

REIVINDICACIONES

1. Un método para tratar la trombocitopenia inmunitaria (TCI) en un paciente humano que lo necesite, que comprende administrar al paciente humano una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día o dos veces al día durante un período de tratamiento, en donde el paciente humano tiene al menos una característica elegida entre:

un recuento en plasma promedio de 3.000/ μ L a 33.000/ μ L para un recuento de plaquetas más reciente antes del inicio del período de tratamiento, un segundo recuento de plaquetas más reciente antes del inicio del período de tratamiento y un recuento de plaquetas el primer día del período de tratamiento;

un historial de haber tomado al menos 4 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento; y

esplenectomía antes del inicio del período de tratamiento.

2. Un método para aumentar el recuento de plaquetas en un paciente humano con trombocitopenia inmunitaria (TCI) que comprende administrar al paciente humano una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día o dos veces al día durante un período de tratamiento, en donde el paciente humano tiene al menos una característica elegida entre:

un recuento en plasma promedio de 3.000/ μ L a 33.000/ μ L para un recuento de plaquetas más reciente antes del inicio del período de tratamiento, un segundo recuento de plaquetas más reciente antes del inicio del período de tratamiento y un recuento de

plaquetas el primer día del período de tratamiento;

un historial de haber tomado al menos 4 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento; y

esplenectomía antes del inicio del período de tratamiento.

3. El método según la reivindicación 2, en donde el aumento del recuento de plaquetas comprende el aumento del recuento de plaquetas en al menos 20.000/ μ L con relación al recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración.

4. El método según la reivindicación 2 o 3, en donde el aumento del recuento de plaquetas comprende el aumento de al menos 50% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ μ L con relación a un recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración.

5. El método según cualquiera de las reivindicaciones 2-4, en donde el aumento del recuento de plaquetas comprende el aumento de al menos 2 recuentos de plaquetas consecutivos con relación a un recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración.

6. El método según cualquiera de las reivindicaciones 3-5, en donde el recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración es un promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del período de tratamiento.

7. Un método para obtener un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ μ L en un paciente humano con trombocitopenia inmunitaria (TCI) que comprende administrar al paciente humano una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo

(PRN1008) y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día o dos veces al día durante un período de tratamiento, en donde el paciente humano tiene al menos una característica elegida entre:

un recuento en plasma promedio de 3.000/ μ L a 33.000/ μ L para un recuento de plaquetas más reciente antes del inicio del período de tratamiento, un segundo recuento de plaquetas más reciente antes del inicio del período de tratamiento y un recuento de plaquetas el primer día del período de tratamiento;

un historial de haber tomado al menos 4 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento; y

esplenectomía antes del inicio del período de tratamiento.

8. El método según la reivindicación 7, en donde la obtención de un recuento de plaquetas comprende la obtención de al menos 2 recuentos de plaquetas de al menos 50.000/ μ L.

9. El método según la reivindicación 7 u 8, en donde la obtención de un recuento de plaquetas comprende la obtención de al menos 2 recuentos de plaquetas consecutivos de al menos 50.000/ μ L.

10. El método según cualquiera de las reivindicaciones 7-9, en donde la obtención de un recuento de plaquetas comprende la obtención de un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ μ L en al menos 50% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento.

11. El método según cualquiera de las reivindicaciones 7-10, en donde la obtención de un recuento de plaquetas comprende la obtención de un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ μ L en al menos 4 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento.

12. El método según cualquiera de las reivindicaciones 7-11, en donde la

obtención de un recuento de plaquetas comprende la obtención de un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ μ l en al menos 4 de los 6 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento.

13. Un método para lograr al menos un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ μ L y aumentar al menos un recuento de plaquetas en al menos 20.000/ μ L en un paciente humano con trombocitopenia inmunitaria (TCI) que comprende administrar al paciente humano una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo (PRN1008) y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día o dos veces al día durante un período de tratamiento, en donde el paciente humano tiene al menos una característica elegida entre:

un recuento en plasma promedio de 3.000/ μ L a 33.000/ μ L para un recuento de plaquetas más reciente antes del inicio del período de tratamiento, un segundo recuento de plaquetas más reciente antes del inicio del período de tratamiento y un recuento de plaquetas el primer día del período de tratamiento;

un historial de haber tomado al menos 4 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento; y

esplenectomía antes del inicio del período de tratamiento.

14. El método según la reivindicación 13, en donde la obtención de un recuento de plaquetas comprende la obtención de al menos 2 recuentos de plaquetas de al menos 50.000/ μ L.

15. El método según la reivindicación 13 ó 14, en donde la obtención de un recuento de plaquetas comprende la obtención de al menos 2 recuentos de plaquetas consecutivos de al menos 50.000/ μ l.

16. El método según cualquiera de las reivindicaciones 13-15, en donde la obtención de un recuento de plaquetas comprende la obtención de un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ μ l en al menos 50% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento.

17. El método según cualquiera de las reivindicaciones 13-16, en donde la obtención de un recuento de plaquetas comprende la obtención de un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ μ l en al menos 4 de los 8 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento.

18. El método según cualquiera de las reivindicaciones 13-17, en donde la obtención de un recuento de plaquetas comprende la obtención de un recuento de plaquetas de al menos 50.000/ μ l en al menos 4 de los 6 recuentos de plaquetas finales medidos durante el período de tratamiento.

19. El método según cualquiera de las reivindicaciones 13-18, en donde la obtención de un recuento de plaquetas comprende el aumento de al menos 50% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento en al menos 20.000/ μ l con relación a un recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración.

20. El método según la reivindicación 19, en donde el recuento de plaquetas en el momento inicial previo a la administración es un promedio de los dos recuentos de plaquetas más recientes del paciente humano antes del inicio del período de tratamiento y el recuento de plaquetas del paciente humano el primer día del período de tratamiento.

21. Un método para obtener un recuento de plaquetas de al menos 30.000/ μ l en un paciente humano con trombocitopenia inmunitaria (TCI) que comprende administrar al paciente humano una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto elegido entre (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetano-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo

(PRN1008) y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día o dos veces al día durante un período de tratamiento, en donde el paciente humano tiene al menos una característica elegida entre:

un recuento en plasma promedio de 3.000/ μ L a 33.000/ μ L para un recuento de plaquetas más reciente antes del inicio del período de tratamiento, un segundo recuento de plaquetas más reciente antes del inicio del período de tratamiento y un recuento de plaquetas el primer día del período de tratamiento;

un historial de haber tomado al menos 4 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento; y

esplenectomía antes del inicio del período de tratamiento.

22. El método según la reivindicación 21, en donde la obtención de un recuento de plaquetas comprende la obtención de un recuento de plaquetas de al menos 30.000/ μ L en al menos 50% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento.

23. El método según la reivindicación 21 o 22, en donde la obtención de un recuento de plaquetas comprende la obtención de un recuento de plaquetas de al menos 30.000/ μ L en al menos 75% de los recuentos de plaquetas medidos durante el período de tratamiento.

24. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en donde los recuentos de plaquetas consecutivos se miden con al menos 5 días de diferencia.

25. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en donde el paciente humano tiene un recuento en plasma promedio de 3.000/ μ L a 33.000/ μ L para un recuento de plaquetas más reciente antes del inicio del período de tratamiento, el segundo recuento de plaquetas más reciente antes del inicio del período de tratamiento, y el recuento de plaquetas el primer día del período de tratamiento.

26. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en donde el paciente humano tiene un recuento en plasma promedio de 3.000/ μ L a 15.000/ μ L para un recuento de plaquetas más reciente antes del inicio del período de tratamiento, el segundo recuento de plaquetas más reciente antes del inicio del período de tratamiento, y el recuento de plaquetas el primer día del período de tratamiento.

27. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-26, en donde el paciente humano tiene un historial de haber tomado al menos 4 terapias previas para la TCI antes del inicio del período de tratamiento.

28. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-27, en donde el paciente humano se sometió a una esplenectomía antes del inicio del período de tratamiento.

29. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-28, en donde el paciente humano tiene TCI primaria.

30. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-28, en donde el paciente humano tiene TCI secundaria.

31. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-28, en donde el paciente humano tiene TCI crónica.

32. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-28, en donde el paciente humano tiene TCI recurrente.

33. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-32, en donde el paciente humano tiene TCI refractaria.

34. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-33, en donde el paciente humano no tiene opciones terapéuticas disponibles y aprobadas.

35. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-34, en donde el paciente humano tiene un recuento de plaquetas de menos de 30.000/ μ L antes del inicio

del período de tratamiento.

36. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-35, en donde el paciente humano tiene 2 recuentos de plaquetas inferiores a 30.000/ μ l antes del inicio del período de tratamiento.

37. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-36, en donde el paciente humano tiene 2 recuentos de plaquetas de menos de 30.000/ μ l antes del inicio del período de tratamiento, en donde los 2 recuentos se miden con no menos de 7 días de diferencia en los 15 días previos al inicio del período de tratamiento.

38. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-37, en donde las al menos 4 terapias previas para la TCI se eligen entre corticosteroides, agonistas del receptor de trombopoyetina, inmunoglobulina intravenosa, inmunoglobulina anti-D y rituximab.

39. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-38, en donde el período de tratamiento es de al menos 8 días.

40. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-38, en donde el período de tratamiento es de al menos 28 días.

41. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-38, en donde el período de tratamiento es de al menos 84 días.

42. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-38, en donde el período de tratamiento es de al menos 168 días.

43. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-42, que comprende administrar al paciente humano 400 mg de al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día o dos veces al día.

44. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-43, que comprende administrar al paciente humano 400 mg de al menos un compuesto elegido entre

PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables una vez al día.

45. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-43, que comprende administrar al paciente humano 400 mg de al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables dos veces al día.

46. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-42, que comprende administrar al paciente humano 300 mg de al menos un compuesto elegido entre PRN1008 y sus sales farmacéuticamente aceptables dos veces al día.

47. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-46, en donde el al menos un compuesto se administra como monoterapia.

48. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-46, en donde el al menos un compuesto se administra combinado con al menos una terapia concomitante para la TCI.

49. El método según la reivindicación 48, en donde la al menos una terapia concomitante para la TCI se elige entre corticosteroides y agonistas del receptor de trombopoyetina.

50. El método según la reivindicación 48 ó 49, en donde la al menos una terapia concomitante para la TCI se elige entre corticosteroides, eltrombopag y romiplostim.

51. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-50, en donde el al menos un compuesto comprende al menos un compuesto elegido entre el isómero (E) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo y sus sales farmacéuticamente aceptables.

52. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-50, en donde el al menos un compuesto comprende al menos un compuesto elegido del isómero (Z) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-

carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo y sus sales farmacéuticamente aceptables.

53. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-50, en donde el al menos un compuesto comprende una mezcla de isómeros (E) y (Z) de (R)-2-[3-[4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxi-fenil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]piperidino-1-carbonil]-4-metil-4-[4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]pent-2-enonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de los anteriores.

54. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-53, en donde el al menos un compuesto se administra por vía oral al paciente humano.

55. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-54, en donde el al menos un compuesto se administra al paciente humano en forma de al menos un comprimido.

56. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-55, en donde el al menos un compuesto se administra con un vaso de agua.

57. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-56, en donde el al menos un compuesto se administra con alimentos.

58. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1-56, en donde el al menos un compuesto se administra sin alimentos.