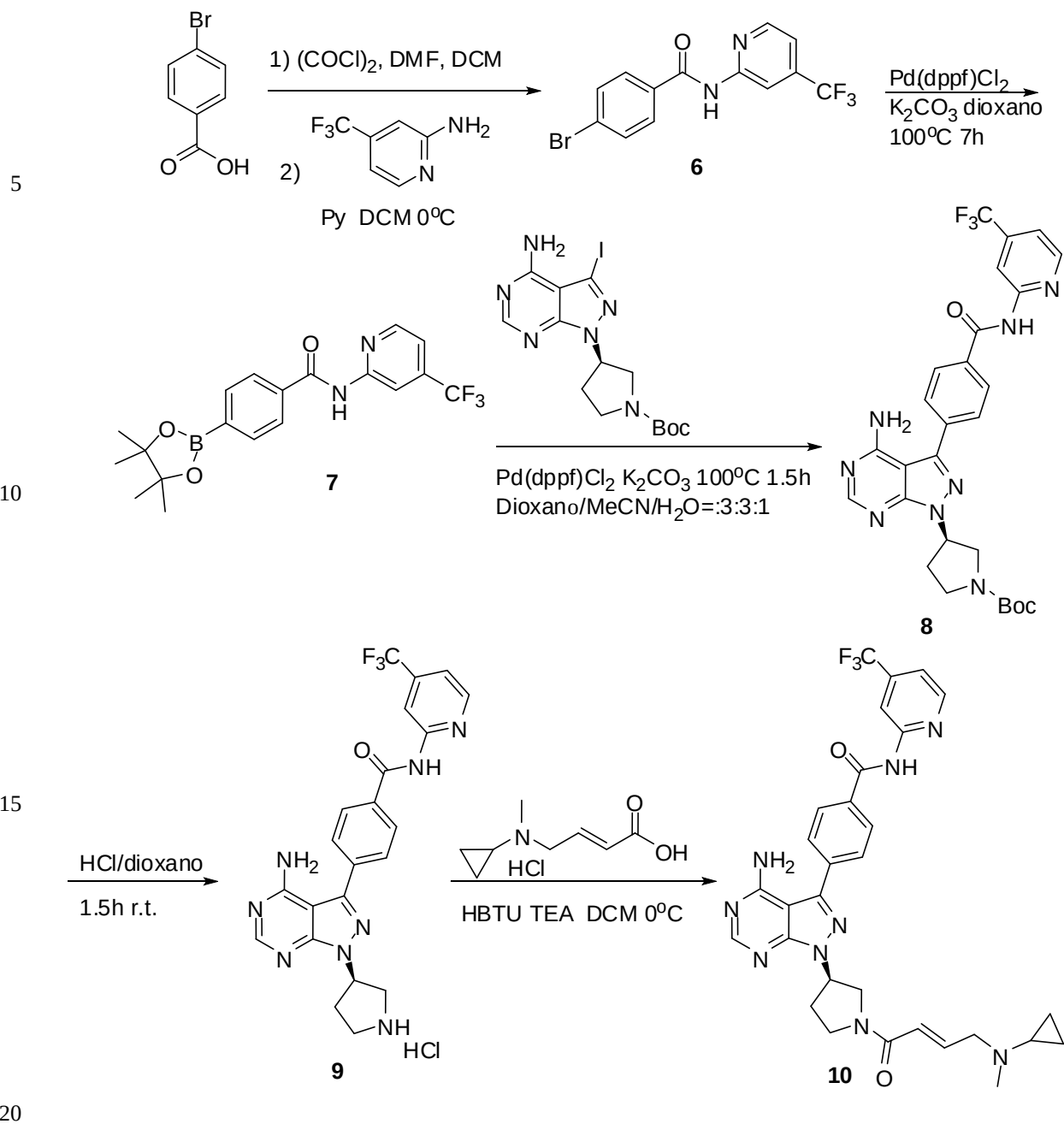
5 (cuant.) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI): *m/z* (*M*+1) 415.2.

(*R,E*)-4-(4-Amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-*N*-(4-metilpiridin-2-il)benzamida (**5**) (41%) se obtuvo como un
10 sólido blanco a partir de sal de clorhidrato de (*R*)-4-(4-amino-1-(pirrolidin-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-*N*-(4-metilpiridin-2-il)benzamida (**4**) y sal de clorhidrato de ácido (*E*)-4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoico siguiendo el procedimiento descrito en US 8,377,946 (Ejemplo 1). Por
15 ejemplo, una solución de sal de clorhidrato de ácido (*E*)-4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoico (6 mmol) y HBTU (8 mmol) en DMA (5 mL) se agita a 25°C durante 10 min. A esta solución se agrega una solución de sal de clorhidrato de (*R*)-4-(4-amino-1-(pirrolidin-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-*N*-(4-metilpiridin-2-il)benzamida (**4**) (4 mmol) y DIPEA (8
20 mmol) en DMA (5 mL). Se agitó la mezcla a 25 °C durante 3 h y se controló con LC-MS. Luego de completada la reacción, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EA tres veces, se secó en Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida

para proporcionar 5 como un producto bruto.

LC-MS (ESI): m/z (M+1) 552.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ
10.75 (s, 1H), 8.32 – 8.21 (m, 2H), 8.16 (d, J = 5.3 Hz, 2H),
8.06 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.71 –
5 6.56 (m, 1H), 6.37 (dd, J = 29.6, 15.2 Hz, 1H), 5.59 – 5.41
(m, 1H), 4.12 – 3.52 (m, 4H), 3.27 – 3.16 (m, 3H), 2.42 –
2.29 (m, 4H), 2.20 (d, J = 15.3 Hz, 3H), 1.74 – 1.59 (m, 1H),
0.46 – 0.22 (m, 4H).

Ejemplo 2: Síntesis de (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-
10 **(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-**
pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-(trifluorometil)piridin-
2-il)benzamida (10)



4-Bromo-N-(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)benzamide (6) (680

mg, 79%) se obtuvo como un sólido blanco a partir de ácido 4-bromobenzónico (500 g, 25 mmol), y 4-(trifluorometil)piridin-2-amina (400 mg, 25 mmol). LC-MS (ESI): m/z (M/M+2) 345.1/347.1.

5 4-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)benzamida (**7**) (600 mg, 88%) se obtuvo como un sólido amarillo claro a partir de 4-bromo-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)benzamida (**6**) (680 mg, 1.97 mmol). LC-MS (ESI): m/z (M+1) 393.1.

10 3-(4-amino-3-(4-(4-(trifluorometil)piridin-2-ilcarbamoyl)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-*tert*-Butilo (**8**) (180 mg, 42%) se obtuvo como un sólido amarillo claro a partir de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)benzamida (**7**) (390 mg, 0.99 mmol) y 3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-*tert*-Butilo (356 mg, 0.827 mmol). LC-MS (ESI): m/z (M+1) 569.2.

15 3-(4-amino-3-(4-(4-(trifluorometil)piridin-2-ilcarbamoyl)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-*tert*-Butilo (**8**) (180 mg, 0.317 mmol) se trató con HCl/dioxano (4N, 2 mL) para proporcionar sal de clorhidrato de (R)-4-(4-amino-1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-

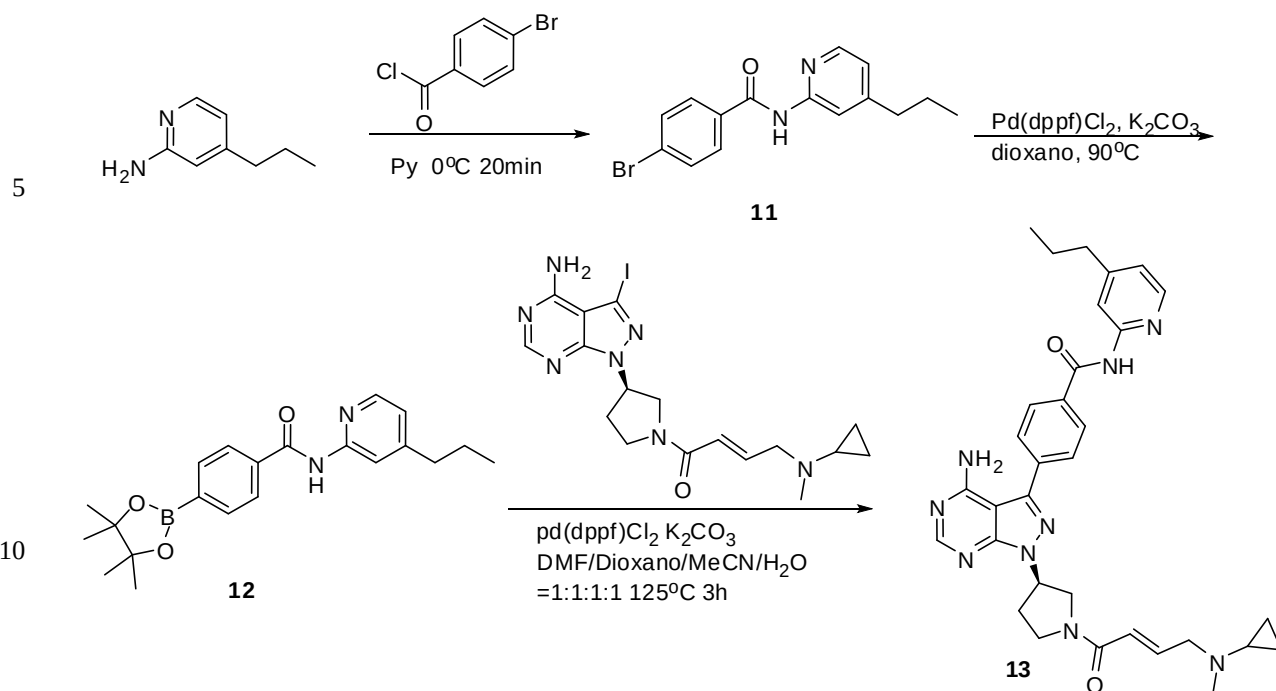
20

(trifluorometil)piridin-2-il)benzamida (**9**) (cuant.) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI): m/z (M+1) 469.2.

(*R,E*)-4-(4-Amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-N-

5 (4-(trifluorometil)piridin-2-il)benzamida (**10**) (103 mg, 54%) se obtuvo como un sólido blanco a partir de sal de clorhidrato de (*R*)-4-(4-amino-1-(pirrolidin-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)benzamida (**9**) (0.317 mmol) y sal de clorhidrato de
10 ácido (*E*)-4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoico (73 mg, 0.38 mmol). LC-MS (ESI): m/z (M+1) 606.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.36 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 6.74 - 6.57 (m, 1H), 6.48 - 6.28 (m, 1H), 5.61
15 - 5.41 (m, 1H), 4.11 - 3.54 (m, 4H), 3.29 - 3.16 (m, 3H), 2.42 - 2.33 (m, 1H), 2.20 (d, J = 15.3 Hz, 3H), 1.77 - 1.58 (m, 1H), 0.48 - 0.19 (m, 4H).

Ejemplo 3: Síntesis de (*R,E*)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1*H*-
20 **pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-N-(4-propilpiridin-2-il)benzamida (**13**)**



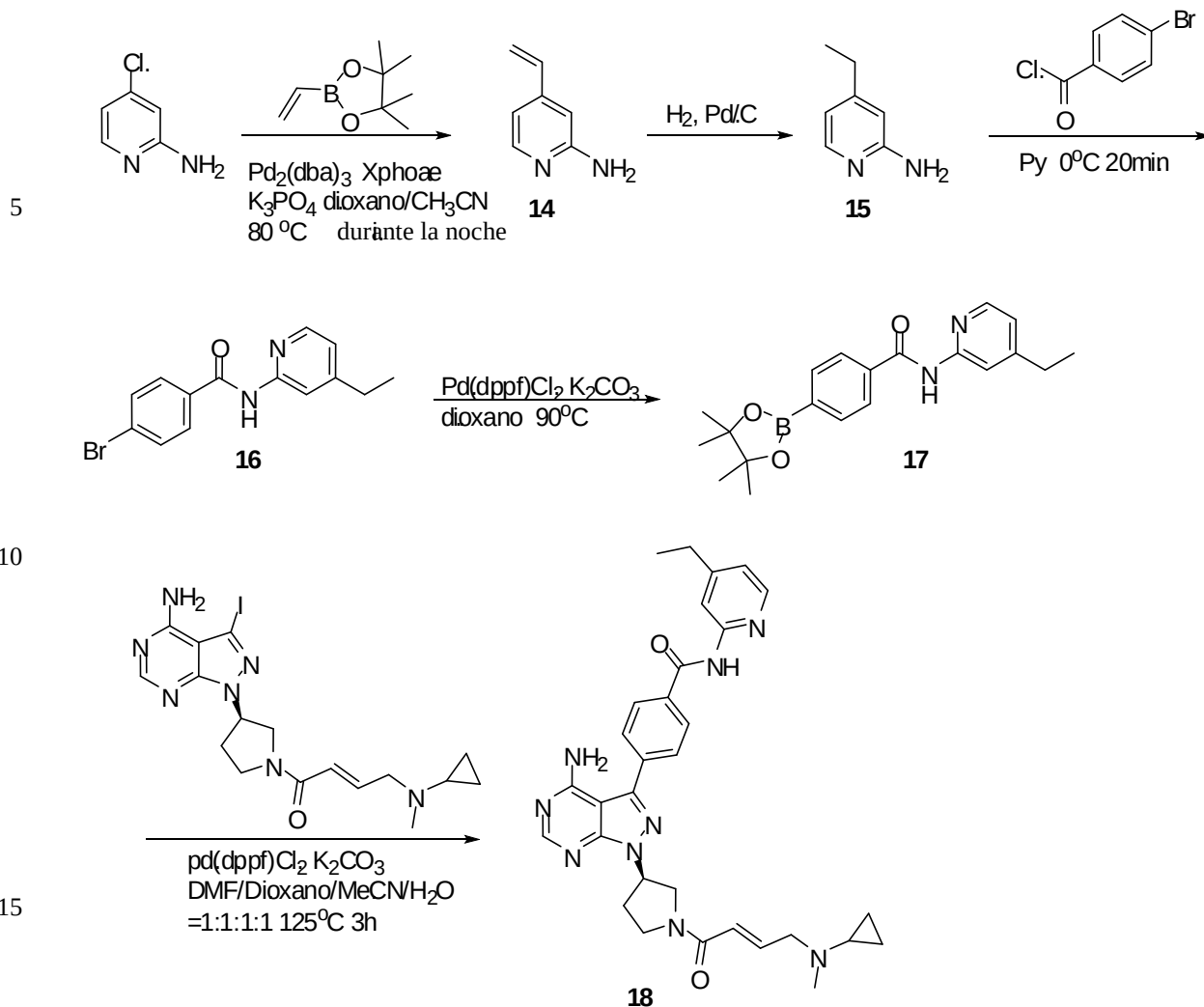
4-Bromo-N-(4-propilpiridin-2-il)benzamida (**11**) (150 mg, 36%)
 15 se obtuvo como un aceite incoloro a partir de 4-propilpiridin-2-amina (180 mg, 1.32 mmol) y cloruro de 4-bromobenzoilo (292 mg, 1.32 mmol). LC-MS (ESI): *m/z* (M/M+2) 319.1/321.1.

N-(4-propilpiridin-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (**12**) (130 mg, 49%) se obtuvo como
 20 un aceite amarillo a partir de 4-bromo-N-(4-propilpiridin-2-il)benzamida (**11**) (150 mg, 0.47 mmol). LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 367.1.

(*R,E*)-4-(4-Amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-

enoil)pirrolidin-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-*N*-
(4-propilpiridin-2-il)benzamida (**13**) (30 mg, 11%) se obtuvo
como un sólido blanco a partir de *N*-(4-propilpiridin-2-il)-4-
(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (**12**)
5 (130 mg, 0.36 mmol) y (*R,E*)-1-(3-(4-amino-3-yodo-1*H*-
pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)-4-
(ciclopropil(metil)amino)but-2-en-1-ona (200 mg, 0.43 mmol).
LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 580.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ
10 10.77 (s, 1H), 8.38 - 8.22 (m, 2H), 8.16 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H),
8.08 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.73 -
6.56 (m, 1H), 6.44 - 6.28 (m, 1H), 5.59 - 5.39 (m, 1H), 4.16
- 3.42 (m, 4H), 3.25 - 3.20 (m, 2H), 2.69 - 2.54 (m, 2H),
2.44 - 2.27 (m, 2H), 2.21 (d, *J* = 15.3 Hz, 3H), 1.63 (d, *J* =
7.3 Hz, 3H), 0.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.47 - 0.33 (m, 2H),
15 0.32 - 0.13 (m, 2H).

Ejemplo 4: Síntesis de (*R,E*)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-*N*-(4-etilpiridin-2-il)benzamida (18**)**



4-Vinilpiridin-2-amina (**14**) (300 mg, 64%) se obtuvo como un aceite amarillo claro a partir de 4-cloropiridin-2-amina (500 mg, 3.89 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (3 g, 19.4 mmol). LC-MS (ESI): m/z (M+1) 121.1.

4-Vinilpiridin-2-amina (**14**) (300 mg, 2.5 mmol) se hidrogenó con Pd/C en una atmósfera de H₂ para proporcionar 4-etilpiridin-2-amina (**15**) (cuant.) como un aceite amarillo

claro. LC-MS (ESI): m/z (M+1) 123.1.

4-Bromo-*N*-(4-etilpiridin-2-il)benzamida (**16**) (450 mg, 59%) se obtuvo como un aceite incoloro a partir de 4-etilpiridin-2-amina (**15**) (300 mg, 2.5 mmol) y cloruro de 4-bromobenzoilo
5 (548 mg, 2.5 mmol). LC-MS (ESI): m/z (M/M+2) 305.2/307.2.

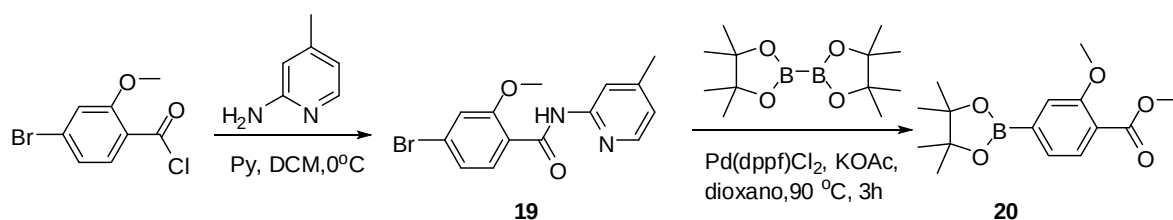
N-(4-Etilpiridin-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (**17**) (340 mg, 84%) se obtuvo como un aceite amarillo a partir de 4-bromo-*N*-(4-etilpiridin-2-il)benzamida (**16**) (350 mg, 1.15 mmol). LC-MS (ESI): m/z
10 (M+1) 353.2.

(*R,E*)-4-(4-Amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-*N*-(4-etilpiridin-2-il)benzamida (**18**) (28 mg, 12%) se obtuvo como un sólido blanco a partir de *N*-(4-etilpiridin-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (**17**)
15 (170 mg, 0.48 mmol) y (*R,E*)-1-(3-(4-amino-3-yodo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)-4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-en-1-ona (200 mg, 0.43 mmol).
LC-MS (ESI): m/z (M+1) 566.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ
20 10.77 (s, 1H), 8.30 – 8.20 (m, 2H), 8.17 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.69 – 6.59 (m, 1H), 6.45 – 6.28 (m, 1H), 5.59 – 5.40 (m, 1H), 4.11 – 3.57 (m, 5H), 3.25 – 3.18 (m, 2H), 2.68 – 2.63 (m, 2H), 2.43 – 2.34 (m, 1H), 2.21 (d, J = 15.6 Hz, 3H), 1.74 – 1.61

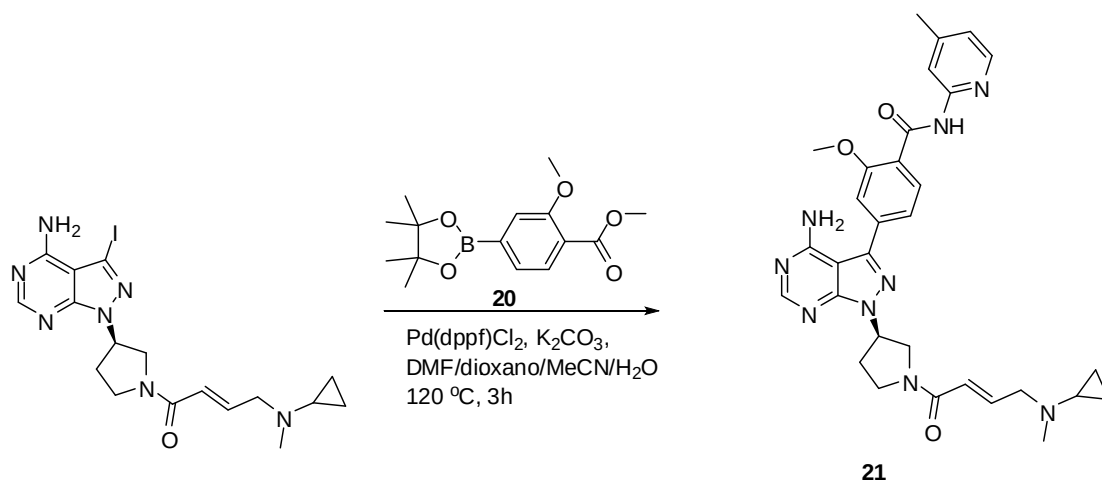
(m, 1H), 1.21 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.43 – 0.36 (m, 2H), 0.33 – 0.23 (m, 2H).

Ejemplo 5: Síntesis de (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-metoxi-N-(4-metilpiridin-2-il)benzamida (21)

10



15



20

4-Bromo-2-metoxi-N-(4-metilpiridin-2-il)benzamida (**19**) (450 mg, 35%) se obtuvo como un sólido blanco a partir de cloruro de 4-bromo-2-metoxibenzoil (500 mg, 2 mmol) y 4-metilpiridin-2-amina (216 mg, 2 mmol). LC-MS (ESI): m/z (M/M+2)

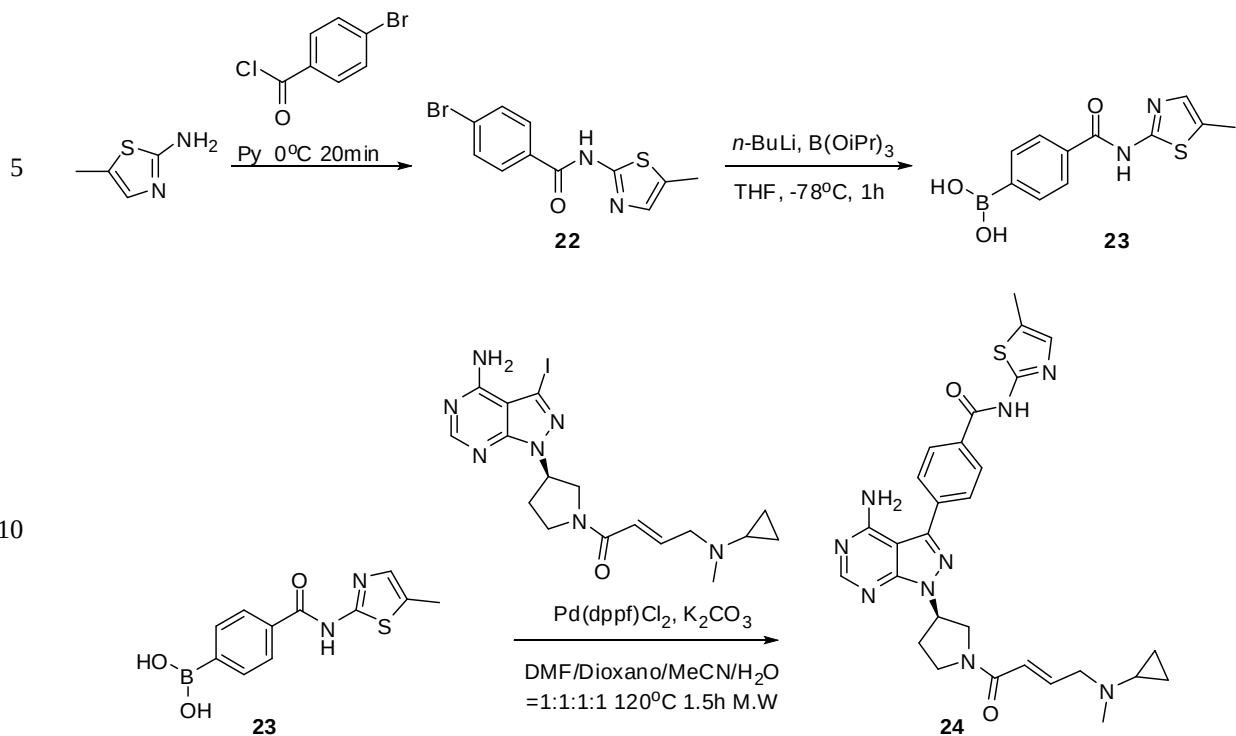
321.2/323.2.

2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de metilo (**20**) (335 mg, 82%) se obtuvo como un aceite amarillo a partir de 4-bromo-2-metoxi-*N*-(4-metilpiridin-2-il)benzamida (**19**) (450 mg, 1.4 mmol). LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 293.1.

(*R,E*)-4-(4-Amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-2-metoxi-*N*-(4-metilpiridin-2-il)benzamida (**21**) (55 mg, 22%) se obtuvo como un sólido blanco a partir de *N*-(4-propilpiridin-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (**20**) (152 mg, 0.52 mmol) y (*R,E*)-1-(3-(4-amino-3-yodo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)-4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-en-1-ona (200 mg, 0.43 mmol). LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 582.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.40 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 - 8.19 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.74 - 6.60 (m, 1H), 6.47 - 6.32 (m, 1H), 5.60 - 5.42 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.02 - 3.53 (m, 4H), 3.28 - 3.18 (m, 3H), 2.44 - 2.29 (m, 4H), 2.22 (d, *J* = 15.8 Hz, 3H), 1.77 - 1.58 (m, 1H), 0.46 - 0.20 (m, 4H).

Ejemplo 6: Síntesis de (*R,E*)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-*N*-(5-metiltiazol-2-

il)benzamida (24)



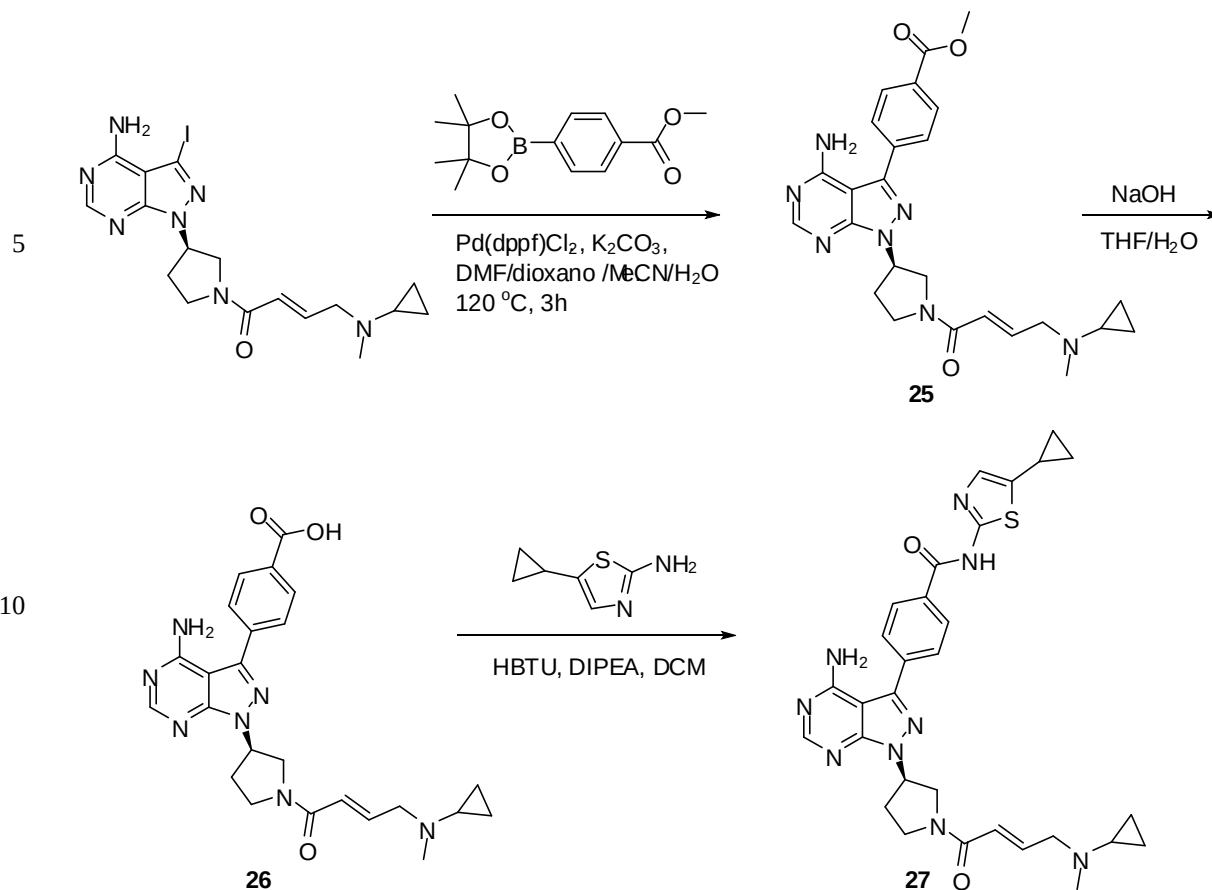
15 4-Bromo-*N*-(5-metiltiazol-2-il)benzamida (**22**) (320 mg, 47%) se obtuvo como un aceite blanco a partir de 5-metiltiazol-2-amina (260 mg, 2.3 mmol) y cloruro de 4-bromobenzoilo (504 mg, 2.3 mmol). LC-MS (ESI): *m/z* (M/M+2) 297.2/299.2.

ácido 4-(5-Metiltiazol-2-ilcarbamoil)fenilborónico (**23**) (150 mg, 34%) se obtuvo como un sólido amarillo a partir de 4-bromo-*N*-(5-metiltiazol-2-il)benzamida (**22**) (500 mg, 1.68 mmol). LC-MS (ESI): *m/z* (M-1) 261.1.

(*R,E*)-4-(4-Amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-*N*-

(5-metiltiazol-2-il)benzamida (**24**) (40 mg, 11%) se obtuvo como un sólido blanco a partir de ácido 4-(5-metiltiazol-2-ilcarbamoyl)fenilborónico (**23**) (150 mg, 0.65 mmol) y (*R,E*)-1-(3-(4-amino-3-yodo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)-4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-en-1-ona (394 mg, 0.84 mmol). LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 558.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.28 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 6.65 (dd, *J* = 14.6, 7.7 Hz, 1H), 6.37 (dd, *J* = 29.3, 15.1 Hz, 1H), 5.61 - 5.39 (m, 1H), 4.11 - 3.53 (m, 4H), 3.28 - 3.16 (m, 3H), 2.43 - 2.26 (m, 4H), 2.20 (d, *J* = 15.5 Hz, 3H), 1.73 - 1.58 (m, 1H), 0.46 - 0.32 (m, 2H), 0.32 - 0.18 (m, 2H).

Ejemplo 7: Síntesis de (*R,E*)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoyl)pirrolidin-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-N-(5-ciclopropiltiazol-2-il)benzamida (27**)**



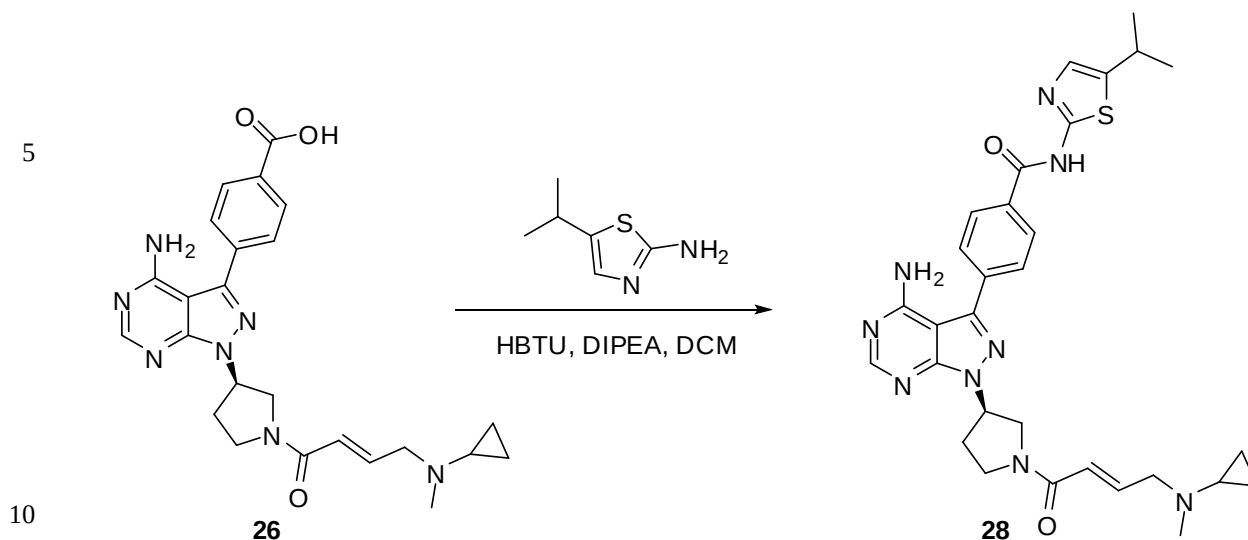
4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-
 enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-
 il)benzoato de (*R,E*)-Metilo(**25**) (620 mg, 61%) se obtuvo como
 un sólido blanco a partir de (*R,E*)-1-(3-(4-amino-3-yodo-1H-
 20 pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)-4-
 (ciclopropil(metil)amino)but-2-en-1-ona (1 g, 2.14 mmol) y 4-
 (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzoato de
 metilo (673 mg, 2.56 mmol). LC-MS (ESI): *m/z* (*M*+1) 476.2.
 4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-

enoil)pirrolidin-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)benzoato de (*R,E*)-Metilo (**25**) (620 mg, 1.31 mmol) se trató con NaOH (60 mg, 1.5 mmol) en THF/H₂O (5mL/1mL) para proporcionar ácido (*R,E*)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)benzoico (**26**) (cuant.) como un sólido blanco. LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 462.2.

(*R,E*)-4-(4-Amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-*N*-(5-ciclopropiltiazol-2-il)benzamida (**27**) (42 mg, 17%) se obtuvo como un sólido blanco a partir de ácido (*R,E*)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)benzoico (**26**) (200 mg, 0.43 mmol) y 5-ciclopropiltiazol-2-amina (preparada siguiendo la U.S., 6,784,198) (73 mg, 0.52 mmol). LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 584.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.38 - 8.08 (m, 3H), 7.79 (d, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.76 - 6.60 (m, 1H), 6.46 - 6.31 (m, 1H), 5.45-5.59 (m, 1H), 4.16 - 3.39 (m, 5H), 3.27 - 3.07 (m, 2H), 2.44 - 2.35 (m, 1H), 2.22 (d, *J* = 15.5 Hz, 3H), 2.13 - 1.99 (m, 1H), 1.77 - 1.61 (m, 1H), 1.06 - 0.89 (m, 2H), 0.79 - 0.60 (m, 2H), 0.47 - 0.22 (m, 4H).

Ejemplo 8: Síntesis de (*R,E*)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1*H*-

pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(5-isopropiltiazol-2-il)benzamida (28)



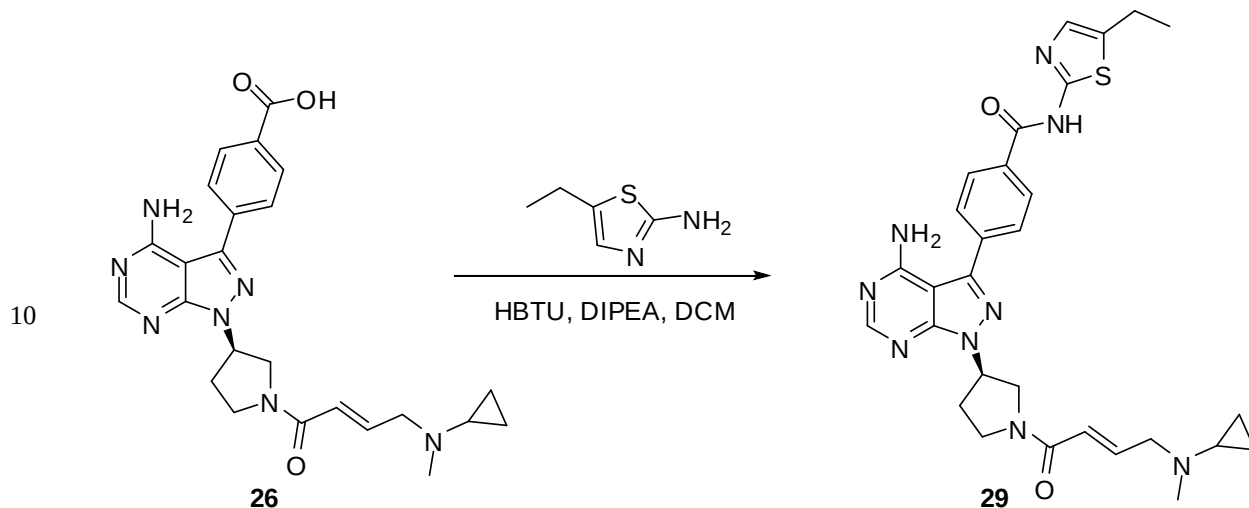
(*R,E*)-4-(4-Amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-*N*-(5-isopropiltiazol-2-il)benzamida (**28**) (20 mg, 16%) se obtuvo como un sólido blanco a partir de ácido (*R,E*)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)benzoico (**26**) (100 mg, 0.22 mmol) y 5-isopropiltiazol-2-amina (preparado siguiendo J. Med. Chem., 54(12), 2011, 4119-4132) (37 mg, 0.26 mmol). LC-MS (ESI): *m/z* (*M*+1) 586.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.34 - 8.16 (m, 3H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.72 - 6.61 (m, 1H), 6.48 - 6.30 (m, 1H), 5.63 - 5.43 (m, 1H), 4.14 - 3.54 (m, 5H), 3.24 - 3.10 (m, 3H), 2.45 - 2.36 (m, 1H), 2.22 (d, *J* = 15.6 Hz, 3H), 1.78 - 1.60 (m, 1H), 1.30 (d, *J* =

15

20

6.7 Hz, 6H), 0.44 - 0.26 (m, 4H).

Ejemplo 9: Síntesis de (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(5-etiltiazol-2-il)benzamida (29)



15

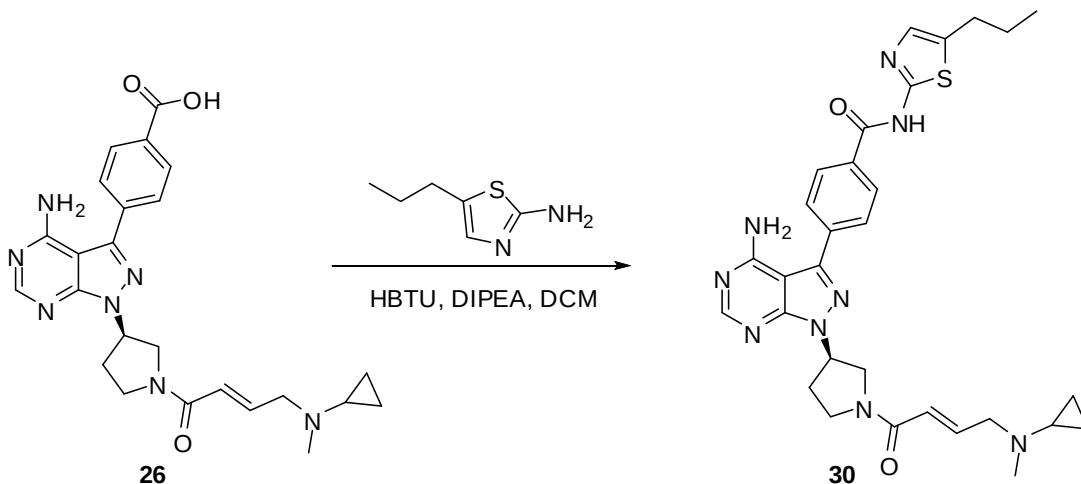
(R,E)-4-(4-Amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(5-etiltiazol-2-il)benzamida (**29**) (20 mg, 16%) se obtuvo como un sólido blanco a partir de ácido (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzoico (**26**) (100 mg, 0.22 mmol) y 5-etiltiazol-2-amine (33 mg, 0.26 mmol). LC-MS (ESI): m/z (M+1) 572.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 - 8.14 (m, 3H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.75 -

6.57 (m, 1H), 6.48 – 6.28 (m, 1H), 5.63 – 5.41 (m, 1H), 4.14 – 3.50 (m, 5H), 3.26 – 3.17 (m, 2H), 2.79 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.46 – 2.36 (m, 1H), 2.22 (d, J = 15.5 Hz, 3H), 1.76 – 1.64 (m, 1H), 1.26 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.46 – 0.36 (m, 2H),
 5 0.36 – 0.26 (m, 2H).

Ejemplo 10: Síntesis de (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil (metil) amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(5-propiltiazol-2-il)benzamida (30)

10

15

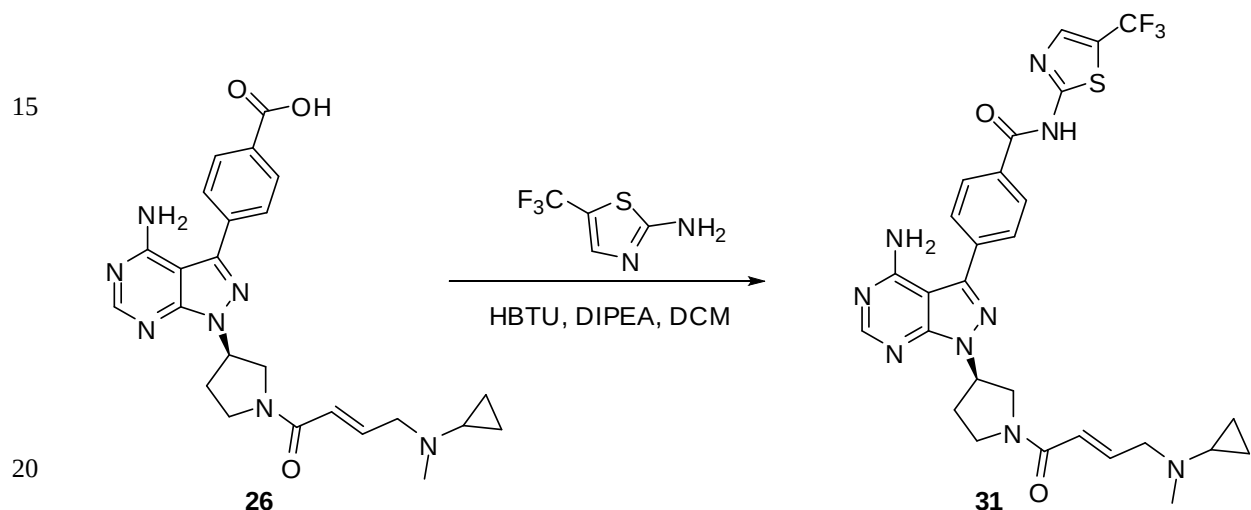


20

(R,E)-4-(4-Amino-1-(1-(4-(ciclopropil (metil) amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(5-propiltiazol-2-il)benzamida (**30**) (18 mg, 14%) se obtuvo como un sólido blanco a partir de ácido (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil (metil) amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzoico(**26**) (100 mg, 0.22

mmol) y 5-propiltiazol-2-amina (preparado siguiendo J. Med. Chem., 54(12), 2011, 4119-4132) (37 mg, 0.26 mmol). LC-MS (ESI): m/z (M+1) 586.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.30 (s, 1H), 8.23 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.76 - 6.59 (m, 1H), 6.48 - 6.29 (m, 1H), 5.62 - 5.43 (m, 1H), 4.13 - 3.58 (m, 4H), 3.26 - 3.18 (m, 2H), 2.78 - 2.71 (m, 2H), 2.46 - 2.34 (m, 2H), 2.23 (d, J = 15.4 Hz, 3H), 1.73 - 1.60 (m, 3H), 0.98 - 0.91 (m, 3H), 0.45 - 0.36 (m, 2H), 0.34 - 0.24 (m, 2H).

Ejemplo 11: Síntesis de (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(5-(trifluorometil)tiazol-2-il)benzamida (31)



(R,E)-4-(4-Amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(5-(trifluorometil)tiazol-2-il)benzamida (**31**) (18 mg, 7%) se

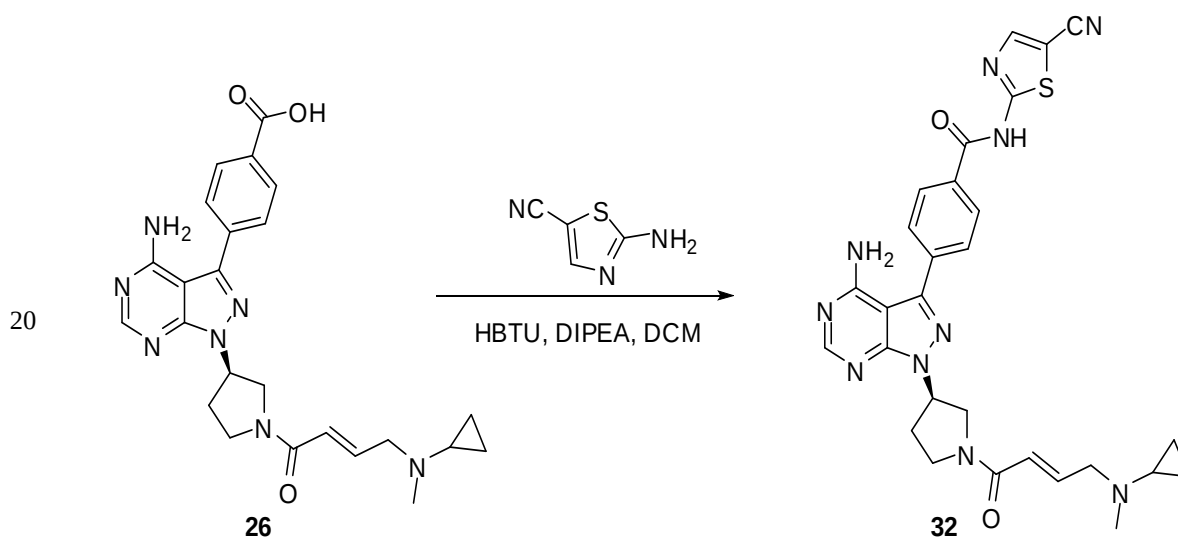
obtuvo como un sólido blanco a partir de ácido (*R,E*)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)benzoico (**26**) (200 mg, 0.43 mmol) y 5-propiltiazol-2-amina

5 (preparado siguiendo el Journal of Fluorine Chemistry, 133, 2012, 115-119) (87 mg, 0.52 mmol). LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 612.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.42 – 8.01 (m, 4H), 7.82 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.74 – 6.59 (m, 1H), 6.48 – 6.29 (m, 1H), 5.68 – 5.37 (m, 1H), 4.17 – 3.39 (m, 5H), 3.26 – 3.15

10 (m, 2H), 2.45 – 2.34 (m, 1H), 2.23 (d, *J* = 15.5 Hz, 3H), 1.77 – 1.62 (m, 1H), 0.49 – 0.22 (m, 4H).

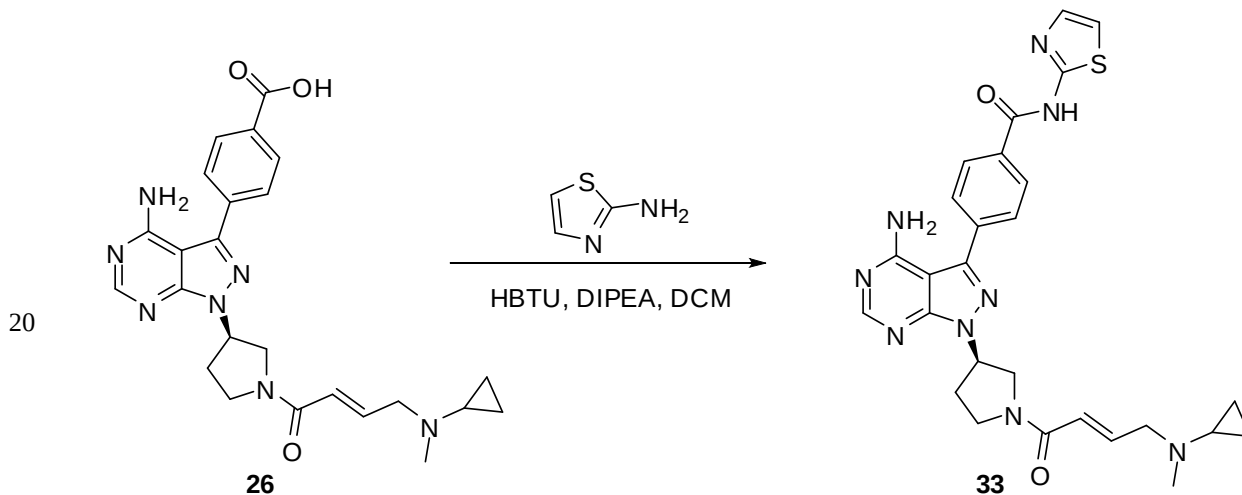
Ejemplo 12: Síntesis de (*R,E*)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-*N*-(5-cianotiazol-2-il)benzamida (32**)**

15



(*R,E*)-4-(4-Amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-*N*-(5-cianotiazol-2-il)benzamida (**32**) (15 mg, 6%) se obtuvo como un sólido blanco a partir de ácido (*R,E*)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)benzoico (**26**) (200 mg, 0.43 mmol) y 2-aminotiazol-5-carbonitrilo (65 mg, 0.52 mmol). LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 569.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.37 - 8.21 (m, 4H), 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.74 - 6.59 (m, 1H), 6.47 - 6.30 (m, 1H), 5.62 - 5.42 (m, 1H), 4.19 - 3.44 (m, 5H), 3.25 - 3.20 (m, 2H), 2.44 - 2.38 (m, 1H), 2.23 (d, *J* = 15.4 Hz, 3H), 1.80 - 1.57 (m, 1H), 0.45 - 0.26 (m, 4H).

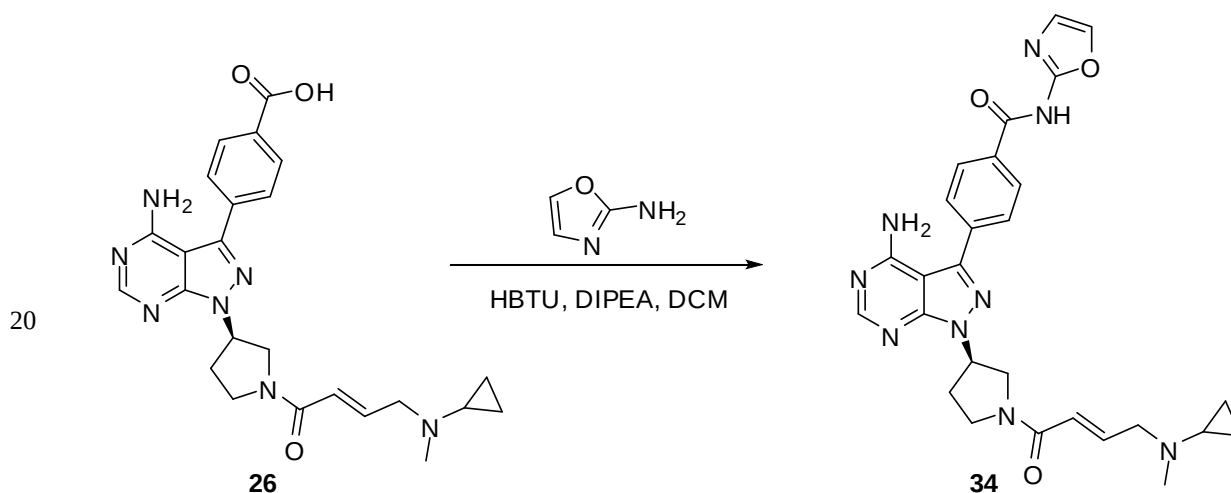
Ejemplo 13: Síntesis de (*R,E*)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-*N*-(tiazol-2-il)benzamida (33**)**



(*R,E*)-4-(4-Amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-

enoil)pirrolidin-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-*N*-
 (tiazol-2-il)benzamida (**33**) (28 mg, 12%) se obtuvo como un
 sólido blanco a partir de ácido (*R,E*)-4-(4-amino-1-(1-(4-
 (ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1*H*-
 5 pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)benzoico (**26**) (200 mg, 0.43
 mmol) y 2-aminotiazol-5-carbonitrilo (52 mg, 0.52 mmol). LC-
 MS (ESI): *m/z* (M+1) 544.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.36 -
 8.18 (m, 3H), 7.81 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 3.5 Hz,
 1H), 7.30 (s, 1H), 6.73 - 6.59 (m, 1H), 6.46 - 6.28 (m, 1H),
 10 5.61 - 5.41 (m, 1H), 4.14 - 3.53 (m, 5H), 3.25 - 3.17 (m,
 2H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 2.22 (d, *J* = 15.4 Hz, 3H), 1.78 -
 1.60 (m, 1H), 0.43 - 0.27 (m, 4H).

**Ejemplo 14: Síntesis de (*R,E*)-4-(4-amino-1-(1-(4-
 (ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1*H*-
 15 pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-*N*-(oxazol-2-il)benzamida (**34**)**



(*R,E*)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-

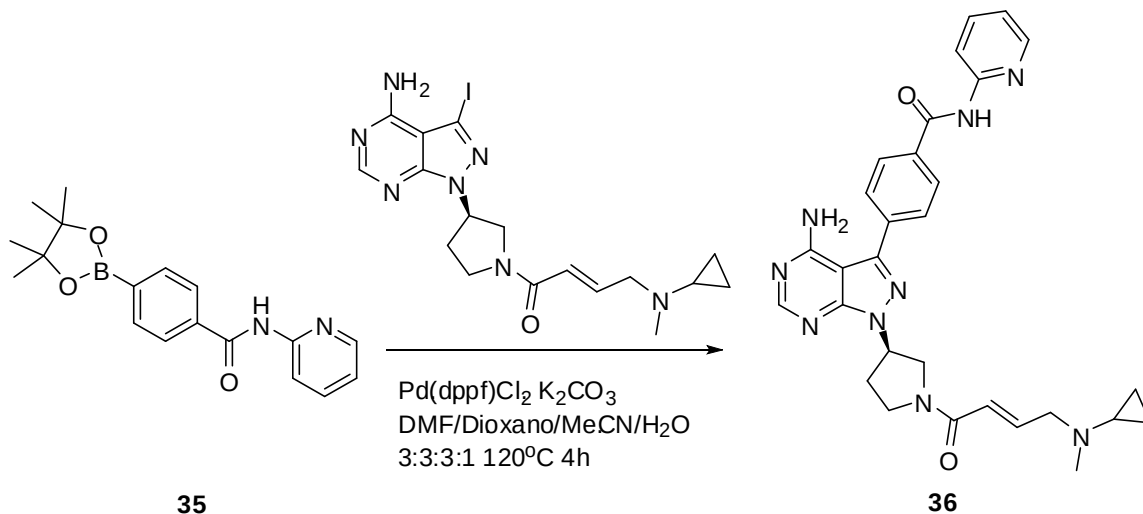
enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(oxazol-2-il)benzamida (**34**) se obtuvo a partir de ácido (*R,E*)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzoico(**26**) de manera similar a la descrita anteriormente.

Ejemplo 15: (*R,E*)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(piridin-2-il)benzamida (**36**)

10

15

20



(*R,E*)-4-(4-Amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-

(piridin-2-il)benzamida) (28 mg, 15%) se obtuvo como un sólido blanco a partir de *N*-(piridin-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (**35**) (140 mg, 0.43 mmol) y (*R,E*)-1-(3-(4-amino-3-yodo-1*H*-pirazolo[3,4-
5 d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)-4-

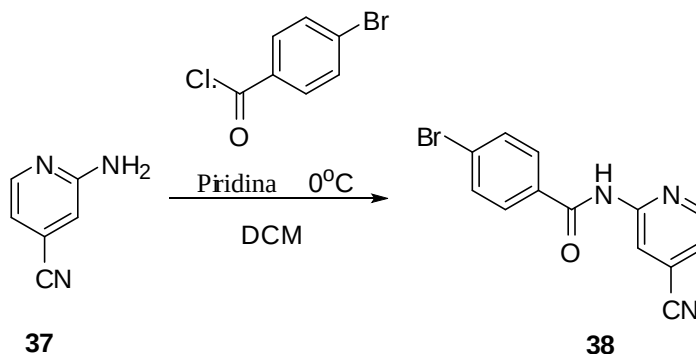
(ciclopropil(metil)amino)but-2-en-1-ona (167 mg, 0.36 mmol), siguiendo un procedimiento similar al delineado en US 8,377,946 (Ejemplo 2). LC-MS (ESI): *m/z* (*M*+1) 538.2.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.87 (s, 1H), 8.41 – 8.15 (m, 4H),
10 7.93 – 7.75 (m, 3H), 7.23 – 6.81 (m, 2H), 6.73 – 6.55 (m, 1H), 6.51 – 6.27 (m, 1H), 5.64 – 5.41 (m, 1H), 4.15 – 3.55 (m, 5H), 3.26 – 3.18 (m, 2H), 2.43 – 2.30 (m, 1H), 2.23 (d, *J* = 13.3 Hz, 3H), 1.78 – 1.60 (m, 1H), 0.52 – 0.36 (m, 2H), 0.36 – 0.21 (m, 2H).

15 Ejemplo 16: (*R,E*)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-*N*-(4-cianopiridin-2-il)benzamida (**40**)

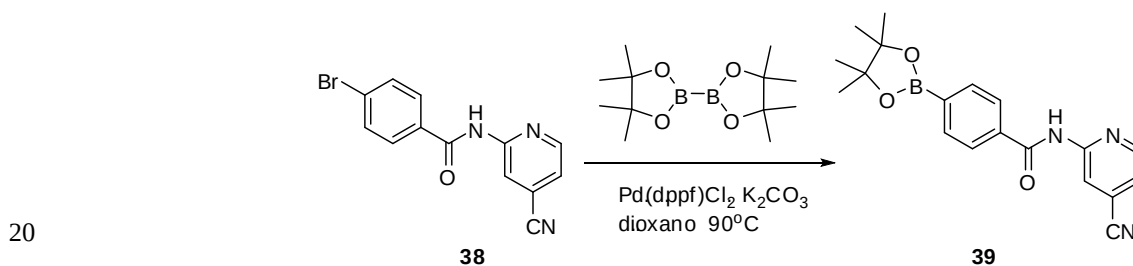
a. Preparación de 4-bromo-*N*-(4-cianopiridin-2-il)benzamida

20 (**38**)



A 0 °C, a una solución de 2-aminoisonicotinonitrilo (**37**) (300 mg, 2.5 mmol) en piridina (1 mL) se agregó una solución de cloruro de 4-bromobenzoilo (preparado a partir del ácido correspondiente y cloruro de oxalilo en DCM a ta) (553 mg, 2.5 mmol) en DCM (5 mL) gota a gota. Después de agitar a la mezcla resultante a 0 °C durante 30 min, la reacción se inactivó con agua y se extrajo con DCM (3 mL × 3). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 50% EA en PE) para proporcionar 4-bromo-N-(4-cianopiridin-2-il)benzamida (**38**) (430 mg, 57%) como un sólido blanco. LC-MS (ESI): *m/z* (M/M+2) 302.1/304.1.

15 **b. Preparación de N-(4-cianopiridin-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (39)**



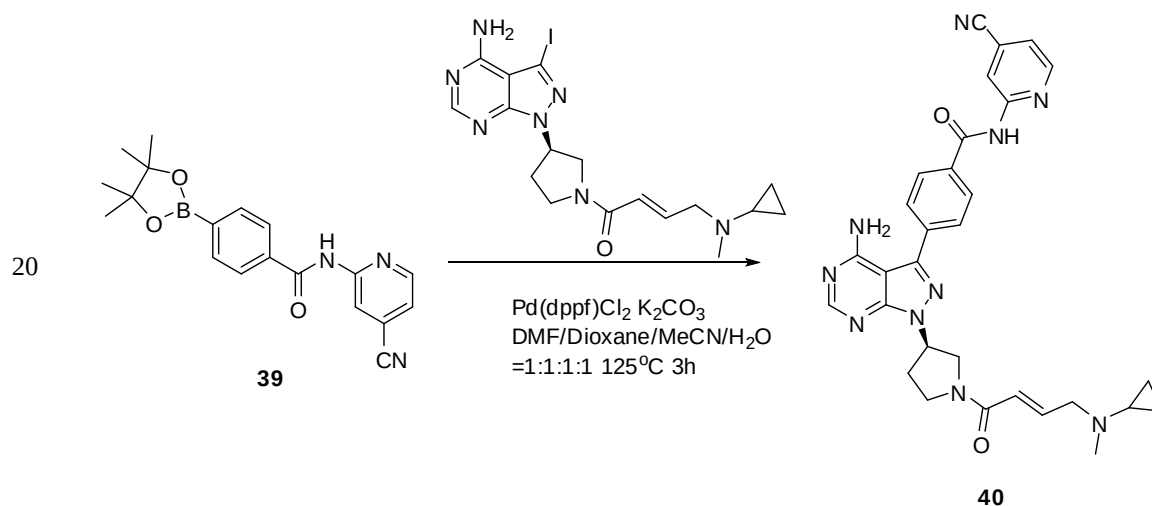
La mezcla de reacción de 4-bromo-N-(4-cianopiridin-2-il)benzamida (**38**) (430 mg, 1.4 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-

octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (533 mg, 2.1 mmol),
 K₂CO₃ (387 mg, 2.8 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (114 mg, 0.14 mmol) en
 dioxano (5 mL) se calentó a 90°C durante 10 hrs en una
 atmósfera de N₂. Después del trabajado acuoso, la capa
 5 orgánica se secó en MgSO₄, el solvente se eliminó a presión
 reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en
 columna de gel de sílice para proporcionar N-(4-cianopiridin-
 2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-
 il)benzamidea (**39**) (240 mg, 49%). LC-MS (ESI): m/z (M+1)
 10 350.1.

c. Preparación de (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-cianopiridin-2-il)benzamida (40)

15

21

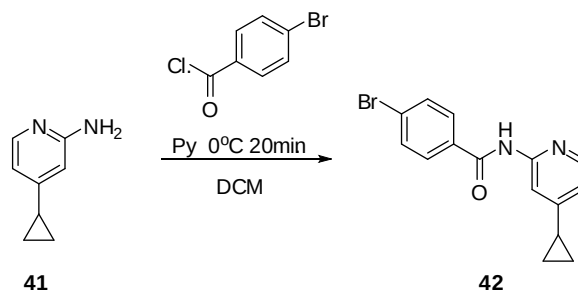


(*R,E*)-4-(4-Amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-N-(4-cianopiridin-2-il)benzamida (**40**) (23 mg, 11%) se obtuvo
5 como un sólido blanco a partir de N-(4-cianopiridin-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (**39**) (150 mg, 0.43 mmol) y (*R,E*)-1-(3-(4-amino-3-yodo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)-4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-en-1-ona (167 mg, 0.36 mmol),
10 siguiendo un procedimiento similar al delineado en la US 8,377,946 (Ejemplo 2). LC-MS (ESI): *m/z* (*M*+1) 563.2.
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.37 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.70 - 7.61 (m, 1H), 6.87 - 6.56
15 (m, 2H), 5.64 - 5.45 (m, 1H), 4.14 - 3.63 (m, 5H), 2.92 - 2.78 (m, 2H), 2.46 - 2.10 (m, 4H), 1.87 - 1.52 (m, 1H), 0.93 - 0.77 (m, 2H), 0.51 - 0.20 (m, 2H).

Ejemplo 17: (*R,E*)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1*H*-
20 pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-N-(4-ciclopropilpiridin-2-il)benzamida (**44**)

a. Preparación de 4-bromo-N-(4-ciclopropilpiridin-2-il)benzamida (42**)**

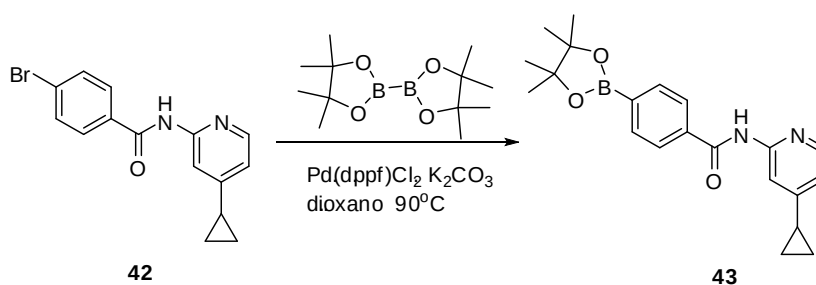
5



4-Bromo-N-(4-ciclopropilpiridin-2-il)benzamida (**42**) (200 mg, 39%) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 4-ciclopropilpiridin-2-amina (**41**) (220 mg, 1.6 mmol) y cloruro de 4-bromobenzoilo (351 mg, 1.6 mmol). LC-MS (ESI): m/z (M/M+2) 317.1/319.1.

b. Preparación de N-(4-ciclopropilpiridin-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (557-3)

15



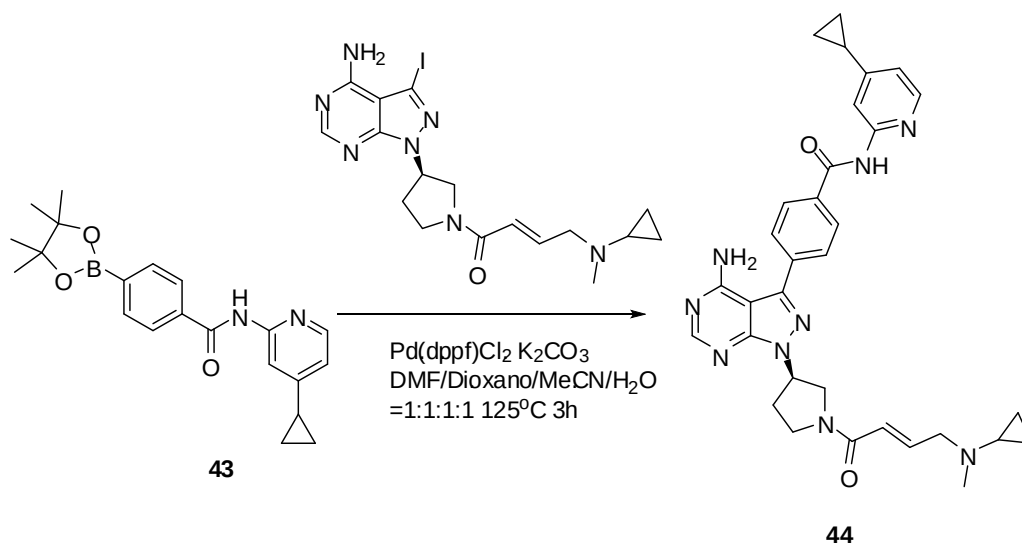
20 N-(4-Ciclopropilpiridin-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (**43**) (110 mg, 47%) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 4-bromo-N-(4-ciclopropilpiridin-2-il)benzamida (**42**) (200 mg, 0.64 mmol), siguiendo un procedimiento similar al delineado en el Ejemplo 16. LC-MS

(ESI): m/z (M+1) 365.2.

c. Preparación de (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-ciclopropilpiridin-2-il)benzamida (**44**)

10

15



20

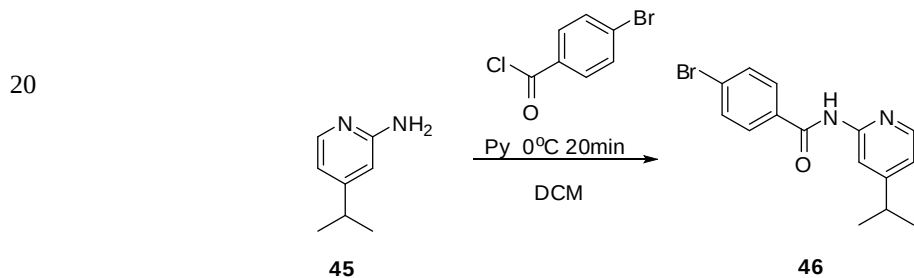
(R,E)-4-(4-Smino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-ciclopropilpiridin-2-il)benzamida (**44**) (35 mg, 22%) se obtuvo como un sólido blanco a partir de N-(4-ciclopropilpiridin-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolan-2-il)benzamida (**43**) (110 mg, 0.32 mmol) y (*R,E*)-
1-(3-(4-amino-3-yodo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-
il)pirrolidin-1-il)-4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-en-1-
ona (125 mg, 0.27 mmol), siguiendo un procedimiento similar
5 al delineado en la US 8,377,946 (Ejemplo 2). LC-MS (ESI):
m/z (M+1) 578.2.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.76 (s, 1H), 8.37 - 8.09 (m, 4H),
7.98 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.92 - 6.83 (m, 1H),
6.72 - 6.60 (m, 1H), 6.50 - 6.28 (m, 1H), 5.64 - 5.43 (m,
10 1H), 4.13 - 3.50 (m, 6H), 3.29 - 3.17 (m, 2H), 2.46 - 1.61
(m, 5H), 1.13 - 1.05 (m, 2H), 0.84 - 0.79 (m, 2H), 0.51 -
0.36 (m, 2H), 0.36 - 0.20 (m, 2H).

Ejemplo 18: (*R,E*)-4-(4-amino-1-(1-(4-(
(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1*H*-
15 pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-N-(4-isopropilpiridin-2-
il)benzamida (**48**)

**a. Preparación de 4-bromo-N-(4-isopropilpiridin-2-
il)benzamida (46)**

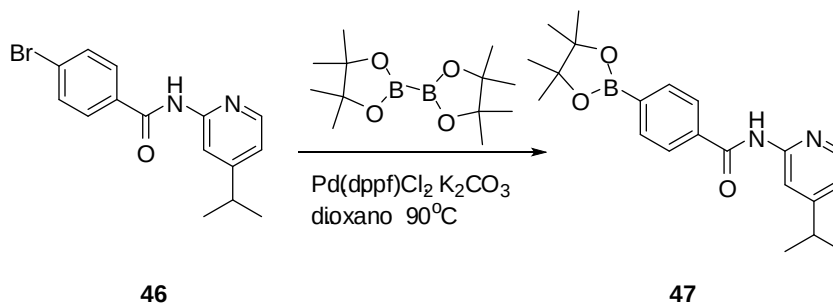


4-Bromo-N-(4-isopropilpiridin-2-il)benzamida (**46**) (400 mg,

54%) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 4-isopropilpiridin-2-amina (**45**) (330 mg, 2.35 mmol) y cloruro de 4-bromobenzoilo (516 mg, 2.35 mmol). LC-MS (ESI): m/z (M/M+2) 317.1/319.1.

5 b. **Preparación de N-(4-isopropilpiridin-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (**47**)**

10



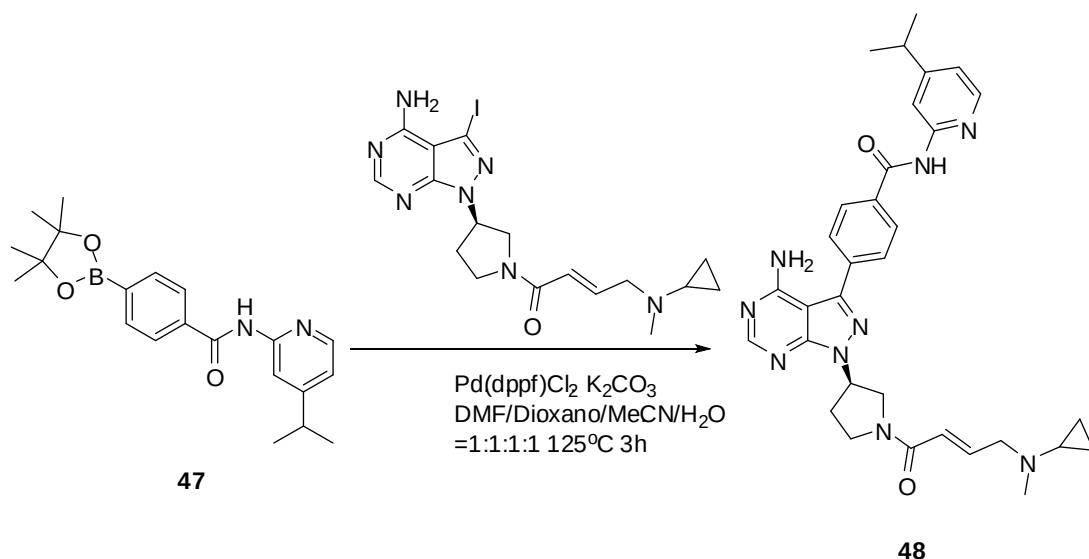
15

N-(4-isopropilpiridin-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (**47**) (300 mg, 66%) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 4-bromo-N-(4-isopropilpiridin-2-il)benzamida (**46**) (400 mg, 1.24 mmol), siguiendo un procedimiento similar al delineado en el Ejemplo 16. LC-MS (ESI): m/z (M+1) 367.2.

20

c. **Preparación de (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-isopropilpiridin-2-**

il)benzamida (48)



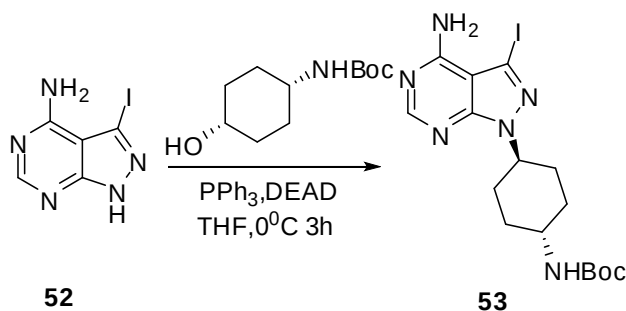
(*R,E*)-4-(4-Amino-1-(1-(4-(ciclopropil (metil) amino)but-2-en-
 5 enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-isopropilpiridin-2-il)benzamida (**48**) (40 mg, 10%) se obtuvo como un sólido blanco a partir de *N*-(4-isopropilpiridin-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (**47**) (300 mg, 0.82 mmol) y (*R,E*)-
 10 1-(3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)-4-(ciclopropil (metil) amino)but-2-en-1-ona (319 mg, 0.68 mmol), siguiendo un procedimiento similar al delineado en la US 8,377,946 (Ejemplo 2). LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 580.2.

15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.80 (s, 1H), 8.34 - 8.10 (m, 5H), 7.78 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.71 - 6.62 (m, 1H), 6.47 - 6.33 (m, 1H), 5.64 - 5.39 (m, 1H), 4.15 - 3.52 (m, 4H), 3.28 - 3.17 (m, 2H), 3.02 - 2.85 (m, 1H), 2.48 - 2.36

(m, 2H), 2.23 (d, $J = 15.5$ Hz, 3H), 1.75 - 1.63 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 0.48 - 0.37 (m, 2H), 0.36 - 0.22 (m, 2H).

Ejemplo 19: 4-(4-amino-1-((1,4-trans)-4-but-2-inamidociclohexil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)benzamida (56)

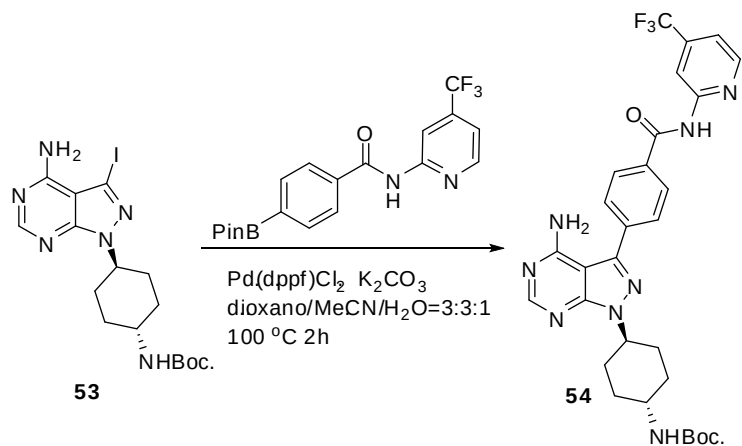
a. Preparación de (1,4-trans)-4-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-1-il)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (53)



A una solución de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (12 g, 46 mmol) y (1s,4s)-4-hidroxiciclohexilcarbamato de terc-Butilo (12.93 g, 60.1 mmol) se agregó trifenilfosfina (7.53 g, 28.75 mmol) a temperatura ambiente seguido de la adición de DEAD (15.95 g, 69 mmol) gota a gota a -5°C en una atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se agitó y se calentó a temperatura ambiente automáticamente con una agitación adicional durante 6 h a TA. Se dividió con acetato de etilo y

salmuera, la capa orgánica se extrajo con EA dos veces. La capa orgánica combinada se secó en MgSO₄. Después de la filtración, el solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar (1,4-trans)-4-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil carbamato de *terc*-butilo (**53**) (11 g, 52%) como un sólido blanco. LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 459.1.

b. Preparación de (1,4-trans)-4-(4-amino-3-(4-(4-(trifluorometil)piridin-2-ilcarbamoil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexilcarbamato de *terc*-Butilo (54**)**



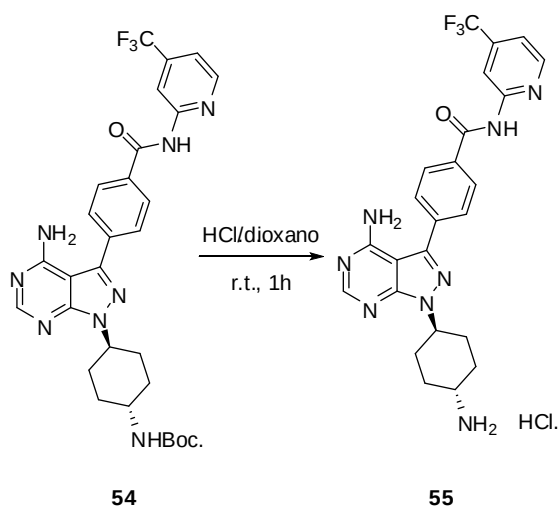
(1,4-trans)-4-(4-amino-3-(4-(4-(trifluorometil)piridin-2-ilcarbamoil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo (**54**) (1 g, 64%) se obtuvo como un sólido blanco a partir de(1,4-trans)-4-(4-

amino-3-yodo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo (**53**) (1.2 g, 2.62 mmol) y *N*-(4-(4-trifluoropiridina)-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (1.23 g, 3.14 mmol),
5 siguiendo un procedimiento similar al delineado en la US 8,377,946 (Ejemplo 2). LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 597.2.

c. Preparación de 4-(4-amino-1-((1,4-trans)-4-aminociclohexil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-*N*-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)benzamida

10

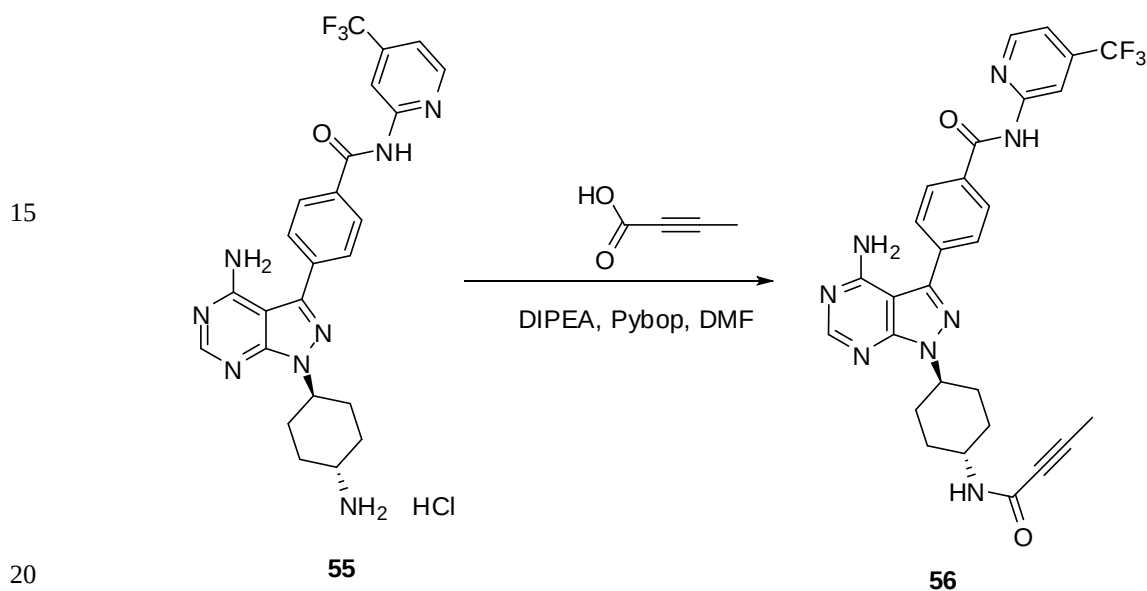
15



20 (1,4-trans)-4-(4-amino-3-(4-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoyl)fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo (**54**) (0.9 g, 1.51 mmol) se trató con HCl (4N en dioxano, 20 mL) a temperatura ambiente para proporcionar clorhidrato de 4-(4-amino-1-((1,4-

trans)-4-aminociclohexil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-
 N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)benzamida (**55**) (cuant.)
 como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 497.2.
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.42 (s, 1H), 9.46 (br, 1H), 8.73
 5 - 8.62 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.36 (s, 3H), 8.24 (d, *J* = 7.2
 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 4.87 - 4.63
 (m, 1H), 3.52 - 3.41 (m, 1H), 3.28 - 3.07 (m, 1H), 2.18 -
 2.03 (m, 5H), 1.76 - 1.55 (m, 2H).

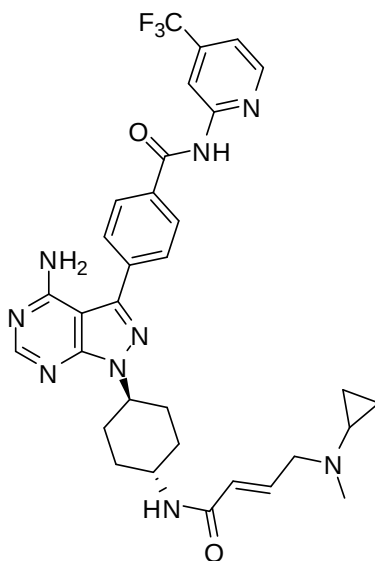
**d. Preparación de 4-(4-amino-1-((1,4-trans)-4-but-2-
 10 inamidociclohexil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-N-(4-
 (trifluorometil)piridin-2-il)benzamida (**56**)**



A una solución de clorhidrato de 4-(4-amino-1-((1,4-trans)-4-
 aminociclohexil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-N-(4-

(trifluorometil)piridin-2-il)benzamida (**55**) (60.6 mg, 0.1 mmol) y ácido but-2-inoico (12.61 mg, 0.15 mmol) en DMF se agregó Pybop (104 mg, 0.2 mmol) seguido de la adición de DIPEA gota a gota a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 30 min. Después del trabajado acuoso, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC prep para proporcionar 4-(4-amino-1-((1,4-trans)-4-but-2-inamidociclohexil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)benzamida (**56**) (31.9 mg, 53% de rendimiento). LC-MS (ESI): m/z (M^++1) 563.2; (M^+-1) 561.2.

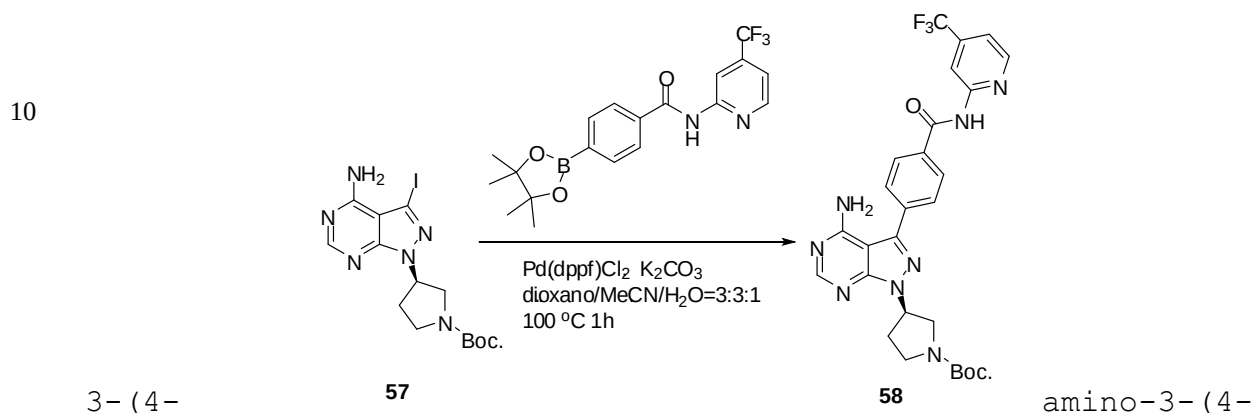
Ejemplo 20: 4-(4-amino-1-((1,4-trans)-4-((E)-4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enamido)ciclohexil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)benzamida



El compuesto se preparó siguiendo los métodos descritos en la presente. LC-MS (ESI): m/z ($M^+ + 1$) 634.2; ($M^+ - 1$) 632.3.

Ejemplo 21: (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(metilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)benzamida (61)

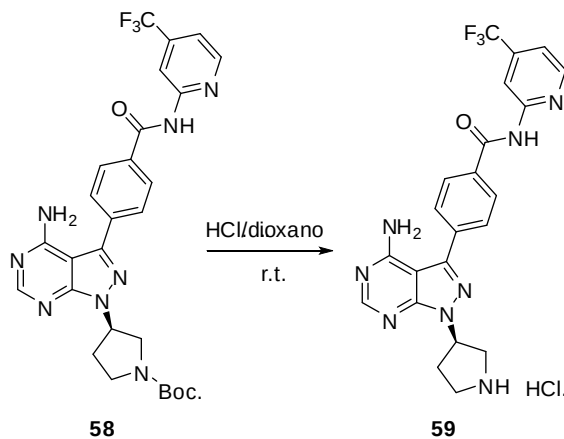
a. Preparación de 3-(4-amino-3-(4-(4-(trifluorometil)piridin-2-ilcarbamoyl)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-butilo (58)



(1.5 g, 58%) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-Butilo (**57**) (2 g, 4.6 mmol) y N-(4-(4-(trifluoropiridina)-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (2.18 g, 5.5 mmol), siguiendo un procedimiento similar al delineado en la US 8,377,946 (Ejemplo 2). LC-MS (ESI): m/z ($M^+ + 1$) 569.2.

b. Preparación de (R)-4-(4-amino-1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-3-il)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)benzamida (59)

5



10

3-(4-amino-3-(4-(4-(trifluorometil)piridin-2-ilcarbamoyl)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-Butilo (**58**) (1 g, 1.76 mmol) se trató con HCl (4N en dioxano, 20 mL) a temperatura ambiente para proporcionar clorhidrato de (R)-4-(4-amino-1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)benzamida (**59**) (cuant.) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI): m/z (M+1) 469.2.

20

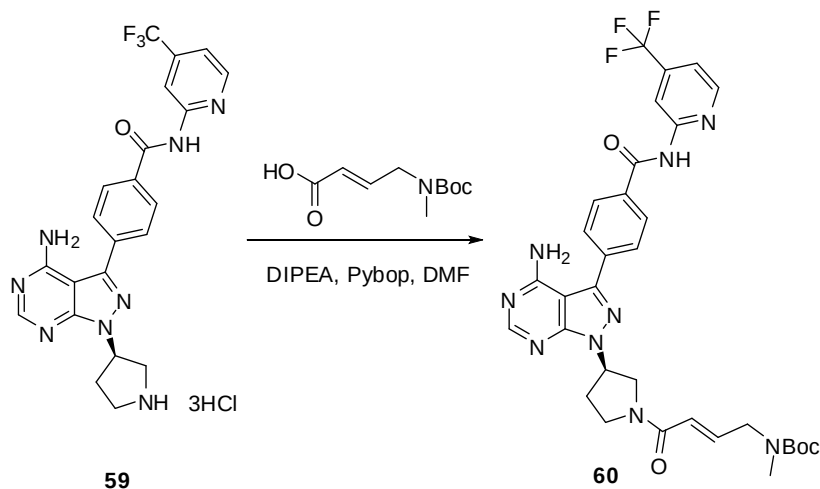
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.43 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.25 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 5.77 - 5.61 (m, 1H), 3.84 - 3.32 (m, 5H), 2.43 - 2.30 (m, 1H).

c. Preparación de 4-(3-(4-amino-3-(4-(4-

(trifluorometil)piridin-2-ilcarbamoil) fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)-4-oxobut-2-enil(metil)carbamato de (R,E)-terc-Butilo (60)

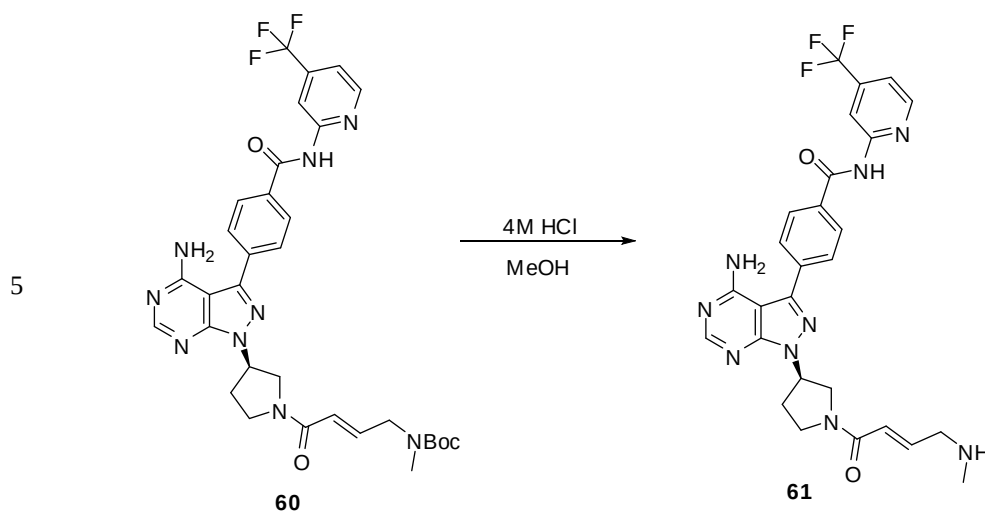
5

10



4-(3-(4-amino-3-(4-(4-(trifluorometil)piridin-2-ilcarbamoil) fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)-4-oxobut-2-enil(metil)carbamato de (R,E)-terc-butilo (60) se preparó a partir de triclorhidrato de (R)-4-(4-amino-1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)benzamida (59) y ácido (E)-4-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)but-2-enoic de manera similar a la descrita en la US 8,377,946 (Ejemplo 1).

d. Preparación de (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(metilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)benzamida



10 A una solución de 4-(3-(4-amino-3-(4-(4-(trifluorometil)piridin-2-ilcarbamoyl)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)-4-oxobut-2-enil(metil)carbamato de (R,E)-*terc*-butilo (**60**) (49.3 mg, 0,074 mmol) en MeOH (1.0 mL) se agregó 4 M HCl en dioxano

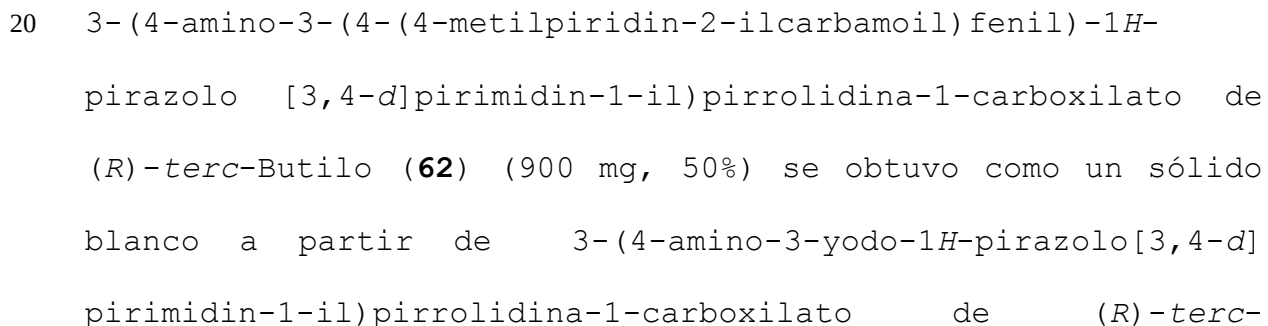
15 (0.2 mL) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 2 h. Después de la evaporación del solvente, la mezcla de reacción se purificó con HPLC prep para proporcionar (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(metilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)benzamida (**61**) (32 mg, 98% de

20 rendimiento). LC-MS (ESI): m/z (M^+-1) 564.3.

Ejemplo 22: (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(metilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)benzamida (**64**)

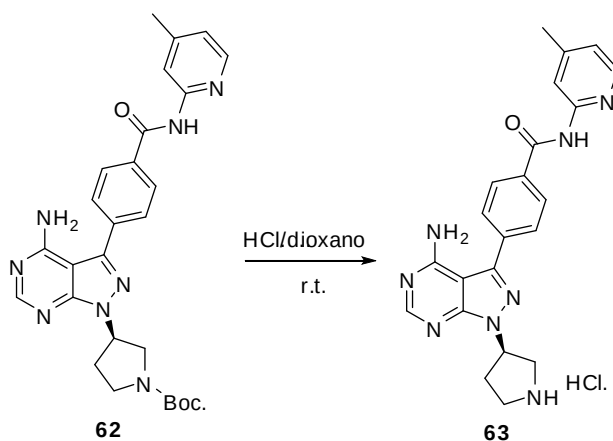


15



Butilo(**57**) (1.5 g, 3.5 mmol) y *N*-(4-(4-metilpiridina)-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (1.42 g, 4.2 mmol), siguiendo un procedimiento similar al delineado en la US 8,377,946 (Ejemplo 2). LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 515.2.

b. **Preparación de (R)-4-(4-amino-1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)benzamida (63)**



3-(4-amino-3-(4-(4-metilpiridin-2-il)carbamoyl)fenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-*terc*-Butilo(**62**) (1 g, 1.95 mmol) se trató con HCl (4N in dioxano, 20 mL) a temperatura ambiente para proporcionar clorhidrato de (R)-4-(4-amino-1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)benzamida (**63**) (cuant.) como un sólido amarillo claro. LC-

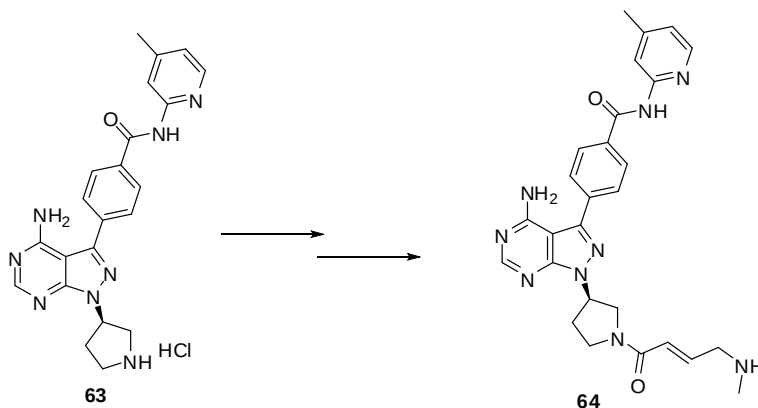
MS (ESI): m/z (M+1) 415.2.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.20 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.43 – 8.33 (m, 3H), 8.22 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.43 – 7.29 (m, 1H), 5.69 (s, 1H), 3.80 – 3.59 (m, 3H), 3.48 – 3.31 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.42 – 2.34 (m, 1H).

c. Preparación de (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(metilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)benzamida (64)

10

15



20

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(metilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)benzamida (**64**) se obtuvo a partir de clorhidrato de (R)-4-(4-amino-1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)benzamida (**63**) y ácido (E)-4-(terc-butoxicarbonil(metil)amino)but-2-enoico de manera similar a la descrita en el Ejemplo 21.

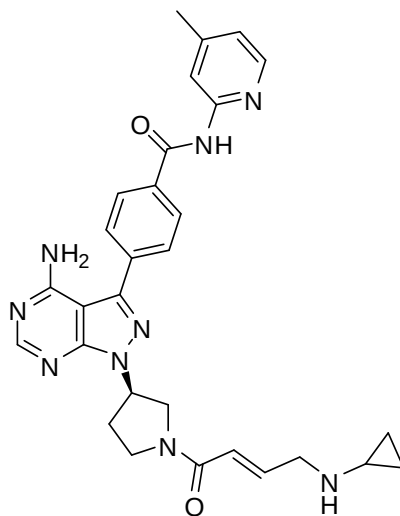
LC-MS (ESI): m/z (M^{+1}) 512.2; (M^{+1}) 510.3.

Ejemplo 23: (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)benzamida

5

10

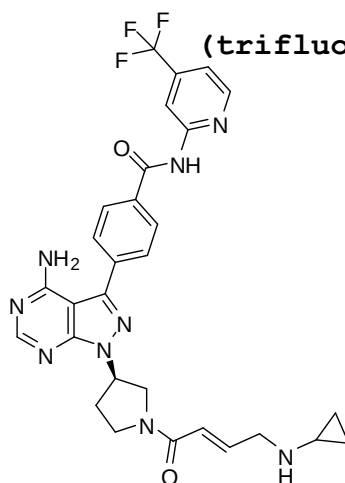
15



El compuesto se preparó siguiendo los métodos descritos en la presente. LC-MS (ESI): m/z (M^{+1}) 538.2; (M^{+1}) 536.3.

Ejemplo 24: (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)benzamida

20

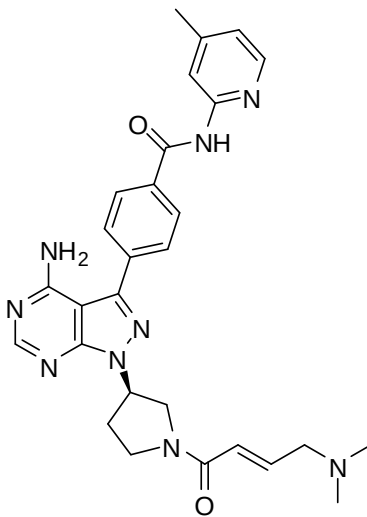


5

El compuesto se preparó siguiendo los métodos descritos en la presente. LC-MS (ESI): m/z ($M^+ + 1$) 592.1; ($M^+ - 1$) 590.3.

Ejemplo 25: (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)benzamida

15

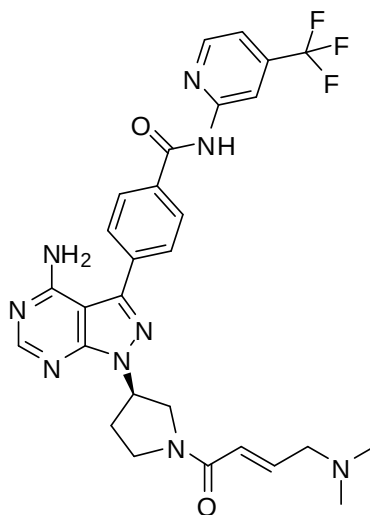


20

El compuesto se preparó siguiendo los métodos descritos en la presente. LC-MS (ESI): m/z ($M^+ + 1$) 526.2; ($M^+ - 1$) 524.3.

Ejemplo 26: (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)benzamida

5

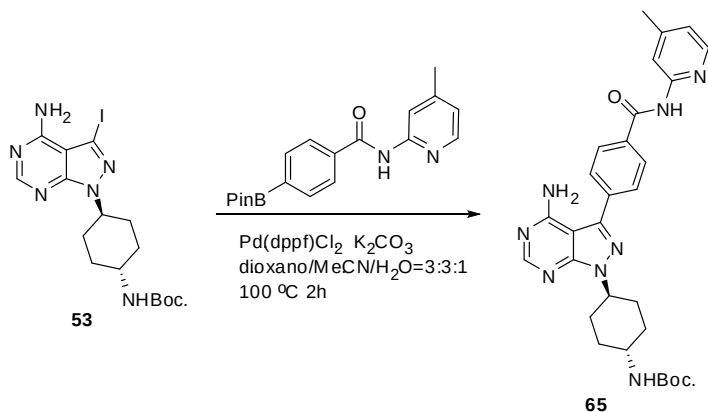


10 El compuesto se preparó siguiendo los métodos descritos en la presente. LC-MS (ESI): m/z ($M^+ + 1$) 580.2; ($M^+ - 1$) 578.3.

Ejemplo 27: 4-(1-((1,4-trans)-4-acrilamidociclohexil)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)benzamida (67)

15 **a. Preparación de 1,4-trans)-4-(4-amino-3-(4-(4-metilpiridin-2-ilcarbamoyl)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexilcarbamato (R)-terc-Butilo (65)**

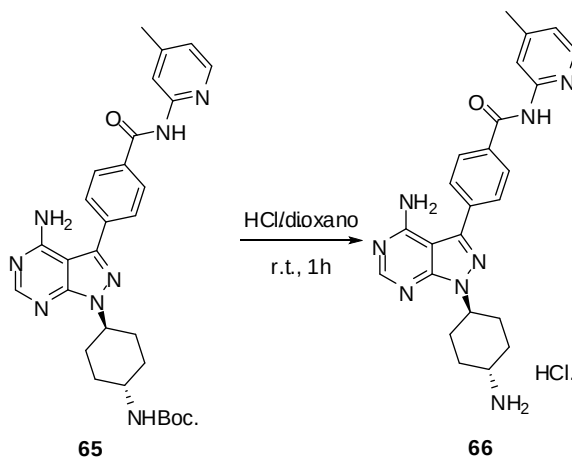
20



(1,4-trans)-4-(4-amino-3-(4-(4-metilpiridin-2-ilcarbamoil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexilcarbamato de *terc*-Butilo (**65**) (0.9 g, 66%) se obtuvo como un sólido blanco a partir de (1,4-trans)-4-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexilcarbamato de *terc*-Butilo (**53**) (1.5 g, 2.6 mmol) y *N*-(4-(4-metilpiridin-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (1.33 g, 3.93 mmol), siguiendo un procedimiento similar delineado en el US 8,377,946 (Ejemplo 2). LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 543.2.

b. **Preparación de 4-(4-amino-1-((1,4-trans)-4-aminociclohexil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)benzamida (**66**)**

15



20

(1,4-trans)-4-(4-amino-3-(4-(piridin-2-ilcarbamoil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexilcarbamato de *terc*-Butilo (**65**) (0.9 g, 1.7 mmol) se trató con HCl (4N in dioxano, 20 mL) a temperatura ambiente para proporcionar

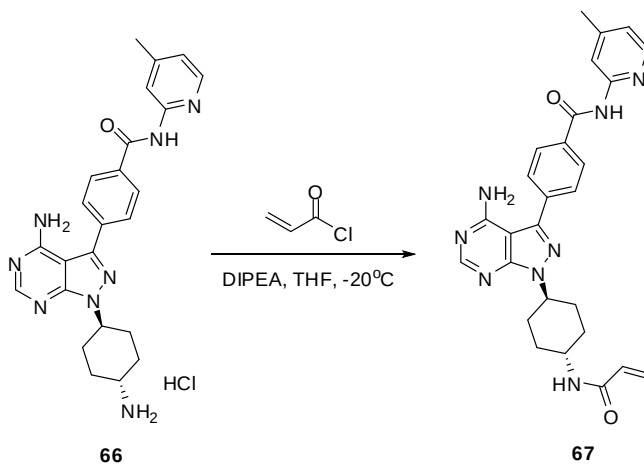
clorhidrato de 4-(4-amino-1-((1,4-trans)-4-aminociclohexil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)benzamida (**66**) (cuant.) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI): m/z (M+1) 443.2.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12.23 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.45 - 8.28 (m, 6H), 8.22 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 4.83 - 4.64 (m, 1H), 3.24 - 3.05 (m, 1H), 2.49 - 2.47 (m, 2H), 2.21 - 1.97 (m, 7H), 1.74 - 1.58 (m, 2H).

c. **Preparación de 4-(1-((1,4-trans)-4-acrilamidociclohexil)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)benzamida (67)**

15

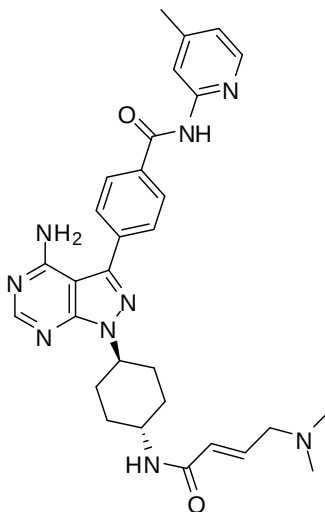
20



A una suspensión de clorhidrato de 4-(4-amino-1-((1,4-trans)-4-aminociclohexil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)benzamida (**66**) (55.2 mg, 0.1 mmol) en THF se agregó DIPEA (77.5 mg, 0.6 mmol) a ta. La mezcla de
5 reacción se agitó a ta durante 10 min y se enfrió a -20°C seguido de la adición de cloruro de acrililoilo (11.0 mg, 0.12 mmol). Se agitó a ta durante 2 h y la mezcla de reacción se dividió con EA y salmuera. Se extrajo la fase acuosa con EA (tres veces). La capa orgánica combinada se secó con MgSO₄.
10 Después de la filtración, el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC prep para proporcionar (30.6 mg, 57.4 % de rendimiento) de 4-(1-((1,4-trans)-4-acrilamidociclohexil)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)benzamida (**67**).
15 LC-MS (ESI): *m/z* (M⁺+1) 497.2; (M⁺-1) 495.2.

Ejemplo 28: 4-(4-amino-1-((1,4-trans)-4-((E)-4-(dimetilamino)but-2-enamido)ciclohexil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)benzamida

20

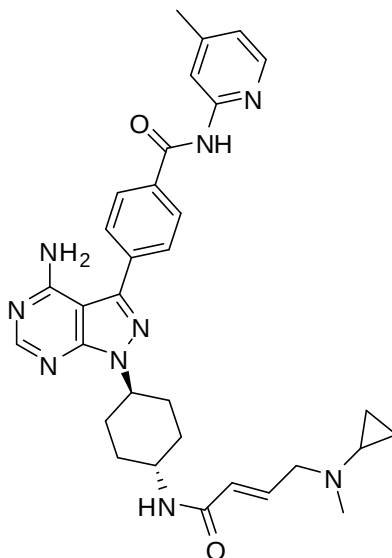


El compuesto se preparó siguiendo los métodos descritos en la
5 presente.

LC-MS (ESI): m/z ($M^+ + 1$) 554.3; ($M^+ - 1$) 552.4.

Ejemplo 29: 4-(4-amino-1-((1,4-trans)-4-((E)-4-(
(ciclopropil(metil)amino)but-2-enamido)ciclohexil)-1H-
pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-metilpiridin-2-
10 il)benzamida

15



20

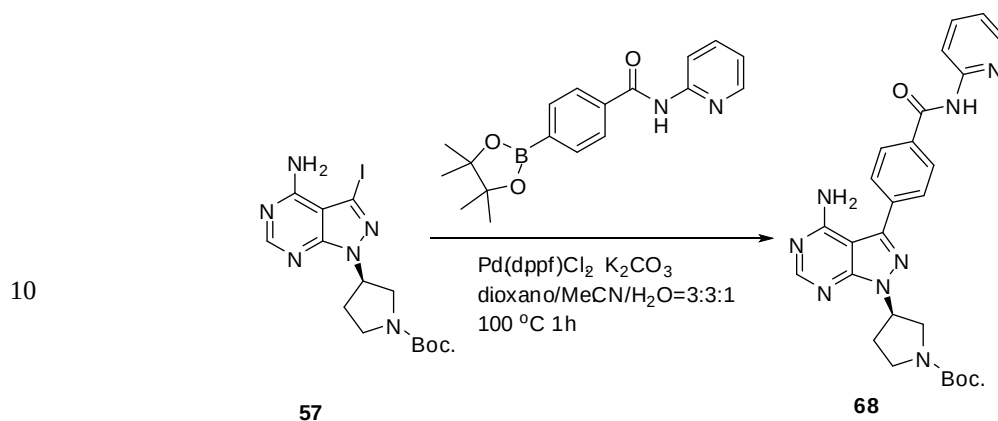
El compuesto se preparó siguiendo los métodos descritos en la
presente.

LC-MS (ESI): m/z ($M^+ + 1$) 580.2; ($M^+ - 1$) 578.3.

Ejemplo 30: (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-

enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(piridin-2-il)benzamida

a. Preparación de 3-(4-amino-3-(4-(piridin-2-ilcarbamoil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-Butilo



3-(4-amino-3-(4-(piridin-2-ilcarbamoil)fenil)-1H-

pirazolo[3,4-d] pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de

15 (R)-terc-Butilo (**68**) (1 g, 57%) se obtuvo como un sólido

blanco a partir de 3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il) pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-

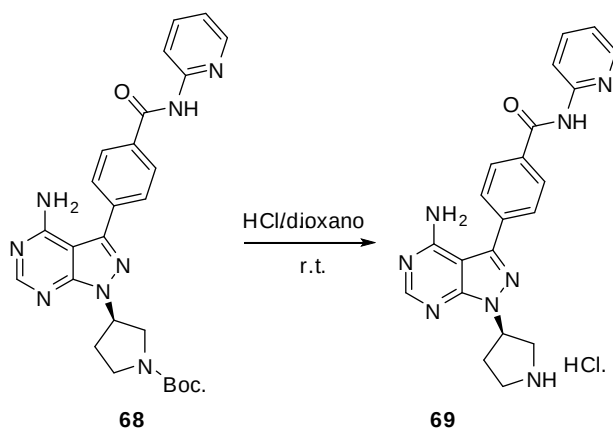
Butilo (**57**) (1.5 g, 3.5 mmol) y N-(4-piridina-2-il)- 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (1.35

20 g, 4.2 mmol), siguiendo un procedimiento similar al delineado

en la US 8,377,946 (Ejemplo 2). LC-MS (ESI): m/z (M+1) 501.2.

b. **Preparación de (R)-4-(4-amino-1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(piridin-2-il)benzamida (69)**

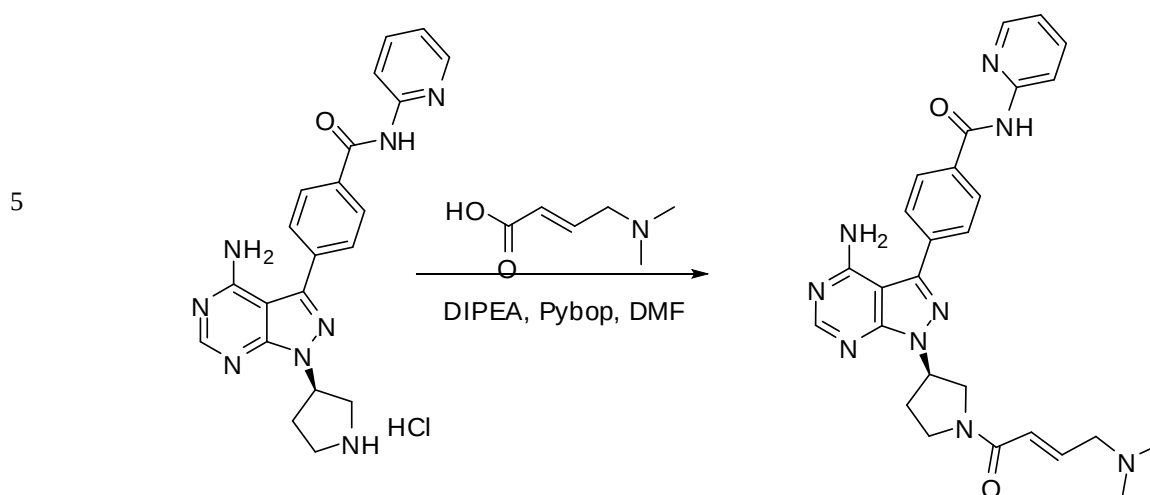
5



10 3-(4-amino-3-(4-(4-piridin-2-ilcarbamoil) fenil)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-Butilo (**68**) (1 g, 2 mmol) se trató con HCl (4N in dioxano, 20 mL) a ta para proporcionar clorhidrato de (R)-4-(4-amino-1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(piridin-2-il)benzamida (**69**) (cuant.) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI): m/z (M+1) 401.2.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.92 - 11.59 (m, 1H), 10.02 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.68 - 8.58 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.31 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H), 8.17 - 8.07 (m, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.37 (s, 1H), 5.79 - 5.58 (m, 1H), 3.78 - 3.41 (m, 5H), 2.43 - 2.34 (m, 1H).

c. **(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(piridin-2-il)benzamida**



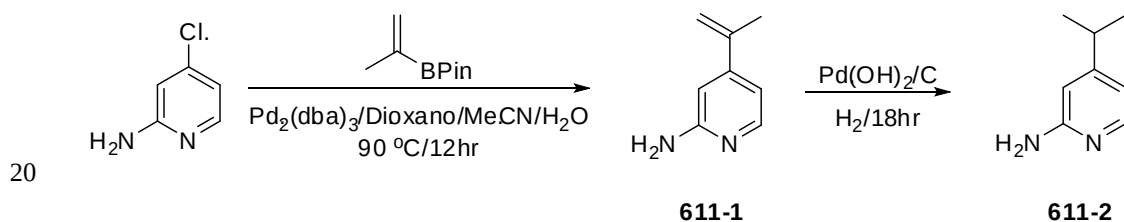
10 El compuesto se preparó siguiendo los métodos descritos en la presente.

LC-MS (ESI): m/z ($M^+ + 1$) 512.2; ($M^+ - 1$) 510.3.

Ejemplo 31: (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-isopropilpiridin-2-il)benzamida

15

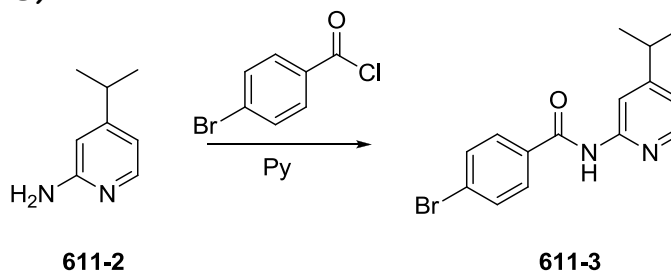
a. Preparación de Preparación de 4-isopropilpiridin-2-amina (611-2)



4-Isopropilpiridin-2-amina (**611-2**) (16.2 g, 94 %) se obtuvo como un aceite amarillo a partir de 4-cloropiridin-2-amina (16.3 g, 127 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-

1,3,2-dioxaborolano (42.6 g, 253 mmol) mediante dos etapas, siguiendo un procedimiento similar al delineado en Tetrahedron, 20(9), 2007-23; 1964. LC-MS (ESI): m/z (M+1) 137.2.

5 **b. Preparación de 4-bromo-N-(4-isopropilpiridin-2-il)benzamida (611-3)**

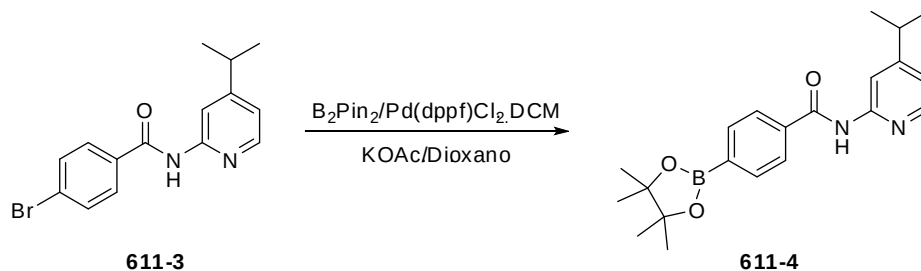


10

4-Bromo-N-(4-isopropilpiridin-2-il)benzamida (**611-3**) (8.27 g, 44 %) se obtuvo como un aceite amarillo a partir de 4-isopropilpiridin-2-amina (**611-2**) (6.1 g, 44.8 mmol) y cloruro de 4-bromobenzoilo (9.0 g, 44.8 mmol). LC-MS (ESI): m/z (M/M+2) 319.1/321.1.

15

c. Preparación de N-(4-isopropilpiridin-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (611-4)



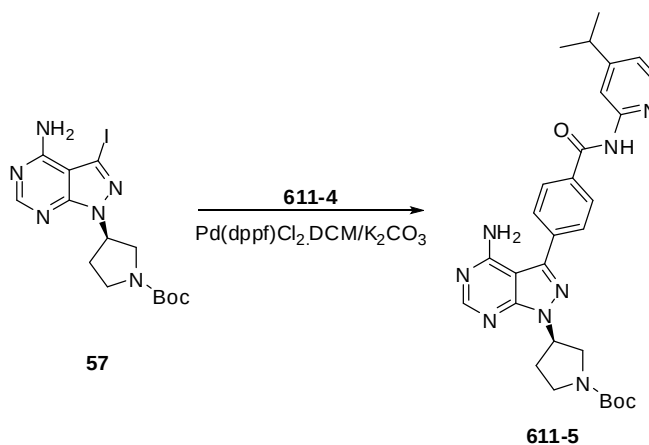
20

N-(4-Isopropilpiridin-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (**611-4**) (8.4 g, cuant. de

rendimiento) se obtuvo a partir de un sólido blanco de 4-bromo-*N*-(4-isopropilpiridin-2-il)benzamida (**611-3**) (6.6 g, 20.1 mmol), siguiendo un procedimiento similar al delineado en el Ejemplo 16. LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 366.2.

5 d. **Preparación de 3-(4-amino-3-(4-(4-isopropilpiridin-2-ilcarbamoil)fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de (*R*)-terc-Butilo (**611-5**)**

10

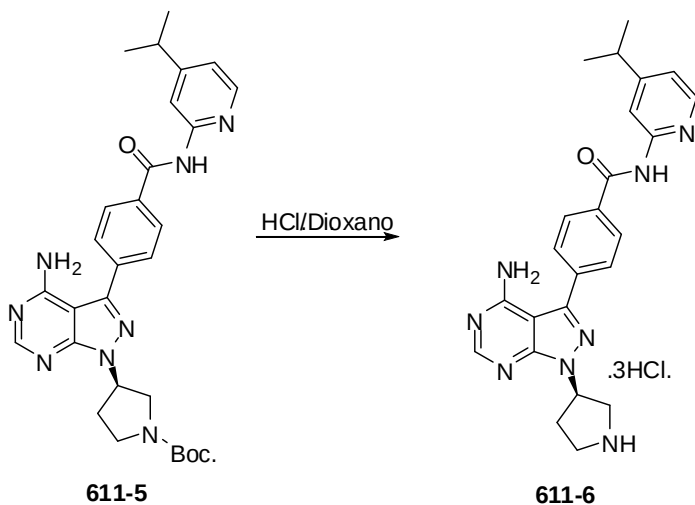


3-(4-amino-3-(4-(4-isopropilpiridin-2-ilcarbamoil)fenil)-1*H*-pirazolo de (*R*)-terc-Butilo

[3,4-*d*]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato (**611-5**) (700 mg, 60 %) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 3-(4-amino-3-yodo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*] pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de (*R*)-terc-Butilo (923 mg, 2.14 mmol) y *N*-(4-isopropilpiridin-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (**611-4**) (938 mg, 2.57 mmol),

siguiendo un procedimiento similar al delineado en la US 8,377,946 (Ejemplo 2). LC-MS (ESI): m/z (M+1) 543.2.

e. Preparación de sal de Hcl de (R)-4-(4-amino-1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-isopropilpiridin-2-il)benzamida (611-6)



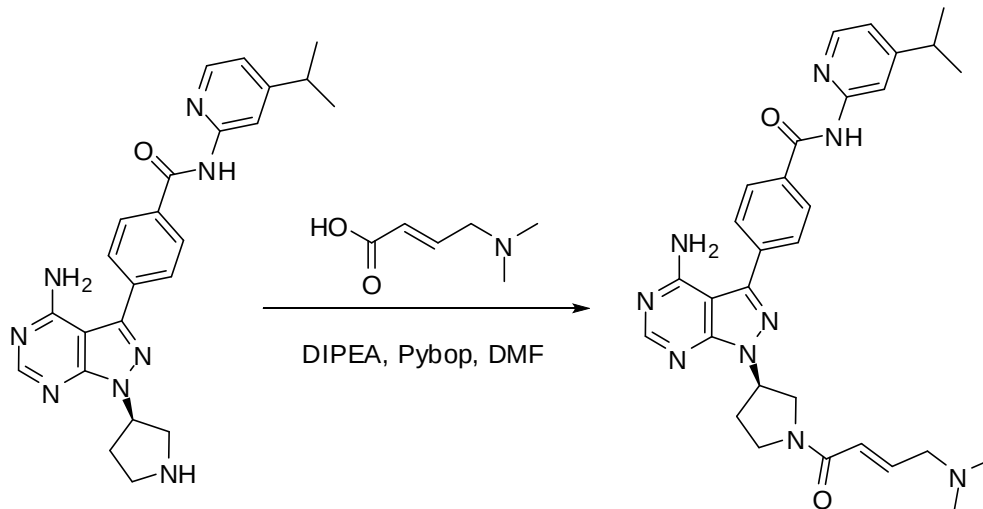
20 La sal de Hcl de (R)-4-(4-Amino-1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-isopropilpiridin-2-il)benzamida (**611-6**) (793 mg, cuant. de rendimiento) se obtuvo como un sólido amarillo tratando 3-(4-amino-3-(4-(4-isopropilpiridin-2-il carbamoil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-

d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-
Butilo(**611-5**) (700 mg) con 4N HCl/dioxano (10 mL). LC-MS
(ESI): *m/z* (*M*+1) 443.3.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.39 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 9.68
(s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.48 – 8.26 (m, 4H), 7.94 (d, *J* = 7.7
Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 3.78 – 3.59 (m, 2H),
3.50 – 3.32 (m, 3H), 3.16 – 2.96 (m, 1H), 2.43 – 2.34 (m,
1H), 1.35 – 1.14 (m, 6H).

f. (*R,E*)-4-(4-amino-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-
enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-
(4-isopropilpiridin-2-il)benzamida

15



20 El compuesto se preparó siguiendo los métodos descritos en la
presente.

LC-MS (ESI): *m/z* (*M*⁺+1) 554.2; (*M*⁺-1) 552.4.

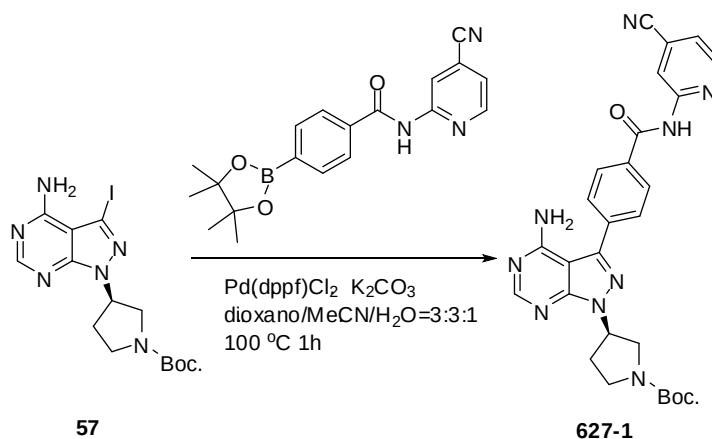
Ejemplo 32: (*R,E*)-4-(4-amino-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-
enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-

(4-cianopiridin-2-il)benzamida

a. Preparación de 3-(4-amino-3-(4-(4-cianopiridin-2-il carbamoil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-Butilo (627-1)

5

10



3-(4-amino-3-(4-(4-cianopiridin-2-il)carbamoil)fenil)-1H-

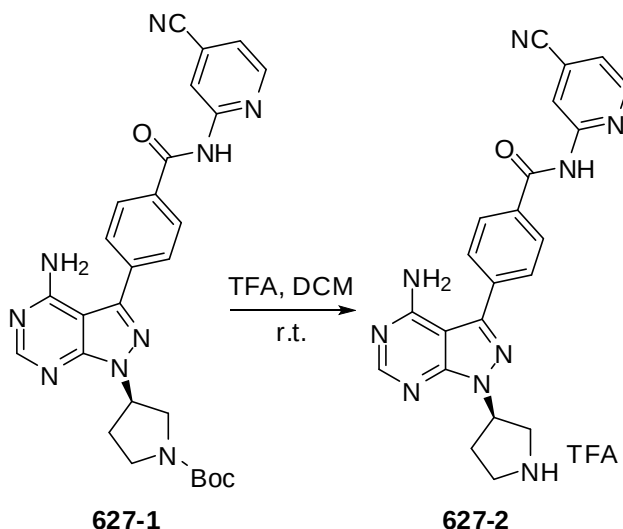
15 pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-Butilo (**627-1**) (900 mg, 50%) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il) pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-Butilo (**57**) (1.5 g, 3.5 mmol) y N-(4-(4-cianopiridin-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (1.46 g, 4.2 mmol), siguiendo un procedimiento similar al delineado en la US 8,377,946 (Ejemplo 2). LC-MS (ESI): m/z (M+1) 526.2.

b. Preparación de (R)-4-(4-amino-1-(pirrolidin-3-il)-1H-

pirazolo[3,4-*d*] **pirimidin-3-il)-*N*-(4-cianopiridin-2-il)benzamida (627-2)**

5

10



15

20

3-(4-amino-3-(4-(4-cianopiridin-2-ilcarbamoyl) fenil)-1*H*-pirazolo [3,4-*d*]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-Butilo (**627-1**) (750 mg, 1.43 mmol) se trató con TFA/DCM (1mL/4mL) para proporcionar la sal de TFA de (*R*)-4-(4-amino-1-(pirrolidin-3-il)-1*H*- pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-*N*-(4-cianopiridin-2-il)benzamida (**627-2**) (cuant.) como un sólido blanco. LC-MS (ESI): *m/z* (*M*+1) 426.2.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.38 (s, 1H), 9.25 (br, 2H), 8.66 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.77 - 5.54 (m, 1H), 3.81 - 3.33 (m, 4H), 2.55 - 2.33 (m, 2H).



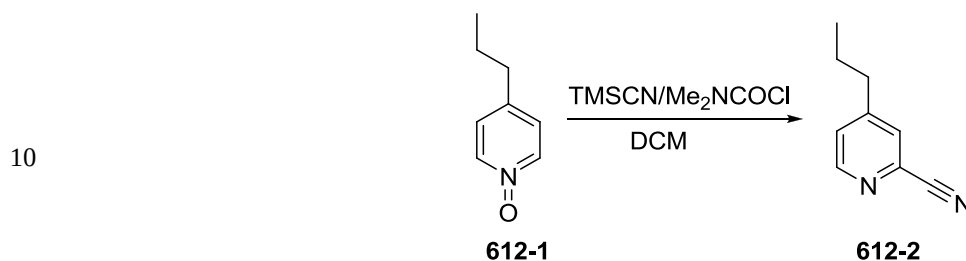
LC-MS (ESI): m/z ($M^+ + 1$) 537.1; ($M^+ - 1$) 535.2.

15

A una solución agitada de 4-propilpiridina (11.0 g, 90.77 mmol) en AcOH (65 mL) se agregó H₂O₂ (13.6 mL, 144 mmol). Después de agitar a 80 °C durante 48 h, la mezcla de reacción se inactivó con Na₂SO₃ y se extrajo con IPA/DCM (100 mL x 3,

85%). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0 ~ 10 % MeOH en DCM) para proporcionar 1-óxido de 4-propilpiridina (**612-1**) (11.2 g, 90 %) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI): m/z (M+1) 138.4.

b. Preparación de 4-propilpicolinonitrilo (612-2**)**



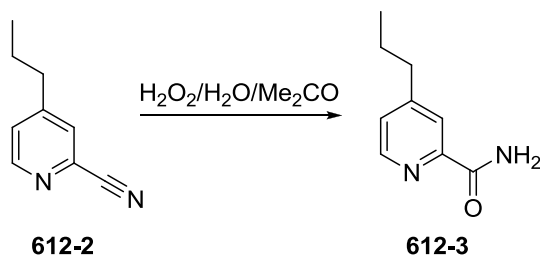
A una solución agitada de 1-óxido de 4-propilpiridina (**612-1**) (15.5 g, 113 mmol) en DCM (150 mL) se agregó TMSCN (16.1 g, 163 mmol) y Me_2NCOCl (17.3 g, 162 mmol). Después de agitar a ta durante la noche, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O . Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (100 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0 ~ 10 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-propilpicolinonitrilo (**612-2**) (10.8 g, 65 %) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI): m/z (M+1) 147.3.

15

20

c. Preparación de 4-propilpicolinamida (612-3)

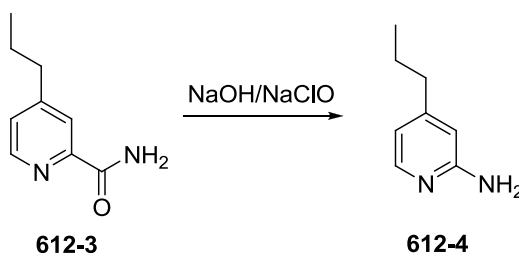
5



A una solución agitada de 4-propilpicolinonitrilo (**612-2**) (10.68 g, 73 mmol) en acetona/H₂O (200 mL/200 mL) se agregó NaOH (5.84 g, 146 mmol) y H₂O₂ (146 mL, 30%). Después de
10 agitar a 50 °C durante 30 min, la mezcla de reacción se concentró a 1/3 volumen. El precipitado blanco se recogió por filtración para proporcionar 4-propilpicolinamida (**612-3**) (6.7 g, 56 %). LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 165.2.

d. Preparación de 4-propilpiridin-2-amina (612-4)

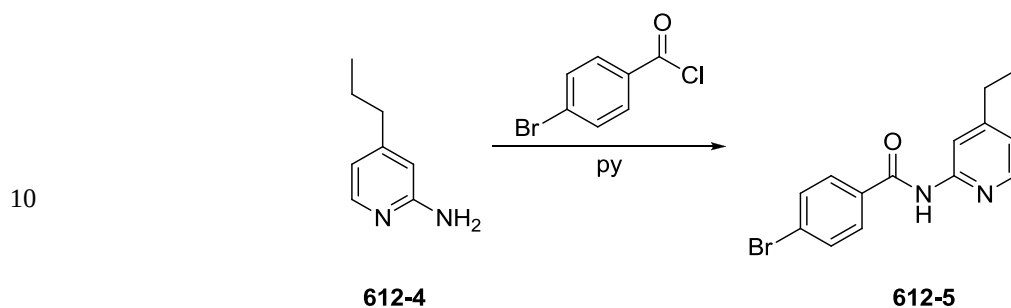
15



A una solución agitada de 4-propilpicolinamida (**612-3**) (3.94
20 g, 24 mmol) en H₂O (20 mL) se agregó NaOH (1.92 g, 48 mmol) y NaClO (28.8 mL, 28.8 mmol, 5.2%). Después de agitar a 50 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se enfrió a ta y se extrajo con DCM (50 mL x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El

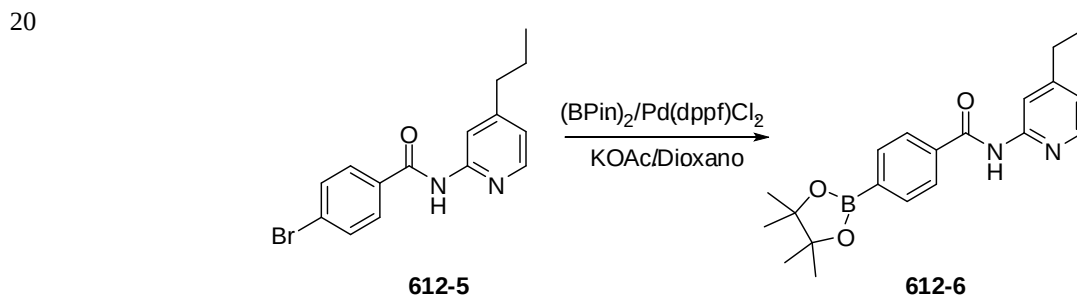
residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 0 ~ 10 % acetato de etilo en éter de petróleo) para proporcionar 4-propilpiridin-2-amina (**612-4**) (2.78 g, 85 %) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI): m/z (M+1) 137.3.

5 **e. Preparación de 4-bromo-N-(4-propilpiridin-2-il)benzamida (612-5)**



4-Bromo-N-(4-propilpiridin-2-il)benzamida (**612-5**) (1.17 g, 59 %) se obtuvo como un aceite amarillo a partir de 4-propilpiridin-2-amina (**612-4**) (860 mg, 6.3 mmol) y cloruro de 4-bromobenzoilo (1.27 g, 6.3 mmol). LC-MS (ESI): m/z (M/M+2) 319.1/321.1.

f. Preparación de N-(4-propilpiridin-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (612-6)

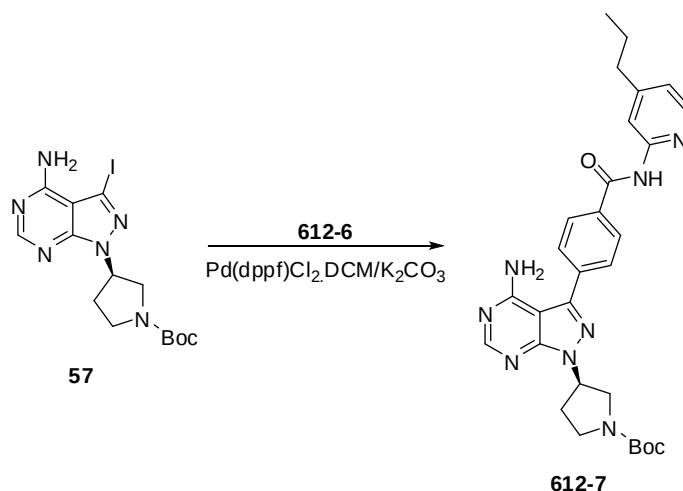


N-(4-Propilpiridin-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (**612-6**) (1.4 g, cuant. de rendimiento) se obtuvo como un sólido blanco de 4-bromo-*N*-(4-propilpiridin-2-il)benzamida (**612-5**) (1.17 g, 3.67 mmol),
5 siguiendo un procedimiento similar al delineado en el Ejemplo 16. LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 367.2.

g. Preparación de 3-(4-amino-3-(4-(4-propilpiridin-2-il carbamoil) fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-Butilo (612-7)

10

15



20

3-(4-amino-3-(4-(4-propilpiridin-2-ilcarbamoil) fenil)-1H-pirazolo[3,4
-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-
Butilo (**612-7**) (790 mg, 53%) se obtuvo como un sólido blanco
a partir de 3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)
pirrolidina-1-carboxilato de (R)-terc-Butilo (**57**) (1.17

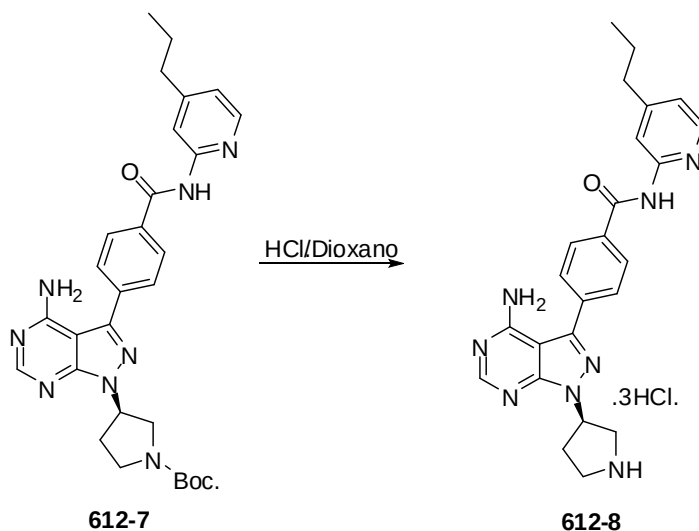
g, 2.73 mmol) y *N*-(4-propilpiridin-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (**612-6**) (1.0 g, 2.73 mmol), siguiendo un procedimiento similar al delineado en la US 8,377,946 (Ejemplo 2). LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 543.3.

h. Preparación de sal de HCl (R)-4-(4-amino-1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-3-il)-N-(4-propilpiridin-2-il)benzamida

10

15

20



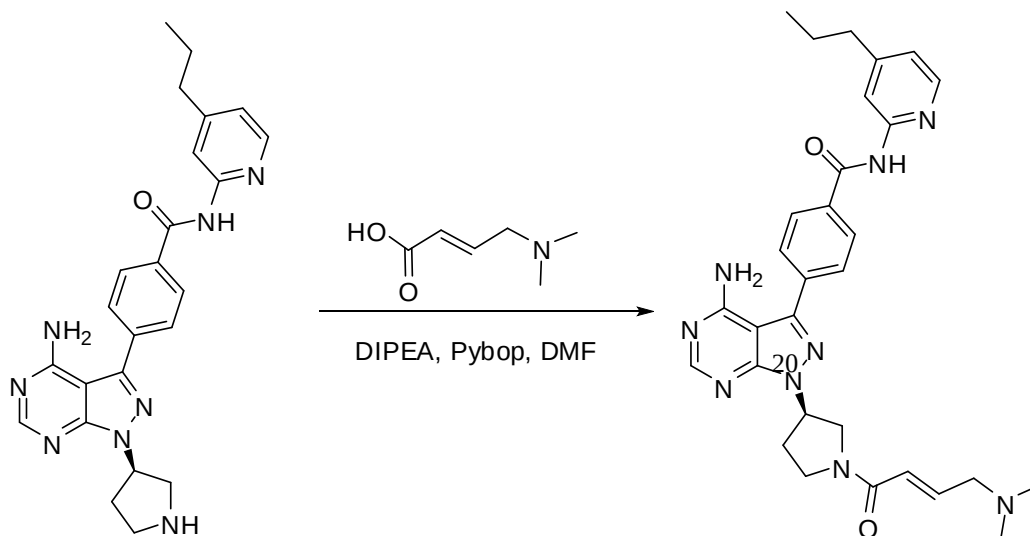
La sal de HCl de (R)-4-(4-Amino-1-(pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-propilpiridin-2-il)benzamida (**612-8**) (810 mg, 84 %) se obtuvo como un sólido

amarillo tratando 3-(4-amino-3-(4-(4-propilpiridin-2-ilcarbamoil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidina-1-carboxilato (*R*)-*terc*-Butilo (**612-7**) (790 mg, 1.75 mmol) con HCl/dioxano (10 mL, 4N). LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 443.3.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.94 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 5.75 - 5.68 (m, 1H), 3.78 - 3.62 (m, 3H), 3.53 - 3.42 (m, 2H), 2.81 - 2.69 (m, 2H), 2.45 - 2.36 (m, 1H), 1.76 - 1.62 (m, 2H), 0.96 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

i. Preparación de (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-propilpiridin-2-il)benzamida

15



El compuesto se preparó siguiendo los métodos descritos en la

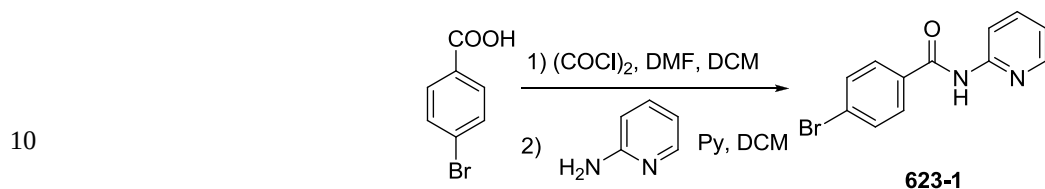
presente.

LC-MS (ESI): m/z (M^++1) 554.3.

Ejemplo 34: (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-

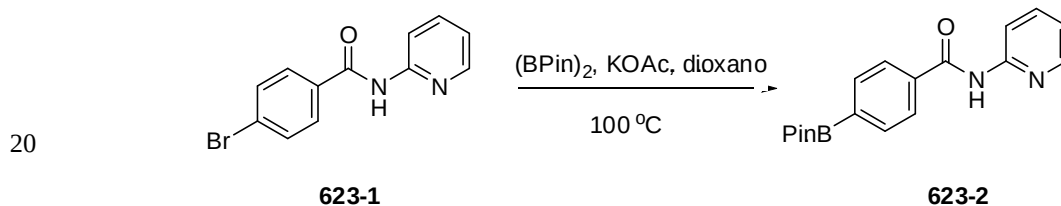
5 pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(piridin-2-il)benzamida

a. Preparación de 4-bromo-N-(piridin-2-il)benzamida (623-1)



4-Bromo-N-(piridin-2-il)benzamida (**623-1**) (9 g, 65%) se obtuvo como un sólido blanco a partir de ácido 4-bromobenzoico (10 g, 49.75 mmol) y piridin-2-amina (5.6 g, 59.7 mmol). LC-MS (ESI): m/z ($M/M+2$) 277.1/279.1.

b. Preparación de N-(piridin-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (623-2)

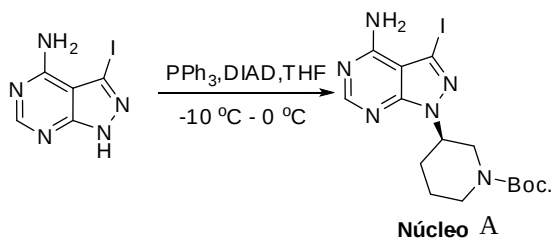


N-(4-Piridin-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (**623-2**) (8.35 g, 80%) se obtuvo como un sólido

blanco de 4-bromo-*N*-(piridin-2-il) benzamida (**623-1**) (9 g, 32.5 mmol), siguiendo un procedimiento similar al delineado en el Ejemplo 16. LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 325.2.

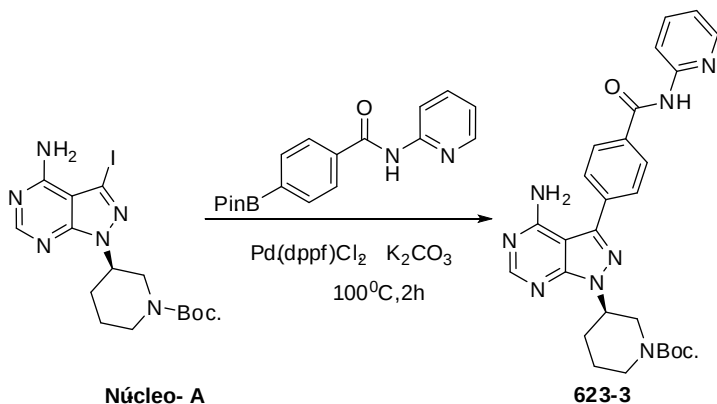
c. **Preparación de 3-(4-amino-3-yodo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-Butilo (Núcleo-A)**

10



3-(4-amino-3-yodo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidina-1- carboxilato de (*R*)-*terc*-Butilo (**Núcleo-A**) (8 g, 24%) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 3-yodo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (20 g, 76.6 mmol) y 3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de (*S*)-*terc*-Butilo (30.8 g, 153.3 mmol), siguiendo un procedimiento similar al delineado en el Ejemplo 19. LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 445.1.

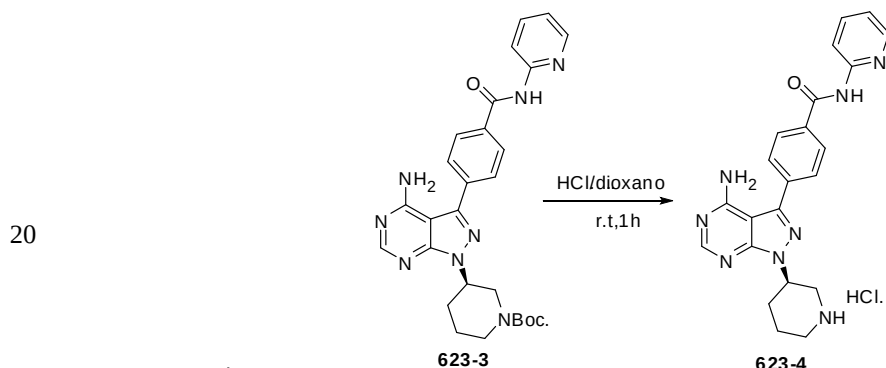
d. **Preparación de 3-(4-amino-3-(4-(piridin-2-ilcarbamoil)fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-Butilo (**623-3**)**



5

3-(4-amino-3-(4-(piridin-2-ilcarbamoil)fenil)-1H-
pirazolo[3,4-d] pirimidin-1-il)piperidina-1-carboxilato de
(R)-terc-Butilo (**623-3**) (1 g, 72%) se obtuvo como un sólido
blanco a partir de 3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-
10 d]pirimidin-1-il) piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-Butilo
(**Núcleo-A**) (1.2 g, 2.7 mmol) y N-(piridin-2-il)-4-(4,4,5,5-
tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (**623-2**) (1.13 g,
3.5 mmol), siguiendo un procedimiento similar al delineado en
la US 8,377,946 (Ejemplo 2). LC-MS (ESI): m/z (M+1) 515.2.

15 e. **Preparación de (R)-4-(4-amino-1-(piperidin-3-il)-1H-
pirazolo[3,4-d] pirimidin-3-il)-N-(piridin-2-il)benzamida**



3-(4-amino-3-
ilcarbamoil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]
pirimidin-1-
il)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-Butilo (**623-3**) (1 g,

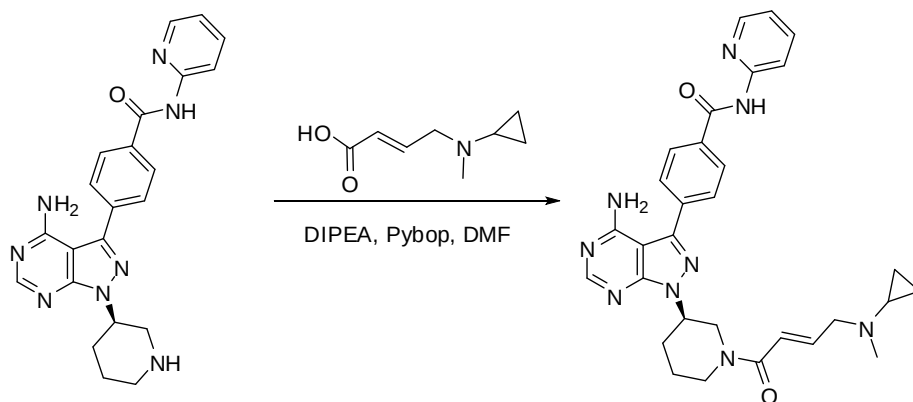
1.9 mmol) se trató con HCl (4 N en dioxano, 20 mL) a temperatura ambiente para proporcionar clorhidrato de (R)-4-(4-amino-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(piridin-2-il)benzamida (**623-4**) (cuant.) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI): m/z (M+1) 415.2.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.00 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.38 – 8.32 (m, 3H), 8.22 – 8.16 (m, 1H), 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.48 – 7.36 (m, 1H), 5.36 – 5.19 (m, 1H), 3.47 – 3.38 (m, 2H), 3.30 – 3.23 (m, 1H), 3.03 – 2.93 (m, 1H), 2.19 – 2.09 (m, 2H), 2.02 – 1.92 (m, 2H).

f. **Preparación de (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(piridin-2-il)benzamida**

15

20



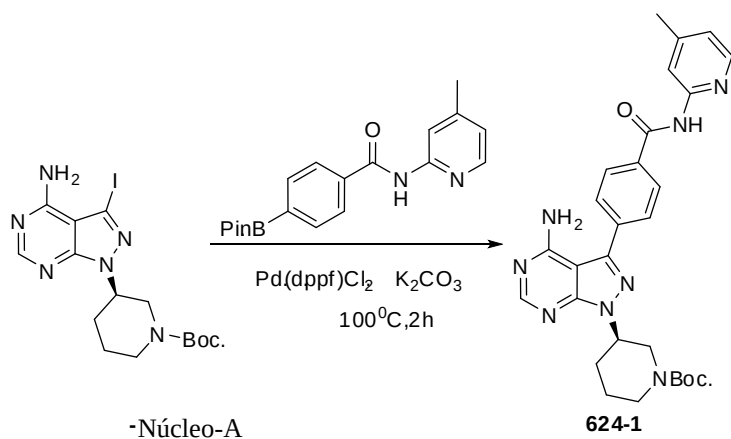
El compuesto se preparó siguiendo los métodos descritos en la

presente.

LC-MS (ESI): m/z (M^++1) 552.3.

Ejemplo 35: (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)benzamida

a. **Preparación de 3-(4-amino-3-(4-(4-metilpiridin-2-ilcarbamoil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-Butilo (624-1)**

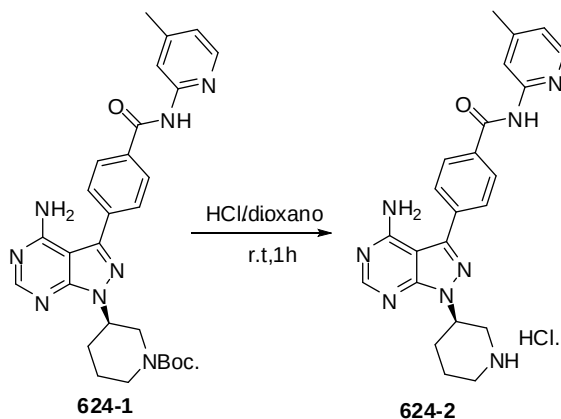


3-(4-amino-3-(4-(4-metilpiridin-2-ilcarbamoil)fenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-Butilo (624-1) (850 mg, 47%) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il) piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-Butilo (Núcleo-A) (1.5 g, 3.4 mmol) y N-(4-(4-metilpiridina)- 2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (623-2) (2 g, 5.9 mmol), siguiendo un procedimiento similar al

delineado en la US 8,377,946 (Ejemplo 2). LC-MS (ESI): m/z (M+1) 529.3.

b. **Preparación de (R)-4-(4-amino-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)benzamida (624-2)**

10



15

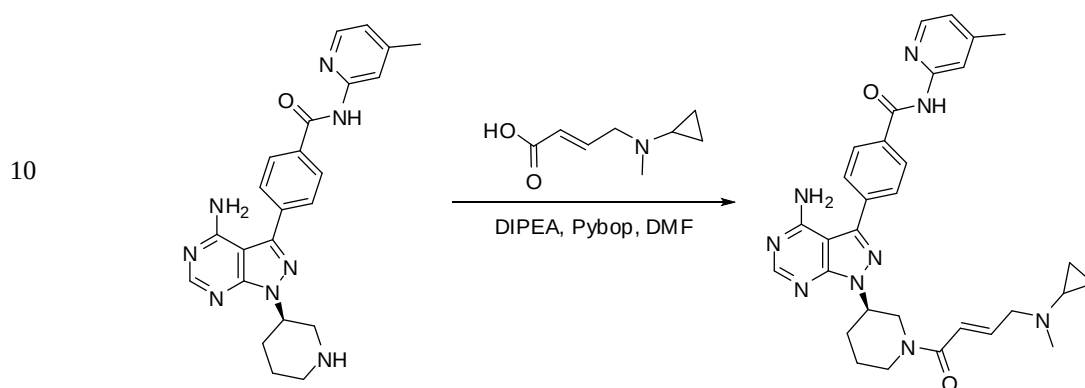
20

3-(4-amino-3-(4-(4-metilpiridin-2-ilcarbamoil)fenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-Butilo(**624-1**) (860 mg, 1.6 mmol) se trató con HCl (4N in dioxano, 20 mL) a temperatura ambiente para proporcionar clorhidrato de (R)-4-(4-amino-1-(piperidina-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)benzamida (**624-2**) (cuant.) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI): m/z (M+1) 429.2.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.45 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.44 - 8.37 (m, 3H), 8.26 (s, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.41 (s, 1H), 5.36 - 5.17 (m, 1H), 3.51 - 3.40

(m, 2H), 3.31 - 3.23 (m, 1H), 3.05 - 2.92 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.19 - 2.10 (m, 2H), 2.03 - 1.91 (m, 2H).

c. **Preparación de (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)benzamida**

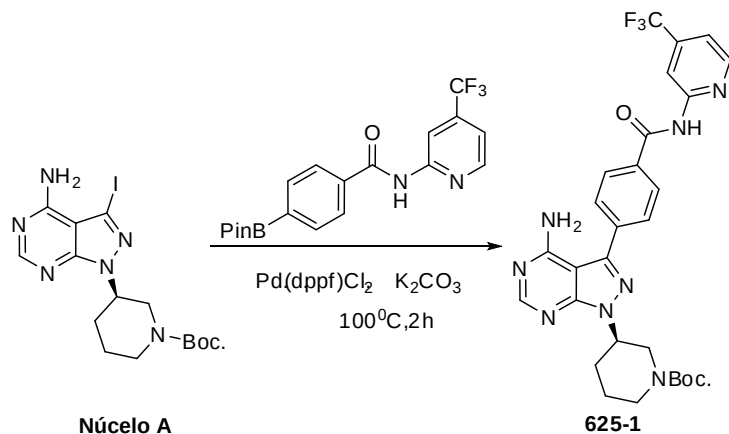


15 El compuesto se preparó siguiendo los métodos descritos en la presente. LC-MS (ESI): m/z ($M^+ + 1$) 566.2.

Ejemplo 36: (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)benzamida

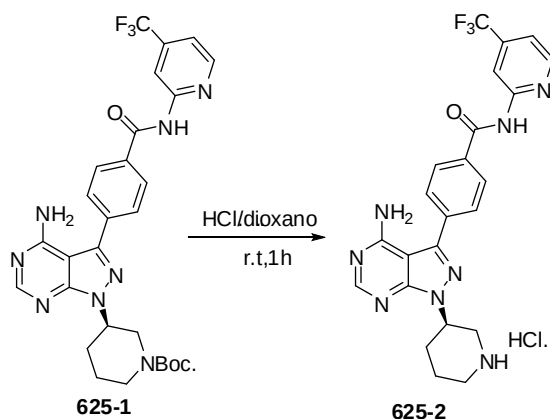
a. **Preparación de 3-(4-amino-3-(4-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)carbamoyl)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-Butilo (625-1)**

5



3-(4-amino-3-(4-(4-trifluorometilpiridin-2-
 10 ilcarbamoil) fenil)-1*H*- pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-
 il)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-Butilo (**625-1**) (1 g,
 64%) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 3-(4-amino-
 3-yodo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*] pirimidin-1-il) piperidina-1-
 carboxilato de (*R*)-*terc*-Butilo (**Core-A**) (1.2 g, 2.7 mmol) y
 15 *N*-(4-(4-trifluorometilpiridina)-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-
 1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (1.38 g, 3.5 mmol),
 siguiendo un procedimiento similar al delineado en la US
 8,377,946 (Ejemplo 2). LC-MS (ESI): *m/z* (*M*+1) 583.3.

b. **Preparación de (*R*)-4-(4-amino-1-(piperidin-3-il)-1*H*-
 20 pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-*N*-(4-(trifluorometil)piridin-
 2-il)benzamida (625-2)**



3-(4-amino-3-(4-(4-trifluorometilpiridin-2-ilcarbamoyl)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-Butilo (**625-1**) (1 g, 1.72 mmol) se trató con HCl (4N en dioxano, 20 mL) a temperatura ambiente para proporcionar clorhidrato de (R)-4-(4-amino-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-trifluorometilpiridin-2-il)benzamida (**625-2**) (cuant.) como un sólido amarillo claro. LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 429.2.

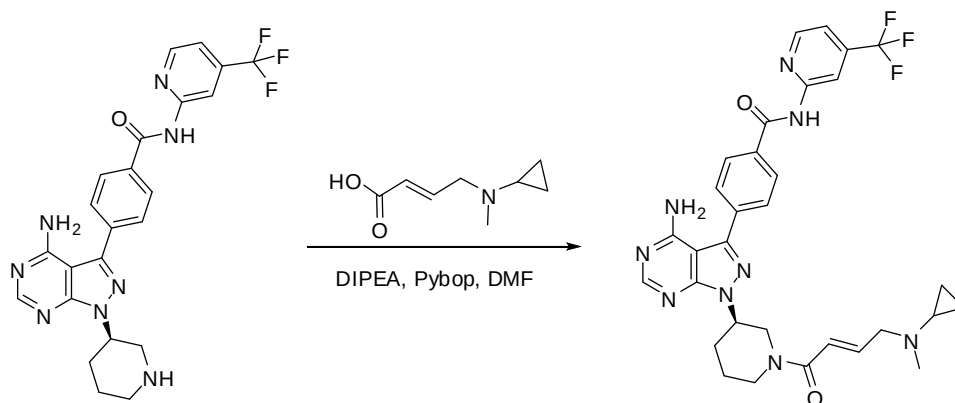
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.42 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 7.82 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 5.39 – 5.16 (m, 1H), 3.46 – 3.34 (m, 2H), 3.32 – 3.22 (m, 1H), 3.03 – 2.90 (m, 1H), 2.21 – 2.09 (m, 2H), 2.05 – 1.90 (m, 2H).

c. *Preparación de (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-*

(ciclopropil (metil) amino)but-2-enoil)piperidin-3-il) -1H-
pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il) -N- (4- (trifluorometil)piridin-
2-il)benzamida

5

10



El compuesto se preparó siguiendo los métodos descritos en la presente.

LC-MS (ESI): m/z ($M^+ + 1$) 620.2; ($M^+ - 1$) 618.3.

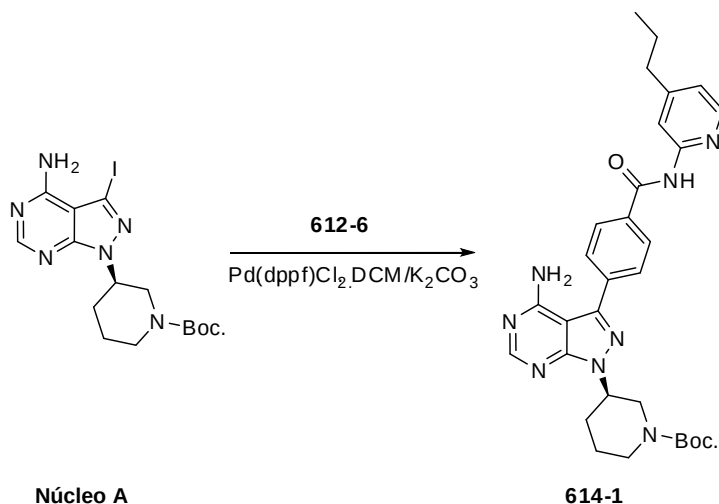
15

Ejemplo 37: (R,E)-4- (4-amino-1- (1- (4- (ciclopropil (metil) amino)but-2-enoil)piperidin-3-il) -1H-
pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il) -N- (4-propilpiridin-2-
il)benzamida

20

a. *Preparación de 3- (4-amino-3- (4- (4-propilpiridin-2-ilcarbamoyl) fenil) -1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-terc-Butilo (614-1)*

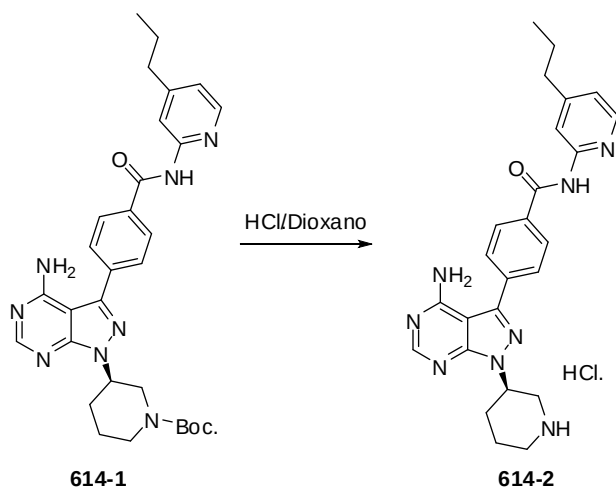
5



10 3-(4-amino-3-(4-(4-propilpiridin-2-ilcarbamoil) fenil)-1H-
 pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-
 terc-Butilo (**614-1**) (1.26 g, 83 %) se obtuvo como un sólido
 blanco a partir de 3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-
 d]pirimidin-1-il) piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-Butilo
 15 (**Núcleo-A**) (1.21 g, 2.73 mmol) y N-(4-propilpiridin-2-il)-4-
 (4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (**612-6**)
 (1.0 g, 2.73 mmol) siguiendo un procedimiento similar al
 delineado en la US 8,377,946 (Ejemplo 2). LC-MS (ESI): m/z
 (M+1) 557.3.

20 b. **Preparación de sal de HCl (R)-4-(4-amino-1-(piperidin-3-
 il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-propilpiridin-2-
 il)benzamida (614-2)**

5



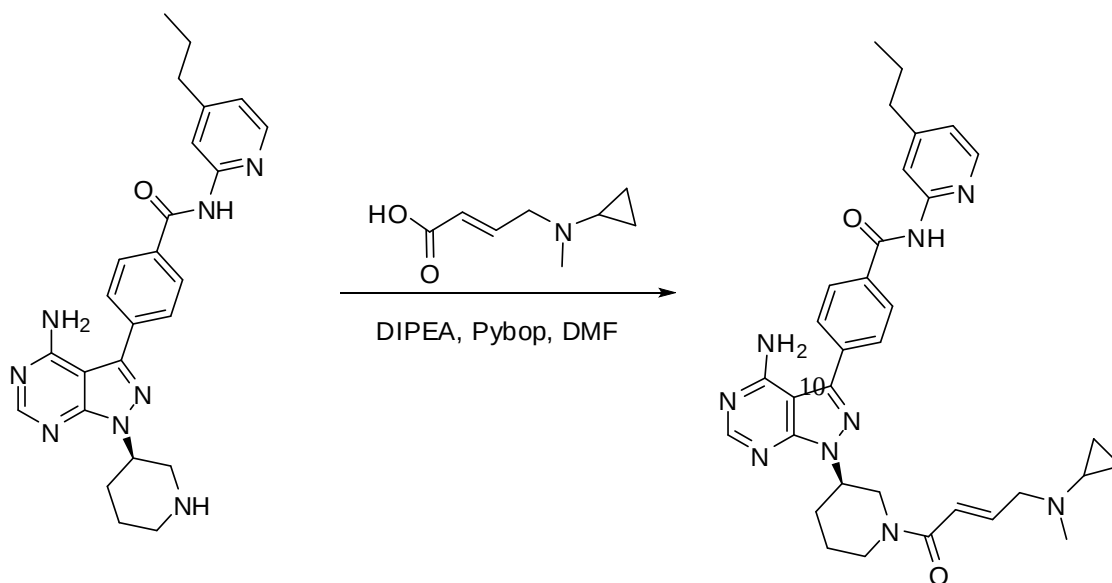
10 La sal de HCl de (*R*)-4-(4-Amino-1-(piperidin-3-il)-1*H*-
pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-*N*-(4-propilpiridin-2-
il)benzamida (**614-2**) (900 mg, 87 %) se obtuvo como un sólido
amarillo tratando 3-(4-amino-3-(4-(4-propilpiridin-2-
ilcarbamoil) fenil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-
15 il)piperidin-1-carboxilato (*R*)-*terc*-Butilo (**614-1**) (1,26 g,
2.27 mmol) con HCl/dioxano 4*N* (10 mL). LC-MS (ESI): *m/z*
(*M*+1) 457.2.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.16 (s, 1H), 9.90 – 9.77 (m, 1H),
9.63 – 9.49 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.46 – 8.35 (m, 3H), 8.24
20 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.39 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H),
5.34 – 5.21 (m, 1H), 3.49 – 3.23 (m, 3H), 3.11 – 2.93 (m,
1H), 2.76 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.27 – 2.10 (m, 2H), 2.06 –
1.93 (m, 2H), 1.76 – 1.63 (m, 2H), 0.96 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

c. **Preparación de (*R,E*)-4-(4-amino-1-(1-(4-**

(ciclopropil (metil) amino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-
pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-propilpiridin-2-
il)benzamida

5

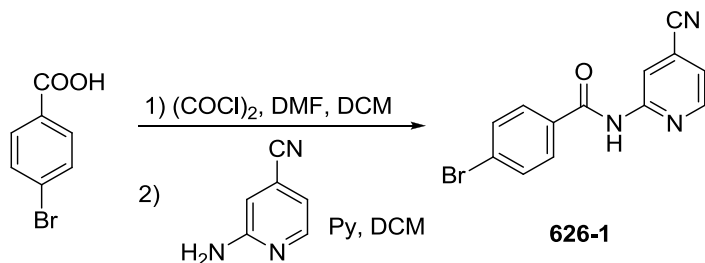


15 El compuesto se preparó siguiendo los métodos descritos en la
presente.

LC-MS (ESI): m/z (M^++1) 594.2; (M^+-1) 592.4.

Ejemplo 38: (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil (metil) amino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-
20 pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-cianopiridin-2-
il)benzamida

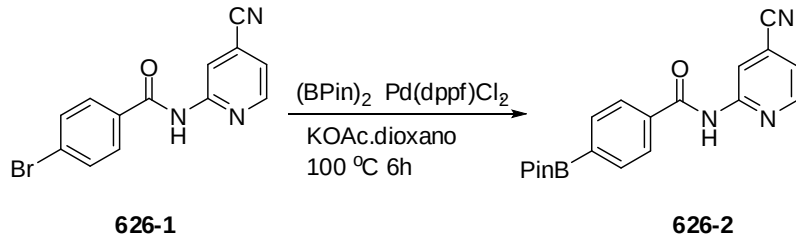
a. Preparación de 4-bromo-N-(4-cianopiridin-2-
il)benzamida (626-1)



5

4-Bromo-*N*-(4-cianopiridin-2-il)benzamida (**626-1**) (11.5 g, 77%) se obtuvo como un sólido blanco a partir de ácido 4-bromobenzoico (10 g, 49.75 mmol) y 4-cianopiridin-2-amina (5.9 g, 49.75 mmol). LC-MS (ESI): *m/z* (M/M+2) 302.1/304.1.

10 b. **Preparación de *N*-(4-cianopiridin-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (626-2)**



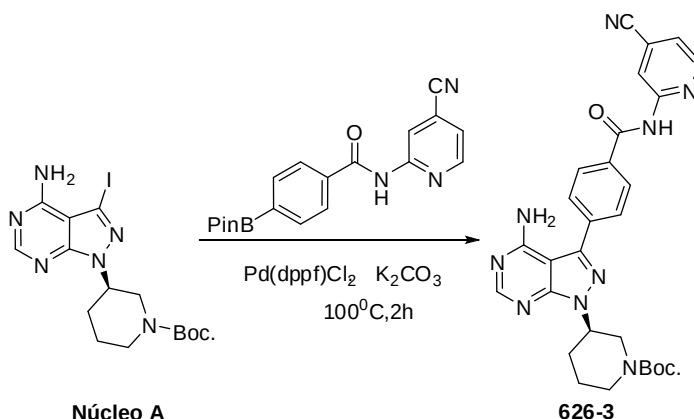
15

N-(4-cianopiridin-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (**626-2**) (8.5 g, 64%) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 4-bromo-*N*-(4-cianopiridin-2-il)benzamida (**626-1**) (11.5 g, 38 mmol), siguiendo un procedimiento similar al delineado en el Ejemplo 16. LC-MS (ESI): *m/z* (M+1) 350.2.

20

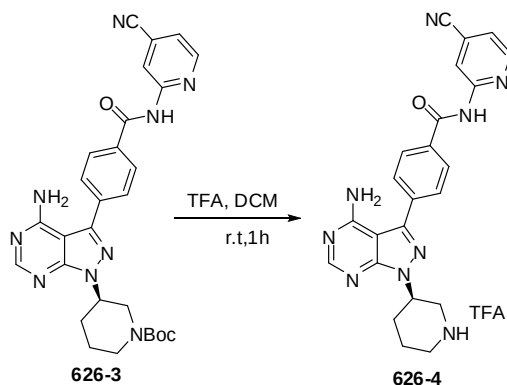
c. **Preparación de 3-(4-amino-3-(4-(4-cianopiridin-2-il carbamoil) fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-Butilo (626-3)**

5



10 cianopiridin-2-ilcarbamoil) fenil)-1H-pirazolo [3,4-
d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-Butilo
(626-3) (830 mg, 46%) se obtuvo como un sólido blanco a
partir de 3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-1-
il) piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-Butilo (Núcleo-A)
15 (1.5 g, 3.37 mmol) y N-(4-(4-cianopiridina)-2-il)-4-(4,4,5,5-
tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (1.41 g, 4.05
mmol), siguiendo un procedimiento similar al delineado en la
US 8,377,946 (Ejemplo 2). LC-MS (ESI): m/z (M+1) 540.2.

d. **Preparación de (R)-4-(4-amino-1-(piperidin-3-il)-1H-
20 pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-cianopiridin-2-
il)benzamida (626-4)**



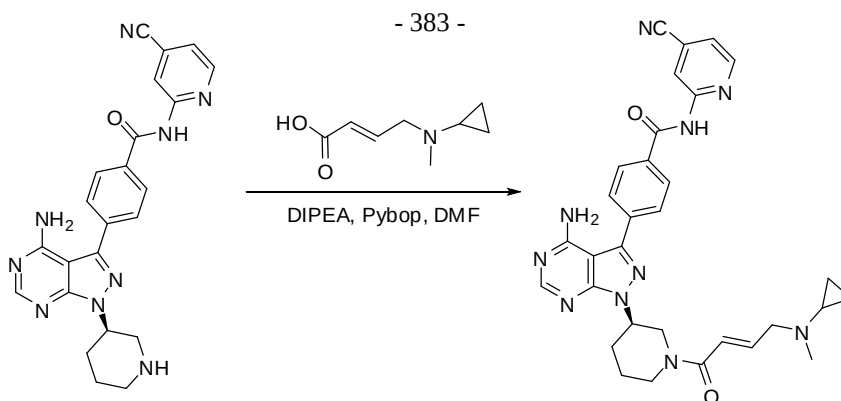
5

3-(4-amino-3-(4-(4-cianopiridin-2-ilcarbamoil) fenil)-1H-
 pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)piperidina-1-carboxilato de
 (R)-terc-Butilo (**626-3**) (750 mg, 1.3 mmol) se trató con
 10 TFA/DCM (1mL/4mL) para proporcionar sal de TFA de (R)-4-(4-
 amino-1-(piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-3-il)-
 N-(4-cianopiridin-2-il)benzamida (**626-4**) (cuant.) como un
 sólido blanco. LC-MS (ESI): m/z (M+1) 440.2.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.38 (s, 1H), 9.07 - 8.94 (m,
 15 1H), 8.93 - 8.78 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.35
 (s, 1H), 8.22 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 6.6 Hz, 2H),
 7.65 (s, 1H), 5.18 - 5.01 (m, 1H), 3.62 - 2.98 (m, 4H), 2.24
 - 1.75 (m, 4H).

**e. Preparación de (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-
 20 (ciclopropil (metil) amino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-
 pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-cianopiridin-2-
 il)benzamida**

5



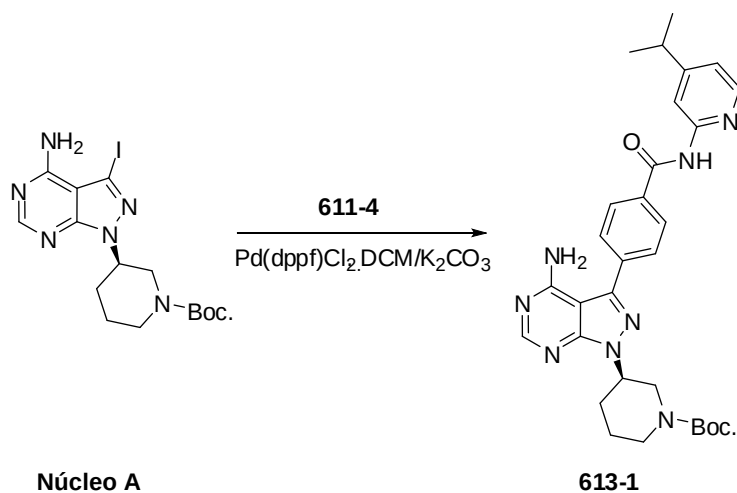
El compuesto se preparó siguiendo los métodos descritos en la presente.

LC-MS (ESI): m/z ($M^+ + 1$) 577.2; ($M^+ - 1$) 575.3.

Ejemplo 39: (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-isopropilpiridin-2-il)benzamida

a. Preparación de 3-(4-amino-3-(4-(4-isopropilpiridin-2-ilcarbamoil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-terc-Butilo (613-1)

20



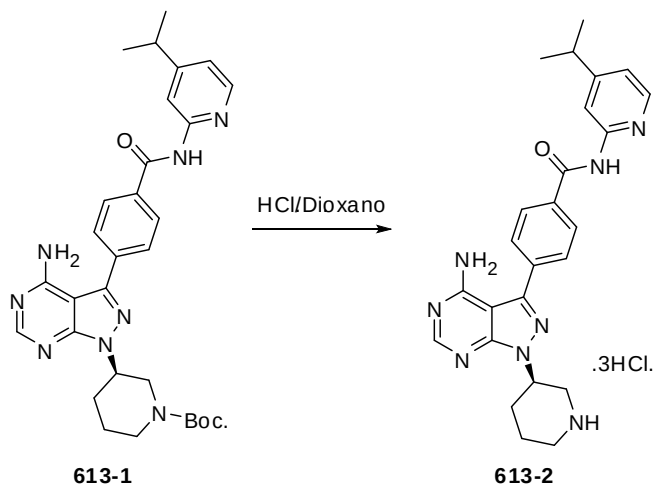
3-(4-amino-3-(4-(4-isopropilpiridin-2-ilcarbamoil)fenil)-1H-

pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato de (R)-
terc-Butilo (**613-1**) (1.04 g, 69 %) se obtuvo como un sólido
blanco a partir de 3-(4-amino-3-yodo-1*H*-pirazolo[3,4-
d]pirimidin-1-il) piperidina-1-carboxilato de (R)-terc-Butilo
5 (**Núcleo-A**) (1.2 g, 2.7 mmol) y *N*-(4-isopropilpiridin-2-il)-4-
(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (**611-4**)
(1.18 g, 3.24 mmol) siguiendo un procedimiento similar al
delineado en la US 8,377,946 (Ejemplo 2). LC-MS (ESI): *m/z*
(*M*+1) 557.2.

- 10 b. **Preparación de sal de HCl de (R)-4-(4-amino-1-(piperidin-
3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-*N*-(4-
isopropilpiridin-2-il)benzamida (613-2)**

15

20

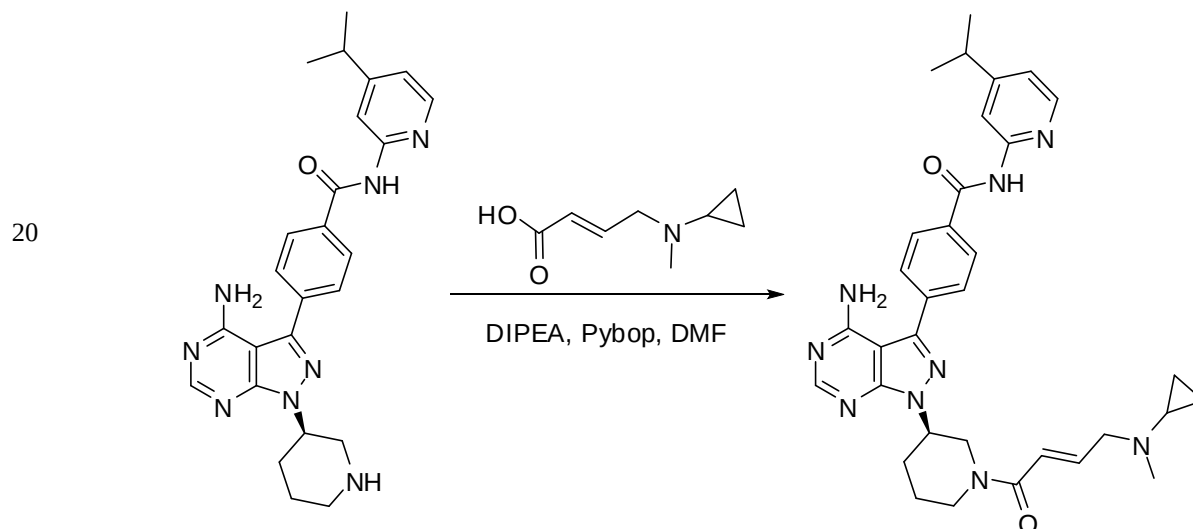


La sal de HCl de (R)-4-(4-Amino-1-(piperidin-3-il)-1*H*-

pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-isopropilpiridin-2-il)benzamida (**613-2**) (924 mg, 87 %) se obtuvo como un sólido amarillo tratando 3-(4-amino-3-(4-(4-isopropilpiridin-2-ilcarbamoyl)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-carboxilato (*R*)-*tert*-Butilo (**613-1**) (1,04 g) con HCl/dioxano 4N (10 mL). LC-MS (ESI): *m/z* (*M*+1) 457.2.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.13 (s, 1H), 9.86 – 9.74 (m, 1H), 9.61 – 9.48 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.44 – 8.34 (m, 3H), 8.29 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.45 – 7.38 (m, 1H), 5.26 (s, 1H), 3.52 – 3.39 (m, 2H), 3.33 – 3.22 (m, 1H), 3.12 – 2.94 (m, 2H), 2.15 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.29 – 1.21 (m, 6H).

c. **Preparación de (*R,E*)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoyl)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-isopropilpiridin-2-il)benzamida**

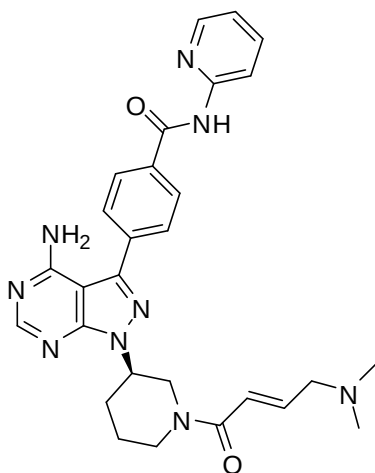


El compuesto se preparó siguiendo los métodos descritos en la presente.

LC-MS (ESI): m/z (M^++1) 594.2; (M^+-1) 592.3.

Ejemplo 40: (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(piridin-2-il)benzamida

10



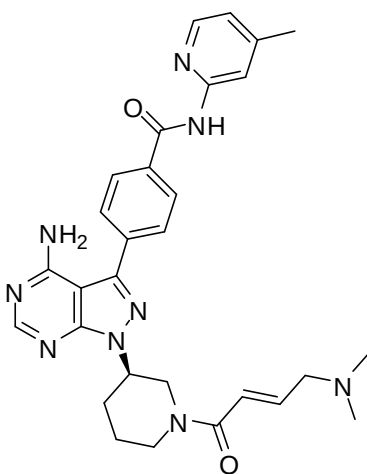
15 El compuesto se preparó siguiendo los métodos descritos en la presente.

LC-MS (ESI): m/z (M^++1) 526.1; (M^+-1) 524.4.

Ejemplo 41: (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)benzamida

20

5

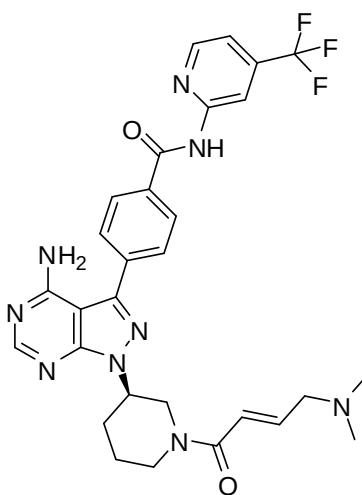


El compuesto se preparó siguiendo los métodos descritos en la presente.

10 LC-MS (ESI): m/z (M^++1) 540.2; (M^+-1) 538.3.

Ejemplo 42: (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoyl)piperidin-3-yl)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-yl)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-yl)benzamida

15



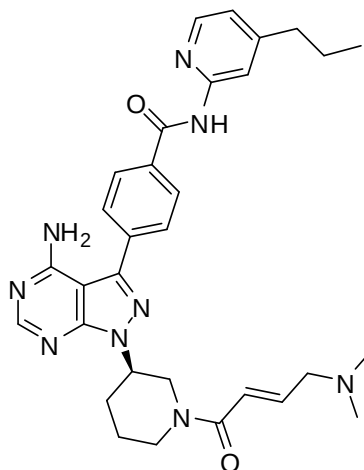
20

El compuesto se preparó siguiendo los métodos descritos en la presente.

LC-MS (ESI): m/z ($M^+ + 1$) 594.2; ($M^+ - 1$) 592.3.

Ejemplo 43: (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-propilpiridin-2-il)benzamida

5



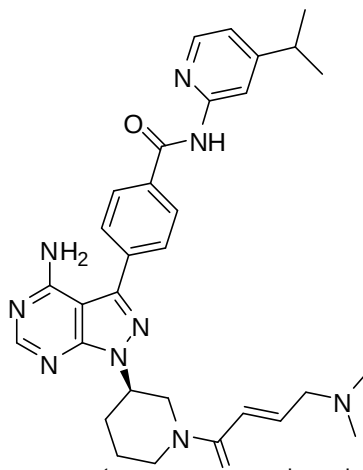
10

El compuesto se preparó siguiendo los métodos descritos en la presente.

LC-MS (ESI): m/z ($M^+ + 1$) 568.2; ($M^+ - 1$) 566.4.

15 **Ejemplo 44:** (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-isopropilpiridin-2-il)benzamida

20



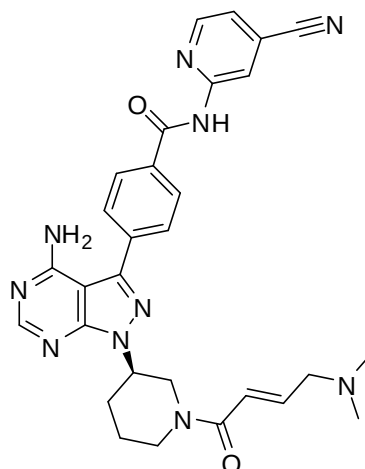
El compuesto se preparó siguiendo los métodos

descritos en la presente.

LC-MS (ESI): m/z ($M^+ + 1$) 568.2; ($M^+ - 1$) 566.4.

Ejemplo 45: (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-cianopiridin-2-il)benzamida

10



15

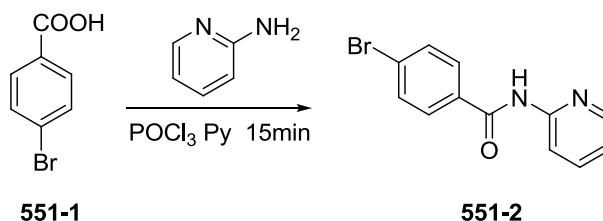
El compuesto se preparó siguiendo los métodos descritos en la presente.

LC-MS (ESI): m/z ($M^+ + 1$) 551.2; ($M^+ - 1$) 549.3.

20

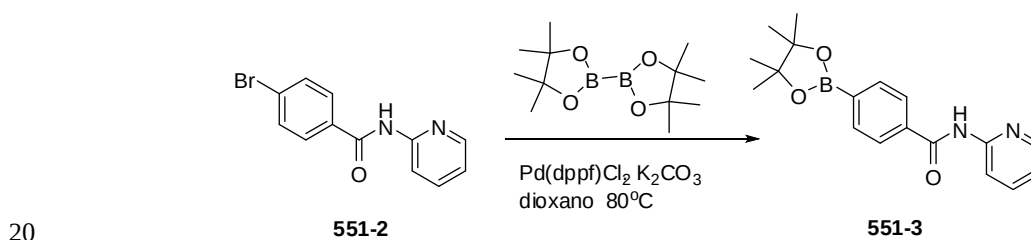
Ejemplo 46: (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(piridin-2-il)benzamida

a. Preparación de 4-bromo-N-(piridin-2-il)benzamida (551-2)



A una solución de ácido 4-bromobenzoico (**551-1**) (500 mg, 2.49 mmol) y piridin-2-amina (468 mg, 4.98 mmol) en piridina (3 mL) se agregó POCl₃ (1.14 g, 7.47 mmol) gota a gota. La
5 mezcla resultante se agitó a ta durante 20 min. La reacción se dividió entre agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EA (5 mL x 3). Se lavaron las capas orgánicas combinadsa con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo
10 se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 0 a 50% EA en PE) para proporcionar 4-bromo-N-(piridin-2-il)benzamida (**551-2**) (250 mg, 36%) como un sólido blanco. LC-MS (ESI): *m/z* (M/M+2) 277.2/279.2.

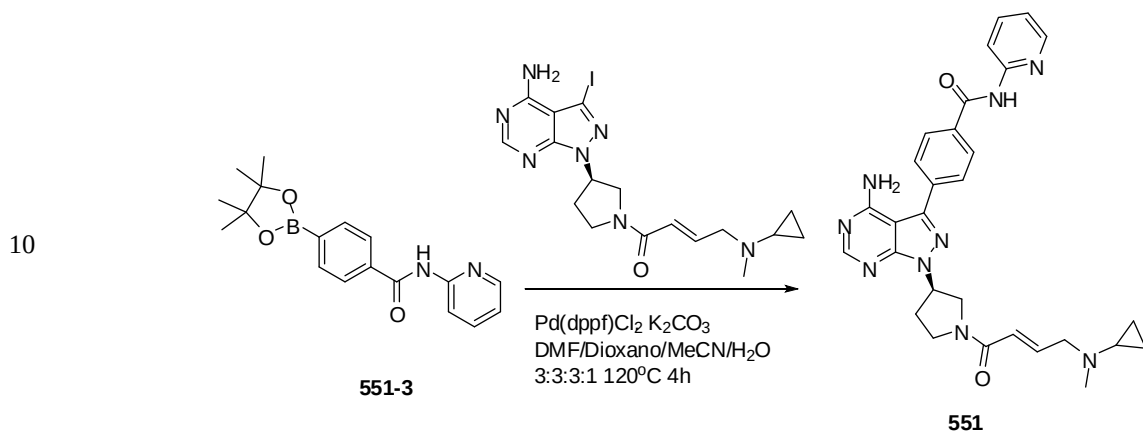
b. Preparación de N-(piridin-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-
15 1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (**551-3**)



N-(Piridin-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (**551-3**) (150 mg, 51%) se obtuvo como un sólido blanco a partir de 4-bromo-N-(piridin-2-il)benzamida (**551-2**)

(250 mg, 0.9 mmol), siguiendo un procedimiento similar al delineado en el Ejemplo 15 LC-MS (ESI): m/z (M+1) 325.1.

c. Preparación de (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(piridin-2-il)benzamida (551)



15 (R,E)-4-(4-Amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(piridin-2-il)benzamida (551) (28 mg, 15%) se obtuvo como un sólido blanco a partir de N-(piridin-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (551-3) (140 mg, 0.43 mmol) y (R,E)-1-(3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)pirrolidin-1-il)-4-

(ciclopropil(metil)amino)but-2-en-1-ona (167 mg, 0.36 mmol), siguiendo un procedimiento similar al delineado en la US 8,377,946 (Ejemplo 2). LC-MS (ESI): m/z (M+1) 538.2.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.87 (s, 1H), 8.41 - 8.15 (m, 4H),

7.93 - 7.75 (m, 3H), 7.23 - 6.81 (m, 2H), 6.73 - 6.55 (m, 1H), 6.51 - 6.27 (m, 1H), 5.64 - 5.41 (m, 1H), 4.15 - 3.55 (m, 5H), 3.26 - 3.18 (m, 2H), 2.43 - 2.30 (m, 1H), 2.23 (d, J = 13.3 Hz, 3H), 1.78 - 1.60 (m, 1H), 0.52 - 0.36 (m, 2H),
5 0.36 - 0.21 (m, 2H).

Ejemplo 47a: Actividad inhibidora in vitro de Btk (método A)

La IC₅₀ de Btk de los compuestos descritos en la presente se determina en un ensayo de cinasa celular y en un ensayo de función celular de flujo de calcio inducido por BCR como se
10 describe a continuación.

La actividad de cinasa de Btk se determina usando una metodología de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET). Las mediciones se realizan en un volumen de reacción de 50 µL usando placas
15 de ensayos de 96 pocillos. La enzima de la cinasa, inhibidor, ATP (en la K_m para la cinasa), y 1 µM sustrato de péptido (Biotina-AVLESEELYSSARQ-NH₂) se incuban en un amortiguador de reacción compuesto de 20 mM Tris, 50 mM NaCl, MgCl₂ (5-25 mM dependiendo de la cinasa), MnCl₂ (0-10 mM), 1 mM DTT, 0.1
20 mM EDTA, 0.01% albúmina de suero bovino, 0.005% Tween-20, y 10% DMSO a pH 7.4 durante una hora. La reacción se inactiva mediante la adición de 1.2 equivalentes de EDTA (con respecto al catión divalente) en 25 µL de 1x de amortiguador de Lance (Perkin-Elmer). Streptavidina-APC (Perkin-Elmer) y el

anticuerpo de p-Tyr100 etiquetado con Eu (Perkin-Elmer) en 1x amortiguador de Lance se agregan en 25 μ L de volumen para proporcionar concentraciones finales de 100 nM y 2.5 nM, respectivamente, y la mezcla se deja incubar durante una hora. La señal de TR-FRET se mide en un lector de placa multimodo 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 por la relación de la fluorescencia a 665 nm a aquella a 615 nm. Para cada compuesto, la actividad de la enzima se mide a varias concentraciones de compuesto. Las reacciones de control negativo se realizan en la ausencia de inhibidor en replicados de seis y dos controles que no son enzimas se usan para determinar los niveles de fluorescencia del punto de referencia. Las constantes de inhibición, $K_i(app)$, se obtuvieron usando el programa Batch K_i (Kuzmic et ál. (2000), *Anal. Biochem.* 286:45-50). Las IC_{50} s se obtienen de acuerdo con la ecuación:

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

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

Ejemplo 47b: Actividad inhibidora in vitro de Btk (método B)

La actividad de la cinasa se mide in vitro usando ensayos de cambio de movilidad electroforética. Las reacciones de la cinasa se reúnen en un volumen total de 25 μ L en placas de

384 placas de pocillos. Las reacciones comprenden: La enzima de BTK (BTK humano de 1nM, etiquetado con His6, de extremo N, recombinante, de longitud completa, purificada de sistema celular de insecto de baculovirus Sf21) inhibidor, ATP (16
5 μ M, el K_m aparente para la cinasa), sustrato de péptido etiquetado de manera fluorescente (1 μ M, FAM-GEEPLYWSFPAKKK-NH2) en un amortiguador de reacción compuesto de 100 mM HEPES, pH 7.5, 5 mM $MgCl_2$ 1 mM DTT, 0.1% albúmina de suero bovino, 0.01% Triton X-100, y 1% DMSO. La reacción se incubaba
10 durante una hora y se inactiva mediante la adición de 45 μ L de amortiguador de terminación (100 mM HEPES, pH 7.5, 0.01% Triton X-100, 30 mM EDTA). Las reacciones terminadas se analizan usando el instrumento de detección multifluídica de 12 canales LabChip® 3000 (Caliper Life Sciences). La
15 fosforilación enzimática del péptido resulta en un cambio en la carga neta, permitiendo la separación electroforética de producto de péptido de sustrato. Como el sustrato y los péptidos del producto se separaran, se observan dos picos de fluorescencia. El cambio en la intensidad de fluorescencia
20 relativa del sustrato y los picos del producto es el parámetro medido, reflejando actividad enzimática. En la presencia de un inhibidor, la relación entre producto y sustrato se modifica: la señal del producto disminuye, mientras que la señal del sustrato aumenta.

La actividad en cada muestra se determina como la relación de producto con respecto a la suma (PSR): $P/(S+P)$, donde P es la altura del pico del péptido del producto y S es la altura del pico del péptido del producto. Para cada compuesto, la actividad de la enzima se mide a varias concentraciones (12 concentraciones de compuesto espaciadas por intervalos de dilución de 3x). Las muestras de control negativo (0%-inhibición en la ausencia de inhibidor) y las muestras de control positivo (100%-inhibición, en la presencia de 20 mM EDTA) se reúnen en repeticiones de cuatro y se usan para calcular los valores de % de inhibición para cada inhibidor en cada concentración. El porcentaje de inhibición (P_{inh}) se determina usando la siguiente ecuación:

$$P_{inh} = (PSR_{0\%} - PSR_{inh}) / (PSR_{0\%} - PSR_{100\%}) * 100$$
, donde PSR_{inh} es el la relación de producto con respecto a suma en la presencia de inhibidor, $PSR_{0\%}$ es la relación de producto con respecto a suma promedio y $PSR_{100\%}$ es la relación de producto con respecto a suma promedio en muestras de control con 100% de inhibición;

Los valores de IC50 de los inhibidores se determinan mediante un accesorio de modelo de respuesta a la dosis sigmoideal de 4 parámetros de las curvas de inhibición (P_{inh} en comparación con la concentración del inhibidor) usando el software XLfit 4.

Ejemplo 47c: Actividad inhibidora in vitro de Btk (método C)

La cinasa de Btk humana (N.º de acceso de Genbank NP_000052) se purificó a partir de células de insecto como un constructo de longitud completa que contiene una etiqueta 6X-His de extremo N. La actividad de la cinasa de Btk se determinó usando un ensayo de unión al filtro radiométrico. Las mediciones se realizan en un volumen de reacción de μ L bajo usando placas de ensayos de 384 pocillos. La enzima de BTK (8 nM final en reacción), inhibidor (en las dosis requeridas), y 0.2 mg/mL sustrato de péptido (Poly-Glu-Tyr, relación de 4:1) se incuban en un amortiguador de reacción compuesto de 20 mM Hepes (pH 7.5), 10 mM $MgCl_2$, 1 mM EGTA, 0.02% Brij35, 0.02 mg/ml BSA, 0.1 mM Na_3VO_4 , 2 mM DTT, 1% DMSO durante 15 min. seguido de la adición de 1 μ M ATP para iniciar el ensayo. Las reacciones de la cinasa se llevan a cabo durante 120 min. a TA. La reacción se detuvo manchando la muestra de la reacción en papel de intercambio catiónico P81 (Whatman). El fosfato no unido se retiró con un lavado extensivo de los filtros con ácido fosfórico al 0.75%. Después de la sustracción del fondo derivado de las reacciones de control que contienen la enzima inactiva (mediante la adición de EDTA saturador) los datos de la actividad de la cinasa para cada dosis del compuesto probado se expresó como el porcentaje de la actividad de la cinasa restantes en las muestras de las

pruebas en comparación con el vehículo de reacciones (sulfóxido de dimetilo). Los valores de IC_{50} y los ajustes de las curvas se obtuvieron usando Prism (GraphPad Software).

El grado de la inhibición de Btk se determinó usando uno de los métodos delineados en el Ejemplo 47a, 47b, y 47c.

5

10

N.º de ejemplo	BTK IC₅₀	EGFR IC₅₀	Lck IC₅₀	Jak3 IC₅₀
1	AA	C	B	--
2	AA	B	B	--
3	AA	B	B	
4	AA	C	B	--
5	A	C	C	--
6	A	C	B	--
7	A	AA	AA	AA
8	A	B	A	--

15

5	9	A	B	A	--
	10	AA	B	A	--
	11	A	B	A	--
	12	A	A	A	AA
	13	A	AA	A	A
10	14	A	D	D	--
	15	A	B	C	--
	16	A	C	B	--
	17	AA	C	B	--
	18	AA	C	B	--
15	19	AA	B	A	D
	20	AA	B	A	D
	21	AA	A	A	D
	22	AA	B	B	D
	23	AA	B	B	D
20	24	AA	A	A	D
	25	AA	C	D	D
	26	AA	B	D	D
	27	AA	B	D	D
	28	A	B	D	D
	29	A	B	D	D
	30	AA	B	B	--
	31	AA	B	A	--

5

10

15

32	AA	B	B	--
33	AA	--	--	--
34	A	--	--	--
35	AA	--	--	--
36	AA	--	--	--
37	AA	--	--	--
38	AA	--	--	--
39	A	--	--	--
40	AA	--	--	--
41	AA	--	--	--
42	AA	--	--	--
43	AA	--	--	--
44	AA	--	--	--
45	AA	--	--	--
46	A	B	B	--

20 IC₅₀: AA < 1 nM; A < 100 nM; 100 nM ≤ B ≤ 1 μM; 1 μM < C ≤ 10 μM; D > 10 μM; -- = no probado

Ejemplo 48: Composiciones farmacéuticas

Las composiciones descritas a continuación se presentan con un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III),

Fórmula (IIIa), Fórmula (IV), Fórmula(IVa), Fórmula (Va), Fórmula (Vb), Fórmula (VI), o Fórmula (VIa), solo a efectos ilustrativos.

Ejemplo 48a: Composición parenteral

5 Para preparar una composición farmacéutica parenteral adecuada para su administración mediante inyección, se disuelven 100 mg de una sal soluble en agua de un compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IV), Fórmula (IVa), Fórmula (Va), Fórmula (Vb), Fórmula (VI), o Fórmula (VIa) en DMSO y luego se mezcla
10 con 10 mL de solución salina estéril al 0,9%. La mezcla se incorpora en una forma unitaria de dosificación adecuada para la administración mediante inyección.

Ejemplo 48b: Composición oral

15 Para preparar una composición farmacéutica para la administración oral, 100 mg de un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IV), Fórmula(IVa), Fórmula (Va), Fórmula (Vb), Fórmula (VI), o Fórmula (VIa), se mezcla con 750 mg de almidón. La mezcla se
20 incorpora en una dosificación unitaria oral para, tal como, una cápsula de gelatina dura, que es adecuada para la administración oral.

Ejemplo 48c: Composición sublingual (cápsula dura)

Para preparar una composición farmacéutica para su

administración por boca, tal como una cápsula dura, se mezclan 100 mg de un compuesto de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IV), Fórmula (IVa), Fórmula (Va), Fórmula (Vb), Fórmula (VI), o Fórmula (VIa) con 420 mg de azúcar impalpable mezclada con 1,6 mL de jarabe de maíz claro, 2,4 mL de agua destilada y 0,42 mL de extracto de menta. La mezcla se combina suavemente y se vuelca en un molde para formar una cápsula adecuada para administración bucal.

10 ***Ejemplo 48d: Composición para inhalación***

Para preparar una composición farmacéutica para la administración por inhalación, 20 mg de un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IV), Fórmula (IVa), Fórmula (Va), Fórmula (Vb), Fórmula (VI), o Fórmula (VIa), se mezcla con 50 mg de ácido cítrico anhidro y 100 mL de 0.9% de una solución de cloruro de sodio. La mezcla se incorpora en una unidad de administración por inhalación, tal como un nebulizador, que es adecuada para la administración por inhalación.

20 ***Ejemplo 48e: Composición para gel rectal***

Para preparar una composición farmacéutica para la administración rectal, 100 mg de un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IV), Fórmula (IVa), Fórmula (Va), Fórmula (Vb), Fórmula (VI), o

Fórmula (VIa), 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 luego se incorpora en unidades de administración rectal, como
5 jeringas, que son adecuadas para la administración rectal.

Ejemplo 48f: Composición para gel tópico

Para preparar una composición de gel tópico farmacéutico, 100 mg de un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IV), Fórmula (IVa), Fórmula
10 (Va), Fórmula (Vb), Fórmula (VI), o Fórmula (VIa), se mezcla con 1.75 g de hidroxipropilcelulosa, 10 mL de propilenglicol, 10 mL de miristato de isopropilo y 100 mL de alcohol purificado USP. La mezcla en gel resultante luego se incorpora en recipientes, como tubos, que son adecuados para
15 la administración tópica.

Ejemplo 48g: Composición de solución oftálmica

Para preparar una composición de solución oftálmica farmacéutica, 100 mg de un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IV),
20 Fórmula (IVa), Fórmula (Va), Fórmula (Vb), Fórmula (VI), o Fórmula (VIa), se mezcla con 0.9 g de NaCl en 100 mL de agua purificada y filtrada usando un filtro de 0.2 micrones. La solución isotónica resultante luego se incorpora en unidades de administración oftálmica, como recipientes de gotas para

ojos, que son adecuadas para la administración oftálmica.

**Ejemplo 49: Ensayo clínico de la seguridad y eficacia de un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IV), Fórmula (IVa), Fórmula (Va),
5 Fórmula (Vb), Fórmula (VI), o Fórmula (VIa) en pacientes con artritis reumatoide**

El propósito de este estudio es determinar la seguridad y eficacia de un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IIIa), Fórmula (IV), Fórmula (IVa),
10 Fórmula (Va), Fórmula (Vb), Fórmula (VI), o Fórmula (VIa) en pacientes con artritis reumatoide.

Criterio de inclusión

- Hombres/mujeres adultos de 18~80 años.
- Los pacientes que están tomando AINE para el tratamiento de
15 artritis reumatoide.
- Los pacientes que pertenecen a la clase funcional de ACR 1, 2, 3.

Criterio de exclusión

- Los pacientes que pertenecen a la clase funcional de ACR 4.
- 20 • Los pacientes que son hipersensibles a los medicamentos o excipientes del ensayo clínico.
- Los pacientes que tienen experiencia de sangrado cerebrovascular, trastorno hemorrágico.

Diseño del estudio

- Asignación: Aleatoria, controlada con placebo
- Modelo de intervención: Asignación de único grupo.
- Enmascaramiento: Doble ciego (sujeto, cuidador).
- Propósito principal: Atención complementaria

5 Medidas de resultado principal

• Cambios en el valor de 'VAS de dolor de 100 mm' desde el punto de referencia [Período de tiempo: -14, 0, 14, 28, 42 día] [Diseñado como problema de seguridad: No].

• Determinar el PK de un compuesto administrado oralmente de
10 Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IIIa),
Fórmula (IV), Fórmula(IVa), Fórmula (Va), Fórmula (Vb),
Fórmula (VI), o Fórmula (VIa).

Se entiende que los ejemplos y modalidades descritos en la presente tienen fines ilustrativos solamente y que diversas
15 modificaciones o cambios en vista de estos serán sugeridos a expertos en la técnica y se deben incluir dentro del espíritu y ámbito de la presente solicitud y alcance de las reivindicaciones adjuntas. Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente que se citan en la presente se
20 incorporan a la presente en su totalidad mediante esta referencia a todos los efectos.

Al menos algunos de los nombres clínicos de los compuestos descritos en la presentes como se proporcionan y se establecen en esta solicitud, se pueden haber generado en una

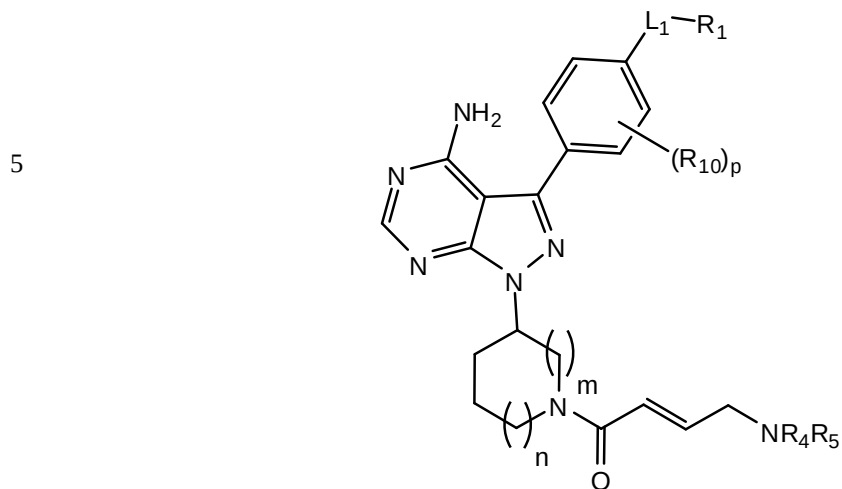
base automatizada mediante el uso de un programa de software para nombrar los químicos comercialmente disponibles y no se han verificado independientemente. Los programas representativos que realizan esta función incluyen ChemDraw®.

5 En caso de que el nombre químico indicado y la estructura ilustrada difiera, prevalecerá la estructura ilustrada.

Las estructuras químicas mostradas en la presente se prepararon usando ChemDraw®. Cualquier valencia abierta que aparezca en un átomo de carbono, oxígeno o nitrógeno en las
10 estructuras de la presente indica la presencia de un átomo de hidrógeno. Si existe un centro quiral en una estructura pero no se muestra una estereoquímica específica para el centro quiral, la estructura comprende los enantiómeros asociados con la estructura quiral.

REIVINDICACIONES

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



Fórmula (I);

donde:

L₁ es -N(R₂)C(O)- o -C(O)N(R₂)-;

R₁ es arilo C₆-C₁₂ o heteroarilo C₃-C₁₂, donde arilo C₆-C₁₂ y
15 heteroarilo C₃-C₁₂ están opcionalmente sustituidos con al menos
un R₃;

R₂ es H o alquilo C₁-C₄;

R₃ es halógeno, -CF₃, -CN, -NO₂, -OR₆, -N(R₆)(R₇), alquilo C₁-C₆
sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no
20 sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R₄ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido,
heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo
C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉
sustituido o no sustituido;

R₅ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido; o R₄ y R₅ juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo C₂-C₉;

5 R₆ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R₇ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R₁₀ es halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o
10 alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

m es 1 o 2;

n es 0 o 1; y

p es 0, 1 o 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato
15 farmacéuticamente aceptable o un profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde L₁ es -C(O)N(R₂)-.

3. El compuesto de la reivindicación 2, donde L₁ es -C(O)N(H)-.

4. El compuesto de la reivindicación 3, donde R₁ es heteroarilo
20 C₃-C₁₂.

5. El compuesto de la reivindicación 4, donde R₁ es heteroarilo C₃-C₁₂ sustituido con un R₃.

6. El compuesto de la reivindicación 5, donde R₁ es piridilo.

7. El compuesto de la reivindicación 5, donde R₁ es tiazolilo o

oxazolilo.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 5-7, donde R_3 es CN, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, o cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido.

5 9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 5-7, donde R_3 es CN, Me, Et, n-Pr, i-Pr, ciclopropilo, o CF_3 .

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde R_4 es H.

11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9,
10 donde R_4 es alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido.

12. El compuesto de la reivindicación 11, donde R_4 es $-CH_3$.

13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, donde R_5 es cicloalquilo C_3-C_8 sustituido o no sustituido.

14. El compuesto de la reivindicación 13, donde R_5 es
15 ciclopropilo.

15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, donde m es 1.

16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, donde m es 2.

20 17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, donde n es 0.

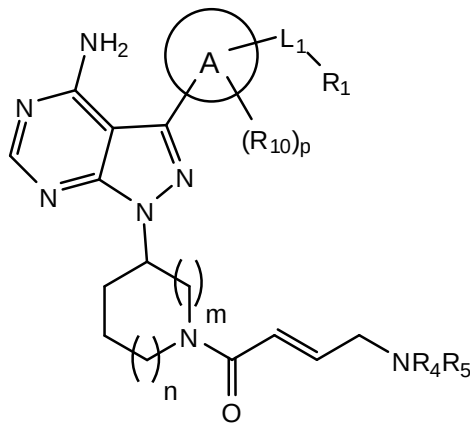
18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, donde n es 1.

19. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-18,

donde p es 0.

20. Un compuesto de Fórmula (II) que tiene la estructura:

5



10

Fórmula (II);

donde:

el anillo a A es heteroarilo C₃-C₁₂;

L₁ es -N(R₂)C(O)- o -C(O)N(R₂)-;

15 R₁ es arilo C₆-C₁₂ o heteroarilo C₃-C₁₂, donde arilo C₆-C₁₂ y heteroarilo C₃-C₁₂ están opcionalmente sustituidos con al menos un R₃;

R₂ es H o alquilo C₁-C₄;

R₃ es halógeno, -CF₃, -CN, -NO₂, -OR₆, -N(R₆)(R₇), alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

20 R₄ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉

sustituido o no sustituido;

R₅ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido; o R₄ y R₅ juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un
5 heterocicloalquilo C₂-C₉;

R₆ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R₇ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

10 R₁₀ es halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

m es 1 o 2;

n es 0 o 1; y

p es 0, 1 o 2;

15 o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato farmacéuticamente aceptable o un profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

21. El compuesto de la reivindicación 20, donde el anillo A es piridilo.

20 22. El compuesto de la reivindicación 21, donde L₁ es -C(O)N(R₂)-.

23. El compuesto de la reivindicación 22, donde L₁ es -C(O)N(H)-.

24. El compuesto de la reivindicación 23, donde R₁ es arilo

C₆-C₁₂.

25. El compuesto de la reivindicación 24, donde R₁ es fenilo.

26. El compuesto de la reivindicación 23, donde R₁ es heteroarilo C₃-C₁₂.

5 27. El compuesto de la reivindicación 26, donde R₁ es piridilo.

28. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 20-27, donde R₄ es H.

29. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 20-
10 27, donde R₄ es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido.

30. El compuesto de la reivindicación 29, donde R₄ es -CH₃.

31. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 20-30, donde R₅ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido.

32. El compuesto de la reivindicación 31, donde R₅ es
15 ciclopropilo.

33. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 20-32, donde m es 1.

34. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 20-32, donde m es 2.

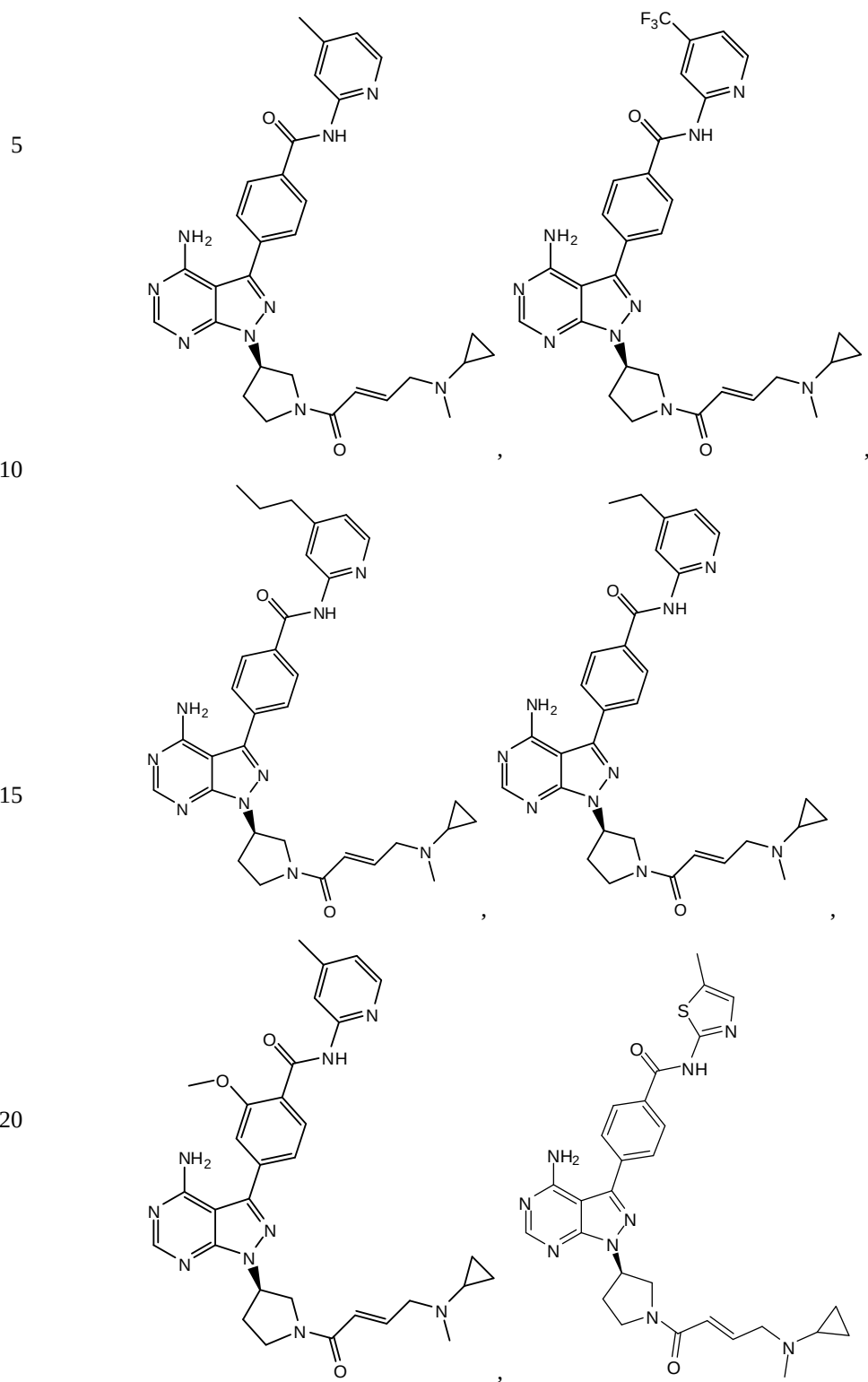
20 35. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 20-34, donde n es 0.

36. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 20-34, donde n es 1.

37. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 20-36,

donde p es 0.

38. Un compuesto que tiene la estructura:



10

20

•

o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato farmacéuticamente aceptable o un profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

39. Cualquiera de los compuestos seleccionado del Ejemplo 1
5 al Ejemplo 45.

40. Cualquiera de los compuestos seleccionados de:

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-
enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-
metilpiridin-2-il)benzamida;

10 (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-
enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-
(trifluorometil)piridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-
enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-
15 propilpiridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-
enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-
etilpiridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-
20 enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-
metoxi-N-(4-metilpiridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-
enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(5-
metiltiazol-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil (metil) amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(5-ciclopropiltiazol-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil (metil) amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(5-isopropiltiazol-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil (metil) amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(5-etiltiazol-2-il)benzamida;

10 (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil (metil) amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(5-propiltiazol-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil (metil) amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(5-trifluorometil)tiazol-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil (metil) amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(5-cianotiazol-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil (metil) amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(tiazol-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil (metil) amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(oxazol-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil (metil) amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(piridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil (metil) amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-cianopiridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil (metil) amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-ciclopropilpiridin-2-il)benzamida;

10 (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil (metil) amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-isopropilpiridin-2-il)benzamida;

4-(4-amino-1-((1,4 trans)-4-but-2-inamidociclohexil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)benzamida;

15 4-(4-amino-1-((1,4 trans)-4-(E)-4-(ciclopropil (metil) amino)but-2-enamido)ciclohexil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)benzamida;

20 (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(metilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(metilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-metilpiridin-2-

il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)benzamida;

5 (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)benzamida;

10 (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)benzamida;

4-(1-((1,4 trans)-4-acrilamidociclohexil)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)benzamida;

15 4-(4-amino-1-((1,4 trans)-4-((E)-4-(dimetilamino)but-2-enamido)ciclohexil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)benzamida;

20 4-(4-amino-1-((1,4 trans)-4-((E)-4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enamido)ciclohexil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-

3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(piridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-isopropilpiridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-cianopiridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-propilpiridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(piridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-propilpiridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-

enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-cianopiridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-isopropilpiridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(piridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-propilpiridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-isopropilpiridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-cianopiridin-2-il)benzamida; y

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-

enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(piridin-2-il)benzamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato farmacéuticamente aceptable o un profármaco farmacéuticamente
5 aceptable de este.

41. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-40, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable o profármaco
10 farmacéuticamente aceptable de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

42. La composición farmacéutica de la reivindicación 41 que está formulada para una vía de administración seleccionada de administración oral, administración parenteral, administración
15 bucal, administración nasal, administración tópica y administración rectal.

43. Un método para tratar una enfermedad autoinmunitaria o afección que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto
20 de cualquiera de las reivindicaciones 1-40.

44. El método de la reivindicación 43, donde la enfermedad autoinmunitaria se selecciona de artritis reumatoide o lupus.

45. Un método para tratar una enfermedad hereroinmunitaria o afección que comprende administrar a un paciente que lo

necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-40.

46. Un método para tratar un cáncer que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente
5 eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-40.

47. El método de la reivindicación 43, donde el cáncer es un trastorno proliferativo de linfocitos B.

48. El método de la reivindicación 47, donde el trastorno
10 proliferativo de linfocitos B es linfoma de linfocitos B difuso grande, linfoma folicular o leucemia linfocítica crónica.

49. Un método para tratar una mastocitosis que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad
15 terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-40.

50. Un método para tratar osteoporosis o trastornos de reabsorción ósea que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un
20 compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-40.

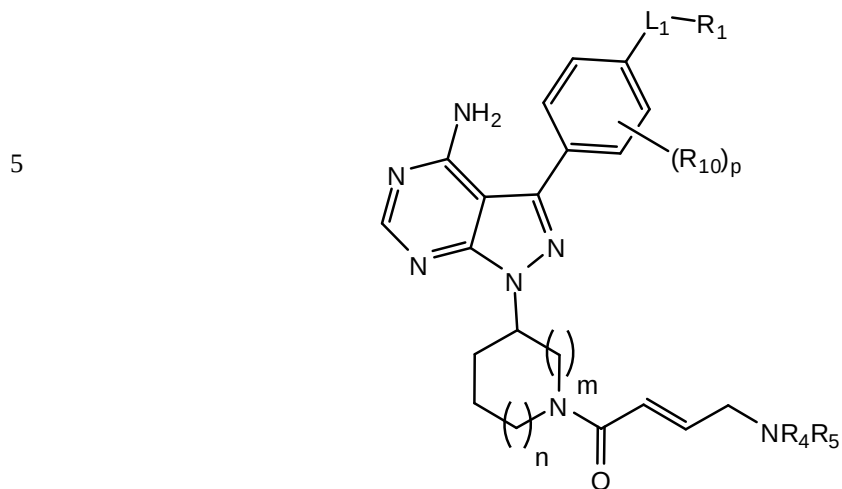
51. Un método para tratar una enfermedad inflamatoria o afección que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-40.

RESUMEN

En la presente se describen compuestos que forman enlaces covalentes con la tirosina cinasa de Bruton (Btk). También se describen inhibidores irreversibles de Btk. Además, también
5 se describen los inhibidores reversibles de Btk. También se describen composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos. Se describen métodos para usar inhibidores de Btk, solos o en combinación con otros agentes terapéuticos, para el tratamiento de enfermedades afecciones
10 autoinmunitarias, enfermedades afecciones heteroinmunitarias, cáncer, inclusive linfoma y enfermedades afecciones inflamatorias.

REIVINDICACIONES

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



Fórmula (I);

donde:

L₁ es -N(R₂)C(O)- o -C(O)N(R₂)-;

R₁ es arilo C₆-C₁₂ o heteroarilo C₃-C₁₂, donde arilo C₆-C₁₂ y
15 heteroarilo C₃-C₁₂ están opcionalmente sustituidos con al menos
un R₃;

R₂ es H o alquilo C₁-C₄;

R₃ es halógeno, -CF₃, -CN, -NO₂, -OR₆, -N(R₆)(R₇), alquilo C₁-C₆
sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no
20 sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R₄ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido,
heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo
C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉
sustituido o no sustituido;

R₅ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido; o R₄ y R₅ juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo C₂-C₉;

5 R₆ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R₇ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R₁₀ es halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o
10 alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

m es 1 o 2;

n es 0 o 1; y

p es 0, 1 o 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato
15 farmacéuticamente aceptable o un profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde L₁ es -C(O)N(R₂)-.

3. El compuesto de la reivindicación 2, donde L₁ es -C(O)N(H)-.

4. El compuesto de la reivindicación 3, donde R₁ es heteroarilo
20 C₃-C₁₂.

5. El compuesto de la reivindicación 4, donde R₁ es heteroarilo C₃-C₁₂ sustituido con un R₃.

6. El compuesto de la reivindicación 5, donde R₁ es piridilo.

7. El compuesto de la reivindicación 5, donde R₁ es tiazolilo o

oxazolilo.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 5-7, donde R_3 es CN, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, o cicloalquilo C_3-C_6 sustituido o no sustituido.

5 9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 5-7, donde R_3 es CN, Me, Et, n-Pr, i-Pr, ciclopropilo, o CF_3 .

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde R_4 es H.

11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9,
10 donde R_4 es alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido.

12. El compuesto de la reivindicación 11, donde R_4 es $-CH_3$.

13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, donde R_5 es cicloalquilo C_3-C_8 sustituido o no sustituido.

14. El compuesto de la reivindicación 13, donde R_5 es
15 ciclopropilo.

15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, donde m es 1.

16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, donde m es 2.

20 17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, donde n es 0.

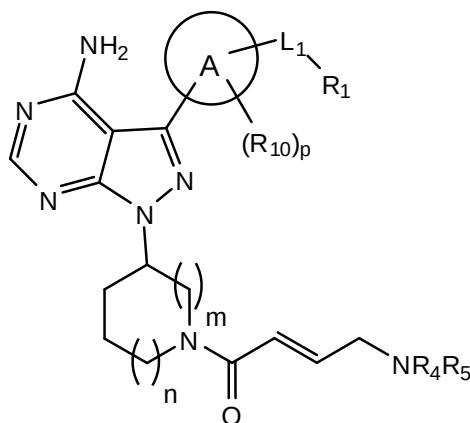
18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, donde n es 1.

19. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-18,

donde p es 0.

20. Un compuesto de Fórmula (II) que tiene la estructura:

5



10

Fórmula (II);

donde:

el anillo a A es heteroarilo C₃-C₁₂;

L₁ es -N(R₂)C(O)- o -C(O)N(R₂)-;

15 R₁ es arilo C₆-C₁₂ o heteroarilo C₃-C₁₂, donde arilo C₆-C₁₂ y heteroarilo C₃-C₁₂ están opcionalmente sustituidos con al menos un R₃;

R₂ es H o alquilo C₁-C₄;

R₃ es halógeno, -CF₃, -CN, -NO₂, -OR₆, -N(R₆)(R₇), alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

20 R₄ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉

sustituido o no sustituido;

R₅ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo C₂-C₉ sustituido o no sustituido; o R₄ y R₅ juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un
5 heterocicloalquilo C₂-C₉;

R₆ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R₇ es H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

10 R₁₀ es halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

m es 1 o 2;

n es 0 o 1; y

p es 0, 1 o 2;

15 o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato farmacéuticamente aceptable o un profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

21. El compuesto de la reivindicación 20, donde el anillo A es piridilo.

20 22. El compuesto de la reivindicación 21, donde L₁ es -C(O)N(R₂)-.

23. El compuesto de la reivindicación 22, donde L₁ es -C(O)N(H)-.

24. El compuesto de la reivindicación 23, donde R₁ es arilo

C₆-C₁₂.

25. El compuesto de la reivindicación 24, donde R₁ es fenilo.

26. El compuesto de la reivindicación 23, donde R₁ es heteroarilo C₃-C₁₂.

5 27. El compuesto de la reivindicación 26, donde R₁ es piridilo.

28. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 20-27, donde R₄ es H.

29. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 20-
10 27, donde R₄ es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido.

30. El compuesto de la reivindicación 29, donde R₄ es -CH₃.

31. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 20-30, donde R₅ es cicloalquilo C₃-C₈ sustituido o no sustituido.

32. El compuesto de la reivindicación 31, donde R₅ es
15 ciclopropilo.

33. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 20-32, donde m es 1.

34. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 20-32, donde m es 2.

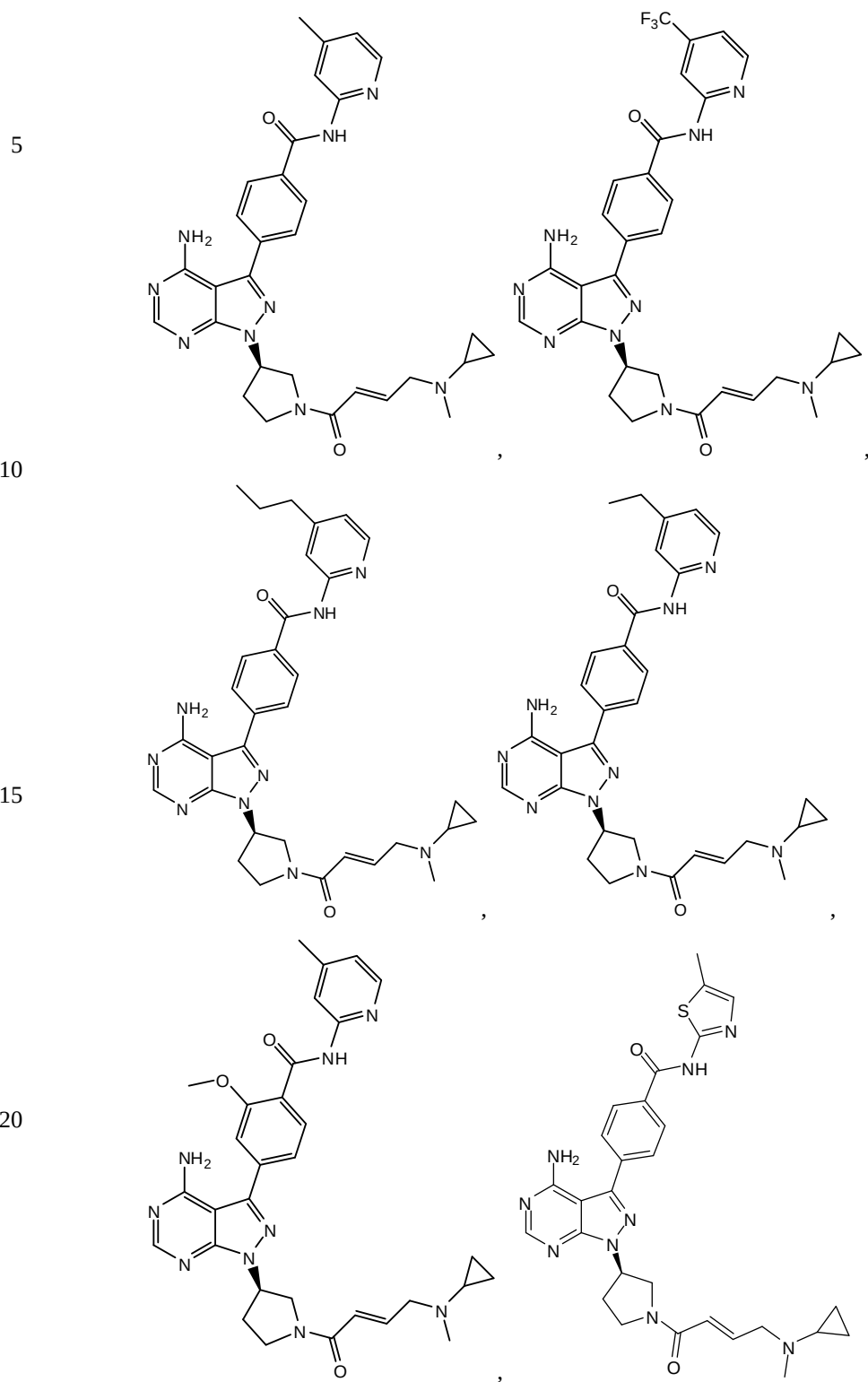
20 35. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 20-34, donde n es 0.

36. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 20-34, donde n es 1.

37. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 20-36,

donde p es 0.

38. Un compuesto que tiene la estructura:



10

20

•

o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato farmacéuticamente aceptable o un profármaco farmacéuticamente aceptable de este.

39. Cualquiera de los compuestos seleccionado del Ejemplo 1
5 al Ejemplo 45.

40. Cualquiera de los compuestos seleccionados de:

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-
enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-
metilpiridin-2-il)benzamida;

10 (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-
enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-
(trifluorometil)piridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-
enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-
15 propilpiridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-
enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-
etilpiridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-
20 enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-
metoxi-N-(4-metilpiridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-
enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(5-
metiltiazol-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil (metil) amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(5-ciclopropiltiazol-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil (metil) amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(5-isopropiltiazol-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil (metil) amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(5-etiltiazol-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil (metil) amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(5-propiltiazol-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil (metil) amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(5-(trifluorometil)tiazol-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil (metil) amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(5-cianotiazol-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil (metil) amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(tiazol-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil (metil) amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(oxazol-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(piridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-cianopiridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-ciclopropilpiridin-2-il)benzamida;

10 (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-isopropilpiridin-2-il)benzamida;

4-(4-amino-1-((1,4 trans)-4-but-2-inamidociclohexil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)benzamida;

15 4-(4-amino-1-((1,4 trans)-4-(E)-4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enamido)ciclohexil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)benzamida;

20 (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(metilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(metilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-metilpiridin-2-

il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)benzamida;

5 (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)benzamida;

10 (R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)benzamida;

4-(1-((1,4 trans)-4-acrilamidociclohexil)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)benzamida;

15 4-(4-amino-1-((1,4 trans)-4-((E)-4-(dimetilamino)but-2-enamido)ciclohexil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)benzamida;

20 4-(4-amino-1-((1,4 trans)-4-((E)-4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enamido)ciclohexil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-

3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(piridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-isopropilpiridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-cianopiridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-propilpiridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(piridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-propilpiridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-

enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-cianopiridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-isopropilpiridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(piridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-(trifluorometil)piridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-propilpiridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-isopropilpiridin-2-il)benzamida;

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(dimetilamino)but-2-enoil)piperidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4-cianopiridin-2-il)benzamida; y

(R,E)-4-(4-amino-1-(1-(4-(ciclopropil(metil)amino)but-2-

enoil)pirrolidin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(piridin-2-il)benzamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato farmacéuticamente aceptable o un profármaco farmacéuticamente
5 aceptable de este.

41. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-40, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato farmacéuticamente aceptable o profármaco
10 farmacéuticamente aceptable de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

42. La composición farmacéutica de la reivindicación 41 que está formulada para una vía de administración seleccionada de administración oral, administración parenteral, administración
15 bucal, administración nasal, administración tópica y administración rectal.

43. Un método para tratar una enfermedad autoinmunitaria o afección que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto
20 de cualquiera de las reivindicaciones 1-40.

44. El método de la reivindicación 43, donde la enfermedad autoinmunitaria se selecciona de artritis reumatoide o lupus.

45. Un método para tratar una enfermedad hereroinmunitaria o afección que comprende administrar a un paciente que lo

necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-40.

46. Un método para tratar un cáncer que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente
5 eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-40.

47. El método de la reivindicación 43, donde el cáncer es un trastorno proliferativo de linfocitos B.

48. El método de la reivindicación 47, donde el trastorno
10 proliferativo de linfocitos B es linfoma de linfocitos B difuso grande, linfoma folicular o leucemia linfocítica crónica.

49. Un método para tratar una mastocitosis que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad
15 terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-40.

50. Un método para tratar osteoporosis o trastornos de reabsorción ósea que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un
20 compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-40.

51. Un método para tratar una enfermedad inflamatoria o afección que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-40.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

RUSSELL, Hathaway, P.
Patent Group, Foley Hoag LLP
Seaport Place
155 Seaport Boulevard
Boston, Massachusetts 02210-2600
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

Date of mailing (day/month/year) 19 February 2016 (19.02.2016)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference PIR-88925	
International application No. PCT/US2014/058132	International filing date (day/month/year) 29 September 2014 (29.09.2014)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant

☐ the inventor

☐ the agent

☐ the common representative

Name and Address PHARMACYCLICS, INC. 995 East Arques Avenue Sunnyvale, CA 94085 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person

☐ the name

☐ the address

☐ the nationality

☐ the residence

Name and Address PHARMACYCLICS LLC 995 East Arques Avenue Sunnyvale, CA 94085 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office

☐ the International Searching Authority

☐ the Authority(ies) specified for supplementary search

☐ the International Preliminary Examining Authority

☒ the designated Offices concerned

☐ the elected Offices concerned

☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Authorized officer Blanc Veronique e-mail pt09.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 09
---	---

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION,
OBTENTION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

HOSTETLER, Michael, J.
Wilson Sonsini Goodrich & Rosati
650 Page Mill Road
Palo Alto, CA 94304
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 29 October 2014 (29.10.2014)	
Applicant's or agent's file reference 25922-889601	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2014/058132	International filing date (day/month/year) 29 September 2014 (29.09.2014)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 30 September 2013 (30.09.2013)
Applicant PHARMACYCLICS, INC. et al	

The applicant is hereby notified of the date of receipt (or of obtaining by the International Bureau) of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to the date of receipt, **the priority document concerned was submitted or transmitted to or obtained by the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a), (b) or (b-bis)**. This Form replaces any previously issued notification concerning submission, transmittal or obtaining of priority documents.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
30 September 2013 (30.09.2013)	61/884,888	US	11 October 2014 (11.10.2014)

The letters "NR" denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received or obtained by the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a), (b) or (b-bis). Where the applicant has failed to either submit, request to prepare and transmit, or to request the International Bureau to obtain the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

An asterisk "*" next to a date of receipt, denotes a priority document submitted or transmitted to or obtained by the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a), (b) or (b-bis) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a); the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b) or the request to the International Bureau to obtain the priority document was made after the applicable time limit under Rule 17.1(b-bis)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a), (b) or (b-bis), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 89 70	Authorized officer Agnès Wittmann-Regis e-mail pt06.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 06
---	---



(51) International Patent Classification:

C07D 403/14 (2006.01) *A61P 19/02* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *A61P 19/00* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2014/058132

(22) International Filing Date:

29 September 2014 (29.09.2014)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/884,888 30 September 2013 (30.09.2013) US

(71) Applicant: **PHARMACYCLICS, INC.** [US/US]; 995 East Arques Avenue, Sunnyvale, CA 94085 (US).

(72) Inventors: **WANG, Longcheng**; 4294 Wilkie Way, Apt. L, Palo Alto, CA 94306 (US). **CHEN, Wei**; 1668 Walden Court, Fremont, CA 94539 (US). **JIA, Zhaozhong, J.**; 3416 Leafwood Court, San Mateo, CA 94403 (US). **LOURY, David, J.**; 7130 Galli Drive, San Jose, CA 95129 (US).

(74) Agent: **HOSTETLER, Michael, J.**; Wilson Sonsini Goodrich & Rosati, 650 Page Mill Road, Palo Alto, CA 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, BN, 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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, 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, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, 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, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

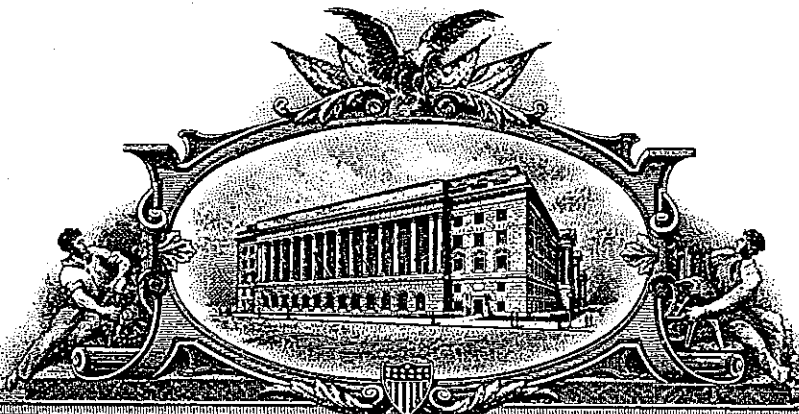
— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: INHIBITORS OF BRUTON'S TYROSINE KINASE

(57) Abstract: Disclosed herein are compounds that form covalent bonds with Bruton's tyrosine kinase (Btk). Also described are irreversible inhibitors of Btk. In addition, reversible inhibitors of Btk are also described. Also disclosed are pharmaceutical compositions that include the compounds. Methods of using the Btk inhibitors are disclosed, alone or in combination with other therapeutic agents, for the treatment of autoimmune diseases or conditions, heteroimmune diseases or conditions, cancer, including lymphoma, and inflammatory diseases or conditions.



A 7576008



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

March 24, 2016

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
JANUARY 12, 2015.

By Authority of the
Under Secretary of Commerce for Intellectual Property
and Director of the United States Patent and Trademark Office



R. Blakeney
R. BLAKENEY
Certifying Officer

503132595 01/12/2015

PATENT ASSIGNMENT COVER SHEET

EPAS ID: PAT3179205

Electronic Version v1.1
Stylesheet Version v1.2

SUBMISSION TYPE:	NEW ASSIGNMENT
NATURE OF CONVEYANCE:	ASSIGNMENT
CONVEYING PARTY DATA	
Name	Execution Date
WEI CHEN	12/09/2014
LONGCHENG WANG	12/11/2014
ZHAOZHONG J. JIA	10/14/2014
DAVID J. LOURY	10/14/2014
RECEIVING PARTY DATA	
Name:	Pharmacyclics, Inc.
Street Address:	995 East Arques Avenue
City:	Sunnyvale
State/Country:	CALIFORNIA
Postal Code:	94085
PROPERTY NUMBERS Total: 1	
Property Type	Number
PCT Number:	US2014058132
CORRESPONDENCE DATA	
Fax Number:	(650)493-6811
<i>Correspondence will be sent to the e-mail address first; if that is unsuccessful, it will be sent using a fax number, if provided; if that is unsuccessful, it will be sent via US Mail.</i>	
Phone:	(650)493-9300
Email:	ammiller@wsgr.com, patentdocket@wsgr.com
Correspondent Name:	UALE TAOTAFI, PH.D., ESQ.
Address Line 1:	650 PAGE MILL ROAD
Address Line 2:	WSGR
Address Line 4:	PALO ALTO, CALIFORNIA 94304-1050
ATTORNEY DOCKET NUMBER:	25922-889.601
NAME OF SUBMITTER:	ANNA MILLER
SIGNATURE:	/Anna Miller/
DATE SIGNED:	01/12/2015
Total Attachments: 4	
source=25922-889-601-PCT-Assignment#page1.tif	
source=25922-889-601-PCT-Assignment#page2.tif	

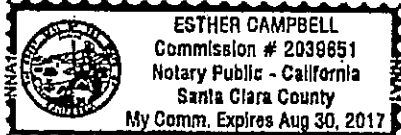
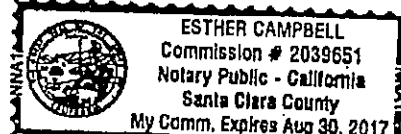
503132595

PATENT
REEL: 034685 FRAME: 0683

source=25922-889-601-PCT-Assignment#page3.tif
source=25922-889-601-PCT-Assignment#page4.tif

PATENT
REEL: 034685 FRAME: 0684

PATENT ASSIGNMENT			Docket Number 25922-889.201 & 25922-889.601
WHEREAS, the undersigned:			
1. CHEN, Wei 1668 Walden Court Fremont, CA 94539	2. WANG, Longcheng 4294 Wilkie Way, Apt. L Palo Alto, CA 94306	3. JIA, Zhaozhong J. 3416 Leafwood Court San Mateo, CA 94403	4. LOURY, David J. 7130 Galli Drive San Jose, CA 95129
(hereinafter "Inventor(s)), have invented certain new and useful improvements in			
INHIBITORS OF BRUTON'S TYROSINE KINASE			
☒ for which application serial number <u>PCT/US2014/058132</u> was filed on <u>September 29, 2014</u> in the U.S. Receiving Office of the Patent Cooperation Treaty;			
☒ for which application serial number <u>14/500,897</u> was filed on <u>September 29, 2014</u> in the United States Patent and Trademark Office;			
(hereinafter, "Application(s)"). The term "Application(s)" also includes all patent applications that share or claim priority to or from the above application(s).			
WHEREAS, <u>Pharmacyclics, Inc.</u> , a corporation of the State OR Commonwealth of <u>Delaware</u> , having a place of business at <u>955 East Arques Avenue, Sunnyvale, CA 94085</u> , (hereinafter "Assignee"), is desirous of acquiring the entire right, title and interest in and to said Application(s), and the inventions disclosed therein, and in and to all embodiments of the inventions, heretofore conceived, made or discovered, whether jointly or severally, by said Inventor(s) (hereinafter collectively referred to as "Inventions"), and in and to any and all patents, inventor's certificates and other forms of protection thereon granted in the United States, foreign countries, or under any international convention, agreement, protocol, or treaty, including those filed under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, The Patent Cooperation Treaty or otherwise (hereinafter "Patent(s)").			
NOW, THEREFORE, in consideration of good and valuable consideration acknowledged by said Inventor(s) to have been received in full from said Assignee:			
1. Said Inventor(s) do hereby sell, assign, transfer and convey unto said Assignee the entire right, title and interest (a) in and to said Inventions; (b) in and to said Applications, including the right to claim priority to and from said Application(s); (c) in and to each and every application that is a divisional, substitution, continuation, or continuation-in-part of any of said Application(s); (d) in and to said Patent(s) and each and every patent issuing or reissuing from any of the foregoing; (e) in and to each and every reissue, reexamination, renewal or extension of any kind of any of the foregoing; (f) in and to each and every patent and application filed outside the United States and corresponding to any of the foregoing; and (g) in and to all claims for past, present and future infringement of the Patent(s), including all rights to sue for and to receive and recover for Assignee's own use all past, present, and future lost profits, royalties, and damages of whatever nature recoverable from an infringement of the Patent(s).			
2. Said Inventor(s) hereby covenant and agree to cooperate with said Assignee to enable said Assignee to enjoy to the fullest extent the right, title and interest herein conveyed in the United States, foreign countries, or under any international convention, agreement, protocol, or treaty. Such cooperation by said Inventor(s) shall include prompt production of pertinent facts and documents, giving of testimony, execution of petitions, oaths, specifications, declarations or other papers, and other assistance all to the extent deemed necessary or desirable by said Assignee (a) for perfecting in said Assignee the right, title and interest herein conveyed; (b) for prosecuting any applications covering said Inventions; (c) for filing and prosecuting substitute, divisional, continuing or additional applications covering said Inventions; (d) for filing and prosecuting applications for reissuance of any said Patent(s); (e) for interference or other priority proceedings involving said Inventions; and (f) for legal proceedings involving said Inventions and any applications therefor and any Patent(s) granted thereon, including without limitation reissues and reexaminations, opposition proceedings, cancellation proceedings, priority contests, public use proceedings, infringement actions and court actions; provided, however, that reasonable expenses incurred by said Inventor(s) in providing such cooperation shall be paid for by said Assignee.			
3. The terms and covenants of this assignment shall inure to the benefit of said Assignee, its successors, assigns and other legal representatives, and shall be binding upon said Inventor(s), their respective heirs, legal representatives and assigns.			
4. Said Inventor(s) hereby warrant, represent and covenant that said Inventor(s) have not entered and will not enter into any assignment, contract, or understanding in conflict herewith.			
5. Said Inventor(s) hereby request that any Patent(s) issuing in the United States, foreign countries, or under any international convention, agreement, protocol, or treaty, be issued in the name of the Assignee, or its successors and assigns, for the sole use of said Assignee, its successors, legal representatives and assigns.			
6. This instrument will be interpreted and construed in accordance with the laws of the State of California, without regard to conflict of law principles. If any provision of this instrument is found to be illegal or unenforceable, the other provisions shall remain effective and enforceable to the greatest extent permitted by law. This instrument may be executed in counterparts, each of which is deemed an original, but all of which together constitute one and the same agreement.			

PATENT ASSIGNMENT		Docket Number 25922-889.201 & 25922-889.601
IN WITNESS WHEREOF, said Inventor(s) have executed and delivered this instrument to said Assignee as of the dates written below:		
Date: <u>12/9/2014</u> <u>Wei CHEN</u>		
State/Commonwealth of <u>CALIFORNIA</u>) County of <u>SANTA CLARA</u>)		
On <u>9 Dec 2014</u> before me, <u>ESTHER CAMPBELL, Notary</u> (Name/Title of Notary) personally appeared <u>Wei CHEN</u> (Name of Signer) who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that s/he executed the same in his/her authorized capacity, and that by his/her signature on the instrument the person, or entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.		
I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State/Commonwealth of <u>CALIFORNIA</u> that the foregoing paragraph is true and correct.		
WITNESS my hand and official seal.		
Signature: <u>[Signature]</u> (Notary Seal)		
Date: <u>11 Dec 2014</u> <u>Longcheng WANG</u>		
State/Commonwealth of <u>CALIFORNIA</u>) County of <u>SANTA CLARA</u>)		
On <u>11 Dec. 2014</u> before me, <u>ESTHER CAMPBELL, Notary</u> (Name/Title of Notary) personally appeared <u>Longcheng WANG</u> (Name of Signer) who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that s/he executed the same in his/her authorized capacity, and that by his/her signature on the instrument the person, or entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.		
I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State/Commonwealth of <u>CALIFORNIA</u> that the foregoing paragraph is true and correct.		
WITNESS my hand and official seal.		
Signature: <u>[Signature]</u> (Notary Seal)		

PATENT ASSIGNMENT

Docket Number 25922-889.201 & 25922-889.601

Date: 10 OCT 2014

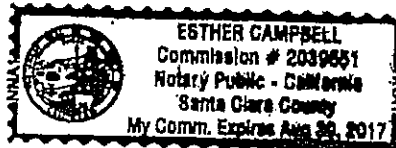
Zhaozhong J. JIA

State/Commonwealth of CALIFORNIA
County of SANTA CLARA

On OCT. 14, 2014 before me, ESTHER L. CAMPBELL, Notary
(Name/Title of Notary) personally appeared Zhaozhong J. JIA (Name of Signer) who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that s/he executed the same in his/her authorized capacity, and that by his/her signature on the instrument the person, or entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State/Commonwealth of CALIFORNIA that the foregoing paragraph is true and correct.
WITNESS my hand and official seal.

Signature: [Signature] (Notary Seal)



Date: _____

David J. LOURY

State/Commonwealth of _____
County of _____

On _____ before me, _____
(Name/Title of Notary) personally appeared David J. LOURY (Name of Signer) who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that s/he executed the same in his/her authorized capacity, and that by his/her signature on the instrument the person, or entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State/Commonwealth of _____ that the foregoing paragraph is true and correct.
WITNESS my hand and official seal.

Signature: _____ (Notary Seal)

RECEIVED AND AGREED TO BY ASSIGNEE:

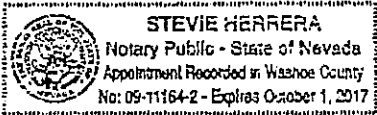
Date: 10 OCT 2014

Pharmacyclics, Inc.

By: [Signature]

Name: Richard B. Love

Title: General Counsel

PATENT ASSIGNMENT		Docket Number 25922-889.201 & 25922-889.601
Date: _____ Zhaozhong J. JIA		
State/Commonwealth of _____) County of _____)		
On _____ before me, _____ (Name/Title of Notary) personally appeared <u>Zhaozhong J. JIA</u> (Name of Signer) who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that s/he executed the same in his/her authorized capacity, and that by his/her signature on the instrument the person, or entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.		
I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State/Commonwealth of _____ that the foregoing paragraph is true and correct.		
WITNESS my hand and official seal.		
Signature: _____ (Notary Seal)		
Date: <u>17 Oct 2014</u> <u>David J. LOURY</u>		
State/Commonwealth of <u>NEVADA</u>) County of <u>WASHOE</u>)		
On <u>10/14/2014</u> before me, <u>STEVIE HERRERA, NOTARY</u> (Name/Title of Notary) personally appeared <u>David J. LOURY</u> (Name of Signer) who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that s/he executed the same in his/her authorized capacity, and that by his/her signature on the instrument the person, or entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.		
I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State/Commonwealth of <u>NEVADA</u> that the foregoing paragraph is true and correct.		
WITNESS my hand and official seal.		
Signature: _____ (Notary Seal)		
		
RECEIVED AND AGREED TO BY ASSIGNEE:		
Date: _____ By: _____		
Pharmacylics, Inc. Name: Richard B. Love Title: General Counsel		

RECORDED: 01/12/2015

PATENT
REEL: 034685 FRAME: 0688

Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 de 1995 del Ministerio de Justicia, del documento correspondiente a un documento de cesión otorgado a favor de la sociedad **PHARMACYCLICS INC.**, domiciliada en Sunnyvale, California, Estados Unidos de América.

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

A TODOS AQUELLOS A QUIENES EL PRESENTE LLEGUE:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

Marzo 24 de 2016

EL PRESENTE ES PARA CERTIFICAR QUE ADJUNTO SE ENCUENTRA UNA COPIA AUTENTICA DE LOS ARCHIVOS DE ESTA OFICINA DE UN DOCUMENTO REGISTRADO EL 12 DE ENERO DE 2015.

Por la autoridad del

Subsecretario de Comercio para Propiedad Intelectual y Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

Firmado: R. BLAKENEY

Oficial Certificador

Sello oficial de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos de América.

503132595 01/12/2015

CESIÓN DE PATENTE

Versión electrónica v1.1

Versión de hoja de estilo v1.2

EPAS ID: PAT3179205

Tipo de Presentación: Nueva Cesión

Naturaleza de Consignación: Cesión

Datos de la Parte Consignataria

Nombre	Fecha de Ejecución
WEI CHEN	12/09/2014
LONGCHENG WANG	12/11/2014
ZHAOZHONG J. JIA	10/14/2014
DAVID J. LOURY	10/14/2014

Datos de la Parte Receptora

Nombre:	Pharmacyclics, Inc.
Dirección:	995 East Arques Avenue
Ciudad:	Sunnyvale
Estado/País:	California
Código Postal:	94085

Número de Propiedad total: 1

Tipo de Propiedad	Número
Solicitud número	US2014058132

Datos de correspondencia

No. Fax 650 493 6811

La correspondencia será enviada por correo electrónico primero; si esto no tiene éxito, será enviada a un número de fax, si se ha suministrado; si esto no tiene éxito, será enviada Correo de los Estados Unidos.

Teléfono: 650 493 9300

Email: ammiller@wsgr.com, patentdocket@wsgr.com

Nombre del corresponsal: Uale Taotafa, Ph.D., Esq.

Línea 1 dirección: 650 Page Mill Road

Línea 2 dirección: WSGR

Línea 4 dirección: Palo Alto, California 94304-1050

Número de archivo de abogado:	25922-889.601
Nombre del presentador:	Anna Miller
Firma:	Anna Miller
Fecha de firma:	01/12/2015

Total de anexos: 4

Fuente: 25922-889-601-PCT-Cesión Página 1.tif

Fuente: 25922-889-601-PCT-Cesión Página 2.tif

PATENTE

503132595

ROLLO: 034685 MARCO: 0683

Fuente: 25922-889-601-PCT-Cesión Página 3.tif

Fuente: 25922-889-601-PCT-Cesión Página 4.tif

PATENTE

ROLLO: 034685 MARCO: 0684

Número de expediente: 25922-889.201 & 25922-889.601

CESIÓN DE PATENTE

CONSIDERANDO que los suscritos:

1. CHEN, Wei

1668 Walden Court

Fremont, California 94539

2. WANG, Longheng

4294 Wilkie Way, Apt. L

Palo Alto, California 94306

3. JIA, Zhaozhong J.

3416 Leafwood Court

San Mateo, California 94403

4. LOURY, David J.

7130 Galli Drive

San José, California 95129

(De ahora en adelante el/los "Inventor(es)" , han inventado ciertas mejoras nuevas y útiles en

INHIBIDORES DE TIROSINA KINASA DE BRUTON

X Para la cual la solicitud con número de serie PCT/US2014/058132 fue presentada el 29 de septiembre de 2014 en la Oficina Receptora del PCT de los Estados Unidos.

X Para la cual la solicitud con número de serie 14/500.897 fue presentada el 29 de septiembre de 2014 en la Oficina de Patentes de los Estados Unidos.

(De ahora en adelante la(s) "Solicitud(es)"). El término "Solicitud(es)" también incluye todas las solicitudes de patente que compartan o que reivindiquen prioridad sobre o de las anteriores solicitudes.

CONSIDERANDO QUE Pharmacyclics Inc., una sociedad del Estado de Delaware, con sede de negocios en 995 East Arques Avenue, Sunnyvale, California 94085, (de ahora en adelante el "Cesionario"), desea adquirir la totalidad del derecho, título e interés en y sobre dicha(s) Solicitud(es) y las invenciones reveladas en la misma, y en y sobre todas las incorporaciones de la invención, concebidas, hechas o descubiertas hasta ahora, ya sea conjunta o separadamente, por parte de dicho(s) Inventor(es) (de ahora en adelante colectivamente denominadas como las "Invenciones"), y en y sobre cualquiera y todas las patentes, certificados de inventor y otras formas de protección otorgadas sobre las mismas en los Estados Unidos, en países extranjeros o bajo cualquier convención, acuerdo protocolo o tratado internacional, incluyendo aquellas presentadas bajo la Convención de París para la Protección de la Propiedad Industrial, el Tratado de Cooperación de Patentes o similar (de ahora en adelante denominadas la(s) "Patente(s)").

AHORA, POR LO TANTO, por una contraprestación onerosa reconocida por parte de dicho(s) Inventor(es) como recibida en su totalidad del Cesionario:

1. Dicho(s) Inventor(es) por medio del presente ceden, venden, traspasan y transfieren a dicho Cesionario la totalidad del derecho, título e interés (a) en y sobre dichas Invenciones; (b) en y sobre dichas Solicitudes, incluyendo el derecho de reivindicar prioridad sobre dichas Solicitudes; (c) en y sobre cualquiera y todas las solicitudes que sean una divisional, sustitución, continuación o continuación en parte de dicha Solicitudes; (d) en y sobre cualquiera y todas la(s) Patente(s) expedidas o reexpedidas de cualquiera de las anteriores; (e) en y sobre cualquiera y todas las reexpediciones, reexaminaciones, renovaciones o prórrogas de cualquier tipo de cualquiera de las anteriores; y (f) en y sobre cualquiera y todas las patentes y solicitudes presentadas fuera de los Estados Unidos y que corresponden a cualquiera de las anteriores; y (g) en y sobre todos los reclamos por infracciones pasadas, presentes y futuras de las Patentes, incluyendo todos los derechos de demandar por y recibir y recuperar para el uso propio del Cesionario todas las ganancias, regalías y daños pasados, presentes y futuros de cualquier naturaleza que puedan ser recuperados de una infracción de las Patentes.
2. Dicho(s) Inventor(es) por medio del presente se comprometen y acuerdan cooperar con dicho Cesionario para permitirle a dicho Cesionario disfrutar en la mayor medida el derecho, el título y el interés traspasado por medio del presente en los Estados Unidos, en países extranjeros o bajo cualquier convenio, acuerdo, protocolo o tratado internacional. Dicha cooperación por parte del/de los Inventor(es) incluirá la pronta presentación de los hechos y los documentos

pertinentes, dar testimonio, ejecutar peticiones, juramentos, especificaciones, declaraciones u otros documentos, y cualquier otra asistencia todo en la medida en que sea considerado necesario o deseable por parte de dicho Cesionario (a) para perfeccionar a nombre de dicho Cesionario el derecho, título e interés traspasados por medio del presente; (b) para tramitar cualquier solicitud que cubra dichas invenciones; (c) para presentar y tramitar solicitudes sustitutas, divisionales, continuaciones o adicionales que cubran dichas Invenciones; (d) para presentar y tramitar la reexpedición de cualquiera de dicha(s) Patente(s); (e) para interferencias o cualquier otro procedimiento de prioridad que involucre dichas Invenciones; y (f) para procedimientos legales que involucren dichas Invenciones y cualquier solicitud para las mismas y cualquier Patente(s) otorgadas sobre las mismas, incluyendo sin limitación reexpediciones y reexaminaciones, procedimientos de oposición, procedimientos de cancelación, concursos de prioridad, procedimientos de uso público, acciones de infracción y acciones ante las cortes; siempre y cuando, sin embargo, que los gastos en los que se incurran por parte de dicho(s) Inventor(es) en el suministro de dicha cooperación serán pagados por dicho Cesionario.

3. Los términos y los acuerdos de esta cesión redundarán en beneficio de dicho Cesionario, sus sucesores, asignatarios y otros representantes legales, y serán vinculantes para dicho(s) Inventor(es), sus herederos, representantes legales y asignatarios respectivos.
4. Dicho(s) Inventor(es) por medio del presente garantizan y declaran que no han suscrito ninguna cesión, contrato o arreglo que esté en conflicto con el presente.

5. Dicho(s) Inventor(es) por medio del presente solicitan que cualquier Patente(s) en los Estados Unidos, en países extranjeros, o bajo cualquier convenio, acuerdo, protocolo o tratado internacional sea expedida a nombre del Cesionario, o sus sucesores y asignatarios, para el uso exclusivo de dicho Cesionario, sus sucesores, representantes legales y asignatarios.
6. Este instrumento será interpretado y analizado de acuerdo con las leyes del Estado de California, sin tener en cuenta el conflicto de principios de leyes: Si cualquier disposición de este instrumento es considerada ilegal o no ejecutable, las demás disposiciones permanecerán vigentes y ejecutables en la mayor medida permitida por la ley. Este instrumento puede ser ejecutado en copias equivalentes, cada una de la cual es considerada como un original pero todas las cuales juntas constituyen uno y el mismo acuerdo.

Número de expediente de abogado: 25922-889.201

Solicitud de patente No. 14/500.897

Número de expediente de abogado: 25922-889.601

Solicitud de patente No. PCT/US2014/058132

Página 1 de 3

PATENTE

ROLLO: 034685 MARCO: 0684

CESIÓN DE PATENTE

Número de expediente: 25922-889.201 & 25922-889.601

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, dicho(s) Inventor(es) han ejecutado y entregado este instrumento a dicho Cesionario desde la fecha escrita a continuación:

Fecha: 12/9/2014

Firmado por firma ilegible

Nombre: Wei CHEN

Estado/Commonwealth de California

Condado de Santa Clara

El 9 de diciembre de 2014 ante mí, Esther Campbell, Notario (Nombre/Cargo del Notario) personalmente compareció Wei CHEN (nombre del firmante) quien me probó con base en evidencia satisfactoria, ser la persona cuyo nombre se encuentra suscrito en el instrumento adjunto y reconoció que él/ella/ellos ejecutó el mismo en su capacidad autorizada, y que a través de su firma en el instrumento la persona o la entidad a cuyo nombre la persona actuó, ejecutó el instrumento.

Yo certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado/Commonwealth de California que el párrafo anterior es verdadero y correcto.

En testimonio mi firma y sello oficial.

Firmado por firma ilegible

Sello notarial: Esther Campbell, comisión # 2039651, Notario Público de California, Condado de Santa Clara, mi comisión termina el 30 de agosto de 2017

Fecha: 11 de noviembre de 2014

Firmado por firma ilegible

Nombre: Longeheng WANG

Estado/Commonwealth de California

Condado de Santa Clara

El 11 de diciembre de 2014 ante mí, Esther Campbell, Notario (Nombre/Cargo del Notario) personalmente compareció Longeheng WANG (nombre del firmante) quien me probó con base en evidencia satisfactoria, ser la persona cuyo nombre se encuentra suscrito en el instrumento adjunto y reconoció que él/ella/ellos ejecutó el mismo en su capacidad autorizada, y que a través de su firma en el instrumento la persona o la entidad a cuyo nombre la persona actuó, ejecutó el instrumento.

Yo certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado/Commonwealth de California que el párrafo anterior es verdadero y correcto.

En testimonio mi firma y sello oficial.

Firmado por firma ilegible

Sello notarial: Esther Campbell, comisión # 2039651, Notario Público de California, Condado de Santa Clara, mi comisión termina el 30 de agosto de 2017

Número de expediente de abogado: 25922-889.201

Solicitud de patente No. 14/500.897

Número de expediente de abogado: 25922-889.601

Solicitud de patente No. PCT/US2014/058132

Página 2 de 3

PATENTE

ROLLO: 034685 MARCO: 0686

CESIÓN DE PATENTE Número de expediente: 25922-889.201 & 25922-889.601

Fecha: 14 de octubre de 2014

Firmado por firma ilegible

Nombre: Zhaozhong J. JIA

Estado/Commonwealth de California

Condado de Santa Clara

El 14 de octubre de 2014 ante mí, Esther Campbell, Notario (Nombre/Cargo del Notario) personalmente compareció Zhaozhong J. JIA (nombre del firmante) quien me probó con base en evidencia satisfactoria, ser la persona cuyo nombre se encuentra suscrito en el instrumento adjunto y reconoció que él/ella/ellos ejecutó el mismo en su capacidad autorizada, y que a través de su firma en el instrumento la persona o la entidad a cuyo nombre la persona actuó, ejecutó el instrumento.

Yo certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado/Commonwealth de California que el párrafo anterior es verdadero y correcto.

En testimonio mi firma y sello oficial.

Firmado por firma ilegible

Sello notarial: Esther Campbell, comisión # 2039651, Notario Público de California, Condado de Santa Clara, mi comisión termina el 30 de agosto de 2017

(Legalización de David J. LOURY no diligenciada).

RECIBIDO Y ACEPTADO POR EL CESIONARIO:

Fecha: 10 de octubre de 2014

Por: Firmado por firma ilegible

Nombre: Richard B. Love

Cargo; Abogado General

Pharmacyclics, Inc.

Número de expediente de abogado: 25922-889.201

Solicitud de patente No. 14/500.897

Número de expediente de abogado: 25922-889.601

Solicitud de patente No. PCT/US2014/058132

Página 3 de 3

PATENTE

ROLLO: 034685 MARCO: 0687

CESIÓN DE PATENTE

Número de expediente: 25922-889.201 & 25922-889.601

Fecha: 14 de octubre de 2014

Firmado por firma ilegible

Nombre: David J. LOURY

Estado/Commonwealth de Nevada

Condado de Washoe

El 14 de octubre de 2014 ante mí, Stevie Herrera, Notario (Nombre/Cargo del Notario) personalmente compareció David J. LOURY (nombre del firmante) quien me probó con base en evidencia satisfactoria, ser la persona cuyo nombre se encuentra suscrito en el instrumento adjunto y reconoció que él/ella/ellos ejecutó el mismo en su capacidad autorizada, y que a través de su firma en el instrumento la persona o la entidad a cuyo nombre la persona actuó, ejecutó el instrumento.

Yo certifico bajo PENA DE PERJURIO bajo las leyes del Estado/Commonwealth de California que el párrafo anterior es verdadero y correcto.

En testimonio mi firma y sello oficial.

Firmado por firma ilegible

Sello notarial: Stevie Herrera, Notario Público del Estado de Nevada, Nombramiento registrado en el Condado de Washoe, No. 09-11164-2, con vencimiento el 1 de octubre de 2017

PATENTE

REGISTRADO: 01/12/2015

ROLLO: 034685 MARCO: 0688

Clarke, Modet & C^o

COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 Fax: (57 1) 6350824 Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de

PHARMACYCLICS LLC

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en **995 East Arques Avenue Sunnyvale, 94085, Estados Unidos de América.**

por el presente instrumento confiero poder especial a favor de **CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO**, con Cédula de Ciudadanía No. 66.783.790 de Palmira Valle, y tp. 141563 con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad, diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñanzas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualesquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los días de

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

legal representative(s) of

PHARMACYCLICS LLC

an organization existing under the laws of

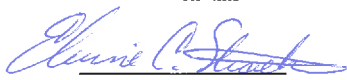
and in present execution of its business activity, domiciled at **995 East Arques Avenue Sunnyvale, 94085, United States of America.**

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to **CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO**, identification card No. 66.783.790 of Palmira Valle, and tp. 141563 residing in Bogotá Colombia, to act in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Granted and signed at Sunnyvale, California

on this day of September of 2015


Elaine C. Stracker, Vice President, Legal
Firma / signature

RESUMEN

En la presente se describen compuestos que forman enlaces covalentes con la tirosina cinasa de Bruton (Btk). También se describen inhibidores irreversibles de Btk. Además, también
5 se describen los inhibidores reversibles de Btk. También se describen composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos. Se describen métodos para usar inhibidores de Btk, solos o en combinación con otros agentes terapéuticos, para el tratamiento de enfermedades afecciones
10 autoinmunitarias, enfermedades afecciones heteroinmunitarias, cáncer, inclusive linfoma y enfermedades afecciones inflamatorias.