

MÉTODO PARA BLOQUEAR O MEJORAR EL SÍNDROME DE LIBERACIÓN DE CITOCINAS

REFERENCIA CRUZADA A UNA SOLICITUD RELACIONADA

Esta solicitud reclama el beneficio conforme al artículo 119(e), título del código 35 de Estados Unidos de la fecha de presentación anterior de la Solicitud Provisional de EE. UU. N.º 62/886 806, presentada el 14 de agosto de 2019, que se incorpora a la presente por referencia en su totalidad.

CAMPO

La presente solicitud se refiere a compuestos y sales, solvatos y/o profármacos de estos, y composiciones farmacéuticas que los contienen, y métodos para utilizar los compuestos, y sales, solvatos, profármacos y/o composiciones de estos, para tratar el síndrome de liberación de citocinas.

ANTECEDENTES

El síndrome de liberación de citocinas (CRS, por sus siglas en inglés) es una afección potencialmente mortal que puede ser el resultado de diversos factores, incluidas las infecciones virales graves como la gripe, la administración de anticuerpos que se utilizan para la inmunoterapia, tal como la inmunoterapia contra el cáncer, y fármacos contra el cáncer que no tienen base proteica, tales como el oxaliplatino y la lenalidomida. La inmunoterapia puede conllevar niveles elevados de activación inmunitaria que superan los niveles de activación inmunitaria que se producen de forma natural y, como resultado, el CRS es una toxicidad no específica del antígeno. A medida que las terapias inmunitarias se vuelven más potentes, el CRS se diagnostica cada vez más. El CRS también se ha observado en

el contexto del trasplante de células madre de donantes haploidénticos y la enfermedad de injerto contra hospedador. Shimabukuro-Vornhagen *et al.*, *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* **6**:56 (2018). El CRS se asocia con
5 niveles circulantes elevados de varias citocinas, que incluyen la interleucina (IL)-6 y el interferón γ . Lee *et al.*, *Blood* **124**(2):188-195 (10 de julio de 2014; publicación electrónica el 29 de mayo de 2014).

Normalmente, el CRS se observa clínicamente cuando un
10 número significativo de linfocitos y/o células mieloides se activan y liberan citocinas inflamatorias. La liberación de citocinas se puede inducir mediante quimioterapia o bioterapia y/o se puede asociar con tratamientos terapéuticos con anticuerpos, tales como inmunoterapia, por
15 ejemplo, para el tratamiento del cáncer. Las inmunoterapias a modo de ejemplo que pueden dar como resultado CRS incluyen, entre otras, terapias en las que las células expresan receptores recombinantes, tales como receptores de antígeno quimérico (CAR, por sus siglas en inglés) y/u
20 otros receptores transgénicos tales como receptores de linfocitos T (TCR, por sus siglas en inglés). El CRS inducido por la terapia con T-CAR generalmente ocurre en los días posteriores a la infusión de linfocitos T en el pico de expansión de los linfocitos T-CAR. Giavridis *et al.*, *Nat Med.* **24**(6):731-738 (junio de 2018; publicación electrónica del 28 de mayo de 2018). Los ejemplos de
25 terapia T-CAR que puede inducir CRS incluyen axicabtagén ciloleucel (comercializado como YESCARTA®) y tisagenlecleucel (comercializado como KYMRIAH®).

30 Se han observado niveles muy elevados de interleucina 6 (IL-6) en pacientes con CRS y también en modelos murinos

de la enfermedad, lo que indica que IL-6 puede tener una función en la fisiopatología del CRS. Shimabukuro-Vornhagen, *J Immunother Cancer* **6**(1), 56 (2018). IL-6 puede enviar señales a través de dos modos diferentes. La
5 señalización clásica de IL-6 conlleva la unión de IL-6 a un receptor de IL-6 unido a la membrana. Sin embargo, el receptor de IL-6 no posee dominios de señalización intracelulares. En su lugar, después de que IL-6 soluble se una a los receptores de IL-6 unidos a la membrana, el
10 complejo IL-6/receptor de IL-6 se une a gp130 unida a la membrana, lo que inicia la señalización a través de su dominio intracelular. En la trans-señalización, IL-6 se une a una forma soluble del receptor de IL-6, que normalmente es escindido de la superficie celular por
15 metaloproteinasas. El complejo soluble IL-6/receptor de IL-6 resultante se une a gp130 y, por lo tanto, también puede inducir la señalización en tipos de células que no expresan receptores de IL-6 unidos a la membrana.

IL-6 contribuye a muchos de los síntomas clave de CRS.
20 A través de la trans-señalización, IL-6 da lugar a síntomas característicos de CRS grave, es decir, fugas vasculares y activación del complemento y la cascada de coagulación lo que induce la coagulación intravascular diseminada (DIC, por sus siglas en inglés). Además, es probable que IL-6
25 contribuya a la miocardiopatía que se observa a menudo en pacientes con CRS al promover la disfunción miocárdica. En un modelo murino, se desarrolló CRS en los 2-3 días posteriores a la infusión de linfocitos T-CAR y podría ser letal. Giavridis *et al.*, *Nat Med.* **24**(6): 731-738 (2018).
30 Los síntomas del CRS pueden comenzar en los minutos u horas posteriores al inicio del tratamiento con anticuerpos y

pueden incluir fiebre, que puede alcanzar o superar los 40 °C, náuseas, fatiga, cefalea, taquicardia, hipotensión, sarpullido, disnea y/o mialgias. Sin embargo, en ciertos casos, se pueden desarrollar complicaciones adicionales y
5 potencialmente más graves, que incluyen la disfunción cardíaca, síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto, toxicidad neurológica, insuficiencia renal y/o hepática y/o coagulación intravascular diseminada.

Los Criterios de Terminología Común para Eventos
10 Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (CTCAE v. 5.0, pub. 27 de noviembre de 2017) incluyen un sistema de calificación para CRS.

Grado 1: Fiebre con o sin síntomas inespecíficos.

Grado 2: Hipotensión que responde a los líquidos;
15 hipoxia que responde a <40 % de O₂.

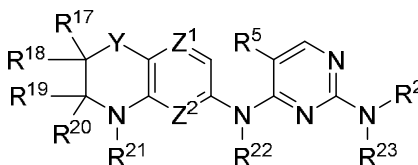
Grado 3: Hipotensión que se trata con un hipertensor; hipoxia que requiere ≥ 40 % de O₂.

Grado 4: Consecuencias potencialmente letales; intervención urgente indicada.

20 Grado 5: Muerte.

COMPENDIO

En la presente se divulgan realizaciones de un método para tratar o prevenir CRS. En algunas realizaciones, el método comprende administrar a un sujeto que experimenta
25 CRS, o en riesgo de desarrollar CRS, una cantidad eficaz de un compuesto. El compuesto puede ser un modulador y/o inhibidor de cinasas, tal como un modulador y/o inhibidor de tirosina cinasas del bazo (Syk). El compuesto puede ser un compuesto de pirimidinodiamina y/o puede tener una
30 estructura de acuerdo con la Fórmula I, o una sal, N-óxido y/o profármaco de este.



I

5

Con respecto a la Fórmula I, Y se selecciona entre CH₂, NR²⁴, O, S, S(O) y S(O)₂. Z¹ y Z² se seleccionan, cada uno independientemente del otro, entre CH y N. R² se selecciona entre alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más grupos R⁸ iguales o diferentes, cicloalquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más grupos R⁸ iguales o diferentes, ciclohexilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos R⁸ iguales o diferentes, heterocicloalquilo de 3-8 miembros sustituido opcionalmente con uno o más grupos R⁸ iguales o diferentes, arilo (C₆-C₁₄) sustituido opcionalmente con uno o más grupos R⁸ iguales o diferentes, fenilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos R⁸ iguales o diferentes y heteroarilo de 5-15 miembros sustituido opcionalmente con uno o más grupos R⁸ iguales o diferentes. R⁵ se selecciona entre halo, ciano, nitro o trihalometilo. Cada R⁸ se selecciona independientemente entre R^a, R^b, R^a sustituido con uno o más R^a o R^b iguales o diferentes, -OR^a sustituido con uno o más R^a o R^b iguales o diferentes, -B(OR^a)₂, -B(NR^cR^c)₂, -(CH₂)_m-R^b, -(CHR^a)_m-R^b, -O-(CH₂)_m-R^b, -S-(CH₂)_m-R^b, -O-CHR^aR^b, -O-CR^a(R^b)₂, -O-(CHR^a)_m-R^b, -O-(CH₂)_m-CH[(CH₂)_mR^b]R^b, -S-(CHR^a)_m-R^b, -C(O)NH-(CH₂)_m-R^b, -C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b, -O-(CH₂)_m-C(O)NH-(CH₂)_m-R^b, -S-(CH₂)_m-C(O)NH-(CH₂)_m-R^b, -O-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b, -S-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b, -NH-(CH₂)_m-R^b, -NH-(CHR^a)_m-R^b, -NH[(CH₂)_mR^b], -N[(CH₂)_mR^b]₂, -NH-C(O)-NH-(CH₂)_m-R^b, -NH-C(O)-(CH₂)_m-CHR^bR^b y -NH-(CH₂)_m-C(O)-NH-(CH₂)_m-R^b.

30

R¹⁷ se selecciona entre hidrógeno, halógeno o alquilo inferior, R¹⁸ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o, como alternativa, R¹⁸ se puede tomar junto con R¹⁷ para formar un grupo oxo (=O) o, junto con el
5 átomo de carbono al que están unidos, un espirociclo que contiene de 3 a 7 átomos de carbono. R¹⁹ se selecciona entre hidrógeno, o alquilo inferior, R²⁰ se selecciona entre hidrógeno, o alquilo inferior, o, como alternativa, R²⁰ se puede tomar junto con R¹⁹ para formar un grupo oxo
10 (=O) o, junto con el átomo de carbono al que están unidos, un espirociclo que contiene de 3 a 7 átomos de carbono.

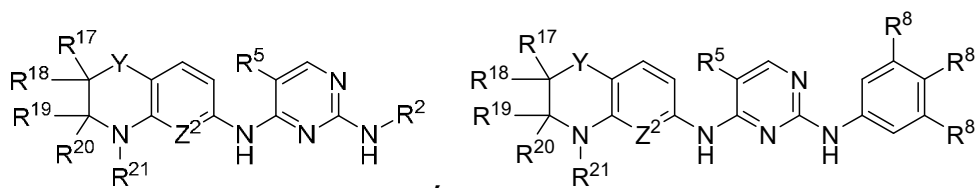
R²¹, R²² y R²³ se seleccionan, cada uno independientemente de los demás, entre hidrógeno o fosfonooxialquilo. R²⁴ se selecciona entre hidrógeno,
15 alquilo inferior o fosfonooxialquilo. En algunas realizaciones, al menos uno, tal como 1, 2, 3, o 4, de R²¹, R²², R²³ y R²⁴ es fosfonooxialquilo. En algunas realizaciones, exactamente uno de R²¹, R²², R²³ y R²⁴ es fosfonooxialquilo, y en ciertas realizaciones, R²¹ es
20 fosfonooxialquilo. En algunas realizaciones, al menos uno, tal como 1, 2, 3, o 4, de R²¹, R²², R²³ y R²⁴ es hidrógeno. En algunas realizaciones, tres de R²¹, R²², R²³ y R²⁴ son hidrógeno, y en realizaciones particulares, R²¹, R²², R²³ y R²⁴ son todos hidrógeno. En otras realizaciones, R²¹ es
25 fosfonooxialquilo y R²², R²³ y R²⁴ son hidrógeno.

Cada R^a se selecciona, independientemente de los demás, entre hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo inferior, ciclohexilo, cicloalquilalquilo (C₄-C₁₁), arilo (C₆-C₁₀), fenilo, arilalquilo (C₇-C₁₆), bencilo,
30 heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, heterocicloalquilalquilo de 4-11 miembros,

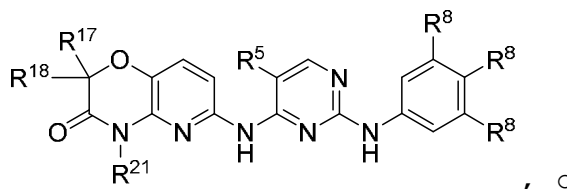
heteroarilo de 5-10 miembros y heteroarilalquilo de 6-16 miembros. Cada R^b se selecciona independientemente entre =O, $-OR^a$, haloalquiloxi (C_1-C_3), =S, $-SR^a$, $=NR^a$, $=NOR^a$, $-NR^cR^c$, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$,
 5 $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2OR^a$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)_2OR^a$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NH)NR^cR^c$, $-C(NR^a)NR^cR^c$, $-C(NOH)R^a$, $-C(NOH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OC(NH)NR^cR^c$, $-OC(NR^a)NR^cR^c$, $-[NHC(O)]_nR^a$, $-[NR^aC(O)]_nR^a$,
 10 $-[NHC(O)]_nOR^a$, $-[NR^aC(O)]_nOR^a$, $-[NHC(O)]_nNR^cR^c$, $-[NR^aC(O)]_nNR^cR^c$, $-[NHC(NH)]_nNR^cR^c$ o $-[NR^aC(NR^a)]_nNR^cR^c$. Cada R^c se selecciona, independientemente de los demás, entre R^a o un grupo protector de amino seleccionado entre grupos formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo,
 15 benciloxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, trimetilsililo, 2-trimetilsililetanosulfonilo, tritilo y tritilo sustituido, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo o nitroveratrilocarbonilo o, como alternativa, dos R^c unidos al mismo átomo de nitrógeno se toman junto con ese
 20 átomo de nitrógeno para formar un heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 a 8 miembros que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales iguales o diferentes y que puede estar sustituido opcionalmente con uno o más grupos R^a iguales o diferentes.

25 Cada m es, independientemente de los demás, un número entero de 1 a 3, y/o cada n es, independientemente de los demás, un número entero de 0 a 3.

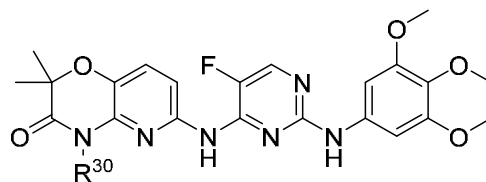
En algunas realizaciones, el compuesto tiene una fórmula seleccionada entre



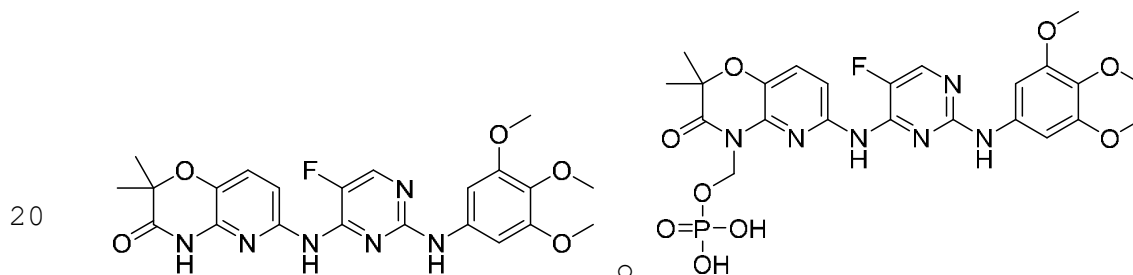
5



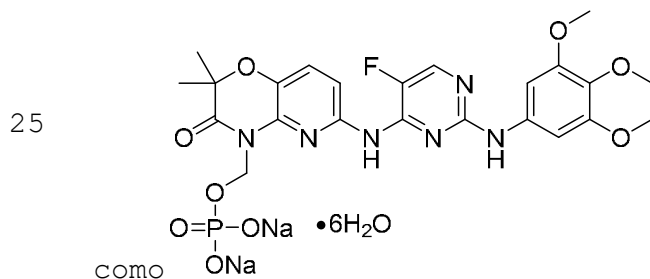
10



o una sal, solvato, N-óxido o profármaco de estas,
 donde R^{30} es H o fosfonooxialquilo. Y en ciertas
 realizaciones, el compuesto es



o una sal y/o solvato de estas, tal



En cualquiera de las realizaciones del método, el
 sujeto puede no presentar un signo o síntoma de CRS y/o
 puede estar en riesgo de desarrollar CRS. En tales
 realizaciones, la administración del compuesto previene

sustancialmente la aparición de CRS, o previene la aparición de CRS de grado 2 o superior.

En otras realizaciones, el sujeto presenta al menos un signo o síntoma de CRS y puede presentar al menos un signo o síntoma de CRS de grado 1. Como alternativa, el sujeto puede exhibir al menos un signo o síntoma de CRS de grado 2 o superior, tal como CRS de grado 3 o superior. El compuesto se puede administrar en las 24 horas posteriores al inicio del signo o síntoma, y/o la administración del compuesto puede mejorar el signo o síntoma de CRS, en comparación con la gravedad del signo o síntoma antes de la administración del compuesto, tal como reducir el grado de CRS de 4 a 3, 2 o 1, o de 3 a 2 o 1, o de 2 a 1. Como alternativa, los síntomas de CRS se reducen sustancialmente por debajo del nivel de grado 1, de modo que el sujeto ya no experimenta síntomas asociados con CRS. En algunas realizaciones, el signo o síntoma es fiebre y puede ser una fiebre de 40 °C o superior.

El método puede comprender la administración a un sujeto al que se le ha administrado previamente una primera terapia para la cual CRS es un efecto secundario conocido, sospechado o posible. La administración de la primera terapia se puede iniciar desde más de cero hasta 10 días antes de la administración del compuesto. Como alternativa, el compuesto se puede administrar a un sujeto al que se le administrará, o se le está administrando al mismo tiempo, una primera terapia para la cual el CRS es un efecto secundario conocido, sospechado y/o posible. En cualquier realización, la primera terapia puede comprender una terapia celular, que incluye, entre otros, terapia que expresa el receptor de antígeno quimérico (CAR) y/o una

terapia de receptor transgénico. También se sabe que los anticuerpos sin células provocan este síndrome, particularmente aquellos que activan los linfocitos T, incluidos, entre otros, CAMPATH 1-H, blinatumomab y/o
5 rituximab.

En algunas realizaciones, el método puede comprender además administrar un segundo agente terapéutico, por ejemplo, un esteroide, un agente antiinflamatorio, un inmunosupresor o una combinación de estos. El esteroide
10 puede ser un corticosteroide, tal como, por ejemplo, dexametasona o prednisona, o una combinación de estos. En cualquier realización, el compuesto se puede administrar sustancialmente de forma simultánea con el segundo agente terapéutico, o el compuesto y el segundo agente terapéutico
15 pueden administrarse secuencialmente en cualquier orden.

Los objetivos, características y ventajas de la tecnología anterior y de otro tipo se harán más evidentes a partir de la siguiente descripción detallada.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

20 **I. Definiciones**

Las siguientes explicaciones de términos y métodos se proporcionan para describir mejor la presente divulgación y para guiar a los expertos en la técnica en la práctica de la presente divulgación. Las formas en singular "un",
25 "uno/a" y "el/la" se refieren a uno/a o más de uno/a, a menos que el contexto dicte claramente otra cosa. El término "o" se refiere a un solo elemento de elementos alternativos indicados o a una combinación de dos o más elementos, a menos que el contexto indique claramente otra
30 cosa. Como se usa en la presente, "comprende" significa "incluye". Así pues, "que comprende A o B" significa "que

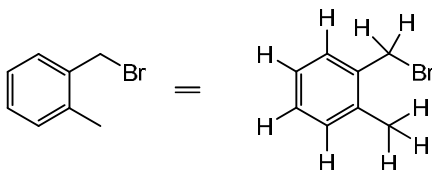
incluye A, B, o A y B", sin excluir elementos adicionales. Todas las referencias, incluidas patentes y solicitudes de patente citadas en la presente, se incorporan por referencia.

5 A menos que se indique otra cosa, se ha de entender que todos los números que expresen cantidades de componentes, pesos moleculares, porcentajes, temperaturas, tiempos, etc., que se usen en la memoria descriptiva o las reivindicaciones, están modificados por el término
10 "aproximadamente". En consecuencia, a menos que se indique otra cosa, implícita o explícitamente, los parámetros numéricos establecidos son aproximaciones que pueden depender de las propiedades deseadas que se buscan y/o de los límites de detección en condiciones/métodos de ensayo
15 convencionales. Cuando las realizaciones se distinguan directa y explícitamente de la técnica anterior analizada, los números de las realizaciones no son aproximados a menos que se cite la palabra "aproximadamente".

 A menos que se explique otra cosa, todos los términos
20 técnicos y científicos utilizados en la presente tienen el mismo significado que entiende habitualmente un experto en la técnica a la que pertenece la presente divulgación. Aunque en la práctica o la realización de ensayos de la presente divulgación se pueden utilizar métodos y
25 materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente, a continuación se describen métodos y materiales adecuados. Los materiales, los métodos y los ejemplos son solamente ilustrativos y no pretenden ser limitantes.

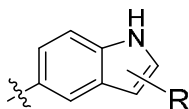
 Cuando se representan o describen estructuras
30 químicas, a menos que se indique explícitamente otra cosa, se supone que todos los carbonos incluyen hidrógeno de

manera que cada carbono se ajuste a una valencia de cuatro. Por ejemplo, en la estructura de la izquierda del esquema a continuación, hay nueve átomos de hidrógeno implicados. Los nueve átomos de hidrógeno se representan en la estructura de la derecha.



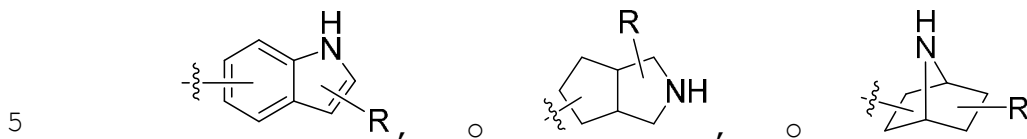
A veces, se describe en una estructura en una fórmula textual que un átomo particular tiene un hidrógeno o átomos de hidrógeno, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$. Un experto en la técnica comprenderá que las técnicas descriptivas mencionadas anteriormente son comunes en el campo químico para proporcionar brevedad y simplicidad a la descripción de estructuras orgánicas.

Si un grupo R se representa como "flotante" en un sistema anular, como por ejemplo en el grupo:



entonces, a menos que se defina otra cosa, un sustituyente R puede residir en cualquier átomo del sistema anular bicíclico condensado, siempre que se forme una estructura estable que se ajuste a las condiciones de valencia estándar tal como las entiende un experto en la técnica. En el ejemplo representado, el grupo R puede residir en un átomo del anillo de 5 miembros o de 6 miembros del sistema anular indolilo, incluido el heteroátomo reemplazando el hidrógeno mencionado explícitamente, pero excluido el átomo que porta el enlace con el símbolo "~~~" y los átomos de carbono puente.

Cuando hay más de uno de estos grupos "flotantes" representados, como, por ejemplo, en las fórmulas:



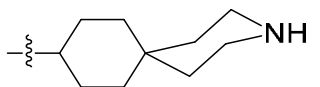
donde hay dos grupos, a saber, la R y el enlace que indica unión a una estructura principal; entonces, a menos que se defina de otra manera, cada grupo "flotante" puede residir en cualquier átomo del sistema anular, suponiendo de nuevo que cada uno reemplaza a un hidrógeno representado, implícito o definido expresamente en el sistema anular y que se formaría un compuesto químicamente estable mediante tal disposición.

15 Cuando un grupo R se representa como existente en un sistema anular que contiene carbonos saturados, por ejemplo, como en la fórmula:



donde, en este ejemplo, y puede ser más de uno, suponiendo que cada R reemplaza un hidrógeno representado, implícito o definido expresamente en el anillo; entonces, a menos que se defina otra cosa, dos R pueden residir en el mismo carbono. Un ejemplo simple es cuando R es un grupo metilo. La estructura representada puede existir como un dimetilo geminal sobre un carbono del anillo representado (un carbono "anular"). En otro ejemplo, dos R en el mismo carbono, incluido ese mismo carbono, pueden formar un anillo, y crear así una estructura de tipo anillo espirocíclico (un grupo "espirociclilo"). Por ejemplo, como se muestra a continuación, dos R pueden formar un anillo de

piperidina en una disposición espirocíclica con el ciclohexano, como



5 Un experto en la técnica apreciará que las definiciones se pueden combinar para describir adicionalmente un compuesto particular. Por ejemplo, hidroxialifático se refiere a un grupo alifático sustituido con un grupo hidroxilo (-OH), y haloalquilarilo se refiere a
10 un grupo arilo sustituido con un grupo alquilo, donde el grupo alquilo también está sustituido con un halógeno, y donde el punto de unión a la estructura principal es a través del resto arilo puesto que arilo es el nombre base del sustituyente.

15 Como se usa en la presente, el término "**sustituido**" se refiere a todos los modificadores posteriores en un término, por ejemplo, en el término "aril-alquilo C₁₋₈ sustituido", la sustitución puede producirse en la porción "alquilo C₁₋₈", la porción "arilo" o ambas porciones del
20 grupo aril-alquilo C₁₋₈. También a modo de ejemplo, alquilo incluye grupos cicloalquilo sustituidos.

"Sustituido", cuando se usa para modificar un grupo o resto especificado, significa que al menos uno, y quizás dos o más, átomos de hidrógeno del grupo o resto
25 especificado se reemplazan independientemente por grupos sustituyentes iguales o diferentes como se define a continuación. En una realización particular, un grupo, resto o sustituyente puede estar sustituido o no sustituido, a menos que se defina expresamente como "no
30 sustituido" o "sustituido". En consecuencia, cualquiera de los grupos especificados en la presente puede estar

sustituido o no sustituido. En realizaciones particulares, el sustituyente puede definirse expresamente o no como sustituido, pero sin embargo se contempla que esté sustituido opcionalmente. Por ejemplo, un resto "alquilo" o "pirazolilo" puede estar sustituido o no sustituido, pero un "alquilo no sustituido" o un "pirazolilo no sustituido" no están sustituidos.

Los "sustituyentes" o "grupos sustituyentes" para sustituir uno o más átomos de hidrógeno en átomos de carbono saturados en el grupo o resto especificado son, a menos que se especifique otra cosa, $-R^{60}$, halo, $=O$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-N(R^{80})_2$, haloalquilo, perhaloalquilo, $-CN$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-SO_2R^{70}$, $-SO_3^{-}M^{+}$, $-SO_3R^{70}$, $-OSO_2R^{70}$, $-OSO_3^{-}M^{+}$, $-OSO_3R^{70}$, $-P(O)(O^{-})_2(M^{+})_2$, $-P(O)(O^{-})_2M^{2+}$, $-P(O)(OR^{70})O^{-}M^{+}$, $-P(O)(OR^{70})_2$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-CO_2^{-}M^{+}$, $-CO_2R^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)N(R^{80})_2$, $-C(NR^{70})(R^{80})_2$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OCO_2^{-}M^{+}$, $-OCO_2R^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2^{-}M^{+}$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)N(R^{80})_2$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ o $-NR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$, donde R^{60} es alifático C_{1-10} , heteroalifático o cicloalifático, habitualmente, alifático C_{1-6} , más habitualmente alquilo C_{1-6} , donde R^{60} puede estar sustituido opcionalmente; cada R^{70} es independientemente en cada caso hidrógeno o R^{60} ; cada R^{80} es independientemente en cada caso R^{70} o como alternativa, dos grupos R^{80} , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo alifático de 3 a 7 miembros, que incluye opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos iguales o diferentes adicionales seleccionados entre O, N y S, de los cuales N tiene opcionalmente una sustitución con R^{70} , tal como sustitución con H o alquilo C_1-C_3 ; y cada M^{+} es un contraión con una carga positiva única neta. Cada M^{+} es

independientemente en cada caso, por ejemplo, un ion de metales alcalinos, tal como K^+ , Na^+ , Li^+ ; un ion amonio, tal como $^+N(R^{70})_4$; un ion de aminoácido protonado, tal como un ion de lisina o un ion de arginina; o un ion de metales alcalinotérreos, tal como $[Ca^{2+}]_{0.5}$, $[Mg^{2+}]_{0.5}$ o $[Ba^{2+}]_{0.5}$ (un subíndice "0.5" significa, por ejemplo, que uno de los contraiones para tales iones alcalinotérreos divalentes puede ser una forma ionizada de un compuesto de la invención y el otro ser un contraión típico, tal como cloruro, o dos compuestos ionizados pueden actuar como contraiones para tales iones alcalinotérreos divalentes o, como alternativa, un compuesto doblemente ionizado puede actuar como el contraión para tales iones alcalinotérreos divalentes). Como ejemplos específicos, $-N(R^{80})_2$ incluye $-NH_2$, $-NH$ -alquilo, $-NH$ -pirrolidin-3-ilo, N -pirrolidinilo, N -piperazinilo, $4N$ -metilpiperazin-1-ilo, N -morfolinilo y similares. Dos átomos de hidrógeno cualesquiera en un único carbono también se pueden reemplazar con, por ejemplo, $=O$, $=NR^{70}$, $=N-OR^{70}$, $=N_2$ o $=S$.

Los grupos sustituyentes para reemplazar átomos de hidrógeno en átomos de carbono insaturados en grupos que contienen carbonos insaturados son, a menos que se especifique otra cosa, $-R^{60}$, halo, $-O^-M^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S^-M^+$, $-N(R^{80})_2$, perhaloalquilo, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2R^{70}$, $-SO_3^-M^+$, $-SO_3R^{70}$, $-OSO_2R^{70}$, $-OSO_3^-M^+$, $-OSO_3R^{70}$, $-PO_3^{2-}(M^+)_2$, $-PO_3^{2-}M^{2+}$, $-P(O)(OR^{70})O^-M^+$, $-P(O)(OR^{70})_2$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-CO_2^-M^+$, $-CO_2R^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})N(R^{80})_2$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OCO_2^-M^+$, $-OCO_2R^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2^-M^+$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)N(R^{80})_2$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ o $-NR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$, donde R^{60} , R^{70} , R^{80} y M^+ son como se han

definido anteriormente, con la condición de que en el caso de alqueno o alquino sustituido, los sustituyentes no sean $-O-M^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$ ni $-S-M^+$.

Los grupos sustituyentes para reemplazar átomos de hidrógeno en átomos de nitrógeno en grupos que contienen tales átomos de nitrógeno son, a menos que se especifique otra cosa, $-R^{60}$, $-O-M^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S-M^+$, $-N(R^{80})_2$, perhaloalquilo, $-CN$, $-NO$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{70}$, $-SO_3-M^+$, $-SO_3R^{70}$, $-OS(O)_2R^{70}$, $-OSO_3-M^+$, $-OSO_3R^{70}$, $-PO_3^{2-}(M^+)_2$, $-PO_3^{2-}M^{2+}$, $-P(O)(OR^{70})O-M^+$, $-P(O)(OR^{70})(OR^{70})$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-CO_2R^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OCO_2R^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)N(R^{80})_2$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ o $-NR^{70}C(NR^{70})N(R^{80})_2$, donde R^{60} , R^{70} , R^{80} y M^+ son como se han definido anteriormente.

En una realización, un grupo que está sustituido tiene 1 sustituyente, 2 sustituyentes, sustituyentes o 4 sustituyentes.

Adicionalmente, en realizaciones donde un grupo o resto está sustituido con un sustituyente sustituido, la inclusión de dichos sustituyentes sustituidos está limitada a tres, para evitar de este modo la formación de polímeros. Por tanto, en un grupo o resto que comprende un primer grupo que es un sustituyente en un segundo grupo que es él mismo un sustituyente en un tercer grupo, que se une a la estructura principal, el primer grupo (más externo) solo puede estar sustituido con sustituyentes no sustituidos. Por ejemplo, en un grupo que comprende $-(\text{aril-1})-(\text{aril-2})-(\text{aril-3})$, aril-3 solo puede estar sustituido con sustituyentes que no estén ellos mismos sustituidos.

"**Alifático**" se refiere a un grupo o resto sustancialmente basado en hidrocarburos. Un grupo o resto alifático puede ser acíclico, incluidos grupos **alquilo**, **alquenilo** o **alquinilo**, versiones cíclicas de estos, tales como grupos o restos **cicloalifáticos** que incluyen **cicloalquilo**, **cicloalquenilo** o **cicloalquinilo**, y que incluyen además disposiciones de cadena lineal y ramificada, y también todos los isómeros estereoisoméricos y de posición. A menos que se indique expresamente otra cosa, un grupo alifático contiene de uno a veinticinco átomos de carbono (C₁₋₂₅); por ejemplo, de uno a quince (C₁₋₁₅), de uno a diez (C₁₋₁₀), de uno a seis (C₁₋₆), o de uno a cuatro átomos de carbono (C₁₋₄) para un grupo o resto alifático acíclico saturado, de dos a veinticinco átomos de carbono (C₂₋₂₅); por ejemplo, de dos a quince (C₂₋₁₅), de dos a diez (C₂₋₁₀), de dos a seis (C₂₋₆), o de dos a cuatro átomos de carbono (C₂₋₄) para un grupo o resto alifático acíclico insaturado, o de tres a quince (C₃₋₁₅), de tres a diez (C₃₋₁₀), de tres a seis (C₃₋₆) o de tres a cuatro (C₃₋₄) átomos de carbono para un grupo o resto cicloalifático. Un grupo alifático puede estar sustituido o no sustituido, a menos que se haga referencia expresamente a un "alifático no sustituido" o un "alifático sustituido". Un grupo alifático puede estar sustituido con uno o más sustituyentes (hasta dos sustituyentes para cada carbono de metileno en una cadena alifática, o hasta un sustituyente para cada carbono de un doble enlace -C=C- en una cadena alifática, o hasta un sustituyente para un carbono de un grupo metino terminal).

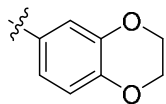
"**Alcoxi**" se refiere al grupo -OR, donde R es un grupo alquilo sustituido o no sustituido o cicloalquilo

sustituido o no sustituido. En determinados ejemplos, R es un grupo alquilo C₁₋₆ o un grupo cicloalquilo C₃₋₆. Metoxi (-OCH₃) y etoxi (-OCH₂CH₃) son grupos alcoxi a modo de ejemplo. En un alcoxi sustituido, R es alquilo sustituido o
5 cicloalquilo sustituido, cuyos ejemplos incluyen grupos haloalcoxi, tales como -OCF₂H o -OCF₃.

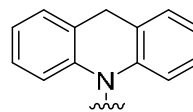
"Alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbilo alifático saturado que tiene de 1 a 25 (C₁₋₂₅) o más átomos de carbono, más habitualmente de 1 a 10 (C₁₋₁₀) átomos de
10 carbono tales como de 1 a 8 (C₁₋₈) átomos de carbono, de 1 a 6 (C₁₋₆) átomos de carbono o de 1 a 4 (C₁₋₄) átomos de carbono. Un resto alquilo puede estar sustituido o no sustituido. Este término incluye, a modo de ejemplo, grupos hidrocarbilo lineales y ramificados, tales como metilo
15 (CH₃), etilo (-CH₂CH₃), *n*-propilo (-CH₂CH₂CH₃), isopropilo (-CH(CH₃)₂), *n*-butilo (-CH₂CH₂CH₂CH₃), isobutilo (-CH₂CH₂(CH₃)₂), *sec*-butilo (-CH(CH₃)(CH₂CH₃)), *t*-butilo (-C(CH₃)₃), *n*-pentilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃) y neopentilo (-CH₂C(CH₃)₃). Tal como se utiliza en la presente, "alquilo
20 inferior" significa alquilo (C₁-C₈).

"Aromático" se refiere a un grupo o resto cíclico conjugado de, a menos que se especifique otra cosa, 5 a 15 átomos de anillo que tiene un único anillo (por ejemplo, fenilo, piridinilo o pirazolilo) o múltiples anillos
25 condensados, en el que al menos un anillo es aromático (por ejemplo, naftilo, indolilo o pirazolopiridinilo), es decir, al menos un anillo y, opcionalmente, múltiples anillos condensados, tienen un sistema de electrones π deslocalizados continuo. Normalmente, el número de
30 electrones π fuera del plano corresponde a la regla de Hückel ($4n + 2$). El punto de unión a la estructura

principal es habitualmente a través de una porción aromática del sistema anular condensado. Por ejemplo,



5 Sin embargo, en determinados ejemplos, el contexto o la divulgación expresa puede indicar que el punto de unión es a través de una parte no aromática del



10 sistema de anillo condensado. Por ejemplo, . Un grupo o resto aromático puede comprender solo átomos de carbono en el anillo, tal como en un grupo o resto arilo, o puede comprender uno o más átomos de carbono anulares y uno o más heteroátomos anulares que comprenden un par de electrones solitarios (por ejemplo, S, O, N, P o Si), tal
15 como en un grupo o resto heteroarilo. A menos que se indique lo contrario, un grupo aromático puede estar sustituido o no sustituido.

“**Arilo**” se refiere a un grupo carbocíclico aromático, a menos que se especifique otra cosa, de 6 a 15 átomos de carbono que tiene un único anillo (por ejemplo, fenilo) o
20 múltiples anillos condensados en los que al menos un anillo es aromático, múltiples anillos condensados en los que al menos un anillo es aromático (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolina, benzodioxol y similares) siempre que
25 el punto de unión sea a través de una porción aromática del sistema anular. Si alguna parte del anillo aromático contiene un heteroátomo, el grupo es heteroarilo y no arilo. Los grupos arilo pueden ser, por ejemplo, monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos o tetracíclicos. A
30 menos que se indique otra cosa, un grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido.

"Aralifático" se refiere a un grupo arilo unido a la estructura principal a través de un resto alifático. Aralifático incluye grupos aralquilo o arilalquilo, tales como bencilo y feniletilo.

5 **"Ciano"** se refiere al grupo -CN.

"Cicloalifático" se refiere a un grupo alifático cíclico que tiene un único anillo (por ejemplo, ciclohexilo), o múltiples anillos, tal como en un sistema condensado, con puente o espirocíclico, donde al menos uno
10 de los cuales es alifático. Habitualmente, el punto de unión a la estructura principal es a través de una porción alifática del sistema de múltiples anillos. Cicloalifático incluye sistemas saturados e insaturados, incluidos **cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo**. Un grupo
15 cicloalifático puede contener de tres a veinticinco átomos de carbono; por ejemplo, de tres a quince, de tres a diez o de tres a seis átomos de carbono. A menos que se indique otra cosa, un grupo cicloalifático puede estar sustituido o no sustituido. Los grupos cicloalifáticos a modo de ejemplo
20 incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclopentenilo o ciclohexenilo. Tal como se utiliza en la presente, cicloalquilo inferior se refiere a cicloalquilo C₃₋₈.

"Halo", "haluro" o "halógeno" se refiere a flúor,
25 cloro, bromo o yodo.

"Heteroalifático" se refiere a un compuesto o grupo alifático que tiene al menos un heteroátomo y al menos un átomo de carbono, es decir, uno o más átomos de carbono de un compuesto o grupo alifático que comprende al menos dos
30 átomos de carbono, se ha reemplazado por un átomo que tiene al menos un par solitario de electrones, normalmente

nitrógeno, oxígeno, fósforo, silicio o azufre. Por ejemplo, un resto **heteroalquilo** es un resto heteroalifático donde el resto básico alifático es un alquilo como se define en la presente. Los compuestos o grupos heteroalifáticos pueden estar sustituidos o no sustituidos, ramificados o no ramificados, pueden ser quirales o aquirales y/o acíclicos o cíclicos, tal como un grupo heterocicloalifático.

"Heteroarilo" se refiere a un grupo o resto aromático que tiene, a menos que se especifique otra cosa, de 5 a 15 átomos anulares que comprende al menos un átomo de carbono y al menos un heteroátomo, tal como N, S, O, P o Si. Un grupo o resto heteroarilo puede comprender un único anillo (por ejemplo, piridinilo, pirimidinilo o pirazolilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, indolilo, benzopirazolilo o pirazolopiridinilo). Los grupos o restos heteroarilo pueden ser, por ejemplo, monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos o tetracíclicos. A menos que se indique otra cosa, un grupo o resto heteroarilo puede estar sustituido o no sustituido.

"Heterociclilo" y **"heterociclo"** se refieren a sistemas de anillos tanto aromáticos como no aromáticos y, más específicamente, se refieren a un resto de tipo anillo estable de tres a quince elementos que comprende al menos un átomo de carbono y, normalmente varios átomos de carbono, y al menos un, tal como de uno a cinco, heteroátomos. El heteroátomo o los heteroátomos pueden ser un átomo o átomos de nitrógeno, fósforo, oxígeno, silicio o azufre. El resto heterociclilo puede ser un resto monocíclico, o puede comprender múltiples anillos, tal como en un sistema anular bicíclico o tricíclico, siempre que al menos uno de los anillos contenga un heteroátomo. Un resto

de múltiples anillos de este tipo puede incluir sistemas anulares condensados o con puente, así como también sistemas espirocíclicos; y cualquier átomo de nitrógeno, fósforo, carbono, silicio o azufre del resto heterociclilo

5 puede estar oxidado opcionalmente hasta diversos estados de oxidación. Por comodidad, se pretende que los nitrógenos, en particular, pero no exclusivamente, los definidos como nitrógenos aromáticos anulares, incluyan su correspondiente forma de *N*-óxido, aunque no se defina explícitamente como

10 tal en un ejemplo particular. Por lo tanto, para un compuesto que tiene, por ejemplo, un anillo de piridinilo, el piridinil-*N*-óxido correspondiente se incluye como otro compuesto de la invención, a menos que el contexto lo excluya o excluya expresamente. Además, los átomos de

15 nitrógeno anulares pueden estar opcionalmente cuaternizados. Heterociclo incluye restos **heteroarilo**, donde los restos heterociclilo son aromáticos, y restos **heterocicloalifáticos**, tales como heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo o heterocicloalquinilo, que son

20 anillos de tipo heterociclilo que están parcial o totalmente saturados. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, entre otros, azetidínilo, oxetanilo, acridínilo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, carbazoílo, cinolinilo, dioxolanilo, indolicínilo, naftiridínilo,

25 perhidroazepínilo, fenazínilo, fenotiazínilo, fenoxazínilo, ftalazínilo, pteridínilo, purínilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrazoílo, tetrahydroisoquinolilo, piperidínilo, piperazínilo, 2-oxopiperazínilo, 2-oxopiperidínilo, 2-oxopirrolidínilo, 2-

30 oxoazepínilo, azepínilo, pirrolilo, 4-piperidonilo, pirrolidínilo, pirazolilo, pirazolidínilo, imidazolilo,

imidazolinilo, imidazolidinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, triazolilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, 5 tiazolilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, quinuclidinilo, isotiazolidinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, quinolilo, isoquinolilo, decahidroisoquinolilo, bencimidazolilo, tiadiazolilo, 10 benzopiraniilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, furilo, diazabicycloheptano, diazapano, diazepina, tetrahidrofurilo, tetrahidropiraniilo, tienilo, benzotienilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, sulfona de tiamorfolinilo, dioxafosfolanilo y oxadiazolilo.

15 **"Hidroxilo"** se refiere al grupo -OH.

"Nitro" se refiere al grupo -NO₂.

"Oxo" se refiere al grupo =O (doble enlace O).

"Fosfato" se refiere al grupo -O-P(O)(OR')₂, donde cada -OR' es independientemente -OH; -O-alifático, tal como 20 -O-alquilo u -O-cicloalquilo; -O-aromático, incluidos tanto -O-arilo como -O-heteroarilo; -O-aralquilo; u -OR' es -O-M⁺, donde M⁺ es un contraión con una única carga positiva. Cada M⁺ puede ser un ion alcalino, tal como K⁺, Na⁺, Li⁺; un ion amonio, tal como ⁺N(R'')₄ donde cada R'' es 25 independientemente H, alifático, heterociclilo o arilo; o un ion alcalinotérreo, tal como [Ca²⁺]_{0,5}, [Mg²⁺]_{0,5} o [Ba²⁺]_{0,5}. **Fosfonooxialquilo** se refiere al grupo -alquilfosfato, tal como, por ejemplo, -CH₂OP(O)(OH)₂, o una sal de este, tal como -CH₂OP(O)(O-Na⁺)₂, y 30 (((dialcoxifosforil)oxi)alquilo) se refiere al éster

dialquílico de un grupo fosfonooxialquilo, tal como, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{O}-\text{tert-butilo})_2$.

"Paciente" o "sujeto" se refiere a mamíferos y otros animales, particularmente seres humanos. Por lo tanto, los métodos divulgados son aplicables tanto a terapia en seres humanos como a aplicaciones veterinarias.

"Excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia, distinta del principio activo, que está incluida en una formulación del principio activo. Como se utiliza en la presente, un excipiente se puede incorporar dentro de las partículas de una composición farmacéutica, o se puede mezclar físicamente con partículas de una composición farmacéutica. Se puede utilizar un excipiente, por ejemplo, para diluir un agente activo y/o para modificar las propiedades de una composición farmacéutica. Los excipientes pueden incluir, entre otros, antiadherentes, aglutinantes, recubrimientos, recubrimientos entéricos, disgregantes, aromatizantes, edulcorantes, colorantes, lubricantes, deslizantes, sorbentes, conservantes, adyuvantes, portadores o vehículos. Los excipientes pueden ser almidones y almidones modificados, celulosa y derivados de celulosa, sacáridos y sus derivados, tales como disacáridos, polisacáridos y alditoles, proteína, polímeros sintéticos, polímeros reticulados, antioxidantes, aminoácidos o conservantes. Los excipientes a modo de ejemplo incluyen, entre otros, estearato de magnesio, ácido esteárico, estearina vegetal, sacarosa, lactosa, almidones, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, xilitol, sorbitol, maltitol, gelatina, polivinilpirrolidona (PVP), polietilenglicol (PEG), succinato de tocoferilpolietilenglicol 1000 (también

conocido como vitamina E TPGS, o TPGS),
carboximetilcelulosa, dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC),
vitamina A, vitamina E, vitamina C, palmitato de retinilo,
selenio, cisteína, metionina, ácido cítrico, citrato de
5 sodio, metilparabeno, propilparabeno, azúcar, sílice,
talco, carbonato de magnesio, glicolato sódico de almidón,
tartrazina, aspartamo, cloruro de benzalconio, aceite de
sésamo, galato de propilo, metabisulfito de sodio o
lanolina.

10 Un **"adyuvante"** es un excipiente que modifica el efecto
de otros agentes, normalmente el principio activo. Los
adyuvantes son con frecuencia agentes farmacológicos y/o
inmunológicos. Un adyuvante puede modificar el efecto de un
principio activo aumentando una respuesta inmunitaria. Un
15 adyuvante también puede actuar como agente estabilizante
para una formulación. Los adyuvantes de ejemplo incluyen,
pero sin limitación, hidróxido de aluminio, alumbre,
fosfato de aluminio, bacterias muertas, escualeno,
detergentes, citocinas, aceite de parafina y adyuvantes
20 combinados, tales como adyuvante completo de Freund o
adyuvante incompleto de Freund.

"Portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a un
excipiente que es un portador o vehículo, tal como un
adyuvante de suspensión, un adyuvante de solubilización o
25 un adyuvante de aerosolización. Los portadores
farmacéuticamente aceptables son convencionales. *Remington:
The Science and Practice of Pharmacy*, The University of the
Sciences in Philadelphia, Editor, Lippincott, Williams, &
Wilkins, Filadelfia, PA, 21.^a Edición (2005), describe
30 composiciones y formulaciones adecuadas para el suministro

farmacéutico de una o más composiciones terapéuticas y agentes farmacéuticos adicionales.

En general, la naturaleza del portador dependerá del modo particular de administración particular que se emplee.

5 Por ejemplo, las formulaciones parenterales, por lo general, comprenden fluidos inyectables que incluyen fluidos farmacéutica y fisiológicamente aceptables, tales como agua, solución salina fisiológica, soluciones salinas equilibradas, dextrosa acuosa, glicerol o similares como

10 vehículo. En algunos ejemplos, el portador farmacéuticamente aceptable puede ser estéril para ser adecuado para la administración a un sujeto (por ejemplo, mediante inyección parenteral, intramuscular o subcutánea). Además de los portadores neutros desde un punto de vista

15 biológico, las composiciones farmacéuticas que se van a administrar pueden contener cantidades minoritarias de sustancias auxiliares atóxicas, tales como agentes humectantes o emulsionantes, conservantes y agentes tamponantes del pH y similares, por ejemplo, acetato de

20 sodio o monolaurato de sorbitán.

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de un compuesto que se obtienen con diversos contraiones orgánicos e inorgánicos como sabrá un experto en la técnica, e incluyen, a modo de

25 ejemplo solamente, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares; y cuando la molécula contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, tartrato, mesilato, acetato, maleato, oxalato

30 y similares. Las "sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables" son un subgrupo de "sales

farmacéuticamente aceptables" que conservan la eficacia biológica de las bases libres mientras están formadas por parejas de ácido. En particular, los compuestos divulgados forman sales con diversos ácidos farmacéuticamente

5 aceptables, incluidos, entre otros, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, así como también ácidos orgánicos tales como

10 ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido bencenosulfónico, ácido

15 isetiónico, ácido salicílico, ácido xinafoico, ácido láctico, ácido palmítico, ácidos alquilsulfónicos (por ejemplo, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2- etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, etc.), ácidos arilsulfónicos (por ejemplo, ácido

20 bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, etc.), ácido 4-metilbiciclo[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético

25 terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, esteárico ácido, ácido mucónico y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto

30 precursor se reemplaza por un ión metálico (por ejemplo, un ión de metales alcalinos, un ión de metales alcalinotérreos

o un ión de aluminio) o se coordina con una base orgánica (por ejemplo, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, *N*-metilglucamina, morfolina, piperidina, dimetilamina, dietilamina, trietilamina, amoníaco, etc.).

5 Las "sales de adición de base farmacéuticamente aceptables" son un subconjunto de "sales farmacéuticamente aceptables" que se obtienen con bases inorgánicas, tales como sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y
10 similares. Son sales a modo de ejemplo las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las sales que se obtienen a partir de bases orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otras, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas,
15 incluidas aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, tris(hidroximetil)aminometano (Tris), etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-
20 dietilaminoetanol, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purina, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Son bases orgánicas a modo de
25 ejemplo la isopropilamina, dietilamina, tris(hidroximetil)aminometano (Tris), etanolamina, trimetilamina, diciclohexilamina, colina y cafeína. (Véase, por ejemplo, S. M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.*, 1977; 66: 1-19 que se incorpora a la
30 presente por referencia).

"Cantidad eficaz", tal como una cantidad terapéuticamente eficaz, se refiere a una cantidad de un compuesto suficiente para lograr un resultado deseado, por ejemplo, para tratar un trastorno o enfermedad específicos, o para mejorar o erradicar uno o más de sus síntomas y/o para prevenir la aparición de la enfermedad o trastorno. La cantidad de un compuesto que constituye una "cantidad eficaz" variará dependiendo del compuesto, el estado patológico y su gravedad, la edad del paciente que se va a tratar y similares. Un experto en la técnica puede determinar la cantidad eficaz. Se puede determinar una cantidad "eficaz" apropiada en cualquier caso individual utilizando cualquier técnica adecuada, tal como un estudio de aumento escalonado de la dosis.

"Profármaco" se refiere a compuestos que se transforman *in vivo* para producir un compuesto biológicamente activo, en particular el compuesto precursor, por ejemplo, mediante hidrólisis en el intestino o conversión enzimática. Los ejemplos comunes de restos de profármaco incluyen, entre otros, formas de éster y amida de un compuesto que tiene una forma activa que porta un resto de ácido carboxílico. Los ejemplos de ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para su uso con los compuestos divulgados incluyen, entre otros, ésteres de grupos fosfato y ácidos carboxílicos, tales como ésteres alifáticos, en particular ésteres alquílicos (por ejemplo, ésteres de alquilo C₁₋₆). Otros restos de profármaco incluyen ésteres de fosfato, tales como -CH₂-O-P(O)(OR')₂ o una sal de este, donde R' es H o alquilo C₁₋₆. Los ésteres aceptables también incluyen ésteres de cicloalquilo y ésteres arilalquilo, tales como, entre otros, bencilo. Los

ejemplos de amidas farmacéuticamente aceptables de los compuestos divulgados incluyen, entre otros, amidas primarias y amidas de alquilo secundarias y terciarias (por ejemplo, con entre aproximadamente uno y aproximadamente 5 seis carbonos). Las amidas y los ésteres de los compuestos divulgados se pueden preparar según métodos convencionales. Se proporciona un análisis minucioso de profármacos en T. Higuchi y V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series, y en Bioreversible 10 Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987, ambos incorporados a la presente por referencia a todos los efectos.

"Grupo protector" se refiere a un grupo de átomos que, 15 cuando se unen a un grupo funcional reactivo en una molécula, enmascaran, reducen o evitan la reactividad del grupo funcional. Normalmente, un grupo protector se puede eliminar selectivamente según se desee durante el transcurso de una síntesis. Se pueden encontrar ejemplos de 20 grupos protectores en Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3.^a Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY y Harrison et al., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY. Los grupos protectores de amino representativos incluyen, entre otros, 25 formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo ("CBZ"), tert-butoxicarbonilo ("Boc"), trimetilsililo ("TMS"), 2-trimetilsililetanosulfonilo ("TES"), tritilo y grupos tritilo sustituidos, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo ("Fmoc"), 30 nitroveratrilocarbonilo ("NVOC") y similares. Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, entre

otros, aquellos en los que el grupo hidroxilo está acilado o alquilado, tales como éteres de bencilo y tritilo, así como también éteres de alquilo, éteres de tetrahidropiraniilo, éteres de trialkilsililo (por ejemplo, grupos TMS o TIPPS) y éteres alílicos.

"Solvato" se refiere a un complejo formado por la combinación de moléculas de disolvente con moléculas o iones del soluto. El disolvente puede ser un compuesto orgánico, un compuesto inorgánico o una mezcla de ambos. Algunos ejemplos de disolventes incluyen, entre otros, metanol, etanol, isopropanol, acetato de etilo, *N,N*-dimetilformamida, tetrahidrofurano, sulfóxido de dimetilo y agua. Los compuestos descritos en la presente pueden existir en formas no solvatadas, así como también solvatadas cuando se combinan con disolventes, farmacéuticamente aceptables o no, tales como agua, etanol y similares. Las formas solvatadas y no solvatadas de los compuestos divulgados en la presente están dentro del alcance de las realizaciones divulgadas en la presente.

"Tratar" o **"tratamiento"** tal como se utiliza en la presente se refiere al tratamiento de CRS en un paciente o sujeto, particularmente un ser humano que experimenta CRS, e incluye a modo de ejemplo, entre otros:

(i) inhibir el CRS, por ejemplo, deteniendo o ralentizando su desarrollo;

(ii) aliviar el CRS, por ejemplo, provocando la regresión del CRS o un síntoma de este; o

(iii) estabilizar el CRS, por ejemplo, evitando que el CRS aumente en grado y/o gravedad.

"Prevenir" tal como se utiliza en la presente se refiere a la prevención de CRS en un paciente o sujeto, en

particular, cuando dicho paciente o sujeto está en riesgo de desarrollar CRS pero aún no se le ha diagnosticado que lo tenga.

Como se utilizan en la presente, los términos "enfermedad" y "afección" se pueden utilizar indistintamente o se pueden diferenciar en que la dolencia o afección particular puede no tener un agente causal conocido (de modo que la etiología no se haya determinado todavía) y, por lo tanto, todavía no se reconozca como una enfermedad, sino solo como un síndrome o afección no deseable, donde un conjunto más o menos específico de síntomas ha sido identificado por los médicos.

Las definiciones anteriores y las siguientes fórmulas generales no pretenden incluir patrones de sustitución no permisibles (por ejemplo, metilo sustituido con 5 grupos fluoro). Un experto en la técnica reconocerá fácilmente tales patrones de sustitución no permisibles.

Cualquiera de los grupos mencionados en la presente puede estar sustituido opcionalmente con al menos un sustituyente, posiblemente dos o más sustituyentes, como los que se definen en la presente. Es decir, un grupo sustituido tiene al menos un hidrógeno, posiblemente dos o más hidrógenos sustituibles reemplazados por un sustituyente o sustituyentes como se definen en la presente, a menos que el contexto indique otra cosa o una fórmula estructural particular imposibilite la sustitución.

Un experto en la técnica apreciará que los compuestos pueden presentar el fenómeno de la tautomería, isomería conformacional, isomería geométrica y/o isomería óptica. Por ejemplo, determinados compuestos divulgados pueden incluir uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y,

por consiguiente, pueden existir como estereoisómeros, tales como isómeros de dobles enlaces (es decir, isómeros geométricos), enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas de estos, tales como mezclas racémicas. Por consiguiente, los
5 compuestos y las composiciones se pueden proporcionar como enantiómeros o diastereómeros individuales puros, o como mezclas estereoisoméricas, incluidas mezclas racémicas. En ciertas realizaciones, los compuestos divulgados en la presente se sintetizan o se purifican para estar en una
10 forma sustancialmente enantiopura, tal como en un exceso enantiomérico de un 85 % (ee), un exceso enantiomérico de un 90 %, un exceso enantiomérico de un 95 %, un exceso enantiomérico de un 97 %, un exceso enantiomérico de un 98 %, un exceso enantiomérico de un 99 %, o incluso un
15 exceso enantiomérico superior a un 99 %, tal como en una forma sustancialmente enantiopura. Un experto en la técnica entiende que en un compuesto que comprende uno o más centros asimétricos, se contemplan uno o ambos enantiómeros o diastereómeros a menos que se muestre o describa un
20 enantiómero o diastereómero específico.

Como otro ejemplo, determinados compuestos divulgados pueden existir en varias formas tautoméricas, incluidas la forma enólica, la forma cetónica y mezclas de estas. Ya que los diversos nombres de compuestos, fórmulas y dibujos de
25 compuestos de la memoria descriptiva y las reivindicaciones solo pueden representar una de las posibles formas tautoméricas, isoméricas conformacionales, isoméricas ópticas o isoméricas geométricas, un experto en la técnica apreciará que los compuestos divulgados abarcan
30 cualesquiera formas tautoméricas, isoméricas conformacionales, isoméricas ópticas y/o isoméricas

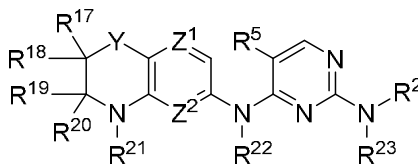
geométricas de los compuestos descritos en la presente, así como también mezclas de estas diversas formas isoméricas diferentes. En los casos de rotación limitada, por ejemplo, alrededor del enlace amida o entre dos anillos unidos directamente tales como los anillos de pirazolilo y piridinilo, también son posibles atropisómeros y estos también se incluyen específicamente en los compuestos de la invención.

En cualquier realización, cualquiera o todos los hidrógenos presentes en el compuesto, o en un grupo o resto particular en el compuesto, se pueden reemplazar por un deuterio o un tritio. Por tanto, una mención a alquilo incluye alquilo deuterado, donde de uno al número máximo de hidrógenos presentes se puede reemplazar por deuterio. Por ejemplo, etilo puede ser C_2H_5 o C_2H_5 donde de 1 a 5 hidrógenos son reemplazados por deuterio, tal como en $C_2D_xH_{5-x}$.

II. Compuestos

En la presente se divulgan compuestos, profármacos, las correspondientes formas de sales y/o solvatos y métodos de uso de estos compuestos, profármacos y formas de sales/solvatos para tratar y/o prevenir CRS.

Los compuestos pueden ser compuestos que modulan la tirosina··cinasa del bazo (Syk) y/o pueden ser un inhibidor de cinasas, tal como un inhibidor de Syk. En algunas realizaciones, el compuesto es una pirimidinodiamina de acuerdo con la fórmula I



I

o una sal, solvato, N-óxido o profármaco de esta. En algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I son inhibidores de Syk. Con respecto a la Fórmula I, Y se selecciona entre CH₂, NR²⁴, O, S, S(O) y S(O)₂. En algunas realizaciones, Y es O.

Z¹ y Z² se seleccionan, cada uno independientemente del otro, entre CH y N. En algunas realizaciones, Z¹ es CH. En algunas realizaciones Z² es N. En ciertas realizaciones, Z¹ es CH y Z² es N.

R² se selecciona entre alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más grupos R⁸ iguales o diferentes, cicloalquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más grupos R⁸ iguales o diferentes, ciclohexilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos R⁸ iguales o diferentes, heterocicloalquilo de 3-8 miembros sustituido opcionalmente con uno o más grupos R⁸ iguales o diferentes, arilo (C₆-C₁₄) sustituido opcionalmente con uno o más grupos R⁸ iguales o diferentes, fenilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos R⁸ iguales o diferentes y heteroarilo de 5-15 miembros sustituido opcionalmente con uno o más grupos R⁸ iguales o diferentes. En algunas realizaciones, R² es fenilo sustituido opcionalmente con uno o más grupos R⁸ iguales o diferentes.

R⁵ se selecciona entre halo, ciano, nitro o trihalometilo, tal como trifluorometilo. En algunas realizaciones, R⁵ es halo, y puede ser F.

Cada R⁸ se selecciona independientemente entre R^a, R^b, R^a sustituido con uno o más, por ejemplo, de uno a cuatro, R^a o R^b iguales o diferentes, -OR^a sustituido con uno o más R^a o R^b iguales o diferentes, -B(OR^a)₂, -B(NR^cR^c)₂, -(CH₂)_m-R^b, -(CHR^a)_m-R^b, -O-(CH₂)_m-R^b, -S-(CH₂)_m-R^b, -O-CHR^aR^b,

$-O-CR^a(R^b)_2$, $-O-(CHR^a)_m-R^b$, $-O-(CH_2)_m-CH[(CH_2)_mR^b]R^b$,
 $-S-(CHR^a)_m-R^b$, $-C(O)NH-(CH_2)_m-R^b$, $-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b$,
 $-O-(CH_2)_m-C(O)NH-(CH_2)_m-R^b$, $-S-(CH_2)_m-C(O)NH-(CH_2)_m-R^b$,
 $-O-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b$, $-S-(CHR^a)_m-C(O)NH-(CHR^a)_m-R^b$,
5 $-NH-(CH_2)_m-R^b$, $-NH-(CHR^a)_m-R^b$, $-NH[(CH_2)_mR^b]$, $-N[(CH_2)_mR^b]_2$,
 $-NH-C(O)-NH-(CH_2)_m-R^b$, $-NH-C(O)-(CH_2)_m-CH(R^b)R^b$ y
 $-NH-(CH_2)_m-C(O)-NH-(CH_2)_m-R^b$. En algunas realizaciones, al
menos uno, tal como 1, 2, 3, 4 o más, R^8 es alcoxi y puede
ser $-O$ -alquilo (C_{1-6}), tal como metoxi.

10 R^{17} se selecciona entre hidrógeno, halógeno, fluoro,
alquilo inferior y metilo o, como alternativa, R^{17} se puede
tomar junto con R^{18} para formar un grupo oxo ($=O$) o, junto
con el átomo de carbono al que están unidos, un espirociclo
que contiene de 3 a 7 átomos de carbono. En algunas
15 realizaciones, R^{17} es alquilo C_{1-6} , tal como metilo.

R^{18} se selecciona entre hidrógeno, halógeno, fluoro,
alquilo inferior y metilo o, como alternativa, R^{18} se puede
tomar junto con R^{17} para formar un grupo oxo ($=O$) o, junto
con el átomo de carbono al que están unidos, un espirociclo
20 que contiene de 3 a 7 átomos de carbono. En algunas
realizaciones, R^{18} es alquilo C_{1-6} , tal como metilo.

R^{19} se selecciona entre hidrógeno, alquilo inferior y
metilo o, como alternativa, R^{19} se puede tomar junto con R^{20}
para formar un grupo oxo ($=O$) o, junto con el átomo de
25 carbono al que están unidos, un espirociclo que contiene de
3 a 7 átomos de carbono.

R^{20} se selecciona entre hidrógeno, alquilo inferior o
metilo o, como alternativa, R^{20} se puede tomar junto con R^{19}
para formar un grupo oxo ($=O$) o, junto con el átomo de
30 carbono al que están unidos, un espirociclo que contiene de

3 a 7 átomos de carbono. En algunas realizaciones, R^{19} y R^{20} juntos forman un grupo oxo.

Cada R^a se selecciona, independientemente de los demás, entre hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo inferior, ciclohexilo, cicloalquilalquilo (C_4-C_{11}), arilo (C_6-C_{10}), fenilo, arilalquilo (C_7-C_{16}), bencilo, heteroalquilo de 2-6 miembros, heterocicloalquilo de 3-8 miembros, morfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, piperidinilo, heterocicloalquilalquilo de 4-11 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros y heteroarilalquilo de 6-16 miembros.

Cada R^b es un grupo adecuado seleccionado independientemente entre $=O$, $-OR^a$, haloalquiloxi (C_1-C_3), $=S$, $-SR^a$, $=NR^a$, $=NOR^a$, $-NR^cR^c$, halógeno, $-CF_3$, $-CN$, $-NC$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)_2OR^a$, $-S(O)NR^cR^c$, $-S(O)_2NR^cR^c$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)_2OR^a$, $-OS(O)_2NR^cR^c$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NH)NR^cR^c$, $-C(NR^a)NR^cR^c$, $-C(NOH)R^a$, $-C(NOH)NR^cR^c$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^cR^c$, $-OC(NH)NR^cR^c$, $-OC(NR^a)NR^cR^c$, $-[NHC(O)]_nR^a$, $-[NR^aC(O)]_nR^a$, $-[NHC(O)]_nOR^a$, $-[NR^aC(O)]_nOR^a$, $-[NHC(O)]_nNR^cR^c$, $-[NR^aC(O)]_nNR^cR^c$, $-[NHC(NH)]_nNR^cR^c$ y $-[NR^aC(NR^a)]_nNR^cR^c$.

Cada R^c se selecciona, independientemente de los demás, entre un grupo protector de amino y R^a , o, como alternativa, los dos R^c unidos al mismo átomo de nitrógeno se toman junto con ese átomo de nitrógeno para formar un heterocicloalquilo o heteroarilo de 5 a 8 miembros que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales iguales o diferentes y que puede estar sustituido opcionalmente con uno o más, por ejemplo, de uno a cuatro, grupos R^a iguales o diferentes.

El grupo protector de amino puede ser cualquier grupo protector adecuado para actuar como un grupo protector para un resto de amina. En algunas realizaciones, el grupo protector de amino es un grupo formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo ("CBZ"), *tert*-butoxicarbonilo ("Boc"), trimetilsililo ("TMS"), 2-trimetilsililetanosulfonilo ("TES"), tritilo y tritilo sustituido, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo ("FMOC"), nitroveratrilocarbonilo ("NVOC") y similares.

R^{21} , R^{22} y R^{23} se seleccionan, cada uno independientemente de los demás, entre hidrógeno y fosfonooxialquilo.

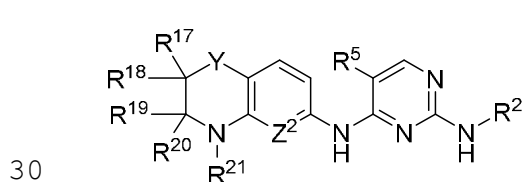
R^{24} se selecciona entre hidrógeno, alquilo inferior y fosfonooxialquilo.

Cada m es, independientemente de los demás, un número entero de 1 a 3.

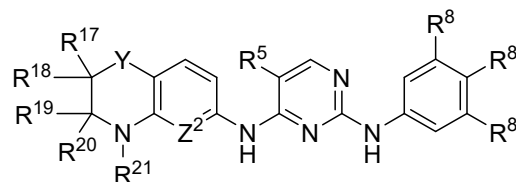
Cada n es, independientemente de los demás, un número entero de 0 a 3.

En algunas realizaciones, al menos uno de R^{21} , R^{22} , R^{23} y R^{24} es fosfonooxialquilo, pero en otras realizaciones ninguno de R^{21} , R^{22} , R^{23} y R^{24} es fosfonooxialquilo. En ciertas realizaciones, cada uno de R^{21} , R^{22} , R^{23} y R^{24} es hidrógeno. En otras realizaciones determinadas, R^{21} es fosfonooxialquilo y cada uno de R^{22} , R^{23} y R^{24} es hidrógeno.

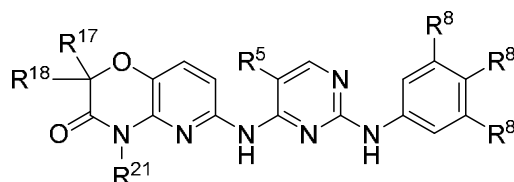
En algunas realizaciones, un compuesto de acuerdo con la fórmula I tiene fórmula II, III o IV



Fórmula II



Fórmula III



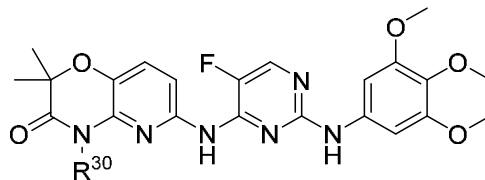
5

Fórmula IV

o una sal, solvato, N-óxido o profármaco de estas, donde Y, Z², R², R⁵, R⁸, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ y R²¹, si están presentes, son como se definen para la fórmula I.

En algunas realizaciones, las fórmulas I-IV del resto fosfonooxialquilo son -CH₂OP(=O)(R³¹)₂, donde cada R³¹ es independientemente -OH, -O-alifático, tal como -O-alquilo, o -O-M⁺, donde M⁺ es un contraión con una única carga positiva.

En algunas realizaciones, el compuesto tiene una fórmula V



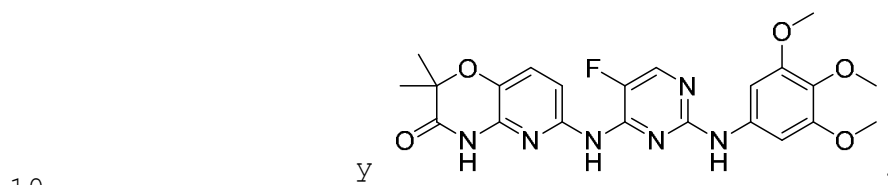
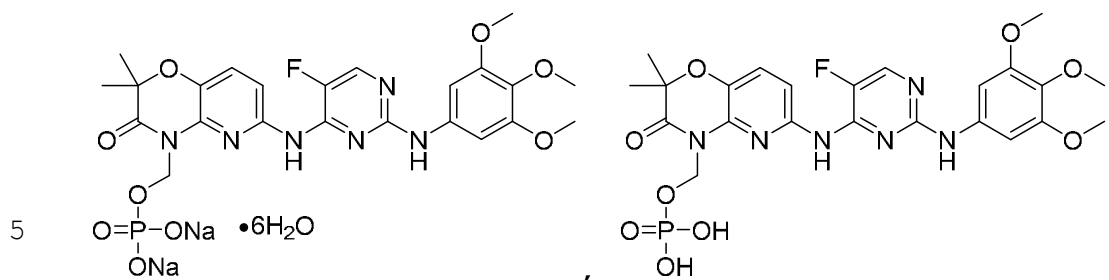
20

Fórmula V

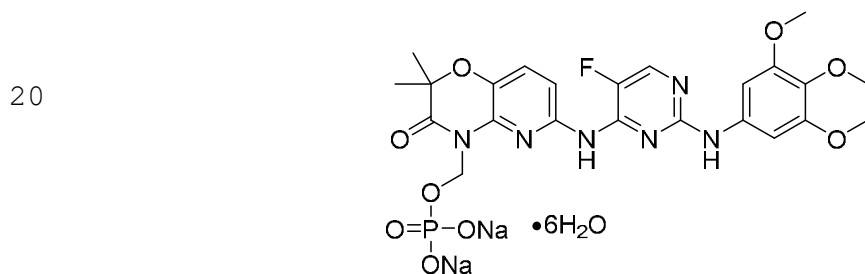
o una sal, solvato, N-óxido o profármaco de esta, donde R³⁰ es H o fosfonooxialquilo. En algunas realizaciones, R³⁰ es H, pero en otras realizaciones, R³⁰ es -CH₂OP(=O)(R³¹)₂, donde cada R³¹ es independientemente -OH, -O-alifático, tal como -O-alquilo, o -O-M⁺, donde M⁺ es un contraión con una única carga positiva.

Los compuestos a modo de ejemplo de acuerdo con una o más de las fórmulas I-XI incluyen:

30



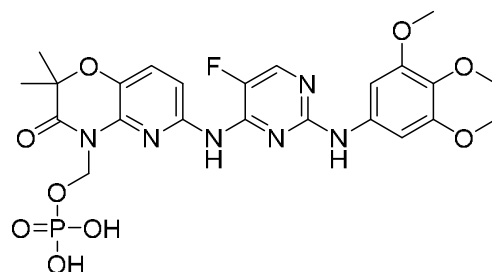
La FDA ha aprobado TAVALISSE® para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes adultos con trombocitopenia inmunitaria (ITP, por sus siglas en inglés) que han tenido una respuesta insuficiente a un tratamiento previo. El agente activo en TAVALISSE® es hexahidrato de fostamatinib de disodio, hexahidrato de [6-[[5-fluoro-2-(3,4,5-trimetoxianilino)pirimidin-4-il]amino]-2,2-dimetil-3-oxopirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-4-il]metilfosfato de disodio,



el hexahidrato de fostamatinib (R788), dihidrogenofosfato de [6-((5-fluoro-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]-4-pirimidinil)amino)-2,2-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-4H-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-4-il]metilo de disodio,

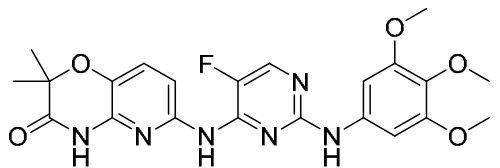
30

5



10

Fostamatinib y su hexahidrato de la sal de disodio son profármacos del metabolito activo 6-((5-fluoro-2-((3,4,5-trimetoxifenil)amino)pirimidin-4-il)amino)-2,2-dimetil-2H-pirido[3,2-b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (R406),



15

R406 es un inhibidor de la enzima tirosina··cinasa del bazo (Syk), que desempeña una función crucial en la señalización de los receptores de Fc activantes y el receptor de linfocitos B (BCR). Syk está involucrada en las vías de transducción de señales asociadas con los receptores de Fc de afinidad elevada por IgE ("FcεRI") y/o IgG ("FcγRI") (véase Valent *et al.*, 2002, *Intl. J. Hematol.* 75(4):257-362 para una revisión). Los datos bioquímicos confirman que los compuestos de tipo 2,4-pirimidinodiamina tales como R406 ejercen un efecto inhibidor de la desgranulación, al menos en parte, bloqueando o inhibiendo la cascada o cascadas de transducción de señales iniciadas mediante reticulación de FcεRI y/o FcγRI (véanse, por ejemplo, la solicitud de EE. UU. con N.º Ser. 10/631 029 presentada el 29 de julio 2003 (US2007/0060603, ahora Pat. de EE. UU. N.º 7 517 886), solicitud internacional con N.º Ser. PCT/US03/24087 (WO2004/014382), solicitud de EE. UU. con N.º Ser. 10/903 263 presentada el 30 de julio de 2004

(US2005/0234049), y la solicitud internacional con N.º Ser. PCT/US2004/24716 (WO/2005/016893), cuyas divulgaciones se incorporan a la presente por referencia.

Braselmann *et al.* (*J. Pharmacol. Exp. Ther.* **319**(3):
5 998-1008 (diciembre de 2006; epub 31 de agosto de 2006)
demostraron que R406 es un potente inhibidor de la
activación mediada por IgE e IgG de la señalización del
receptor de Fc (CE₅₀ para la desgranulación = 56-64 nM).
R406 inhibió la fosforilación del conector sustrato de Syk
10 para la activación de linfocitos T en mastocitos y la
proteína conectora de linfocitos B/SLP65 en linfocitos B.
R406 se unió a la cavidad de unión a ATP de Syk e inhibió
su actividad cinasa como un inhibidor competitivo con ATP
(K(i) = 30 nM). Además, R406 bloqueó la activación mediada
15 por FcR dependiente de Syk de monocitos/macrófagos y
neutrófilos y la activación mediada por BCR de linfocitos
B.

Tal como se utiliza en la presente, "una forma de
fostamatinib" se refiere a fostamatinib, una sal
20 farmacéuticamente aceptable de este, un hidrato de una sal
farmacéuticamente aceptable de este o un metabolito
inhibidor de Syk de este. En una realización, la forma de
fostamatinib es hexahidrato de fostamatinib de disodio (por
ejemplo, TAVALISSE®). En otra realización, la forma de
25 fostamatinib es el metabolito R406.

En la presente se divulga un método para bloquear o
mejorar el CRS inducido por terapia mediante la
administración de una forma de fostamatinib (por ejemplo,
fostamatinib o una sal farmacéuticamente aceptable de este,
30 por ejemplo, hexahidrato de fostamatinib de disodio, y
R406). Los inventores han descubierto sorprendentemente

que una forma de fostamatinib puede bloquear o mejorar la toxicidad por CRS o el tratamiento de rescate terapéutico en combinación con esteroides para reducir la toxicidad. Una forma de fostamatinib ventajosamente reduce la toxicidad debida a CRS a la vez que mantiene la eficacia de las células administradas/inmunoterapia.

Se puede encontrar información adicional relacionada con los compuestos de acuerdo con las Fórmulas I-X en las Patentes de EE. UU. N.ºs 7 449 458 y 8 163 902, que se incorporan a la presente por referencia en su totalidad.

IV. Composiciones que comprenden un compuesto divulgado en la presente

Los compuestos divulgados se pueden utilizar solos o combinados, y/o combinados con, o como complemento de, al menos un segundo agente terapéutico, y además el compuesto o los compuestos, y el al menos un agente terapéutico si está presente, se pueden utilizar combinados con cualquier aditivo adecuado útil para formar composiciones para la administración a un sujeto. Se pueden incluir aditivos en las composiciones farmacéuticas con diversos fines, tal como diluir una composición para el suministro a un sujeto, facilitar el procesamiento de la formulación, proporcionar propiedades materiales ventajosas a la formulación, facilitar la dispersión desde un dispositivo de suministro, estabilizar la formulación (por ejemplo, antioxidantes o tampones), proporcionar un sabor o consistencia agradable o apetitoso a la formulación, o similares. Los aditivos típicos incluyen, a modo de ejemplo y entre otros: un excipiente farmacéuticamente aceptables, incluidos portadores y/o adyuvantes, tales como mono-, di- y polisacáridos, alditoles y otros polioles, tales como,

lactosa, glucosa, rafinosa, melecitosa, lactitol, maltitol, trehalosa, sacarosa, manitol, almidón o combinaciones de estos; surfactantes, tales como sorbitoles, difosfatidilcolina y lecitina; agentes espesantes; 5 tampones, tales como tampones de fosfato y citrato; antiadherentes, tales como estearato de magnesio; aglutinantes, tal como sacáridos (incluidos disacáridos, tales como sacarosa y lactosa), polisacáridos (tales como almidones, celulosa, celulosa microcristalina, éteres de 10 celulosa (tales como hidroxipropilcelulosa), gelatina, polímeros sintéticos (tales como polivinilpirrolidona y polialquilenglicoles); recubrimientos (tales como éteres de celulosa, incluida hidroxipropilmetilcelulosa, goma laca, proteína de maíz zeína y gelatina); adyuvantes de 15 liberación (tales como recubrimientos entéricos); disgregantes (tales como crospovidona, carboximetilcelulosa de sodio reticulada y glicolato sódico de almidón); rellenos (tales como fosfato de calcio dibásico, grasas y aceites vegetales, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, 20 sorbitol, carbonato de calcio y estearato de magnesio); aromas y edulcorantes (tales como menta, cereza, anís, durazno, chabacano o regaliz, frambuesa y vainilla; lubricantes (tales como minerales, ejemplificados por talco o sílice, grasas, ejemplificadas por estearina vegetal, 25 estearato de magnesio o ácido esteárico); conservantes (tales como antioxidantes ejemplificados por vitamina A, vitamina E, vitamina C, palmitato de retinol y selenio, aminoácidos, ejemplificados por cisteína y metionina, ácido cítrico y citrato de sodio, parabenos, ejemplificados por 30 metilparabeno y propilparabeno); colorantes; adyuvantes de compresión; agentes emulsionantes; agentes de

encapsulación; gomas; agentes de granulación y combinaciones de estos.

V. Combinaciones de agentes terapéuticos

Los compuestos divulgados se pueden utilizar solos, combinados con otro compuesto divulgado y/o como un complemento a, o combinados con, otras terapias establecidas. En otro aspecto, los compuestos se puede utilizar combinados con otros agentes terapéuticos útiles para tratar CRD y/u otras enfermedades o afecciones. Los compuestos y/u otros agentes se pueden administrar simultáneamente, secuencialmente en cualquier orden, mediante la misma vía de administración, o mediante una vía diferente.

En algunas realizaciones, un segundo agente terapéutico es un analgésico, un antibiótico, un anticoagulante, un anticuerpo, un agente antiinflamatorio, un inmunosupresor, un agonista de guanilato ciclase-C, un secretagogo intestinal, un antiviral, un anticanceroso, un antifúngico o una combinación de estos. En determinadas realizaciones, el segundo agente terapéutico es un agente antiinflamatorio, un inmunosupresor y/o puede ser un esteroide.

El agente antiinflamatorio puede ser un esteroide, tal como budesonida o un agente antiinflamatorio no esteroide. En ciertas realizaciones, el agente antiinflamatorio no esteroide se selecciona entre aminosalicilatos (por ejemplo, sulfasalazina, mesalamina, olsalazina y balsalazida), inhibidores de ciclooxigenasa (inhibidores de COX-2, tales como rofecoxib, celecoxib), diclofenaco, etodolaco, famotidina, fenoprofeno, flurbiprofeno, cetoprofeno, ketorolaco, ibuprofeno, indometacina,

meclofenamato, ácido mefenámico, meloxicam, nambumetona, naproxeno, oxaprocina, piroxicam, salsalato, sulindaco, tolmetina o una combinación de estos.

En algunas realizaciones, el inmunosupresor es
5 mercaptopurina; un corticosteroide, tal como dexametasona, hidrocortisona, prednisona, metilprednisolona y prednisolona; un agente alquilante, tal como ciclofosfamida; un inhibidor de calcineurina, tal como ciclosporina, sirolimus y tacrolimus; un inhibidor de
10 monofosfato de inosina deshidrogenasa (IMPDH) tal como micofenolato, micofenolato de mofetilo y azatioprina; y agentes diseñados para suprimir la inmunidad celular a la vez que dejan intacta la respuesta inmunológica humoral del receptor, incluidos diversos anticuerpos (por ejemplo,
15 globulina antilinfocítica (ALG), globulina antitimocítica (ATG), anticuerpos monoclonales antilinfocitos T (OKT3)) e irradiación; o una combinación de estos. En una realización, el anticuerpo es infliximab. La azatioprina se puede adquirir actualmente de Salix Pharmaceuticals, Inc.
20 con el nombre comercial Azasan; la mercaptopurina se puede adquirir actualmente de Gate Pharmaceuticals, Inc. con el nombre comercial Purinethol; la prednisona y la prednisolona se pueden adquirir actualmente de Roxane Laboratories, Inc.; la metilprednisolona se puede adquirir
25 actualmente de Pfizer; el sirolimus (rapamicina) se puede adquirir actualmente de Wyeth-Ayerst con el nombre comercial Rapamune; el tacrolimus se puede adquirir actualmente de Fujisawa con el nombre comercial Prograf; la ciclosporina se puede adquirir actualmente de Novartis con
30 el nombre comercial Sandimmune y de Abbott con el nombre comercial Gengraf; los inhibidores de IMPDH, tales como

micofenolato de mofetilo y ácido micofenólico se pueden adquirir actualmente de Roche con el nombre comercial Cellcept y de Novartis con el nombre comercial Myfortic; la azatioprina se puede adquirir actualmente de Glaxo Smith
5 Kline con el nombre comercial Imuran; y los anticuerpos se pueden adquirir actualmente de Ortho Biotech con el nombre comercial Orthoclone, de Novartis con el nombre comercial Simulect (basiliximab) y Roche con el nombre comercial Zenapax (daclizumab).

10 En determinadas realizaciones, el segundo agente terapéutico es, o comprende, un esteroide, tal como un corticosteroide, incluidos, entre otros, glucocorticoides y/o mineralocorticoides. Los esteroides adecuados para su uso combinados con los compuestos divulgados incluyen
15 glucocorticoides sintéticos y no sintéticos. Los esteroides a modo de ejemplo, tales como glucocorticoides, adecuados para su uso en los métodos divulgados incluyen, entre otros, alclometasonas, algestonas, beclometasonas (por ejemplo, dipropionato de beclometasona), betametasonas (por
20 ejemplo, 17-valerato de betametasona, acetato sódico de betametasona, fosfato sódico de betametasona, valerato de betametasona), budesonidas, clobetasoles (por ejemplo, propionato de clobetasol), clobetasonas, clocortolonas (por ejemplo, pivalato de clocortolona), cloprednoles,
25 corticosteronas, cortisonas, cortivazoles, deflazacorts, desonidas, desoximetasonas, dexametasonas (por ejemplo, 21-fosfato de dexametasona, acetato de dexametasona, fosfato sódico de dexametasona), diflorasonas (por ejemplo, diacetato de diflorasona), diflucortolonas, difluprednatos,
30 enoxolonas, fluazacorts, fluclorónidos, fludrocortisonas (por ejemplo, acetato de fludrocortisona), flumetasonas

(por ejemplo, pivalato de flumetasona), flunisolidas, fluocinolonas (por ejemplo, acetónido de fluocinolona), fluocinonidas, fluocortinas, fluocortolonas, fluorometolonas (por ejemplo, acetato de fluorometolona),
5 fluperolonas (por ejemplo, acetato de fluperolona), fluprednidenos, fluprednisolonas, flurandrenólidos, fluticasonas (por ejemplo, propionato de fluticasona), formocortales, halcinonidas, halobetasoles, halometasonas, halopredonas, hidrocortamatos, hidrocortisonas (por
10 ejemplo, 21-butirato de hidrocortisona, aceponato de hidrocortisona, acetato de hidrocortisona, buteprato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, cipionato de hidrocortisona, hemisuccinato de hidrocortisona, probutato de hidrocortisona, fosfato sódico de hidrocortisona,
15 succinato sódico de hidrocortisona, valerato de hidrocortisona), etabonato de loteprednol, mazipredonas, medrisonas, meprednisonas, metilprednisolonas (aceponato de metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, hemisuccinato de metilprednisolona, succinato sódico de
20 metilprednisolona), mometasonas (por ejemplo, furoato de mometasona), parametasonas (por ejemplo, acetato de parametasona), prednicarbatos, prednisolonas (por ejemplo, 25-dietilaminoacetato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, 21-hemisuccinato de prednisolona, acetato de
25 prednisolona; farnesilato de prednisolona, hemisuccinato de prednisolona, prednisolona-21 (beta-D-glucurónido), metasulfobenzoato de prednisolona, esteaglatato de prednisolona, tebutato de prednisolona, tetrahidroftalato de prednisolona), prednisonas, prednivaes, prednilidenos,
30 rimexolonas, tixocortoles, triamcinolonas (por ejemplo, acetónido de triamcinolona, benetónido de triamcinolona,

hexacetónido de triamcinolona, 21-palmitato de acetónido de triamcinolona, diacetato de triamcinolona) o cualquier combinación de estos. Se puede encontrar información adicional relativa a los esteroides, y las sales de estos, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, A. Osol, ed., Mack Pub. Co., Easton, Pa. (16.^a ed. 1980).

En algunos ejemplos, el esteroide es un glucocorticoide, y se puede seleccionar entre cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona o una combinación de estas. En un ejemplo particular, el esteroide es, o comprende, prednisona. En otro ejemplo particular, el esteroide es, o comprende, dexametasona.

VI. Formulaciones y administración

Se pueden fabricar composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos divulgados (incluidas sales, solvatos, N-óxidos y/o los profármacos de estos) por medio de procesos de mezcla, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o liofilización convencionales. Las composiciones se pueden formular de manera convencional utilizando uno o más excipientes, diluyentes, portadores, adyuvantes o auxiliares fisiológicamente aceptables para proporcionar preparados que se pueden utilizar en el ámbito farmacéutico. En la técnica se conoce una gran variedad de composiciones farmacéuticas adecuadas. Véase, por ejemplo, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, volumen I y volumen II. (22.^a Ed., Universidad de las Ciencias, Filadelfia).

El compuesto o los compuestos divulgados, o un profármaco de estos, se pueden formular en las

composiciones farmacéuticas tal cual, o en forma de un solvato, N-óxido o sal farmacéuticamente aceptable. Normalmente, tales sales son más solubles en soluciones acuosas que los ácidos y bases libres correspondientes, pero también se pueden formar sales que tengan menor solubilidad que los ácidos y bases libres correspondientes.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos divulgados pueden adoptar una forma adecuada para prácticamente cualquier modo de administración, que incluye, por ejemplo, la tópica, ocular, oral, yugal, sistémica, nasal, inyección, tal como i.v. o i.p., transdérmica, rectal, vaginal, sublingual, uretral (por ejemplo, supositorio uretral), etc., o una forma adecuada para la administración por inhalación o insuflación. En determinadas realizaciones, el modo de administración es oral o por inyección.

Las formulaciones sistémicas incluyen las diseñadas para la administración por inyección, por ejemplo, inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intratecal o intraperitoneal, así como también las diseñadas para la administración transdérmica, transmucosa, oral o pulmonar.

Los preparados inyectables útiles incluyen suspensiones, soluciones o emulsiones estériles del compuesto o los compuestos activos en vehículos acuosos u oleosos. Las composiciones también pueden contener agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Las formulaciones para la inyección se pueden presentar en forma farmacéutica unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes de multidosis, y pueden contener conservantes añadidos.

Como alternativa, la formulación inyectable se puede proporcionar en forma de polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado, que incluye, entre otros, agua estéril apirógena, tampón, solución de dextrosa, etc.,
5 antes de su uso. Con este fin, el compuesto o los compuestos divulgados se pueden secar mediante una técnica conocida en la materia, tal como liofilización, y se pueden reconstituir antes de su uso.

Para la administración transmucosa, se utilizan en la
10 formulación penetrantes apropiados para la barrera que se va a atravesar. Tales penetrantes son conocidos en la técnica.

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden adoptar la forma de, por ejemplo,
15 pastillas para chupar, comprimidos o cápsulas preparados por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como: agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); rellenos (por ejemplo,
20 lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílice); disgregantes (por ejemplo, almidón de papa o glicolato sódico de almidón); y/o agentes humectantes (por ejemplo, laurilsulfato de sodio). Los comprimidos se
25 pueden recubrir mediante métodos muy conocidos en la técnica, por ejemplo, con azúcares, películas o recubrimientos entéricos.

Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas que contienen el compuesto o los compuestos divulgados como
30 principio activo o solvatos, N-óxidos, sales farmacéuticamente aceptables o profármaco o profármacos de

estos en una forma adecuada para uso oral, también pueden incluir, por ejemplo, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier métodos conocido en el campo de la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparados apetitosos y farmacéuticamente elegantes. Los comprimidos contienen el principio activo (incluido un profármaco) mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables atóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y disgregantes (por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico); agentes aglutinantes (por ejemplo, almidón, gelatina o goma arábiga); y agentes lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco). Los comprimidos pueden estar no recubiertos o se pueden recubrir mediante técnicas adecuadas para retrasar la desintegración y la absorción en el tubo digestivo y de este modo proporcionar una acción sostenida durante un periodo más prolongado. Por ejemplo, se puede emplear un material ralentizante tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. También se pueden recubrir mediante las técnicas descritas en las Patentes de EE. UU. N.ºs 4 256 108, 4 166 452 y

4 265 874 para formar comprimidos terapéuticos osmóticos para el control de la liberación. Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. Los comprimidos también
5 pueden estar recubiertos con películas y el comprimido de tipo película puede comprender uno o más de alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol 3350, talco, óxido de hierro amarillo y óxido de hierro rojo.

Los preparados líquidos para la administración oral
10 pueden adoptar la forma de, por ejemplo, elixires, soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse en forma de un producto seco para la constitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Dichos preparados líquidos se pueden preparar por medios convencionales con
15 aditivos farmacéuticamente aceptables tales como: agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (por ejemplo, lecitina o goma arábiga); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendra,
20 ésteres oleosos, alcohol etílico, Cremophore™ o aceites vegetales fraccionados); y conservantes (por ejemplo, p-hidroxibenzoatos de metilo o propilo o ácido sórbico). Los preparados también pueden contener sales de tampón, conservantes, agentes aromatizantes, colorantes y
25 edulcorantes, según sea apropiado.

Los preparados para la administración oral se pueden formular adecuadamente para proporcionar una liberación controlada del compuesto divulgado, como es bien sabido.

Para la administración yugal, las composiciones pueden
30 adoptar la forma de comprimidos o pastillas para chupar formulados de manera convencional.

Para la administración tópica, el compuesto o los compuestos divulgados (incluidos solvatos, *N*-óxidos o una sal farmacéuticamente aceptable y/o profármaco o profármacos de estos, se pueden formular como soluciones, geles, pomadas, cremas, suspensiones, etc., como es bien sabido en la técnica.

Para las vías de administración rectal y vaginal, el compuesto o los compuestos activos se pueden formular como soluciones (para enemas de retención), supositorios o pomadas que contienen bases de supositorio convencionales, tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Para la administración nasal o la administración mediante inhalación o insuflación, el compuesto o los compuestos divulgados, solvatos, *N*-óxidos, sales farmacéuticamente aceptables o profármaco o profármacos se pueden suministrar convenientemente en forma de una pulverización de aerosol desde envases presurizados o un nebulizador con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, fluorocarbonos, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Se pueden formular cápsulas y cartuchos para su uso en un inhalador o insuflador (por ejemplo, cápsulas y cartuchos compuestos de gelatina) que contengan una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica

conocida utilizando los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado anteriormente. El preparado inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable para uso parenteral atóxico. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio.

De acuerdo con la presente invención, también se puede suministrar una forma del compuesto o los compuestos divulgados, solvatos, N-óxidos, sales farmacéuticamente aceptables o profármaco o profármacos de estos, mediante cualquiera de varios dispositivos de inhalación y métodos conocidos en la técnica incluidos, por ejemplo: Pat. de EE. UU. N.º 6 241 969; Pat. de EE. UU. N.º 6 060 069; Pat. de EE. UU. N.º 6 238 647; Pat. de EE. UU. N.º 6 335 316; Pat. de EE. UU. N.º 5 364 838; Pat. de EE. UU. N.º 5 672 581; WO96/32149; WO95/24183; Pat. de EE. UU. N.º 5 654 007; Pat. de EE. UU. N.º 5 404 871; Pat. de EE. UU. N.º 5 672 581; Pat. de EE. UU. N.º 5 743 250; Pat. de EE. UU. N.º 5 419 315; Pat. de EE. UU. N.º 5 558 085; WO98/33480; Pat. de EE. UU. N.º 5 364 833; Pat. de EE. UU. N.º 5 320 094; Pat. de EE. UU. N.º 5 780 014; Pat. de EE. UU. N.º 5 658 878; 5 518 998; 5 506 203; Pat. de EE. UU. N.º 5 661 130; Pat. de EE. UU. N.º 5 655 523; Pat. de EE. UU. N.º 5 645 051; Pat. de EE. UU. N.º 5 622 166; Pat. de EE. UU. N.º 5 577 497; Pat. de EE. UU. N.º 5 492 112; Pat. de EE. UU. N.º 5 327 883; Pat. de EE. UU. N.º 5 277 195; Publicación de EE. UU. N.º 20010041190; Publicación de EE. UU. N.º 20020006901; y Publicación de EE. UU. N.º 20020034477.

Se incluyen entre los dispositivos que se pueden utilizar para administrar una forma del compuesto o los compuestos activos aquellos que se conocen muy bien en la técnica, tales como, inhaladores dosificadores, nebulizadores de líquidos, inhaladores de polvo seco, pulverizadores, vaporizadores térmicos y similares. Otra tecnología adecuada para la administración de compuestos de tipo 2,4-pirimidinodiamina particulares incluye aerosolizadores electrodinámicos.

Además, el dispositivo de inhalación es preferentemente práctico, en el sentido de ser fácil de utilizar, lo suficientemente pequeño para portarlo con comodidad, capaz de proporcionar múltiples dosis y duradero. Algunos ejemplos específicos de dispositivos de inhalación comercializados son Turbohaler (Astra, Wilmington, DE), Rotahaler (Glaxo, Research Triangle Park, NC), Diskus (Glaxo, Research Triangle Park, NC), el nebulizador Ultravent (Mallinckrodt), el nebulizador Acorn II (Marquest Medical Products, Totowa, NJ), el inhalador dosificador Ventolin (Glaxo, Research Triangle Park, NC) o similares. En una realización, el compuesto o los compuestos divulgados, solvatos, N-óxidos, sales farmacéuticamente aceptables o profármaco o profármacos de estos, se pueden suministrar mediante un pulverizador o un inhalador de polvo seco.

Como reconocerán los expertos en la técnica, la formulación de la forma del compuesto o los compuestos divulgados, solvatos, N-óxidos, sales farmacéuticamente aceptables o profármaco o profármacos de estos, la cantidad de la formulación administrada y la duración de la administración de una única dosis depende del tipo de

dispositivo de inhalación empleado así como también de otros factores. Para algunos sistemas de suministro de aerosoles, tales como nebulizadores, la frecuencia de administración y la duración del tiempo durante el cual se activa el sistema dependerán principalmente de la concentración del compuesto o los compuestos divulgados en el aerosol. Por ejemplo, se puede utilizar periodos de administración más cortos con concentraciones más elevadas del compuesto o los compuestos divulgados en la solución para nebulizar. Los dispositivos tales como inhaladores dosificadores pueden producir concentraciones de aerosol más elevadas y se pueden hacer funcionar durante periodos más cortos para suministrar la cantidad deseada del compuesto activo en algunas realizaciones. Los dispositivos tales como los inhaladores de polvo seco suministran el agente activo hasta que se expulsa del dispositivo una carga dada de agente. En este tipo de inhalador, la cantidad del compuesto o los compuestos divulgados, solvatos, N-óxidos, sales farmacéuticamente aceptables o profármaco o profármacos de estos en una cantidad dada del polvo determina la dosis suministrada en una única administración. La formulación del compuesto o los compuestos divulgados se selecciona para producir el tamaño de partícula deseado en el dispositivo de inhalación elegido.

Las formulaciones de un compuesto divulgado, tal como una forma de fostamatinib, para la administración desde un inhalador de polvo seco pueden incluir normalmente un polvo seco finamente dividido que contiene el compuesto o los compuestos divulgados, pero el polvo puede también incluir un agente espesante, tampón, portador, excipiente, otro

aditivo o similares. Se pueden incluir aditivos en una formulación en polvo seco, por ejemplo, para diluir el polvo según sea necesario para el suministro desde el inhalador de polvo particular, para facilitar el procesamiento de la formulación, para proporcionar propiedades de polvo convenientes a la formulación, para facilitar la dispersión del polvo desde el dispositivo de inhalación, para estabilizar la formulación (por ejemplo, antioxidantes o tampones), para proporcionar sabor a la formulación o similares. Los aditivos habituales incluyen mono-, di- y polisacáridos; alditoles y otros polioles tales como, por ejemplo, lactosa, glucosa, rafinosa, melecitosa, lactitol, maltitol, trehalosa, sacarosa, manitol, almidón o combinaciones de estos; surfactantes, tales como sorbitoles, difosfatidilcolina o lecitina; o similares.

El método de la invención se puede llevar a cabo en una composición farmacéutica que incluya el compuesto o los compuestos divulgados, tal como una forma de fostamatinib, adecuada para la administración por inhalación. Por ejemplo, se puede fabricar una formulación de polvo seco de varias maneras, utilizando técnicas convencionales, tales como las descritas en cualquiera de las publicaciones mencionadas anteriormente e incorporadas expresamente a la presente por referencia y, por ejemplo, Baker *et al.*, Pat. de EE. UU. N.º 5 700 904, cuya divulgación en su totalidad se incorpora expresamente a la presente por referencia. Las partículas en el intervalo de tamaño apropiado para una máxima deposición en las vías respiratorias inferiores se pueden preparar micronizando, moliendo o similares. Y se puede fabricar una formulación líquida disolviendo el

compuesto en un disolvente adecuado, tal como agua, a un pH apropiado, que incluya tampones u otros excipientes.

Un ejemplo específico de una formulación en suspensión acuosa adecuada para la administración nasal utilizando dispositivos de pulverización nasal comercializados incluye los siguientes ingredientes: principio activo o profármaco (0.5-20 mg/mL); cloruro de benzalconio (0.1-0.2 mg/mL); polisorbato 80 (TWEEN® 80; 0.5-5 mg/mL); carboximetilcelulosa de sodio o celulosa microcristalina (1-15 mg/mL); feniletanol (1-4 mg/mL); y dextrosa (20-50 mg/mL). El pH de la suspensión final se puede ajustar hasta un intervalo de aproximadamente pH 5 a pH 7, siendo típico un pH de aproximadamente pH 5.5.

Otro ejemplo específico de una suspensión acuosa adecuada para la administración de los compuestos a través de inhalación contiene 20 mg/mL de compuesto o profármaco, un 0.1 % de Polisorbato 80 (v/v) (TWEEN® 80), citrato 50 mM y/o un 0.9 % de cloruro de sodio.

Para la administración ocular, el compuesto o no los compuestos activos o profármaco o profármacos se pueden formular como una solución, emulsión, suspensión, etc. adecuada para la administración al ojo. Se conocen en la técnica diversos vehículos adecuados para administrar los compuestos en el ojo. Se describen ejemplos no limitantes específicos en las Pat. de EE. UU. N.ºs 6 261 547; 6 197 934; 6 056 950; 5 800 807; 5 776 445; 5 698 219; 5 521 222; 5 403 841; 5 077 033; 4 882 150; y 4 738 851, que se incorporan a la presente por referencia.

Para el suministro prolongado, el compuesto o los compuestos divulgados se pueden formular como una preparación de liberación prolongada para la administración

mediante implante o inyección intramuscular. El principio activo se puede formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como
5 derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble. Como alternativa, se pueden usar sistemas de suministro transdérmico fabricados en forma de un parche o disco adhesivo que libera lentamente el compuesto o los compuestos divulgados para la absorción percutánea. Con ese
10 fin, se pueden utilizar potenciadores de la permeación para facilitar la penetración transdérmica del compuesto o los compuestos activos. Se describen parches transdérmicos adecuados, por ejemplo, en las Pat. de EE. UU. N.^{os}
5 407 713; 5 352 456; 5 332 213; 5 336 168; 5 290 561;
15 5 254 346; 5 164 189; 5 163 899; 5 088 977; 5 087 240; 5 008 110 y 4 921 475, que se incorporan a la presente por referencia.

Como alternativa, se pueden emplear otros sistemas de suministro farmacéuticos. Los liposomas y las emulsiones
20 son ejemplos muy conocidos de vehículos de suministro que se pueden utilizar para suministrar el compuesto o los compuestos activos o profármaco o profármacos. También se pueden emplear determinados disolventes orgánicos, tales como sulfóxido de dimetilo (DMSO), aunque, por lo general,
25 a costa de una mayor toxicidad. En algunas realizaciones, el compuesto o los compuestos divulgados como principio activo, o los solvatos, N-óxidos, sales farmacéuticamente aceptables o profármaco o profármacos de estos, se administran por vía oral en forma de un comprimido, por
30 ejemplo, una forma de fostamatinib se puede administrar como TAVALLISSE®.

Si se desea, las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas farmacéuticas unitarias que contienen el compuesto o los compuestos activos. El envase
5 puede comprender, por ejemplo, una lámina de metal o plástico, tal como un blíster. El envase o el dispositivo dispensador puede ir acompañado de instrucciones para la administración.

VII. Dosificaciones

10 El compuesto o los compuestos divulgados o una composición de estos se utilizará en general en una cantidad eficaz para conseguir un resultado deseado, por ejemplo, en una cantidad eficaz para tratar o evitar CRS. El compuesto o los compuestos, o composiciones de estos, se
15 pueden administrar con fines terapéuticos para conseguir un beneficio terapéutico y/o con fines profilácticos para conseguir un beneficio profiláctico. Beneficio terapéutico significa la erradicación o la mejora de CRS subyacente y/o la erradicación o la mejora de uno o más de los síntomas
20 asociados a CRS, de manera que el paciente notifique una mejora en la sensación o el estado, independientemente de que el paciente todavía pueda estar afectado por CRS. En algunas realizaciones, los indicadores de la mejora terapéutica y/o éxito del tratamiento pueden incluir evitar
25 que el sujeto muestre uno o más síntomas con un puntaje relevante en la escala de calificación de CRS, tal como evitar que un sujeto muestre CRS de grado 2 o superior. Además, o como alternativa, un indicador de la mejora terapéutica y/o éxito del tratamiento puede ser un cambio
30 en la calificación o gravedad en la escala de calificación como se analiza en la presente, tal como un cambio de un

puntaje de 4 a un puntaje de 3 o inferior, o un cambio de un puntaje de 3 a un puntaje de 2 o 1. Se puede conseguir un beneficio profiláctico evitando sustancialmente que se desarrolle CRS, tal como evitando la aparición de cualquiera de los síntomas o evitando que uno o más síntomas evolucionen por encima del grado 1. En algunas realizaciones, el beneficio profiláctico puede significar evitar que el sujeto presente uno o más síntomas a un nivel de grado 2 o superior. Como saben los expertos en la técnica, la dosificación preferida del compuesto o los compuestos divulgados dependerá de varios factores, que incluyen la edad, el peso, la salud general y la gravedad de la afección del paciente o sujeto que está siendo tratado. También puede ser necesario adaptar la dosificación al sexo del individuo y/o a la capacidad pulmonar del individuo, cuando se administra por inhalación. La dosificación también se puede adaptar a individuos que padezcan más de una afección o a los individuos que tengan afecciones adicionales que afecten a la capacidad pulmonar y a la capacidad para respirar normalmente, por ejemplo, enfisema, bronquitis, neumonía e infecciones respiratorias. La dosificación y la frecuencia de administración del compuesto o los compuestos divulgados o las composiciones de estos, también dependerán de si el compuesto o los compuestos se formulan para el tratamiento de episodios agudos de CRS o para el tratamiento profiláctico de CRS. Un experto en la técnica será capaz de determinar la dosis óptima para un individuo particular.

El compuesto o los compuestos divulgados, o las composiciones de estos, se pueden administrar antes, durante y/o después de la terapia que puede inducir CRS. En

una realización, el compuesto o los compuestos divulgados, o las composiciones de estos, se administran en las 48 horas anteriores al comienzo de la terapia que puede inducir CRS, tal como a las 24, 12, 6, 4 o 2 horas de la
5 terapia. En otra realización, el compuesto o los compuestos divulgados, o las composiciones de estos, se pueden administrar durante el transcurso de la terapia. En otra realización el compuesto o los compuestos divulgados, o las composiciones de estos, se pueden administrar después de
10 finalizar la terapia, ya sea inmediatamente o poco después de finalizar la terapia (por ejemplo, en las 24, 48, 72 o 96 horas o 1 semana de la finalización de la terapia). En otra realización, el compuesto o los compuestos divulgados, o las composiciones de estos, se pueden administrar durante
15 dos o más periodos de tiempo que consisten en antes, durante o después de la terapia.

Para la administración profiláctica, el compuesto o los compuestos divulgados, o las composiciones de estos, se pueden administrar a un paciente o sujeto en riesgo de
20 desarrollar CRS. Por ejemplo, un compuesto o compuestos, o una composición de estos, se puede administrar a un sujeto antes del inicio de un tratamiento que es probable que provoque CRS, de manera sustancialmente simultánea al inicio de tal tratamiento, o después de que el tratamiento
25 se haya iniciado. Un compuesto o compuestos, o las composiciones de estos, también se pueden administrar con fines profilácticos a individuos que puede que sean tratados repetidamente con un tratamiento que haya provocado CRS en otros individuos, incluso si el sujeto
30 previamente no ha desarrollado CRS.

Las dosificaciones eficaces se pueden estimar inicialmente a partir de ensayos *in vitro*. Por ejemplo, se puede formular una dosificación inicial para su uso en sujetos para conseguir una concentración de compuesto activo en suero o sangre en circulación que sea igual o superior a una CI_{50} o CE_{50} del compuesto particular como se mide en un ensayo *in vitro*. Las dosificaciones se pueden calcular para conseguir tales concentraciones en suero o sangre en circulación teniendo en cuenta la biodisponibilidad del compuesto particular. Fingl y Woodbury, "General Principles," *In: Goodman and Gilman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics*, capítulo 1, páginas 1-46, Pergamon Press, y las referencias citadas en ellos, proporcionan directrices adicionales relativas a las dosificaciones eficaces.

En algunas realizaciones, los compuestos divulgados tienen una CE_{50} de más de 0 a 20 μM , tal como de más de 0 a 10 μM , de más de 0 a 5 μM , de más de 0 a 1 μM , de más de 0 a 0.5 μM , o de más de 0 a 0.1 μM .

Las dosificaciones iniciales también se pueden estimar a partir de datos *in vivo*, tales como modelos animales, incluidos modelos en ratones y primates no humanos. Los expertos en la técnica están familiarizados con modelos de CRS en animales y se puede encontrar información adicional en Norelli, M., Camisa, B., Barbiera, G. et al. *Monocyte-derived IL-1 and IL-6 are differentially required for cytokine-release syndrome and neurotoxicity due to CAR T cells*. *Nat Med.* 2018; 24: 739-748, y Giavridis, T., van der Stegen, S.J.C., Eyquem, J., Hamieh, M., Piersigilli, A., y Sadelain, M. *CAR T cell-induced cytokine release syndrome*

is mediated by macrophages and abated by IL-1 blockade. Nat Med. 2018; 24: 731-738.

Las cantidades posológicas de los compuestos divulgados estarán normalmente en el intervalo desde aproximadamente más de 0 mg/kg/día, tal como 0.0001 mg/kg/día o 0.001 mg/kg/día o 0.01 mg/kg/día, hasta al menos aproximadamente 1000 mg/kg/día, tal como hasta 100 mg/kg/día, pero pueden ser superiores o inferiores, dependiendo, entre otros factores, de la actividad del compuesto, su biodisponibilidad, el modo de administración y diversos factores analizados en la presente. Más habitualmente, la dosificación (o cantidad eficaz) puede variar de aproximadamente 0.0025 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg administrados al menos una vez al día, tal como de 0.01 mg/kg a aproximadamente 0.5 mg/kg o de aproximadamente 0.05 mg/kg a aproximadamente 0.15 mg/kg. La dosificación diaria total varía normalmente de aproximadamente 0.1 mg/kg a aproximadamente 5 mg/kg o a aproximadamente 20 mg/kg al día, tal como de 0.5 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg al día o de aproximadamente 0.7 mg/kg al día a aproximadamente 2.5 mg/kg/día. Las cantidades posológicas pueden ser superiores o inferiores dependiendo, entre otros factores, de la actividad del compuesto, su biodisponibilidad, el modo de administración y diversos factores analizados anteriormente.

La cantidad posológica y el intervalo posológico se pueden ajustar a los individuos para proporcionar niveles en plasma del compuesto o los compuestos que sean suficientes para conseguir y/o mantener un efecto terapéutico o profiláctico. Por ejemplo, los compuestos se pueden administrar una vez al día, múltiples veces al día,

una vez a la semana, múltiples veces a la semana (por ejemplo, en días alternos), una vez al mes, múltiples veces al mes, o una vez al año, dependiendo, entre otras cosas, del modo de administración, la indicación específica que se esté tratando y el criterio del médico responsable. Los expertos en la técnica serán capaces de optimizar las dosificaciones locales eficaces sin excesiva experimentación. En algunas realizaciones, la cantidad del compuesto divulgado en una composición que se va a administrar, o la cantidad del compuesto que se va a administrar en un método divulgado en la presente, es una dosis subóptima. Como se utiliza en la presente, una dosis subóptima es una dosis utilizada normalmente en una administración única a un paciente en monoterapia o en terapias combinadas de referencia.

Las composiciones que comprenden uno o más de los compuestos divulgados normalmente comprenden de más de un 0 a un 99 % del compuesto o los compuestos, y/u otro agente terapéutico en porcentaje en peso total. Más habitualmente, las composiciones que comprenden uno o más de los compuestos divulgados comprenden de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 20 por ciento en peso total del compuesto y otro agente terapéutico, y de aproximadamente un 80 a aproximadamente un 99 por ciento en peso de un aditivo farmacéuticamente aceptable.

Las administraciones diarias habituales pueden estar en el intervalo de 100 - 300 mg/día, por ejemplo, 100, 150, 200, 250 o 300 mg/día. La administración puede producirse una vez o dos veces al día, por ejemplo, 100 o 150 mg dos veces al día. En consecuencia, las formas farmacéuticas galénicas que comprenden un compuesto divulgado en la

presente pueden contener 50 - 300 mg del compuesto divulgado, por ejemplo, 50, 100, 150, 200, 250, 300 mg del compuesto divulgado. En una realización no limitante, la dosificación es de 100 mg de un compuesto divulgado, tal como una forma de fostamatinib (por ejemplo, TAVALISSE®) en forma de comprimido. En otra realización no limitante, la dosificación es de 150 mg de un compuesto divulgado, tal como una forma de fostamatinib (por ejemplo, TAVALISSE®) en forma de comprimido.

En una realización, el método de la invención se realiza iniciando la administración de un compuesto divulgado, tal como una forma de fostamatinib (por ejemplo, TAVALISSE®), como 100 mg por vía oral dos veces al día con o sin alimentos. Después de 4 semanas, la administración se aumenta hasta 150 mg dos veces al día, si es necesario, para conseguir recuentos de plaquetas de al menos $50 \times 10^9/L$ según sea necesario para reducir el riesgo de hemorragia.

Preferentemente, el compuesto o los compuesto de pirazol, o las composiciones de estos. proporcionarán un beneficio terapéutico o profiláctico sin provocar una toxicidad sustancial. La toxicidad del compuesto se puede determinar utilizando procedimientos farmacéuticos estándar. La proporción de dosis entre el efecto tóxico y el terapéutico (o profiláctico) es el índice terapéutico. Se prefieren los compuestos que presentan altos índices terapéuticos.

VIII. Ejemplos

Ejemplo 1

N4-(2,2-Dimetil-4-[(di-*tert*-butilfosfonoxi)metil]-3-oxo-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 3)

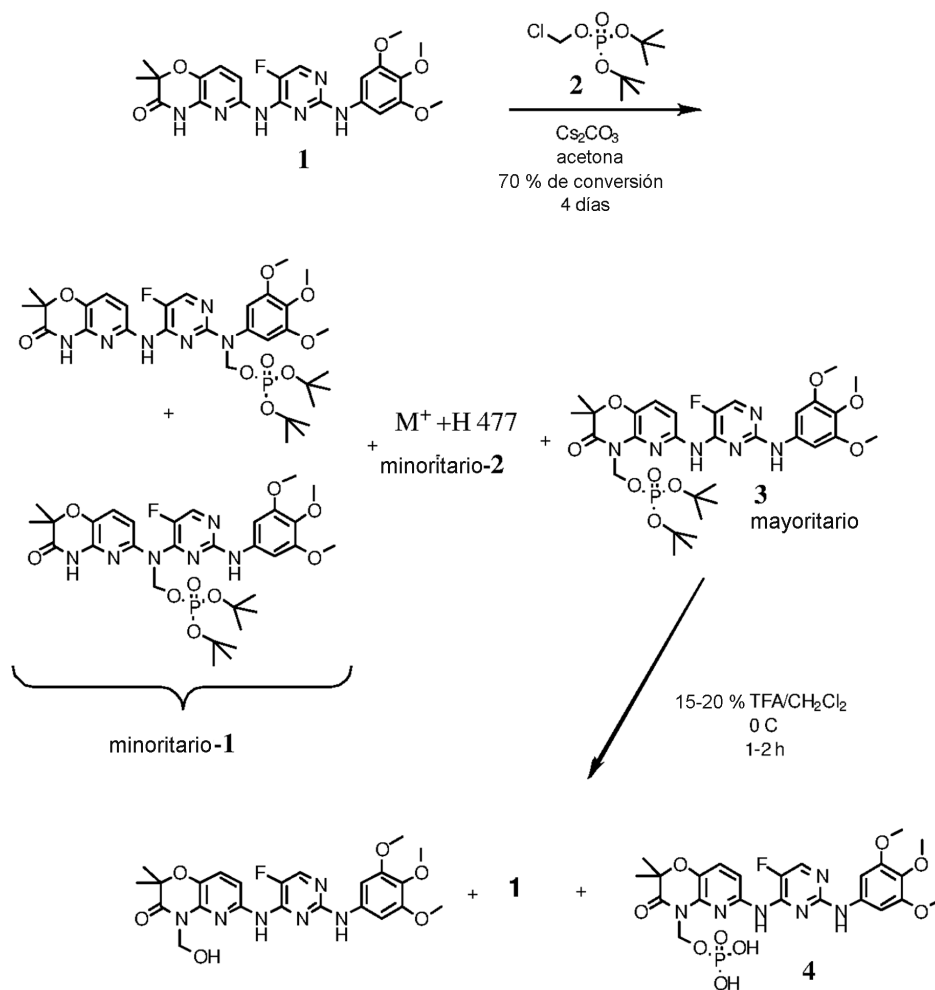
5

10

15

20

25



30

Se agitaron N4-(2,2-dimetil-3-oxo-4H-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (1, 1.0 g, 2.12 mmol), Cs_2CO_3 (1.0 g, 3.07 mmol) y clorometilfosfato de di-*tert*-butilo (2, 0.67 g, 2.59 mmol) en acetona (20 mL) a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se monitorizó el avance de la

reacción mediante LC/MS. La mezcla de reacción cruda mostró tres picos de producto con tiempos de retención similares con M^+H 693 (minoritario-1), 693 (mayoritario; 3) y 477 (minoritario-2) además del material de partida (Compuesto 1). Después de agitar el contenido durante 4 días (consumo de un 70 %), la mezcla de reacción se concentró y se diluyó con agua. El precipitado amarillo pálido resultante formado se recogió por filtración y se secó. El sólido crudo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (pretratada con un 10 % de NEt_3/CH_2Cl_2 eluyendo después con hexanos) mediante elución en gradiente de un 70 % de EtOAc/hexanos-100 % de EtOAc). Las fracciones que contenían el Compuesto 1 y M^+H 693 se recogieron y concentraron. El sólido blanco crudo resultante se sometió a una repurificación de manera similar a la descrita previamente pero eluyendo con un 30 %-50 %-75 %-100 % de EtOAc/hexanos. Se recogió el pico del producto mayoritario con M^+H 693 como un sólido blanco (270 mg, 18 %) y se caracterizó como *N*4-(2,2-dimetil-4-[(di-*tert*-butilfosfonoxi)metil]-3-oxo-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-*N*2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 3). ^1H RMN (DMSO- d_6): δ 9.21 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, $J = 2.6$ Hz), 7.76 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.44 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz), 7.02 (s, 2H), 5.78 (d, 1H, $J^3_{PH} = 6.1$ Hz), 3.64 (s, 6H), 3.58 (s, 3H), 1.45 (s, 6H), 1.33 (s, 9H). LCMS: tiempo ret.: 14.70 min.; pureza: 95 %; MS (m/e): 693 (MH^+). ^{31}P RMN (DMSO- d_6): -11.36.

***N*4-(2,2-Dimetil-4-[(dihidrogenofosfonoxi)metil]-3-oxo-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-*N*2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 4)**

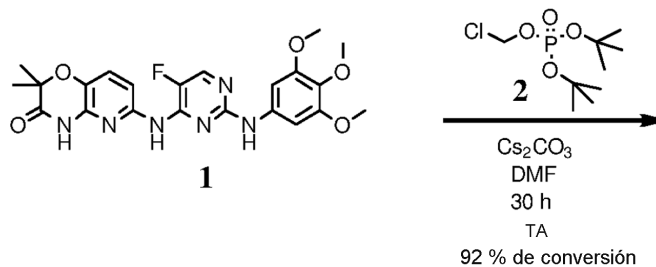
Se añadió ácido trifluoroacético (1.5 mL) gota a gota en forma pura durante 5 min a N4-(2,2-dimetil-4-[(di-*tert*-butilfosfonoxi)metil]-3-oxo-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 3, 120 mg, 0.173 mmol) disuelta en CH₂Cl₂ (10 mL) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se permitió que el contenido se agitara durante 1.5 h. Se monitorizó el avance de la mezcla de reacción mediante LC/MS. Después del consumo total de material de partida, la mezcla de reacción se concentró, se secó y se purificó con éter. La capa etérea se decantó y seco para proporcionar el sólido crudo. El análisis por LC/MS del crudo mostró tres picos con M⁺H 581, 471 y 501. El pico correspondiente a M⁺H 581 se recogió mediante purificación cromatográfica por HPLC preparativa. Las fracciones se liofilizaron y secaron para proporcionar 53 mg (52 %) de un sólido esponjoso blanquecino y caracterizaron como N4-(2,2-dimetil-4-[(dihidrogenofosfonoxi)metil]-3-oxo-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 4). ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9.21 (s, 2H), 8.16 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz), 7.93 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 7.39 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 7.05 (s, 2H), 5.79 (d, 1H, *J*_{PH} = 6.6 Hz), 3.67 (s, 6H), 3.59 (s, 3H), 1.44 (s, 6H). LCMS: tiempo ret.: 8.52 min.; pureza: 95 %; MS (*m/e*): 581 (MH⁺). ³¹P RMN (DMSO-d₆): -2.17.

Síntesis alternativa del Compuesto profármaco 4

A continuación, se proporciona un método alternativo para sintetizar el Compuesto profármaco 4 que aliviaría la necesidad de una purificación por columna cromatográfica y HPLC.

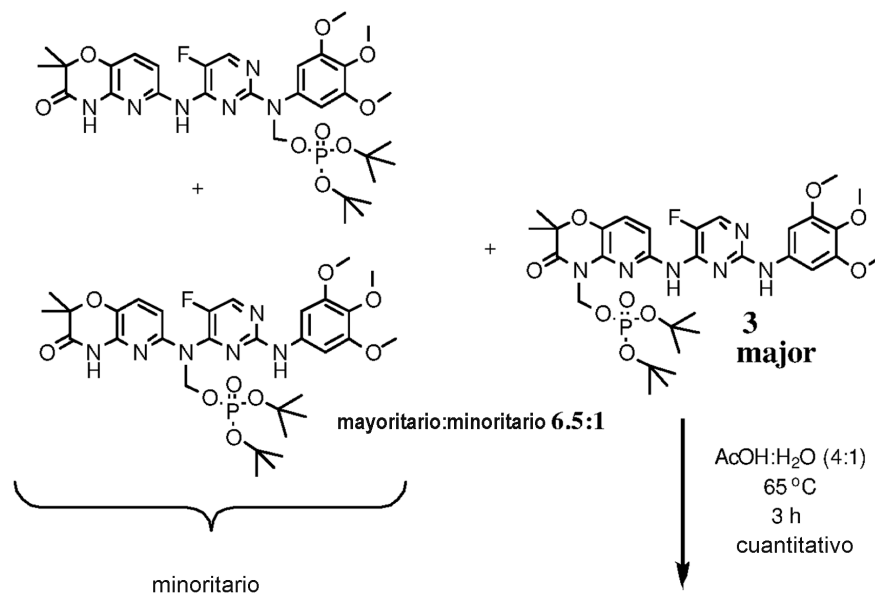
Síntesis de *N*4-(2,2-dimetil-4-[(di-*tert*-butilfosfonoxi)metil]-3-oxo-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-*N*2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 3)

5



10

15



20

25

Se agitaron *N*4-(2,2-dimetil-3-oxo-4*H*-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-*N*2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 1, 19.73 g, 41.97 mmol), Cs₂CO₃ (15.04 g, 46.16 mmol) y clorometilfosfato de di-*tert*-butilo (13.0 g, 50.38 mmol) en DMF (100 mL) a

30

- temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Se monitorizó el avance de la reacción mediante LC/MS incorporada al proceso. La mezcla de reacción cruda mostró dos picos de producto (relación 1:6.5) con tiempos de retención similares que mostraron M^+H 693 (minoritario) y 693 (mayoritario) además de material de partida (Compuesto 1). La mezcla de reacción amarilla inicial se volvió verde oliva según la reacción avanzaba. El tratamiento posterior se llevó a cabo de la siguiente manera
- 1) Tras agitar el contenido durante 30 h (consumo de un 92 %), la mezcla de reacción se vertió sobre hielo-agua (400 mL) y se agitó el contenido añadiendo solución de salmuera (200 mL). El sólido amarillo tostado fino se filtró, se lavó con agua y se secó durante la noche.
 - 2) El sólido (35 g) se disolvió en MTBE (500 mL) y se lavó con agua (400 mL). La capa acuosa se extrajo con MTBE (2 X 350 mL) hasta ausencia de UV en TLC. Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro y se decantaron.
- Nota: el paso 2 se puede realizar directamente, sin embargo, la extracción de DMF que vuelve a la solución da lugar a dificultades en el paso de cristalización.
- 3) La solución roja oscura transparente se sometió a un tratamiento con 10 g de carbon activado, se calentó hasta ebullición y se filtró.
 - 4) La solución roja oscura transparente se concentró mediante calentamiento normal hasta 400 mL de su volumen y se dejó que cristalizara. El sólido cristalizado en forma de gránulos se filtró, se machacaron los gránulos hasta obtener polvo, se lavaron con MTBE (400 mL) y se secaron a alto vacío. Véase el paso 7 para el tratamiento de las

aguas madre. Peso del sólido: 17 g; pureza: 90% (Compuesto 3), 6.26 % (Compuesto 1), 1.8 % (minoritario M+ 693).

5 5). En este punto, se añadieron 500 mL de éter etílico al sólido y se calentó hasta ebullición. Se enfrió y se filtró para eliminar el material no disuelto. El filtrado se concentró.

6). El concentrado anterior se sometió a cristalización en MTBE (300 mL). El sólido blanco formado se filtró, se lavó con MTBE (100 mL) y se secó a alto vacío para proporcionar la N4-(2,2-dimetil-4-[(di-tert-butilfosfonoxi)metil]-3-oxo-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 3) deseada con un 97 % de pureza. ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9.21 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, J = 2.6 Hz), 7.76 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.44 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 7.02 (s, 2H), 5.78 (d, 1H, J_{PH} = 6.1 Hz), 3.64 (s, 6H), 3.58 (s, 3H), 1.45 (s, 6H), 1.33 (s, 9H). LCMS: tiempo ret.: 14.70 min.; pureza: 95 %; MS (m/e): 693 (MH⁺). ³¹P RMN (DMSO-d₆): -11.36. Peso del sólido: 15.64 g (rendimiento: 55 %); pureza: 97 % (R935787), 3 % (Compuesto 1).

7). Las aguas madre se concentraron y se repitieron los pasos 5 y 6 para proporcionar el Compuesto 3.

Síntesis de N4-(2,2-dimetil-4-

25 **[(dihidrogenofosfonoxi)metil]-3-oxo-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 4)**

N4-(2,2-Dimetil-4-[(di-tert-butilfosfonoxi)metil]-3-oxo-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 3); (15.0 g, 21.67 mmol) disuelta en AcOH:H₂O (225 mL, 4:1) se

calentó a 65 °C (temp. baño de aceite). El avance de la reacción se monitorizó mediante LC/MS incorporada al proceso. La mezcla de reacción se transformó en un sólido de tenue color tostado blanco después de 1 h de calentamiento. En este punto la mayoría del Compuesto 3 se convirtió en producto mono-des-*t*-butilo. Después de 3 h de calentamiento, se observó el consumo del material de partida y la total conversión del intermedio (mono-des-*t*-butilado) en producto.

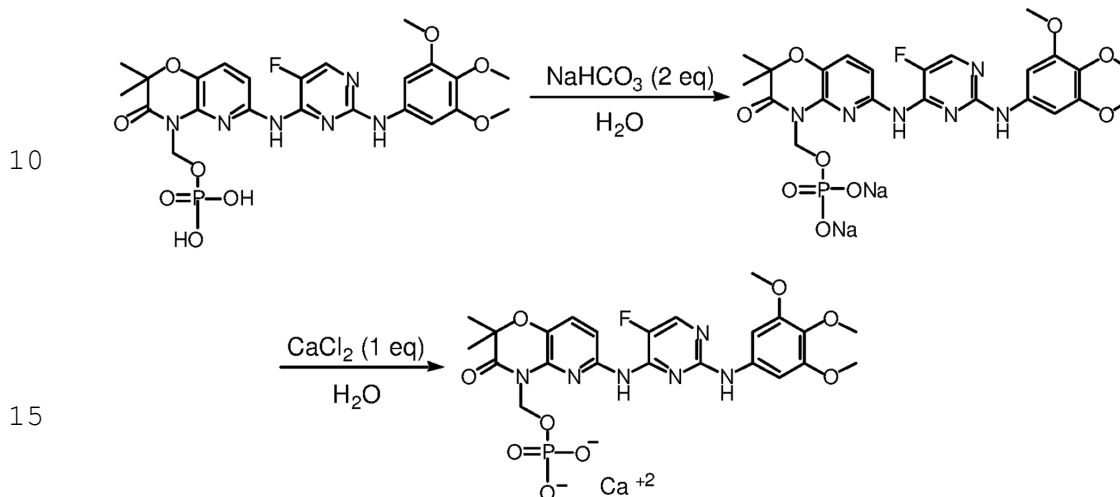
La mezcla de reacción se enfrió, se vertió sobre hielo-agua (200 mL), se agitó durante 20 min y se filtró. La masa retenida en el filtro de color blanco transparente se lavó con agua (600 mL) y acetona (200 mL) sucesivamente, se secó durante 2 h y después se secó a alto vacío con P₂O₅ en un desecador. Peso del sólido: 12.70 g; pureza: 97 % (Compuesto 3) y 3 % (Compuesto 1) ¹H RMN indicó la presencia de ácido acético (1:1)

Para eliminar el ácido acético, se añadió acetonitrilo (300 mL) al sólido y se concentró mediante vacío en rotavapor. Este proceso se repitió 2 veces con acetonitrilo y tolueno (3 X 300 mL). El sólido obtenido se secó a alto vacío a 50 °C.

Finalmente, se añadió acetona (400 mL) al sólido, se filtró y se secó para proporcionar *N*4-(2,2-dimetil-4-[(dihidrogenofosfonoxi)metil]-3-oxo-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-*N*2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 4). ¹H RMN (DMSO-*d*₆): δ 9.21 (s, 2H), 8.16 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz), 7.93 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 7.39 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 7.05 (s, 2H), 5.79 (d, 1H, *J*_{PH} = 6.6 Hz), 3.67 (s, 6H), 3.59 (s, 3H), 1.44 (s, 6H).

LCMS: tiempo ret.: 8.52 min.; pureza: 95 %; MS (m/e): 581 (MH^+). ^{31}P RMN (DMSO- d_6): -2.17.

5 **Síntesis de la sal de *N*4-(2,2-dimetil-4-
[(dihidrogenofosfonoxi)metil]-3-oxo-5-pirido[1,4]oxazin-6-
il)-5-fluoro-*N*2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-
pirimidinodiamina de monocalcio (Compuesto 6)**



Se añadió una solución acuosa (10 mL) de $NaHCO_3$ (0.17 g, 2.02 mmol) gota a gota a una suspensión de *N*4-(2,2-dimetil-4-[(dihidrogenofosfonoxi)metil]-3-oxo-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-*N*2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (0.5 g, 0.86 mmol) en agua (5 mL) a temperatura ambiente mientras se agitaba el contenido. La solución transparente formada se trató $CaCl_2$ acuoso (10 mL) (0.11 g en 10 mL de agua, 0.99 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La adición dio como resultado la precipitación de un sólido blanco a partir de la mezcla de reacción. Tras completar la adición, el contenido se agitó durante un periodo de 30 min, se filtró, se lavó con agua (40 mL) y se secó. Se añadió agua (30 mL) al sólido blanco transparente y se calentó en una placa agitadora hasta ebullición. La solución se enfrió, se filtró y se secó. El

sólido blanco recogido se secó adicionalmente a alto vacío a 80 °C durante 32 h para proporcionar 0.41 g (83 %) de la sal monocálcica de N4-(2,2-dimetil-4-[(dihidrogenofosfonoxi)metil]-3-oxo-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 6).

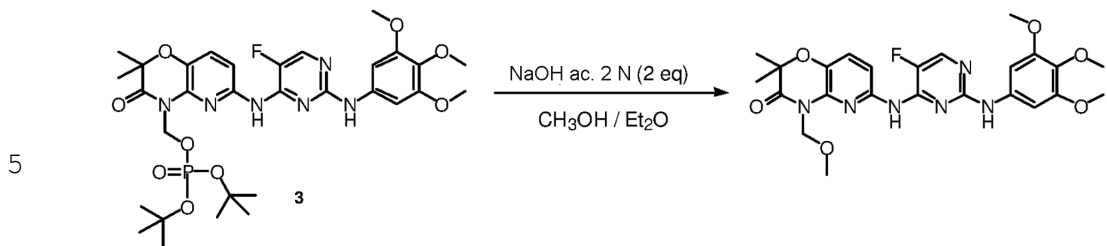
10

15

20

25

30

Síntesis del Compuesto Profármaco 8

Se añadió N4-(2,2-dimetil-4-[(di-tert-butilfosfonoxi)metil]-3-oxo-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (preparada como se ha descrito anteriormente) (0.2 g, 0.29 mmol) a una mezcla de MeOH (5 mL) y Et₂O (5 mL). Se añadió NaOH ac. 2N (0.023 g, 0.58 mmol) de una vez mientras se agitaba el contenido a temperatura ambiente. Se monitorizó el avance de la reacción mediante LC/MS. Después de 8h de agitación, el sólido precipitado se filtró y se secó para proporcionar N4-(2,2-dimetil-4-metoximetil-3-oxo-5-pirido[1,4]oxazin-6-il)-5-fluoro-N2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,4-pirimidinodiamina (Compuesto 8) como un sólido blanco (0.11 g, 74 %). ¹H RMN (DMSO-d₆): δ 9.47 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.16 (d, 1H, *J* = 3.8 Hz), 7.87 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 7.37 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz), 7.03 (s, 2H), 5.40 (s, 2H), 3.66 (s, 6H), 3.59 (s, 3H), 3.27 (s, 3H), 1.44 (s, 6H). LCMS: tiempo ret.: 12.88 min.; pureza: 92 %; MS (*m/e*): 515 (MH⁺).

Ejemplo 5**Estudios in vitro para determinar la eficacia de los compuestos en el tratamiento de CRS****Materiales**

1. Células PBMC humanas (PPA Research Group, N.º de Cat. 15-00021)
2. medio RPMI con un 10 % de FBS

3. GMCSF (Peprotech, N.º de Cat. 300-03) y IL4 (Peprotech, N.º de Cat. 200-04)

4. placas de 96 pocillos blancas de fondo transparente (Fisher, N.º de Cat. 07-200-587, Corning N.º 5 3903)

5. ELISA DuoSet para IL-2 humana (R&D Systems, Cat No. DY202)

6. ELISA DuoSet para IL-6 humana (R&D Systems, N.º de Cat. DY206)

10 7. reactivo Cell Titer Glo (Promega, N.º de Cat. G7573)

8. Dynabeads activadoras de linfocitos T humanos CD3/CD28 (Fisher, N.º de Cat. 111.61D)

9. anticuerpo Anti-CD3 humana (BD Biosciences, N.º 15 de Cat. 555336)

10. CD28, clon CD28.2 (Beckman Coulter Inc., N.º de Cat. IM1376)

11. proteína IL-2 humana recombinante (R&D Systems, N.º de Cat. 202-IL-500)

20 ***Diferenciación de CD***

Se transfieren PBMC humanas (400 millones) obtenidas del proveedor a tres matraces T-175 que contenían 16 mL de medio RPMI (10 % de FBS) y se incuban durante 2 horas a 37 °C. Después de 2 h, se separan los PBL flotantes y las 25 células se lavan dos veces con 10 mL de medio. Se guardan los PBL y el medio para la expansión de linfocitos T. Se añaden 16 mL de medio RPMI nuevo (10 % de FBS) que contiene el GMCSF) (100 ng/mL) e IL4 (20 ng/mL) y el matraz se mantiene en una incubadora a 37 °C. Después de 3 días, se 30 añade al matraz más GMCSF (100 ng/mL) e IL4 (20 ng/mL) y se sigue incubando.

Expansión de linfocitos T

1. Se recubre la matraz T-175 con 16 mL de PBS con 1 µg/mL de anti-CD3 (16 µL de 1 mg/mL de solución madre) y 5 µg/mL de anti-CD28 (400 µL de 200 µg/mL de solución madre) durante aproximadamente 2 horas.

2. Se precipita por centrifugación y se resuspenden 2×10^8 PBL en 60 mL de medio RPMI (10 % de FBS) con 60 µL de IL2.

3. La solución de recubrimiento se elimina del matraz por aspiración y se añaden las células al matraz de estimulación.

4. Después de 3 días, el matraz estimulación se golpea para separar cualquier célula adherida al fondo del matraz. Y se resembrar un matraz T-175 nuevo en 60 mL de medio con 60 µL de IL2 con una densidad de 1×10^6 células/mL.

Ensayo de CRS

1. Después de 4 días, las células se recogen por centrifugado (1000 rpm/10 min) y aspirando el medio. Se resuspenden las células en medio RPMI nuevo (10 % de FBS), se siembran las células (25K/pocillo en 50 µL) sobre una placa de 96 pocillos blanca de fondo transparente.

2. Se añaden 100 µL por pocillo de medio RPMI que contenía el compuesto de prueba concentrado 2X al medio de cultivo celular anterior (la concentración final se vuelve 1X) y las placas se preincubaban durante 1 h a 37 °C.

3. Después de 1 h de preincubación del compuesto, se añaden 50 µL por pocillo de linfocitos T (1.7K/pocillo) con perlas CD3/CD28 (1.7K/pocillo) y las placas se incubaron a 37 °C durante la noche.

4. Después de la incubación, se recogen 80 μ L del sobrenadante de cada pocillo para ELISA de IL6 y 80 μ L del sobrenadante para ELISA de IL2. Los ELISA se llevan a cabo según las instrucciones de R&D Systems. A los 40 μ L/pocillo
 5 restantes de la placa de cultivo celular, se añaden 25 μ L de reactivo Cell Titer Glo, se incuba durante 1-2 minutos en un agitador y se lee la intensidad de la luminiscencia en la placa para determinar la citotoxicidad del compuesto.

10			Células dendríticas + linfocitos T + perlas CD3/CD28 ELISA de IL6*	Células dendríticas + linfocitos T + perlas CD3/CD28 ELISA de IL2*	
15	Compuesto	Diana	CE₅₀ (µM)	CE₅₀ (µM)	Cell Titer Glo 2
	R406	Syk	0.119	3.14	2.53
20	ACP-196 Acalabrutinib- 1	Btk	9999	9999	9999
	Ciclosporina A		0.023	0.009	8.49

N. B.: IL-6 es producida principalmente por las células dendríticas activadas por los linfocitos T, e IL-2 solo es
 25 producida por los linfocitos T activados.

En vista de las muchas posibles realizaciones a las que se pueden aplicar los principios de la invención divulgada, se debe reconocer que las realizaciones
 30 ilustradas son solo ejemplos preferidos de la invención y no se deben tomar como limitantes del alcance de la invención. En su lugar, el alcance de la invención está

definido por siguientes reivindicaciones. Por tanto, los inventores reivindican como su invención todo lo que entra dentro del alcance y el espíritu de estas reivindicaciones.

5 Se hace constar que con relación a esta fecha, el mejor método conocido por la solicitante para llevar a la práctica la citada invención, es el que resulta claro de la presente descripción de la invención.

10

15

20

25

30