

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS PARA INHIBIDORES DE LA CINASA NEK7

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

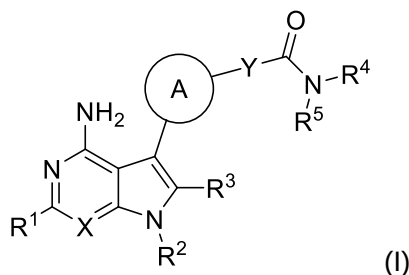
Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional de Estados Unidos No. 63/512,188, presentada el 6 de julio de 2023, y la solicitud de patente provisional de Estados Unidos No. 63/657,018, presentada el 6 de junio de 2024, cada una de las cuales se incorpora en su totalidad en la presente como referencia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El inflammasoma NLRP3 es un complejo multiproteico compuesto por NLRP3, ASC y caspasa-1. NEK7 es un miembro de la familia de las cinasas relacionadas con NIMA (NEKs) y actúa como una proteína de unión a NLRP3 para regular su oligomerización y activación.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Se proporciona en la presente una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I), o una sal, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde:

A es arilo C₆-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

X es CH o N;

Y es NH;

R¹ es H;

R² es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₄, heterociclico C₃-C₈ o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un sustituyente más seleccionado entre halo hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆ y heterociclilo de 3 a 8 miembros;

R³ es H;

R⁴ es un heteroarilo seleccionado entre oxazolilo, isoxazolilo, 1, 2, 3-oxadiazolilo, 1, 2, 4-oxadiazolilo, 1, 2, 5-oxadiazolilo, 1, 3, 4-oxadiazolilo, 1, 2, 3-triazolilo, 1, 2, 4-triazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1, 2, 3-tiadiazolilo, 1, 2, 4-tiadiazolilo, 1, 2, 5-tiadiazolilo y 1, 3, 4-tiadiazolil, cada uno

de los cuales está opcionalmente sustituido con un sustituyente más seleccionado entre halo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, ciano, aminilo, hidroxialquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, haloalquilcicloalquilo C₃-C₈, aminilalquilcicloalquilo C₃-C₈, alquilcicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, alquilheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, haloheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros y halocicloalquilo C₃-C₈;

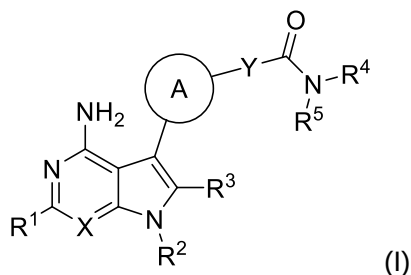
R⁵ es H; y

cada R⁶ es independientemente halo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ciano, hidroxialquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆; y

al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable,

en donde la composición farmacéutica comprende no más de 10 mg de la Fórmula (I).

Un aspecto de la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I), o una sal, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde:

A es arilo C₆-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

X es CH o N;

Y es NH;

R¹ es H;

R² es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₄, heterociclico C₃-C₈ o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un sustituyente más seleccionado entre halo hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆ y heterociclilo de 3 a 8 miembros;

R³ es H;

R⁴ es un heteroarilo seleccionado entre oxazolilo, isoxazolilo, 1, 2, 3-oxadiazolilo, 1, 2, 4-oxadiazolilo, 1, 2, 5-oxadiazolilo, 1, 3, 4-oxadiazolilo, 1, 2, 3-triazolilo, 1, 2, 4-triazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1, 2, 3-tiadiazolilo, 1, 2, 4-tiadiazolilo, 1, 2, 5-tiadiazolilo y 1, 3, 4-tiadiazolil, cada uno

de los cuales está opcionalmente sustituido con un sustituyente más seleccionado entre halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, ciano, aminilo, hidroxialquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, haloalquilcicloalquilo C₃-C₈, aminilalquilcicloalquilo C₃-C₈, alquilcicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, alquilheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, haloheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros y halocicloalquilo C₃-C₈;

R⁵ es H; y

cada R⁶ es independientemente halo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ciano, hidroxialquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆; y

al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable,

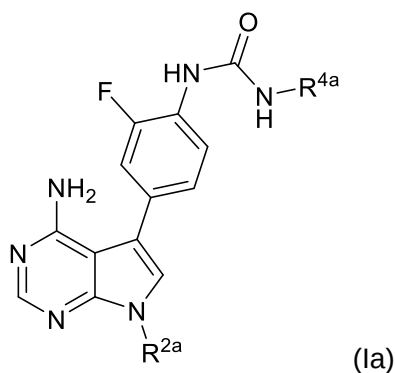
en donde la cantidad de un compuesto de la fórmula (I) en la composición farmacéutica es de alrededor de 0.5 a alrededor de 5 mg.

En algunas modalidades, el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende lauril sulfato sódico, almidón de maíz parcialmente pregelatinizado, celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico, hidroxipropilcelulosa LF, dióxido de silicio coloidal o estearato de magnesio, o una combinación de dos o más de los mismos.

Un aspecto de la presente divulgación proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno mediado por NLRP3 en un sujeto que lo necesite, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica divulgada en la presente.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno mediado por NLRP3 es el síndrome mielodisplásico.

En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



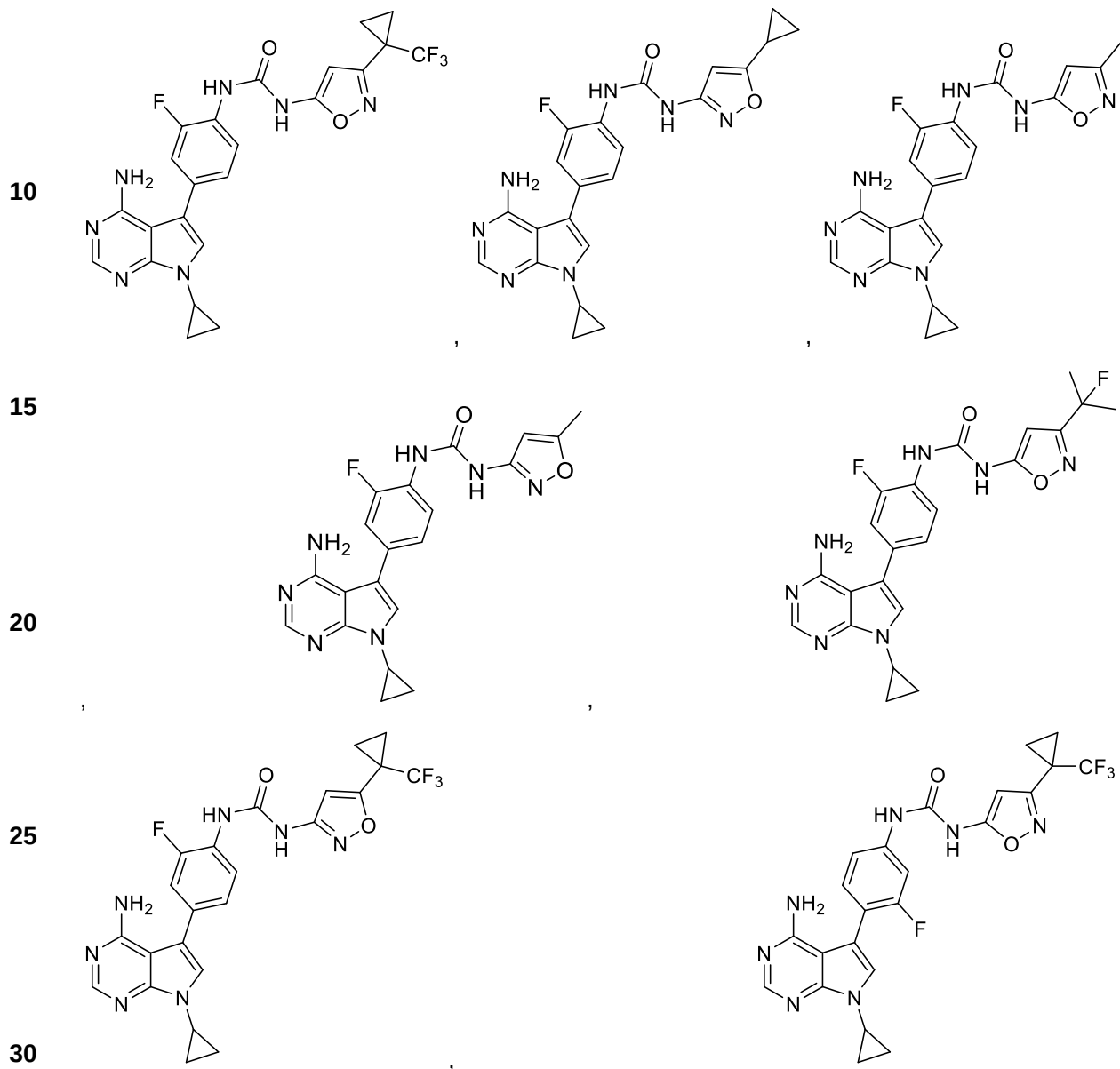
en donde:

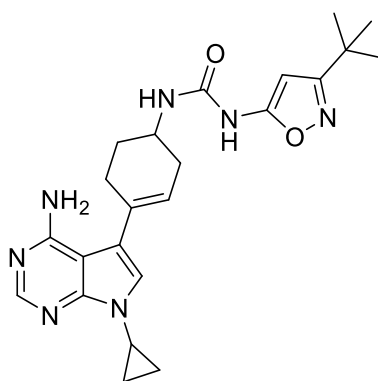
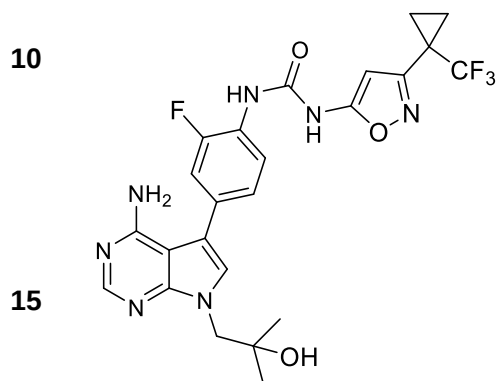
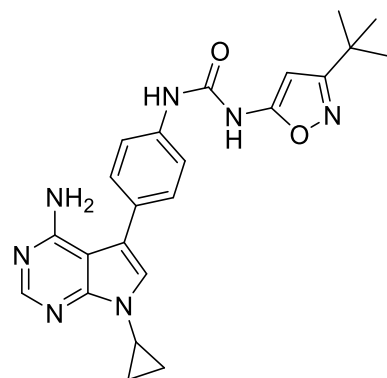
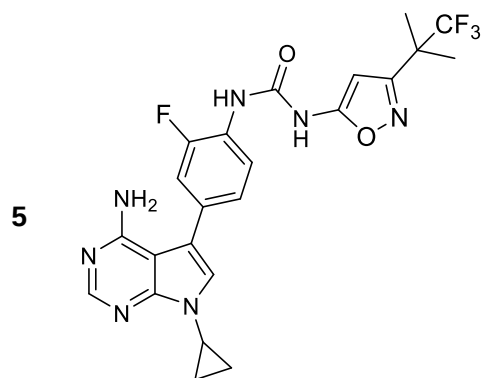
R^{2a} es cicloalquilo C₃-C₄ opcionalmente sustituido con uno más sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆ y heterocicilo de 3-8 miembros; y

R^{4a} es isoxazolilo opcionalmente sustituido con un sustituyente más seleccionado entre haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ o halocicloalquilo C₃-C₈.

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) se incluye en la Tabla 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) se selecciona de:





, o una sal o un solvato

farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es el compuesto 10 de la Tabla

1.

En algunas modalidades, la cantidad del compuesto de la Fórmula (I) en la composición farmacéutica es de alrededor de 4 mg.

En algunas modalidades, la cantidad del compuesto de la Fórmula (I) en la composición farmacéutica es de alrededor de 5 mg.

En algunas modalidades, la cantidad del compuesto de la Fórmula (I) en la composición farmacéutica es de alrededor de 2 mg.

En algunas modalidades, la cantidad del compuesto de la Fórmula (I) en la composición farmacéutica es de alrededor de 0.5 mg.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica es un comprimido.

En algunas modalidades, el comprimido es un comprimido recubierto de liberación inmediata.

En algunas modalidades, el comprimido está recubierto con Opadry II.

En algunas modalidades, el comprimido tiene un diámetro de alrededor de 7 mm.

En algunas modalidades, el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende lauril sulfato sódico, almidón de maíz parcialmente pregelatinizado, celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico, hidroxipropilcelulosa LF, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio o

una combinación de dos o más de los mismos.

En algunas modalidades, el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende al menos tres ingredientes seleccionados del grupo que consiste en lauril sulfato sódico, almidón de maíz parcialmente pregelatinizado, celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico, hidroxipropilcelulosa LF, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio.

En algunas modalidades, el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende al menos cuatro ingredientes seleccionados del grupo que consiste en lauril sulfato sódico, almidón de maíz parcialmente pregelatinizado, celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico, hidroxipropilcelulosa LF, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio.

En algunas modalidades, el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende al menos cinco ingredientes seleccionados del grupo que consiste en lauril sulfato sódico, almidón de maíz parcialmente pregelatinizado, celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico, hidroxipropilcelulosa LF, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio.

En algunas modalidades, el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende lauril sulfato sódico, almidón de maíz parcialmente pregelatinizado, celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico, hidroxipropilcelulosa LF, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio.

En algunas modalidades, el lauril sulfato de sodio está en una cantidad de alrededor de 0.01 % p/p a alrededor de 0.1 % p/p.

En algunas modalidades, el almidón de maíz parcialmente pregelatinizado está en una cantidad de alrededor de 30 % p/p a alrededor de 50 % p/p.

En algunas modalidades, la celulosa microcristalina en una cantidad de alrededor de 30 % a alrededor de 50 %.

En algunas modalidades, el glicolato sódico de almidón está en una cantidad de alrededor de 1 % p/p a alrededor de 5 % p/p.

En algunas modalidades, la hidroxipropilcelulosa LF está en una cantidad de alrededor de 1 % p/p a alrededor de 5 % p/p.

En algunas modalidades, el dióxido de silicio coloidal está en una cantidad de alrededor de 0.5 % p/p a alrededor de 5 % p/p.

En algunas modalidades, el estearato de magnesio está en una cantidad de alrededor de 0.5 % p/p a alrededor de 5 % p/p.

En algunas modalidades, el lauril sulfato de sodio está en la cantidad de alrededor de 0.01 % p/p a alrededor de 0.1 % p/p, el almidón de maíz parcialmente pregelatinizado está en una cantidad de alrededor de 43 % p/p a alrededor de 44 % p/p, la celulosa microcristalina está en una cantidad de alrededor de 44 % p/p a alrededor de 48 % p/p, el almidón glicolato de sodio está en una cantidad de alrededor de 3 % p/p a alrededor de 4 % p/p, la hidroxipropilcelulosa LF está en una cantidad de alrededor de 2 % p/p a alrededor de 3 % p/p, el dióxido de silicio

coloidal está en una cantidad de alrededor de 1 % p/p a alrededor de 1.5 % p/p, y el estearato de magnesio está en una cantidad de alrededor de 1 % p/p a alrededor de 1.5 % p/p.

En algunas modalidades, el lauril sulfato de sodio es Kolliphore SLS fino, el almidón de maíz parcialmente pregelatinizado es Starch 1500, la celulosa microcristalina es Avicel PH 101, el almidón glicolato sódico es de tipo A, la hidroxipropilcelulosa LF es Klucel HPC LF, y el dióxido de silicio coloidal es Aerosil Pharma 200.

En un aspecto, la presente divulgación proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno mediado por NLRP3 en un sujeto que lo necesite, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica divulgada en la presente.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno mediado por NLRP3 es un síndrome mielodisplásico, una enfermedad o trastorno inflamatorio, una enfermedad o trastorno autoinmune, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad o trastorno neurodegenerativo, una infección bacteriana y/o vírica, una alergia, asma, pancreatitis, fallo multiorgánico, una enfermedad renal, agregación plaquetaria, cáncer, trasplante, motilidad espermática, deficiencia eritrocitaria, rechazo de injertos, una lesión pulmonar, una enfermedad respiratoria, una condición isquémica o una combinación de las mismas.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno mediado por NLRP3 es un síndrome mielodisplásico o una enfermedad o trastorno inflamatorio.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno mediado por NLRP3 es el síndrome mielodisplásico.

En algunas modalidades, el síndrome mielodisplásico es un síndrome mielodisplásico con displasia multilinaje, un síndrome mielodisplásico con displasia de linaje único, un síndrome mielodisplásico con sideroblastos en anillo, un síndrome mielodisplásico con exceso de blastos, un síndrome mielodisplásico con del aislado o un síndrome mielodisplásico clasificable.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno mediado por NLRP3 es una enfermedad o trastorno inflamatorio.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno inflamatorio es un dolor inflamatorio agudo.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica se administra diariamente.

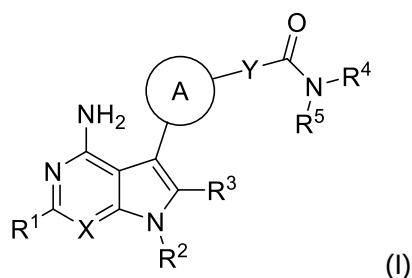
En algunas modalidades, la composición se administra diariamente por alrededor de 1 semana a alrededor de 12 semanas.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica se administra diariamente por alrededor de 12 o más semanas.

En un aspecto, la presente divulgación proporciona un método para tratar el síndrome mielodisplásico (SMD) en un sujeto que lo necesite, el método comprende administrar al sujeto

un compuesto de la Fórmula (I), o una sal, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:

5



en donde:

10

A es arilo C₆-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

X es CH o N;

Y es NH;

15

R¹ es H;

R² es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₄, heterociclico C₃-C₈ o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un sustituyente más seleccionado entre halo hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆ y heterociclilo de 3 a 8 miembros;

20

R³ es H;

R⁴ es un heteroarilo seleccionado entre oxazolilo, isoxazolilo, 1, 2, 3-oxadiazolilo, 1, 2, 4-oxadiazolilo, 1, 2, 5-oxadiazolilo, 1, 3, 4-oxadiazolilo, 1, 2, 3-triazolilo, 1, 2, 4-triazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1, 2, 3-tiadiazolilo, 1, 2, 4-tiadiazolilo, 1, 2, 5-tiadiazolilo y 1, 3, 4-tiadiazolil, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un sustituyente más seleccionado entre halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, ciano, aminilo, hidroxialquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, haloalquilcicloalquilo C₃-C₈, aminilalquilcicloalquilo C₃-C₈, alquilcicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, alquilheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, haloheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros y halocicloalquilo C₃-C₈;

30

R⁵ es H; y

cada R⁶ es independientemente halo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ciano, hidroxialquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆;

en donde:

(i) el sujeto tiene anemia sintomática;

35

(ii) el sujeto es refractario, intolerante o no apto para el tratamiento con un agente

estimulante eritroide (AEE), opcionalmente en donde el sujeto ha suspendido el AEE previo al menos dos semanas antes de la administración;

(iii) el sujeto tiene un SMD de muy bajo riesgo, un SMD de bajo riesgo o un SMD de riesgo intermedio;

5 (iv) la administración comprende administrar por vía oral al sujeto el compuesto de la fórmula (I) o la sal, el estereoisómero o el solvato farmacéuticamente aceptables del mismo;

(v) la administración comprende administrar diariamente al sujeto el compuesto de la fórmula (I) o la sal, el estereoisómero o el solvato farmacéuticamente aceptables del mismo; o

(vi) una combinación de dos o más de los incisos i) a v).

10 En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), o una sal, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra al sujeto diariamente.

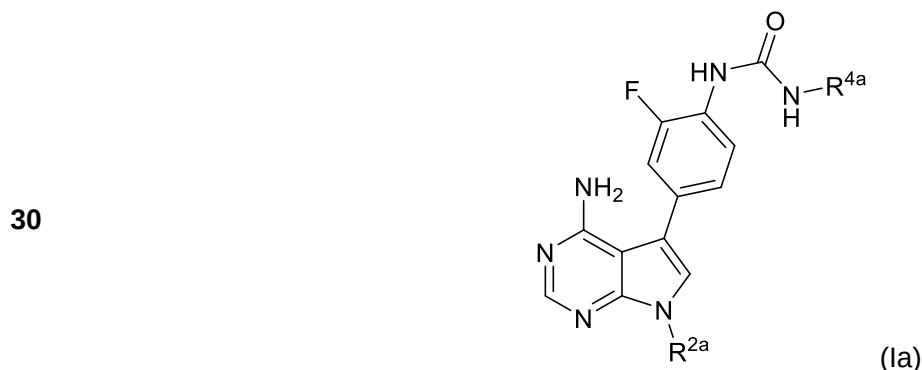
En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), o la sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero o solvato del mismo, se administra al sujeto diariamente durante alrededor de 1 semana a alrededor de 12 semanas.

15 En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I), o la sal, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra al sujeto diariamente durante 12 o más semanas.

En algunas modalidades, la administración comprende administrar el compuesto de la Fórmula (I), o la sal, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, por vía
20 oral al sujeto.

En algunas modalidades, cada dosis del compuesto de la Fórmula (I), o de la sal, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, es de alrededor de 0.5 mg a alrededor de 5 mg.

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula
25 (Ia), o una sal, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde:

35 R^{2a} es cicloalquilo C_3 - C_4 opcionalmente sustituido con uno más sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C_1 - C_6 , alquenilo C_2 - C_6 , alquinilo C_2 -

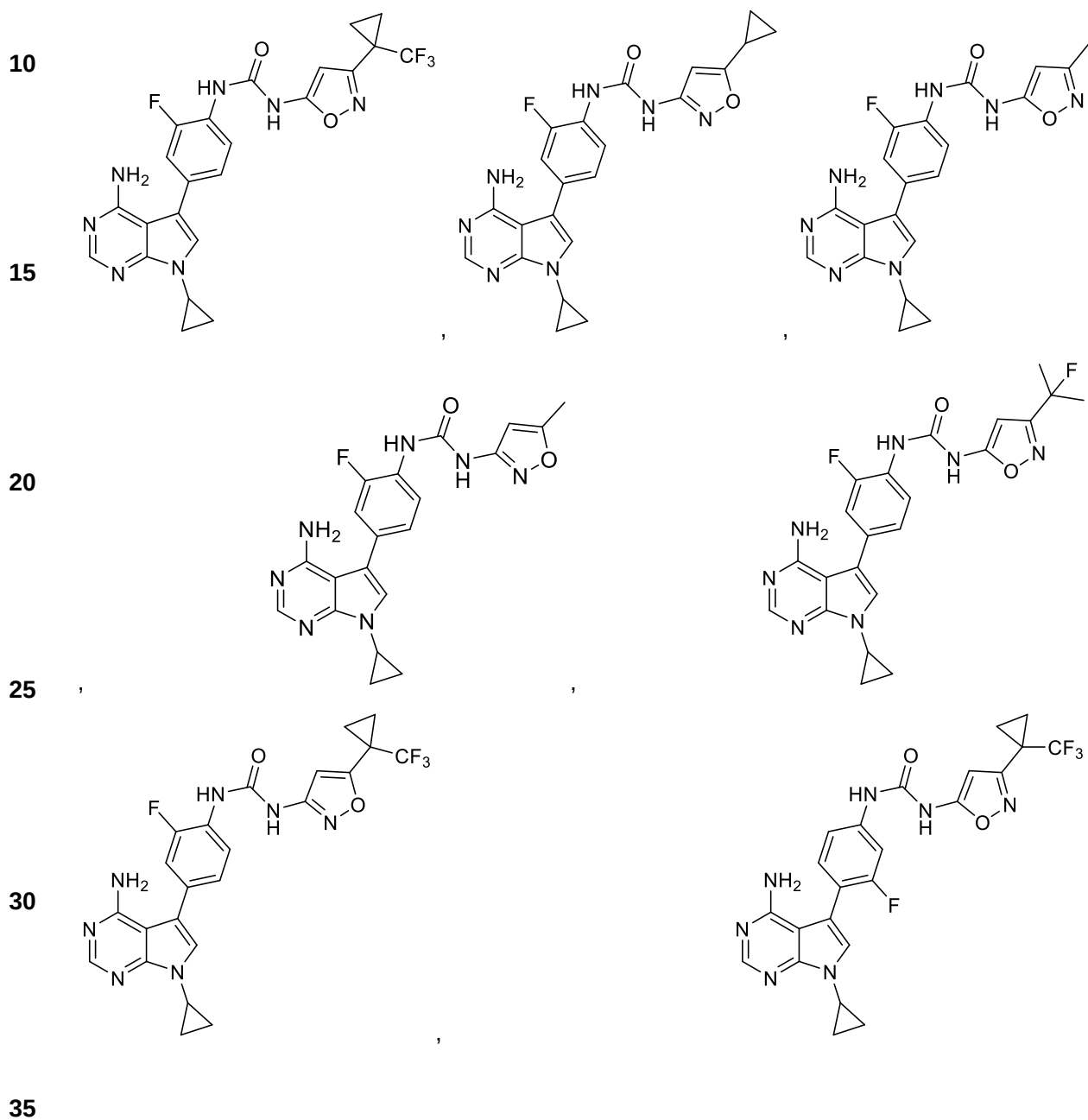
C₆, alcoxi C₁-C₆ y heterociclilo de 3-8 miembros; y

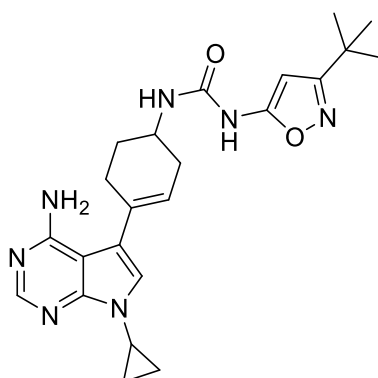
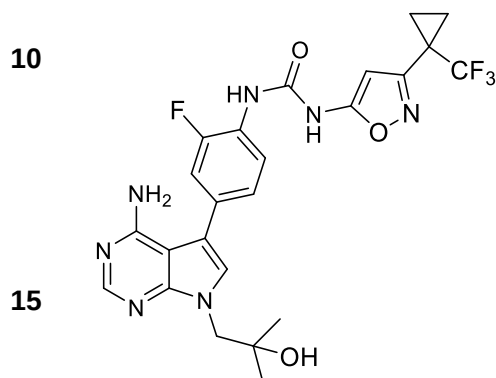
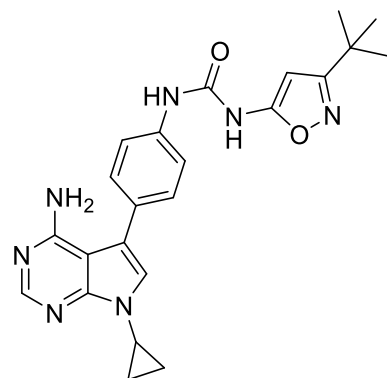
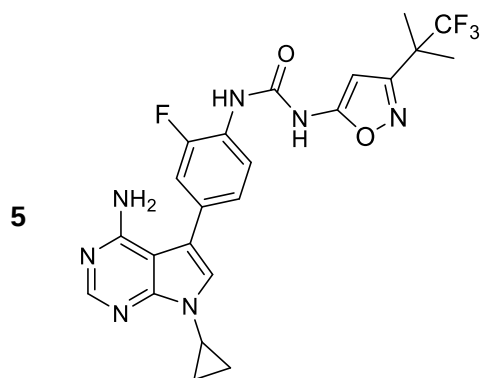
R^{4a} es isoxazolilo opcionalmente sustituido con un sustituyente más seleccionado entre haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ o halocicloalquilo C₃-C₈.

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) se incluye en la Tabla 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es el Compuesto 10 de la Tabla 1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) se selecciona de:





, o una sal o un solvato

farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se proporciona en la presente un método para tratar una enfermedad o afección en un sujeto que lo necesita, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica descrita en la presente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La **FIGURA 1** ilustra los perfiles de concentración plasmática-tiempo resultantes de una dosis de 1 mg a 4 mg del compuesto 10 durante 2 ciclos de 5 días de toma y 2 días de descanso.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Las modalidades descritas en la presente se dirigen en general a composiciones farmacéuticas y métodos para su uso como agentes terapéuticos o profilácticos, por ejemplo, para el tratamiento de la inflamación y/o el cáncer.

Definiciones

A menos que se defina lo contrario, todos los términos de la técnica, anotaciones y otros términos o terminología técnica y científica utilizados en la presente pretenden tener el mismo significado que comúnmente entiende una persona con conocimientos ordinarios en la materia a la que pertenece el objeto reivindicado. En algunos casos, los términos con significados comúnmente entendidos se definen en la presente para mayor claridad y/o para facilitar la consulta, y la inclusión de dichas definiciones en la presente no debe interpretarse necesariamente como una diferencia sustancial con respecto a lo que se entiende generalmente

en la técnica.

A lo largo de esta solicitud, diversas modalidades pueden presentarse en un formato de intervalo. Debe entenderse que la descripción en formato de intervalo es simplemente por conveniencia y brevedad y no debe interpretarse como una limitación inflexible del alcance de la divulgación. En consecuencia, debe considerarse que la descripción de un rango divulga específicamente todos los posibles subintervalos, así como los valores numéricos individuales dentro de ese rango. Por ejemplo, debe considerarse que la descripción de un intervalo tal como de 1 a 6 divulga específicamente subintervalos tales como de 1 a 3, de 1 a 4, de 1 a 5, de 2 a 4, de 2 a 6, de 3 a 6, etc., así como números individuales dentro de ese intervalo, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 y 6. Esto se aplica independientemente de la amplitud del intervalo.

Como se usan en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, la forma singular "uno", "una" y "el/la" incluye referencias plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Por ejemplo, el término "una muestra" incluye una pluralidad de muestras, incluidas sus mezclas.

En la presente descripción, debe entenderse que cualquier intervalo de concentración, intervalo de porcentaje, intervalo de proporción o intervalo de enteros incluye el valor de cualquier entero dentro del intervalo recitado y, cuando proceda, fracciones del mismo (como la décima y la centésima parte de un entero), a menos que se indique lo contrario. Tal como se utilizan en la presente, los términos "alrededor de" y "aproximadamente" significan $\pm 5\%$ o $\pm 1\%$ del intervalo, valor o estructura indicados, a menos que se indique lo contrario.

Una "composición farmacéutica" se refiere a formulaciones de compuestos de la divulgación y un medio generalmente aceptado en la técnica para el suministro de compuestos de la divulgación a mamíferos, *por ejemplo*, humanos. Dicho medio incluye todos los portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables para el mismo.

"Portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye sin limitación cualquier adyuvante, portador, excipiente, deslizante, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente suspensor, estabilizante, agente isotónico, disolvente o emulsionante.

"Amino" se refiere al radical $-\text{NH}_2$.

"Carboxi" o "carboxilo" se refiere al radical $-\text{CO}_2\text{H}$.

"Ciano" se refiere al radical $-\text{CN}$.

"Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al radical $-\text{OH}$.

"Nitro" se refiere al radical $-\text{NO}_2$.

"Oxo" se refiere al sustituyente $=\text{O}$.

"Tiol" se refiere al sustituyente $-\text{SH}$.

"Tioxo" se refiere al sustituyente $=\text{S}$.

"Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo saturado, recto o ramificado, formado únicamente por átomos de carbono e hidrógeno, que tiene de uno a doce átomos de carbono (alquilo C₁-C₁₂), de uno a ocho átomos de carbono (alquilo C₁-C₈) o de uno a seis átomos de carbono (alquilo C₁-C₆), o cualquier valor dentro de estos intervalos, como alquilo C₄-C₆ y similares, y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, *por ejemplo*, metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (*iso*-propilo), *n*-butilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetiletilo (*t*-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo y similares. El número de carbonos al que se hace referencia se refiere a la cadena principal y a la ramificación de los carbonos, pero no incluye los átomos de carbono pertenecientes a cualquier sustituyente. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquilo está opcionalmente sustituido.

"Alquenilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo insaturado, recto o ramificado, compuesto únicamente por átomos de carbono e hidrógeno, que contiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono, que tiene de dos a doce átomos de carbono (alquenilo C₂-C₁₂), de dos a ocho átomos de carbono (alquenilo C₂-C₈) o de dos a seis átomos de carbono (alquenilo C₂-C₆), o cualquier valor dentro de estos intervalos, y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, *por ejemplo*, etenilo, prop-1-enilo, pero-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, y similares. El número de carbonos al que se hace referencia se refiere a la cadena principal y a la ramificación de los carbonos, pero no incluye los átomos de carbono pertenecientes a cualquier sustituyente. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquenilo está opcionalmente sustituido.

"Alquinilo" se refiere a un radical hidrocarbonado insaturado, recto o ramificado, que tiene de 2 a 12 átomos de carbono (alquinilo C₂-C₁₂), de dos a nueve átomos de carbono (alquinilo C₂-C₉), o de dos a seis átomos de carbono (alquinilo C₂-C₆), o cualquier valor dentro de estos intervalos, y que tengan al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos de grupos alquinilo pueden seleccionarse del grupo formado por etilo, propargilo, bu-1-quinilo, bu-2-quinilo y similares. El número de carbonos al que se hace referencia se refiere a la cadena principal y a la ramificación de los carbonos, pero no incluye los átomos de carbono pertenecientes a cualquier sustituyente. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo alquinilo está opcionalmente sustituido.

"Alcoxi" se refiere a un radical de la fórmula -OR_a donde R_a es un radical alquilo como el definido anteriormente que contiene de uno a doce átomos de carbono (alcoxi C₁-C₁₂), de uno a ocho átomos de carbono (alcoxi C₁-C₈) o de uno a seis átomos de carbono (alcoxi C₁-C₆), o cualquier valor dentro de estos intervalos. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo haloalcoxi está opcionalmente sustituido.

"Aminilo" se refiere a un radical de la fórmula -NR_aR_b, donde R_a y R_b son cada uno independientemente H o alquilo C₁-C₆ como se ha definido anteriormente. Cuando ambos R_a y

R_b son H, un grupo "aminilo" es lo mismo que un grupo "amino" tal como se ha definido anteriormente. La porción alquilo C_1-C_6 de un grupo aminilo está opcionalmente sustituida a menos que se indique lo contrario.

5 "Aminilalquilcicloalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_aR_bNR_cR_d$ donde R_a es cicloalquilo tal como se define en la presente, R_b es alquilo C_1-C_6 , R_c es H o alquilo C_1-C_6 y R_d es alquilo C_1-C_6 como se ha definido anteriormente. El cicloalquilo y cada porción de alquilo C_1-C_6 de un grupo aminilalquilcicloalquilo están opcionalmente sustituidos salvo que se indique lo contrario.

10 "Anillo aromático" se refiere a una molécula plana cíclica o porción de una molécula (es decir, un radical) con un anillo de enlaces de resonancia que exhibe una mayor estabilidad en relación con otras disposiciones conectivas con los mismos conjuntos de átomos. Generalmente, los anillos aromáticos contienen un conjunto de átomos coplanares unidos covalentemente y comprenden un número de π -electrones (por ejemplo, alternando enlaces dobles y simples) que es par pero no múltiplo de 4 (es decir, $4n + 2$ π -electrones, donde $n = 0, 1, 2, 3$, etc.). Los anillos aromáticos incluyen, entre otros, fenilo, naftenilo, imidazolilo, pirrolilo, 15 piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridonilo, piridazinilo, pirimidonilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, un "anillo aromático" incluye todos los radicales que están opcionalmente sustituidos.

20 "Ariilo" se refiere a un radical de sistema de anillo carbocíclico que comprende de 6 a 18 átomos de carbono, por ejemplo, de 6 a 10 átomos de carbono (arilo C_6-C_{10}) y al menos un anillo aromático carbocíclico. A efectos de las modalidades de esta invención, el radical arilo es un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos fusionados o puenteados. Los radicales arilo incluyen, pero no se limitan a, radicales 25 arilo derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, fluoranteno, fluoreno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, fenaleno, fenantreno, pleiadenio, pireno y trifenileno. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo arilo está opcionalmente sustituido.

30 "Cianoalquilo" se refiere a un grupo alquilo que comprende al menos un sustituyente ciano. El sustituyente $-CN$ puede estar en un carbono primario, secundario o terciario. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo ciano alquilo está opcionalmente sustituido.

"Carbociclo" o "carbociclo" se refiere a un sistema de anillos, en donde cada uno de los átomos del anillo es carbono.

35 "Cicloalquilo" se refiere a un radical carbocíclico no-aromático monocíclico o policíclico formado únicamente por átomos de carbono e hidrógeno, que puede incluir sistemas de anillos fusionados o en puente, que tengan de tres a quince átomos de carbono en anillo (cicloalquilo

C₃-C₁₅), de tres a diez átomos de carbono en anillo (cicloalquilo C₃-C₁₀) o de tres a ocho átomos de carbono en anillo (cicloalquilo C₃-C₈), o cualquier valor dentro de estos intervalos como de tres a cuatro átomos de carbono (cicloalquilo C₃-C₄), y que esté saturado o parcialmente insaturado y unido al resto de la molécula por una unión simple. Los radicales monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los radicales policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantilo, norbornilo, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanilo, y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido.

"Alquilocicloalquilo" se refiere a un grupo radical de fórmula -R_aR_b donde R_a es un grupo cicloalquilo y R_b es un grupo alquilo como se definió anteriormente. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo alquilocicloalquilo está opcionalmente sustituido.

"Fusionado" se refiere a cualquier estructura de anillo descrita en la presente que está fusionada a otra estructura de anillo.

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

"Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se define anteriormente, que se sustituye con uno o más radicales halo, como se definen anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1,2-dibromoetilo, y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo haloalquilo está opcionalmente sustituido.

"Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se define anteriormente, que se sustituye con uno o más radicales halo, como se definen anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1,2-dibromoetilo, y similares. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo halocicloalquilo está opcionalmente sustituido.

"Haloalquilocicloalquilo" se refiere a un grupo radical de la fórmula -R_aR_b donde R_a es un grupo cicloalquilo y R_b es un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo haloalquilocicloalquilo está opcionalmente sustituido.

"Hidroxialquilo" se refiere a un radical alquilo, como se definió anteriormente, que está sustituido por uno o más radicales hidroxilos. El radical hidroxialquilo se une en la cadena principal a través del átomo de carbono alquilo. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo hidroxialquilo está opcionalmente sustituido.

"Heterociclilo" se refiere a un radical de anillo no- aromático de 3- a 18- miembros, por

ejemplo, de 3 a 10 o de 3 a 8, que tiene de uno a diez átomos de carbono en el anillo (por ejemplo, de dos a diez) y de uno a seis heteroátomos anulares seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, el radical heterociclilo está parcial o totalmente saturado y es un sistema

5 de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo fusionados, espirocíclicos y/o puenteados. Los átomos de nitrógeno, carbono y azufre de un radical heterociclilo están opcionalmente oxidados, y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Los ejemplos de tales radicales heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, dioxolanilo, tienilo[1,3]ditianilo, decahidroisoquinolilo, furanonilo, imidazolinilo,

10 imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, oxiranilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, azetidino, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritiano, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria

15 descriptiva, un grupo heterociclilo está opcionalmente sustituido.

"Haloheterociclilalquilo" se refiere a un grupo radical de la fórmula $-R_aR_b$ donde R_a es un grupo alquilo y R_b es un grupo haloheterociclilo como se define en la presente. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo haloheterociclilalquilo está opcionalmente sustituido.

20 "Heterociclilalquilo" se refiere a un grupo radical de la fórmula $-R_aR_b$ donde R_a es un grupo alquilo y R_b es un grupo heterociclilo como se define en la presente. A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, un grupo heterociclilalquilo puede estar opcionalmente sustituido.

"Heteroarilo" se refiere a un radical de sistema de anillo de 5- a 18- miembros, por

25 ejemplo, de 5 a 6 miembros, que comprende de uno a trece átomos de carbono en el anillo, de uno a seis heteroátomos en el anillo seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y al menos un anillo aromático. Los radicales heteroarilo pueden ser un sistema de anillos monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos o tetracíclicos, que pueden incluir sistemas de anillos fusionados o en puente; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre del radical heteroarilo

30 pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, azepinilo, acridinilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, benzindolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzonaftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopiranilo, benzopiranonilo, benzofuranilo,

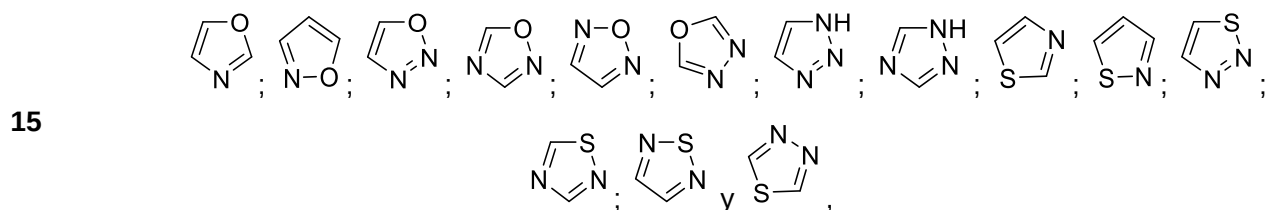
35 benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinnolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo,

furanilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, indazolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, isoquinolilo, indolizínilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepínilo, oxazolilo, 1-oxidopiridinilo, 1-oxidopirimidinilo, 1-oxidopirazinilo, 1-oxidopiridazinilo, 1-fenil-1H-pirrolilo, fenazinilo, fenotiazínilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purínilo, pirrolilo, pirazolilo, piridinilo,

 5 pirazinilo, pirimidínilo, piridazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, y tiofenilo (es decir, tienilo). A menos que se indique lo contrario específicamente en la memoria descriptiva, un grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido.

Oxazolilo, isoxazolilo, 1, 2, 3-oxadiazolilo, 1, 2, 4-oxadiazolilo, 1, 2, 5-oxadiazolilo, 1, 3,

 10 4-oxadiazolilo, 1, 2, 3-triazolilo, 1, 2, 4-triazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1, 2, 3-tiadiazolilo, 1, 2, 4-tiadiazolilo, 1, 2, 5-tiadiazolilo y 1, 3, 4-tiadiazolilo se refieren a las siguientes estructuras, respectivamente:



en donde el oxazolilo, isoxazolilo, 1, 2, 3-oxadiazolilo, 1, 2, 4-oxadiazolilo, 1, 2, 5-oxadiazolilo, 1, 3, 4-oxadiazolilo, 1, 2, 3-triazolilo, 1, 2, 4-triazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1, 2, 3-tiadiazolilo, 1, 2, 4-tiadiazolilo, 1, 2, 5-tiadiazolilo, y 1, 3, 4-tiadiazolilo están unidos al resto de la

 20 molécula mediante una unión covalente a uno de los átomos de carbono del anillo del oxazolilo, isoxazolilo, 1, 2, 3-oxadiazolilo, 1, 2, 4-oxadiazolilo, 1, 2, 5-oxadiazolilo, 1, 3, 4-oxadiazolilo, 1, 2, 3-triazolilo, 1, 2, 4-triazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1, 2, 3-tiadiazolilo, 1, 2, 4-tiadiazolilo, 1, 2, 5-tiadiazolilo y 1, 3, 4-tiadiazolilo.

El término "sustituido", tal como se utiliza en la presente, significa cualquiera de los

 25 grupos anteriores (*por ejemplo*, alquilo, alquenilo, alquilenilo, alquilcarbonilo, alcoxi, alcoxialquilo, aminilalquilo, arilo, cianoalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heterocíclico, heterocíclico, heterocíclicolalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y/o hidroxialquilo) en donde al menos un átomo de hidrógeno (por ejemplo, 1, 2, 3 o todos los átomos de hidrógeno) se sustituye por una unión

 30 a un sustituyente no hidrógeno. Ejemplos de sustituyentes no hidrógeno incluyen, pero no se limitan a amino, carboxilo, ciano, hidroxilo, halo, nitro, oxo, tiol, tioxo, alquilo, alquenilo, alquilcarbonilo, alcoxi, arilo, cianoalquilo, cicloalquilo, haloalquilo, heterocíclico, heterocíclicolalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo y/o sustituyentes hidroxilalquilo, cada uno de los cuales también puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de los sustituyentes anteriores.

En algunas modalidades específicas, las sustituciones opcionales se seleccionan

 35 independientemente del grupo que consiste en halo, hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C₁-C₆,

alquienilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, halocicloalquilo C₃-C₈, arilo C₆-C₁₀, heteroarilo de 5 o 6 miembros, alcoxi C₁-C₆ y heterociclilo de 3-8 miembros.

El término "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto descrito en la presente que es suficiente para afectar la aplicación prevista, incluido, pero no limitado al tratamiento de enfermedades, como se define a continuación.

Como se usa en la presente, "tratamiento" o "tratar" se refiere a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados con respecto a una enfermedad, trastorno o afección médica que incluye, pero no se limita a, un efecto terapéutico y/o un beneficio profiláctico. El beneficio terapéutico incluye la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se está tratando. Además, se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente de tal manera que se observa una mejoría en el sujeto, a pesar de que el sujeto todavía está afectado por el trastorno subyacente. Un efecto profiláctico incluye retrasar o eliminar la aparición de una enfermedad o afección, retrasar o eliminar la aparición de síntomas de una enfermedad o afección, ralentizar, detener o revertir la progresión de una enfermedad o afección, o cualquier combinación de las mismas. En ciertas modalidades, para beneficio profiláctico, las composiciones se administran a un sujeto en riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un sujeto que informa uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, aunque no se haya llevado a cabo un diagnóstico de esta enfermedad.

El término "coadministración", "administrado en combinación con" y sus equivalentes gramaticales, como se usan en la presente, abarcan la administración de dos o más agentes a un animal, incluidos los humanos, de modo que ambos agentes y/o sus metabolitos estén presentes en el tema al mismo tiempo. La coadministración incluye la administración simultánea en composiciones separadas, la administración en diferentes momentos en composiciones separadas o la administración en una composición en la que ambos agentes están presentes.

La "sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición tanto ácidas como básicas.

"Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica de las bases libres, que son biológicamente tolerables o, de otro modo, biológicamente adecuadas para su administración al sujeto. Véase, en general, S.M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19, and *Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use*, Stahl and Wermuth, Eds., Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables preferidas son aquellas que son farmacológicamente efectivas y adecuadas para el contacto con los tejidos de los pacientes sin toxicidad indebida, irritación o respuesta alérgica. Sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables que se forman con ácidos inorgánicos como, pero no limitados

a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos como, pero no limitados a, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido alcanforico, ácido alcanfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mícico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido 1-hidroxí-2-naftóico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamóico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiocínico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico y similares.

"Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la eficacia biológica de los ácidos libres, que son biológicamente tolerables, o de otro modo biológicamente adecuadas para su administración al sujeto. Véase, en general, S.M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19, and *Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use*, Stahl and Wermuth, Eds., Wiley-VCH and VHCA, Zurich, 2002. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables preferidas son aquellas que son farmacológicamente efectivas y adecuadas para el contacto con los tejidos de los pacientes sin toxicidad indebida, irritación o respuesta alérgica. Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, entre otras, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales inorgánicas preferidas son las de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como amoníaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzatina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Las bases orgánicas

particularmente preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitlohexilamina, colina y cafeína.

En algunas modalidades, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio cuaternario, como las sales de haluro de alquilo de amina cuaternaria (por ejemplo, bromuro de metilo).

Los términos "antagonista" e "inhibidor" se utilizan indistintamente, y se refieren a un compuesto que tiene la capacidad de inhibir una función biológica de una proteína objetivo, ya sea inhibiendo la actividad o la expresión de la proteína, como el inflammasoma NLRP3 o NEK7 o la asociación del inflammasoma NLRP3 - NEK7. En consecuencia, los términos "antagonista" e "inhibidores" se definen en el contexto de la función biológica de la proteína objetivo. Aunque los antagonistas preferidos en la presente interactúan específicamente con (por ejemplo, se unen a) el objetivo, también se incluyen específicamente en esta definición los compuestos que inhiben una actividad biológica de la proteína objetivo al interactuar con otros miembros de la ruta de transducción de señales de la que es miembro la proteína objetivo. Una actividad biológica preferida inhibida por un antagonista está asociada al desarrollo, crecimiento o propagación de un tumor.

El término "agonista", tal como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto que tiene la capacidad de iniciar o potenciar una función biológica de una proteína objetivo, ya sea inhibiendo la actividad o la expresión de la proteína objetivo. En consecuencia, el término "agonista" se define en el contexto de la función biológica del polipéptido objetivo. Si bien los agonistas preferidos en la presente interactúan específicamente con (por ejemplo, se unen a) el objetivo, también se incluyen específicamente en esta definición los compuestos que inician o potencian una actividad biológica del polipéptido objetivo mediante la interacción con otros miembros de la ruta de transducción de señales de la que es miembro el polipéptido objetivo.

"Sujeto" se refiere a un animal, como un mamífero, por ejemplo, un ser humano. Los métodos descritos en la presente pueden ser útiles tanto en terapéutica humana como en aplicaciones veterinarias. En algunos aspectos, el sujeto es un mamífero y, en algunas modalidades, el sujeto es humano.

"Mamífero" incluye a los seres humanos y tanto a los animales domésticos como los animales de laboratorio y las mascotas domésticas (*por ejemplo*, gatos, perros, cerdos, ganado vacuno, ovejas, cabras, caballos, conejos), como a los animales no domésticos como la fauna salvaje y similares.

Ciertas modalidades también pretenden abarcar los productos *in vivo* metabólicos de los compuestos divulgados. Dichos productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación y similares del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. En consecuencia, las modalidades incluyen

compuestos producidos por un proceso que comprende la administración de un compuesto de la presente divulgación a un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para obtener un producto metabólico del mismo. Dichos productos se identifican típicamente administrando un compuesto radiomarcado de la divulgación en una dosis detectable a un animal, como rata, ratón, conejillo de indias, mono o al ser humano, dejando tiempo suficiente para que se produzca el metabolismo y aislando sus productos de conversión de la orina, la sangre u otras muestras biológicas.

A menudo las cristalizaciones producen un solvato de los compuestos divulgados en la presente. Tal como se utiliza en la presente, el término "solvato" se refiere a un agregado que comprende uno o más compuestos de la divulgación con una o más moléculas de disolvente. En algunas modalidades, el disolvente es agua, en cuyo caso el solvato es un hidrato. Alternativamente, en otras modalidades, el disolvente es un disolvente orgánico. Así, los compuestos de la presente divulgación pueden existir como hidrato, incluidos el monohidrato, el dihidrato, el hemihidrato, el sesquihidrato, el trihidrato, el tetrahidrato y similares, así como las formas solvatadas correspondientes. En algunos aspectos, los compuestos de la divulgación son un verdadero disolvente, mientras que, en otros casos, los compuestos de la divulgación simplemente retienen agua adventicia o es una mezcla de agua más algún disolvente adventicio.

Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto formado por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces pero con estructuras tridimensionales diferentes, que no son intercambiables. La presente divulgación contempla diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye los "enantiómeros", que se refieren a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles entre sí.

Los compuestos de la divulgación (*es decir*, compuestos de la fórmula (I)) o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros de asimetría geométrica y, por lo tanto, pueden dar lugar a estereoisómeros como enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que se definen, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*)- o (*S*)- o, como (*D*)- o (*L*)- para los aminoácidos. Las modalidades incluyen así todos los isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (*R*)-y (*S*)-, o los isómeros (*D*)-y (*L*)-pueden prepararse utilizando sintrones quirales o reactivos quirales, o resolverse mediante técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o la resolución del racemato (o el racemato de una sal u otro derivado) usando, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC, por sus siglas en inglés) quiral. Cuando los compuestos descritos en la presente contengan enlaces dobles

olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se contempla que los compuestos incluyan isómeros geométricos *E* y *Z*. Asimismo, también se pretende incluir todas las formas tautoméricas.

Las modalidades de la presente divulgación incluyen todo tipo de rotámeros y estados conformacionalmente restringidos de un compuesto de la invención. También se incluyen los atropisómeros, que son estereoisómeros que surgen debido a la rotación impedida alrededor de un enlace simple, donde las diferencias de energía debidas a la tensión estérica u otros contribuyentes crean una barrera a la rotación que es lo suficientemente alta como para permitir el aislamiento de conformadores individuales. A modo de ejemplo, ciertos compuestos de la divulgación pueden existir como mezclas de atropisómeros o purificados o enriquecidos para la presencia de un atropisómero.

En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (I) son una mezcla de enantiómeros o diastereómeros. En otras modalidades, los compuestos de la fórmula (I) son sustancialmente un enantiómero o diastereómero.

Un “tautómero” se refiere a un cambio de protón de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. Las modalidades incluyen así tautómeros de los compuestos divulgados.

El protocolo de denominación química y los diagramas de estructura utilizados en la presente son una forma modificada del sistema de nomenclatura I.U.P.A.C., utilizando el programa informático ACD/Name Versión 9.07 y/o el programa de denominación ChemDraw Professional Versión 17.0.0.206 (CambridgeSoft). En las denominaciones químicas complejas empleadas en la presente, un grupo sustituyente se nombra normalmente antes del grupo al que se une. Por ejemplo, el ciclopropiletilo comprende una cadena principal de etilo con un sustituyente de ciclopropilo. Excepto en los casos descritos a continuación, todos los enlaces se identifican en los diagramas de estructura química en la presente, excepto todos los enlaces en algunos átomos de carbono, que se supone que están unidos a suficientes átomos de hidrógeno para completar la valencia.

“Opcional” u “Opcionalmente” significa que el evento o circunstancia subsecuentemente descrito puede o no ocurrir, y que la descripción incluye los casos en donde dicho evento o circunstancia ocurre y los casos en los que no ocurre. Por ejemplo, “arilo opcionalmente sustituido” significa que el radical arilo puede o no estar sustituido y que la descripción incluye tanto radicales arilo sustituidos como radicales arilo sin sustitución.

Los encabezados de sección usados en la presente son para propósitos organizacionales solamente y no se van a interpretar como limitantes de la materia descrita.

35 Inflamasomas

Los inflamasomas son complejos multiproteicos cuya activación desempeña una función

central en la inmunidad innata y la inflamación. Hasta la fecha, se han descrito cuatro inflamomas: NLRP1, NLRC4, NLRP3 y AIM2. El inflamoma NLRP3 está compuesto por NLRP3, ASC y caspasa-1. Su activación resulta en la activación de la caspasa-1 que promueve la secreción de IL-1 β e IL-18, citocinas que median la inflamación en modelos animales de

5 varias enfermedades autoinmunes, infarto de miocardio, síndromes metabólicos, enfermedad inflamatoria intestinal y síndrome de activación de macrófagos.

NEK7 es una serina/treonina quinasa esencial para la entrada mitótica, la progresión del ciclo celular, la división celular y la progresión mitótica. Se expresa en diversos tejidos como el cerebro, el corazón, el pulmón, el hígado y el bazo. La sobreexpresión de NEK7 induce la

10 producción de células anómalas, lo que guarda una íntima relación con los tumores, como el retinoblastoma, el cáncer de vesícula biliar y el carcinoma de cabeza y cuello.

Se ha utilizado un gran número de inhibidores para perturbar las rutas de señalización efectoras en las que intervienen la IL-1 β o la IL-18 sin abolir la respuesta inflamatoria. Los inhibidores de la activación del inflamoma NLRP3 que bloquean la interacción NLRP3-NEK7

15 pueden tener actividad terapéutica o profiláctica en varias enfermedades humanas, como la diabetes tipo 2 (DMT2), la aterosclerosis, la gota y las enfermedades neurodegenerativas. Sin embargo, no se conoce bien el mecanismo exacto de la interacción NLRP3-NEK7.

En consecuencia, es necesario desarrollar inhibidores que se dirijan directamente a NEK7 para afectar a la respuesta inflamatoria modulada por el inflamoma NLRP3 en varias

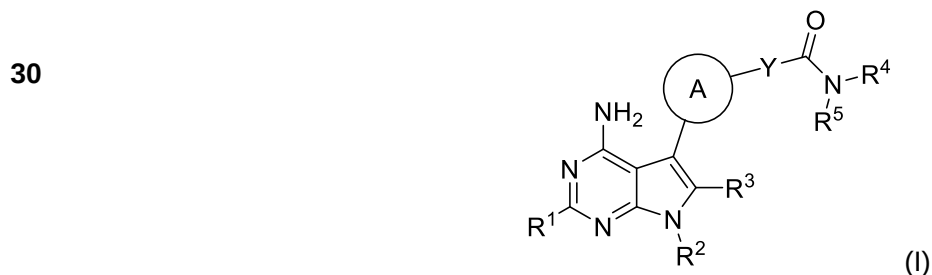
20 enfermedades patológicas, como la gota, la aterosclerosis, la diabetes de tipo 2, el síndrome metabólico, la degeneración macular, la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis múltiple y la enfermedad inflamatoria intestinal. Las modalidades de la presente divulgación satisfacen esta necesidad y proporcionan otras ventajas relacionadas.

Compuestos en la composición farmacéutica

Se describen en la presente composiciones farmacéuticas que comprenden un

25 compuesto de la Fórmula (I) o una sal, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que son capaces de inhibir NEK7 y/o modular la actividad del inflamoma NLRP3.

Las modalidades descritas en la presente proporcionan un compuesto de la fórmula (I):



35 o una sal, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en

donde:

A es arilo C₆-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

5 Y es NH;

R¹ es H o alquilo C₁-C₆;

R² es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3-8 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆ y heterociclilo de 3-8 miembros;

10

R³ es H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3 a 8 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por un sustituyente más seleccionado entre halo, hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ y alcoxi C₁-C₆;

15 R⁴ es un heteroarilo seleccionado entre oxazolilo, isoxazolilo, 1, 2, 3-oxadiazolilo, 1, 2, 4-oxadiazolilo, 1, 2, 5-oxadiazolilo, 1, 3 4-oxadiazolilo, 1, 2, 3-triazolilo, 1, 2, 4-triazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1, 2, 3-tiadiazolilo, 1, 2, 4-tiadiazolilo, 1, 2, 5-tiadiazolilo y 1, 3, 4-tiadiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un sustituyente más seleccionado entre halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, ciano, aminilo, hidroxialquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, haloalquilcicloalquilo C₃-C₈, aminilalquilcicloalquilo C₃-C₈, alquilcicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, alquilheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, haloheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros y halocicloalquilo C₃-C₈, o combinaciones de los mismos;

20

25 R⁵ es H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por un sustituyente más seleccionado entre halo, hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ y alcoxi C₁-C₆; y

R⁶ es, en cada ocurrencia, independientemente halo, alquilo C₁-C₆, ciano, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, o haloalquilo C₁-C₆.

30

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I):

A es arilo C₆-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

35 Y es NH;

R¹ es H o alquilo C₁-C₆;

R^2 es alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterociclilo de 3-8 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 y heterociclilo de 3-8 miembros;

- 5** R^3 es H, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterociclilo de 3 a 8 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por un sustituyente más seleccionado entre halo, hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 y alcoxi C_1-C_6 ;

- 10** R^4 es un heteroarilo seleccionado entre oxazolilo, isoxazolilo, 1, 2, 3-oxadiazolilo, 1, 2, 4-oxadiazolilo, 1, 2, 5-oxadiazolilo, 1, 3, 4-oxadiazolilo, 1, 2, 3-triazolilo, 1, 2, 4-triazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1, 2, 3-tiadiazolilo, 1, 2, 4-tiadiazolilo, 1, 2, 5-tiadiazolilo y 1, 3, 4-tiadiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por un sustituyente más seleccionado entre halo, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 y halocicloalquilo C_3-C_8 ;

- 15** R^5 es H, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por un sustituyente más seleccionado entre halo, hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 y alcoxi C_1-C_6 ; y

- 20** R^6 es, en cada ocurrencia, independientemente halo, alquilo C_1-C_6 , o haloalquilo C_1-C_6 .
En algunas modalidades del compuesto de la Fórmula (I):

A es arilo C_6-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_{10} , heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R^6 ;

- 25** X es CH o N;

Y es NH;

R^1 es H o alquilo C_1-C_6 ;

- 30** R^2 es alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterociclilo de 3-8 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 y heterociclilo de 3-8 miembros;

R^3 es H, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterociclilo de 3 a 8 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por un sustituyente más seleccionado entre halo, hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 y alcoxi C_1-C_6 ;

- 35** R^4 es un heteroarilo seleccionado entre oxazolilo, isoxazolilo, 1, 2, 3-oxadiazolilo, 1, 2, 4-oxadiazolilo, 1, 2, 5-oxadiazolilo, 1, 3 4-oxadiazolilo, 1, 2, 3-triazolilo, 1, 2, 4-triazolilo, tiazolilo,

isotiazolilo, 1, 2, 3-tiadiazolilo, 1, 2, 4-tiadiazolilo, 1, 2, 5-tiadiazolilo y 1, 3, 4-tiadiazolil, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un sustituyente más seleccionado entre halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, ciano, aminilo, hidroxialquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, haloalquilcicloalquilo C₃-C₈, aminilalquilcicloalquilo C₃-C₈, alquilcicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, alquilheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, haloheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros y halocicloalquilo C₃-C₈;

R⁵ es H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por un sustituyente más seleccionado entre halo, hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ y alcoxi C₁-C₆; y

R⁶ es, en cada ocurrencia, independientemente halo, alquilo C₁-C₆, alcoxi ciano C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆.

En algunas modalidades, A es cualquier grupo funcional adecuado tal como se describe en la presente. En algunas modalidades, A es arilo C₆-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R⁶. En algunas modalidades, A es arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R⁶. En algunas modalidades, A es arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con uno o más R⁶. En algunas modalidades, A es un heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R⁶. En algunas modalidades, A es cicloalquilo C₃-C₁₀. En algunas modalidades, A es un heterociclo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con uno o más R⁶.

En algunas modalidades, A es un divalente opcionalmente sustituido arilo C₆-₁₀. En algunas modalidades, A es un anillo carbocíclico divalente opcionalmente sustituido de 3-8 miembros saturado o parcialmente insaturado. En algunas modalidades, A es un anillo heterocíclico divalente de 3-10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunas modalidades, A es un anillo heteroarilo monocíclico divalente de 5-6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

En algunas modalidades, A es un grupo divalente seleccionado entre fenilo, naftilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, adamantilo, ciclooctilo, [3.3.0]bicyclooctanilo, [4.3.0]bicyclononanilo, [4.4.0]bicyclodecanilo, [2.2.2]bicyclooctanilo, fluorenilo, indanilo, tetrahidronaftilo, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranoilo, benzotiofuranoilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzisoxazolilo, benzisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, NH-carbazolilo,

carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, ditiazinilo, tetrahidrofuranoilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizino, indolilo, 3-indolilo, isoindolinilo, isoindolenilo, isobenzofuranoilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo;- 1,2,5-oxadiazolil, 1,3,4-oxadiazolil, oxazolidinil, oxazolil, oxazolidinil, pirimidinil, fenantridinil, fenantrolinil, fenazinil, fenotiazinil, fenoxatiinil, fenoxazinil, ftalazinil, piperazinil, piperidinil, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, 2-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizino, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranoilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo, oxetanilo, azetidino y xantenilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, A es un grupo divalente seleccionado entre fenilo, piridinilo, ciclohexilo y ciclohexenilo; cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. En otras modalidades, A es fenilo. En algunas modalidades, A es ciclohexilo saturado o insaturado. En más modalidades, A es piridinilo.

En algunas modalidades, A es pirimidinilo, que está opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, X es cualquier átomo adecuado como se describe en la presente. En algunas modalidades, X es CH o N. En algunas modalidades, X es CH. En algunas modalidades, X es N.

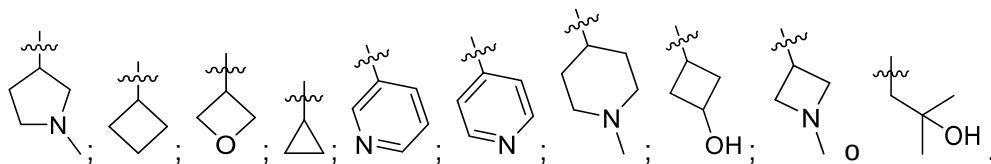
En algunas modalidades, Y es cualquier enlazador adecuado tal como se describe en la presente. En algunas modalidades, Y es NH.

En algunas modalidades, R¹ es cualquier grupo funcional adecuado descrito en la presente. En algunas modalidades, R¹ es H. En algunas modalidades, R¹ es alquilo C₁-C₆. En algunas modalidades, R¹ es metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.

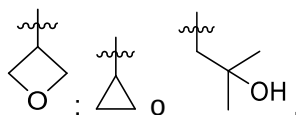
En algunas modalidades, R² es cualquier grupo funcional adecuado descrito en la presente. En algunas modalidades, R² es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3-8 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por un sustituyente más seleccionado entre halo, hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆ y heterociclilo de 3-8 miembros. En algunas modalidades R² es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₄, heterociclilo C₃-C₈ o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un sustituyente más seleccionado entre halo hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C₁-

C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆ y heterociclilo de 3 a 8 miembros. En algunas modalidades, R² es butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piridinilo, azetidinilo u oxetanilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un sustituyente más seleccionado entre halo, hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆ y heterociclilo de 3 a 8 miembros. En algunas modalidades, R² es ciclopropilo, ciclobutilo, pirrolidinilo, piperidinilo u oxetanilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un sustituyente más seleccionado entre halo, hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆ y heterociclilo de 3 a 8 miembros. En algunas modalidades, R² es ciclopropilo u oxetanilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un sustituyente más seleccionado entre halo, hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆ y heterociclilo de 3 a 8 miembros. En algunas modalidades, R² es ciclopropilo. En algunas modalidades, R² es oxetanilo. En algunas modalidades, R² es ciclopropilo u oxetanilo no sustituido. En algunas modalidades, R² es N-metil pirrolidinilo sustituido. En algunas modalidades, R² es ciclobutilo no sustituido.

En algunas modalidades, R² es:



En algunas modalidades, R² es:



En algunas modalidades, R³ es cualquier grupo funcional adecuado descrito en la presente. En algunas modalidades, R³ es H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3 a 8 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por un sustituyente más seleccionado entre halo, hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ y alcoxi C₁-C₆. En algunas modalidades, R³ es H o alquilo C₁-C₆, en donde el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ y alcoxi C₁-C₆. En algunas modalidades, R³ es H. En algunas modalidades, R³ es alquilo C₁-C₆. En algunas modalidades, R³ es metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.

En algunas modalidades, R⁴ es cualquier grupo funcional adecuado descrito en la presente. En algunas modalidades, R⁴ es un heteroarilo seleccionado entre oxazolilo, isoxazolilo, 1, 2, 3-oxadiazolilo, 1, 2, 4-oxadiazolilo, 1, 2, 5-oxadiazolilo, 1, 3, 4-oxadiazolilo, 1,

2, 3-triazolilo, 1, 2, 4-triazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1, 2, 3-tiadiazolilo, 1, 2, 4-tiadiazolilo, 1, 2, 5-tiadiazolilo y 1, 3, 4-tiadiazolil, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un sustituyente más seleccionado entre halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, ciano, aminilo, hidroxialquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆,
5 heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, haloalquilcicloalquilo C₃-C₈, aminilalquilcicloalquilo C₃-C₈, alquilcicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, alquilheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, haloheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros y halocicloalquilo C₃-C₈, o combinaciones de los mismos. En algunas modalidades, R⁴ es oxazolilo, isoxazolilo, 1, 2, 3-oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,4-triazolilo o 1, 3, 4-oxadiazolilo,
10 cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno más sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, ciano, aminilo, hidroxialquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, heterociclilo de 3 a 8 miembros, haloalquilcicloalquilo C₃-C₈, aminilalquilcicloalquilo C₃-C₈, alquilcicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, alquilheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros,
15 haloheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros y halocicloalquilo C₃-C₈, y combinaciones de los mismos.

En algunas modalidades, R⁴ es oxazolilo, isoxazolilo, 1, 2, 3-oxadiazolilo o 1, 3, 4-oxadiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆,
20 cicloalquilo C₃-C₈, ciano, aminilo, hidroxialquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, heterociclilo de 3 a 8 miembros, haloalquilcicloalquilo C₃-C₈, aminilalquilcicloalquilo C₃-C₈, alquilcicloalquilo C₃-C₈, heterocicilalquilo de 3 a 8 miembros, alquilheterocicilcicloalquilo de 3 a 8 miembros, haloheterocicilalquilo de 3 a 8 miembros y halocicloalquilo C₃-C₈, y combinaciones de los mismos. En algunas modalidades, R⁴ es isoxazolilo opcionalmente sustituido con uno más
25 sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ y halocicloalquilo C₃-C₈.

En algunas modalidades, R⁴ es isoxazolilo opcionalmente sustituido con uno más sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, ciano, aminilo, hidroxialquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆,
30 heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, haloalquilcicloalquilo C₃-C₈, aminilalquilcicloalquilo C₃-C₈, alquilcicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, alquilheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, haloheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, y halocicloalquilo C₃-C₈, y combinaciones de los mismos.

En algunas modalidades, R⁴ es tiazolilo opcionalmente sustituido con un sustituyente
35 más seleccionado entre halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, ciano, aminilo, hidroxialquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo de

3 a 8 miembros, haloalquilocicloalquilo C₃-C₈, aminilalquilocicloalquilo C₃-C₈, alquilocicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, alquilheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, haloheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, y halocicloalquilo C₃-C₈, y combinaciones de los mismos.

- 5** En algunas modalidades, R⁴ es isotiazolilo opcionalmente sustituido con uno más sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, ciano, aminilo, hidroxialquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, haloalquilocicloalquilo C₃-C₈, aminilalquilocicloalquilo C₃-C₈, alquilocicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, alquilheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, haloheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, y halocicloalquilo C₃-C₈, y combinaciones de los mismos.

- 10** En algunas modalidades, R⁴ es 1,2,4-tiadiazolilo opcionalmente sustituido con un sustituyente más seleccionado entre halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, ciano, aminilo, hidroxialquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, heterociclilo de 3 a 8 miembros, haloalquilocicloalquilo C₃-C₈, aminilalquilocicloalquilo C₃-C₈, alquilocicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, alquilheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, haloheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, y halocicloalquilo C₃-C₈, y combinaciones de los mismos.

- 15** En algunas modalidades, R⁴ es 1,3,4-tiadiazolilo opcionalmente sustituido con un sustituyente más seleccionado entre halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, ciano, aminilo, hidroxialquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, haloalquilocicloalquilo C₃-C₈, aminilalquilocicloalquilo C₃-C₈, alquilocicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, alquilheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, haloheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, y halocicloalquilo C₃-C₈, y combinaciones de los mismos.

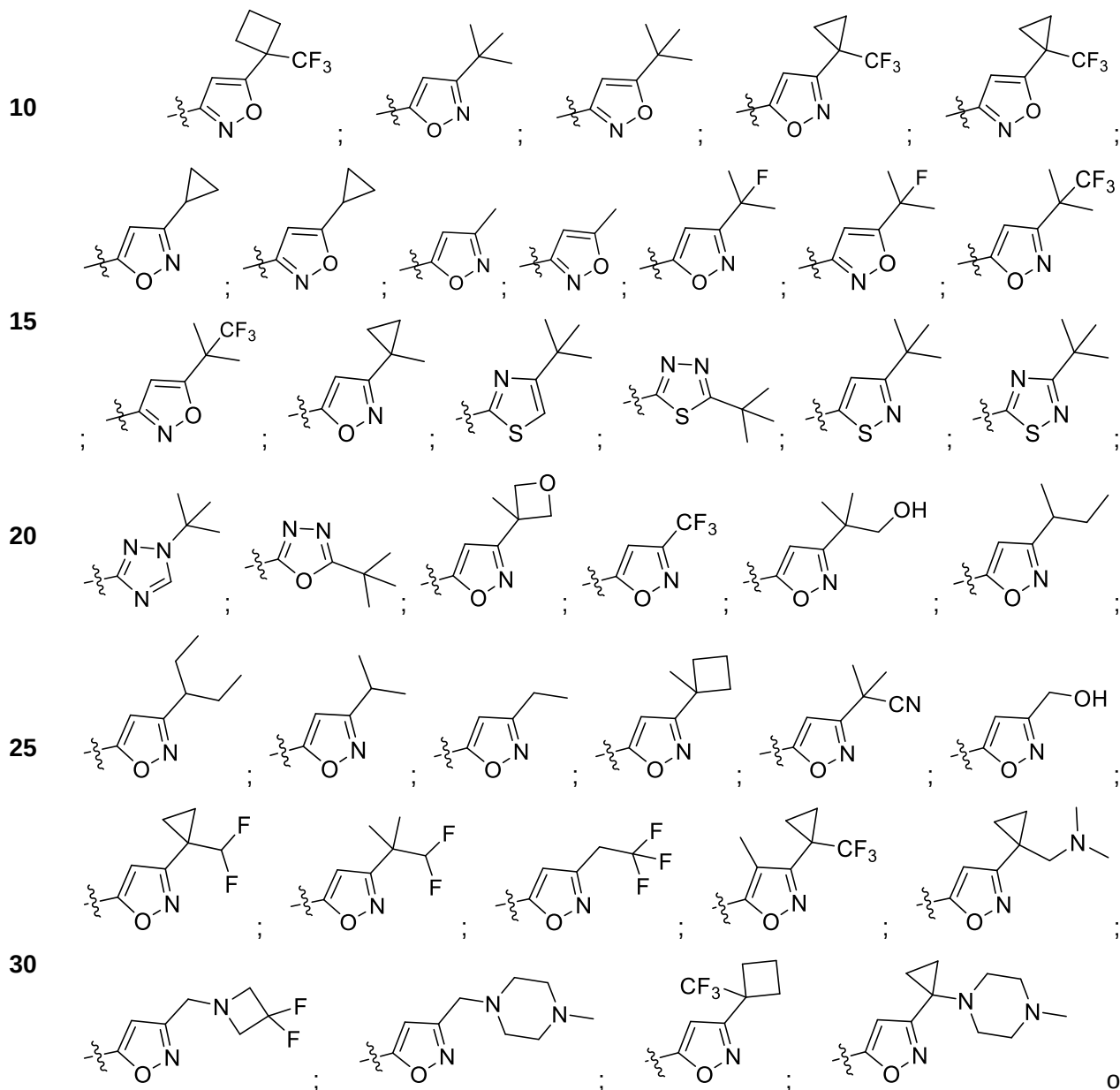
- 20** En algunas modalidades, R⁴ es 1,2,4-triazolilo opcionalmente sustituido con un sustituyente más seleccionado entre halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, ciano, aminilo, hidroxialquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, haloalquilocicloalquilo C₃-C₈, aminilalquilocicloalquilo C₃-C₈, alquilocicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, alquilheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, haloheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, y halocicloalquilo C₃-C₈, y combinaciones de los mismos.

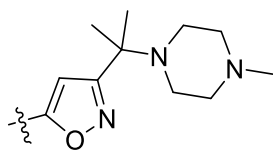
- 25** En algunas modalidades, R⁴ es 1, 3, 4-oxadiazolil opcionalmente sustituido con un sustituyente más seleccionado entre halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, ciano, aminilo, hidroxialquilo C₁-C₆, heterociclilo de 3 a 8 miembros y halocicloalquilo C₃-C₈, o combinaciones de los mismos.

- 30** En algunas modalidades, R⁴ es 1, 3, 4-oxadiazolil opcionalmente sustituido con un sustituyente más seleccionado entre halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, ciano, aminilo, hidroxialquilo C₁-C₆, heterociclilo de 3 a 8 miembros y halocicloalquilo C₃-C₈, o combinaciones de los mismos.

En algunas modalidades, R^4 está sustituido con alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , ciano, aminilo, hidroxialquilo C_1-C_6 , cianoalquilo C_1-C_6 , heterociclilo de 3 a 8 miembros, haloalquilcicloalquilo C_3-C_8 , aminalquilcicloalquilo C_3-C_8 , alquilcicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, alquilheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, haloheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, y halocicloalquilo C_3-C_8 , y combinaciones de los mismos.

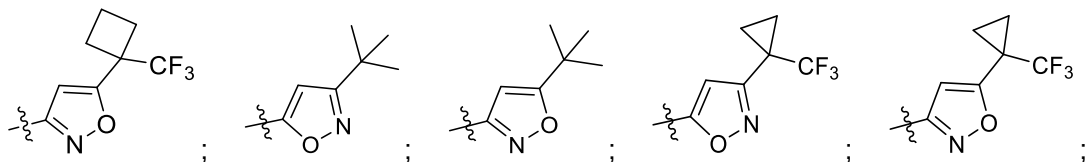
En algunas modalidades, R^4 es:



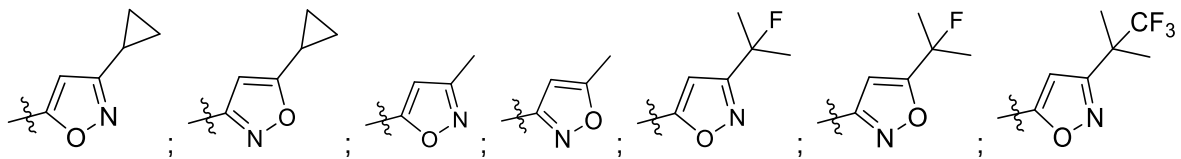


En algunas modalidades, R⁴ es:

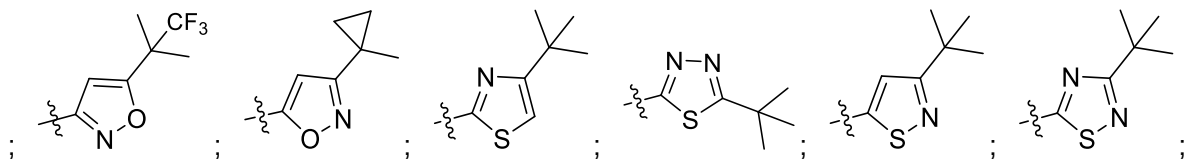
5



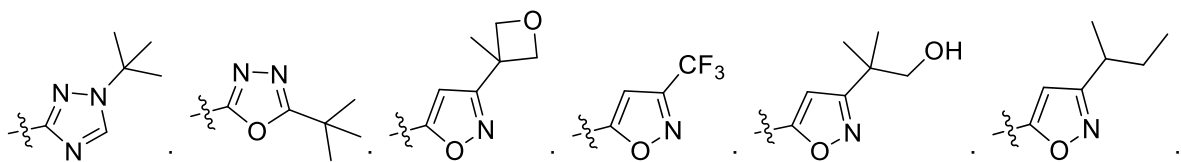
10



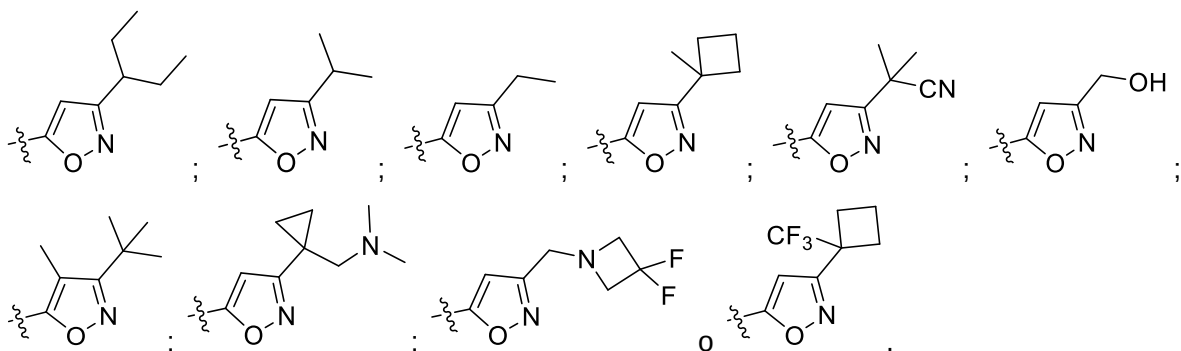
15



20

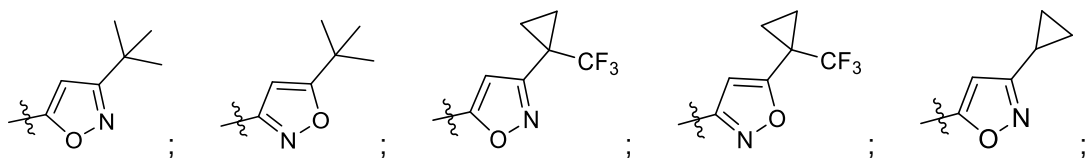


25

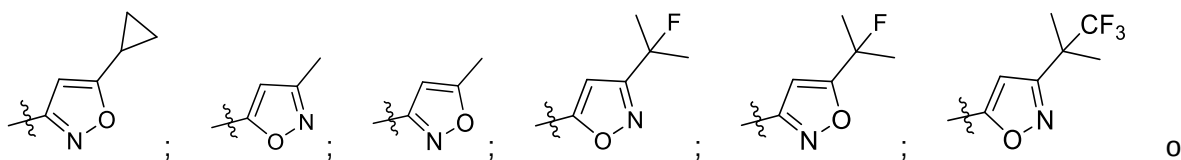


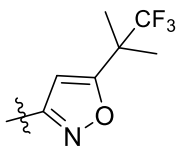
En algunas modalidades, R⁴ es:

30



35





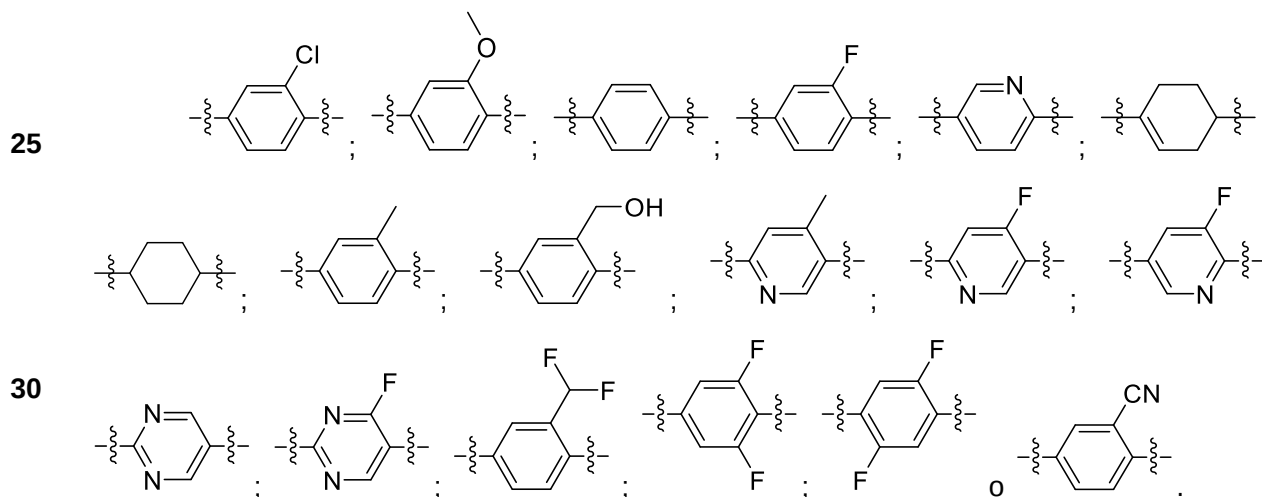
5 En algunas modalidades, R^5 es cualquier grupo funcional adecuado descrito en la presente. En algunas modalidades, R^5 es H, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo C_6-C_{10} o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 y alcoxi C_1-C_6 . En algunas modalidades, R^5 es H o alquilo C_1-C_6 , en donde alquilo C_1-C_6 está

10 opcionalmente sustituido con un sustituyente más seleccionado entre halo hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 y alcoxi C_1-C_6 . En algunas modalidades, R^5 es H. En algunas modalidades, R^5 es alquilo C_1-C_6 . En algunas modalidades, R^5 es metilo, etilo, n-propilo o isopropilo.

15 En algunas modalidades, cada R^6 es cualquier grupo funcional adecuado descrito en la presente. En algunas modalidades, cada R^6 es independientemente halo, alquilo C_1-C_6 , ciano, hidroxialquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , o haloalquilo C_1-C_6 . En algunas modalidades, cada R^6 es cloro o fluoro. En algunas modalidades, cada R^6 es fluoro. En algunas modalidades, cada R^6 es hidroxialquilo C_1-C_6 . En algunas modalidades, R^6 es hidroxialquilo C_1-C_6 . En algunas

20 modalidades, cada R^6 es $-CH_2CH_2OH$. En algunas modalidades, cada R^6 es ciano. En algunas modalidades, cada R^6 es alcoxi C_1-C_6 . En algunas modalidades, cada R^6 es metoxi.

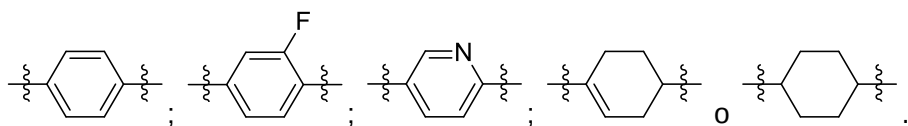
En algunas modalidades, A es:



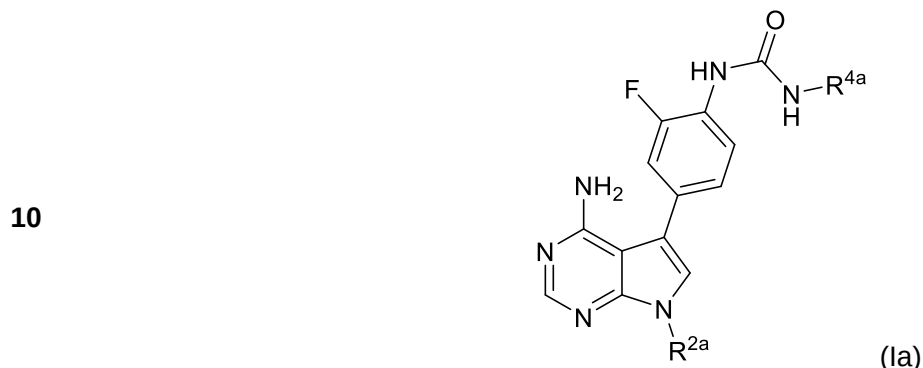
En algunas modalidades, A es:

35

34



En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:

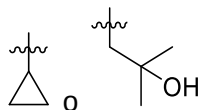


en donde:

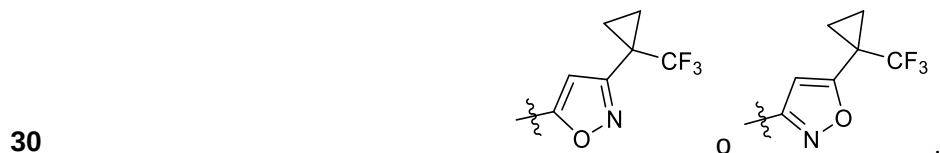
R^{2a} es cicloalquilo C_3-C_4 opcionalmente sustituido con uno más sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 y heterociclilo de 3-8 miembros; y

R^{4a} es isoxazolilo opcionalmente sustituido con un sustituyente más seleccionado entre haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 o halocicloalquilo C_3-C_8 .

En algunas modalidades, R^{2a} es un alquilo ramificado C_1-C_6 sustituido con hidroxilo. En algunas modalidades, R^{2a} es cicloalquilo C_3-C_8 . En algunas modalidades, R^{2a} es:

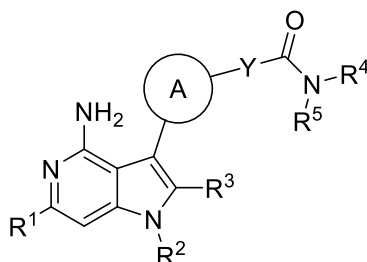


En algunas modalidades, R^{4a} es isoxazolilo sustituido con haloalquilcicloalquilo C_3-C_8 . En algunas modalidades, R^{4a} es fluoroalquilcicloalquilo C_3-C_8 . En algunas modalidades, R^{4a} es fluoroalquilciclopropilo o fluoroalquilciclobutilo. En algunas modalidades, R^{4a} es:



En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:

35



5

(IB)

en donde:

10 A es arilo C₆-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

X es CH o N;

Y es NH;

R¹ es H o alquilo C₁-C₆;

15

R² es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3-8 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆ y heterociclilo de 3-8 miembros;

20

R³ es H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3 a 8 miembros o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por un sustituyente más seleccionado entre halo, hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ y alcoxi C₁-C₆;

25

R⁴ es un heteroarilo seleccionado entre oxazolilo, isoxazolilo, 1, 2, 3-oxadiazolilo, 1, 2, 4-oxadiazolilo, 1, 2, 5-oxadiazolilo, 1, 3 4-oxadiazolilo, 1, 2, 3-triazolilo, 1, 2, 4-triazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1, 2, 3-tiadiazolilo, 1, 2, 4-tiadiazolilo, 1, 2, 5-tiadiazolilo y 1, 3, 4-tiadiazolil, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un sustituyente más seleccionado entre halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, ciano, aminilo, hidroxialquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, haloalquilcicloalquilo C₃-C₈, aminilalquilcicloalquilo C₃-C₈, alquilcicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, alquilheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, haloheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros y halocicloalquilo C₃-C₈;

30

35 R⁵ es H, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo de 3 a 8 miembros, arilo C₆-C₁₀ o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por un sustituyente más seleccionado entre halo, hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆ y alcoxi C₁-C₆; y

R⁶ es, en cada ocurrencia, independientemente halo, alquilo C₁-C₆, alcoxi ciano C₁-C₆,

hidroxialquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆.

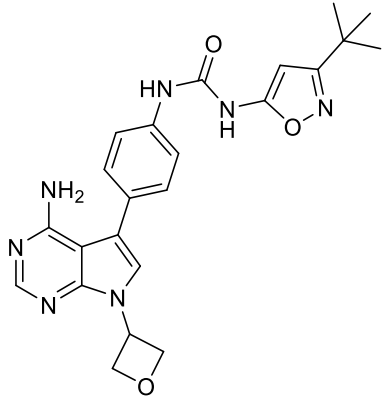
En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es un modulador del inflammasoma NLRP3.

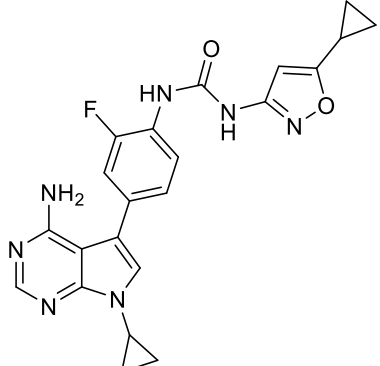
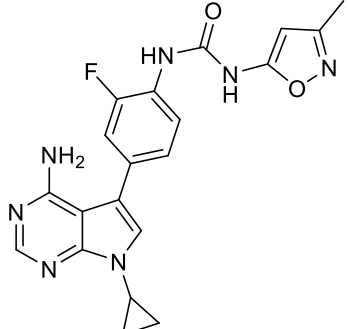
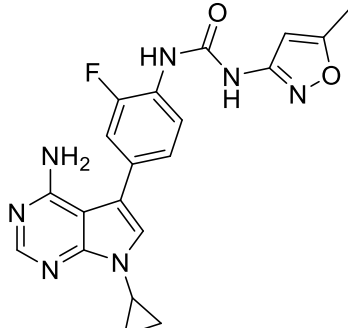
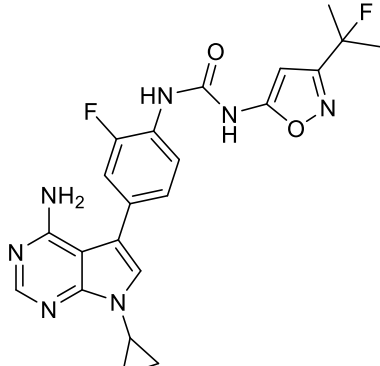
En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es un inhibidor de NEK7 en un paciente o en una muestra biológica.

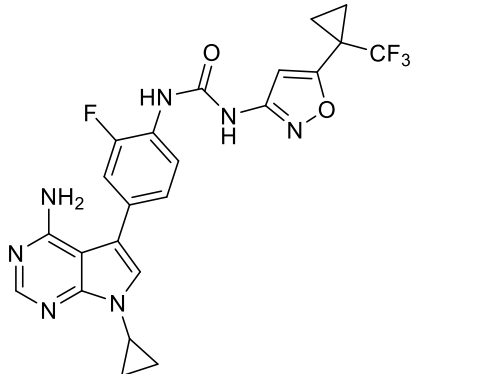
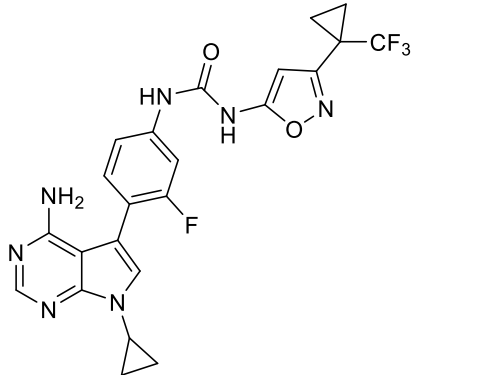
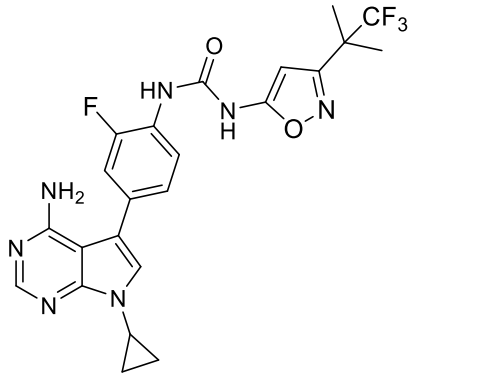
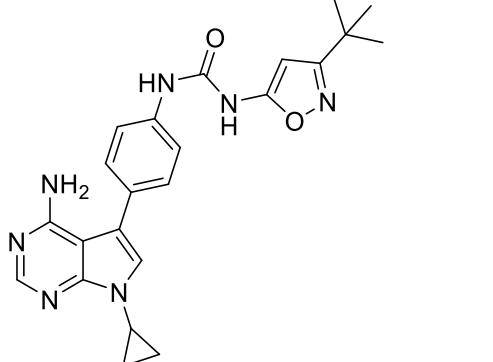
En varias modalidades diferentes, el compuesto tiene una de las estructuras expuestas en la Tabla 1 a continuación, o una sal, estereoisómero o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

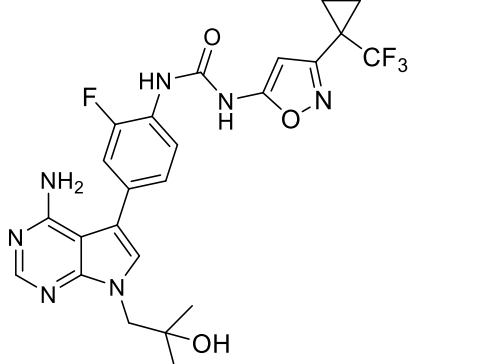
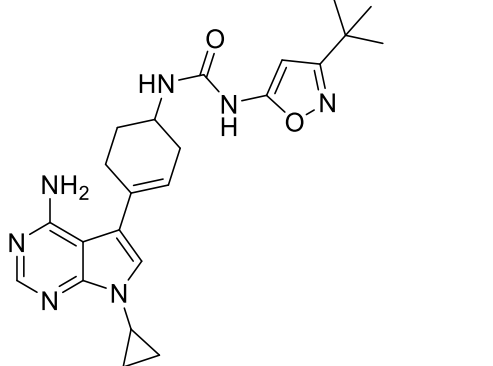
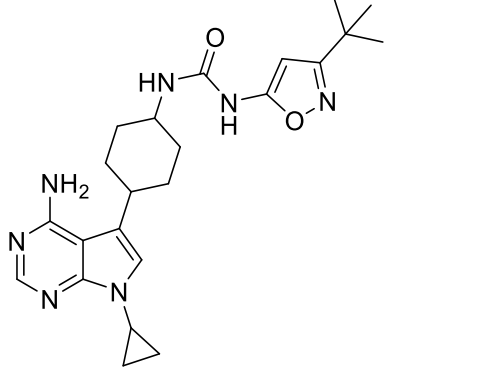
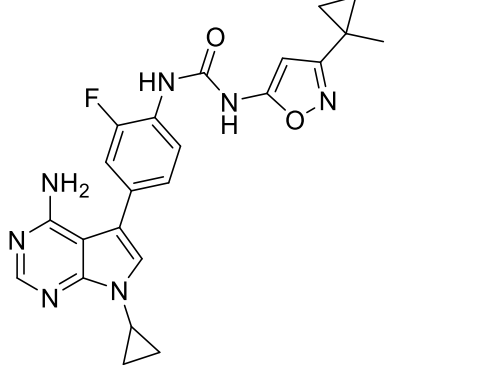
En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto seleccionado de la Tabla 1, o una sal, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) se selecciona del grupo que consiste en el compuesto 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 y 20, o una sal, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) se selecciona del grupo formado por el compuesto 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 y 15, o una sal, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) se selecciona del compuesto 10.

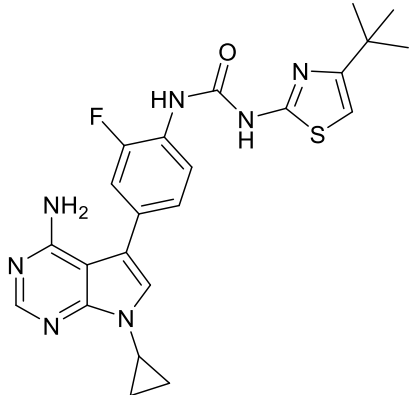
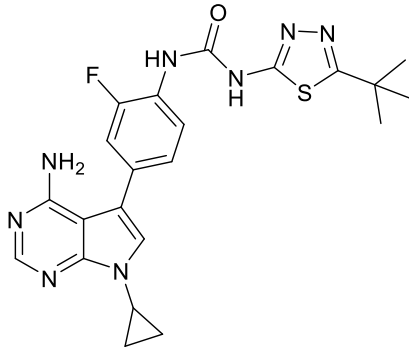
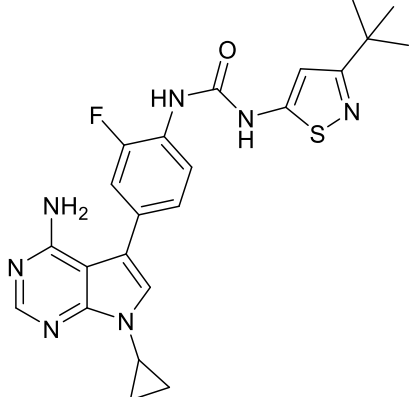
Tabla 1: Compuestos representativos de la Fórmula (I)

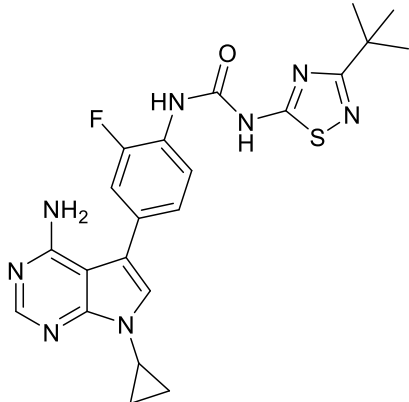
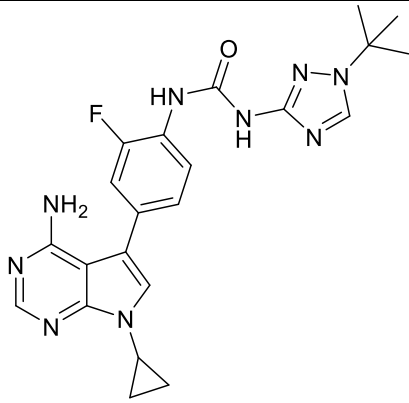
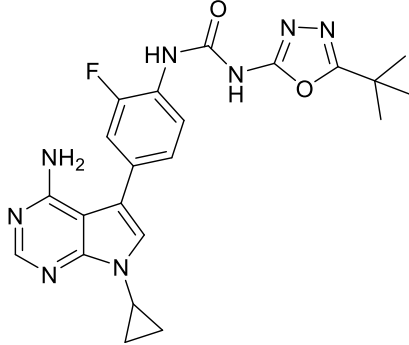
No.	Estructura	Nombre
1		1-(4-(4-amino-7-(oxetan-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)-3-(3-(terc-butil)isoxazol-5-il)urea

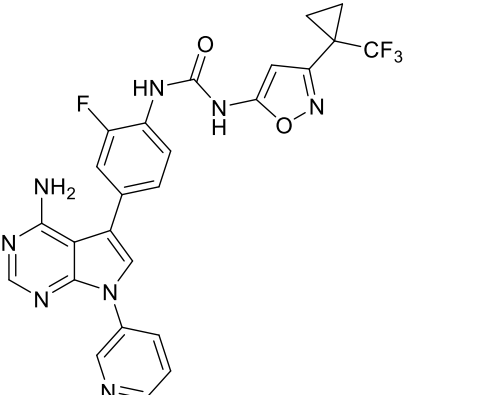
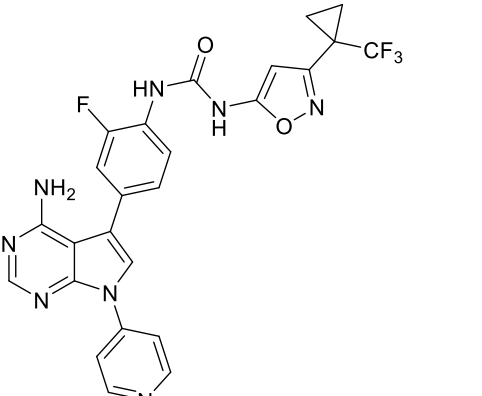
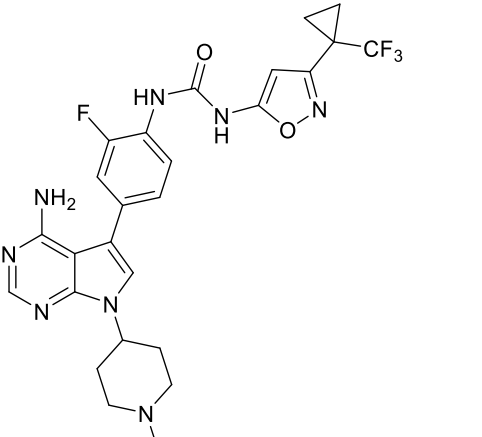
No.	Estructura	Nombre
6		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(5-ciclopropilisoxazol-3-il)urea
7		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-metilisoxazol-5-il)urea
8		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(5-metilisoxazol-3-il)urea
9		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(2-fluoropropan-2-il)isoxazol-5-il)urea

No.	Estructura	Nombre
5 10 10		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(5-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-3-il)urea
15 11 20		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-3-fluorofenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea
25 12		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(1,1,1-trifluoro-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il)urea
30 13 35		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)fenil)-3-(3-(terc-butil)isoxazol-5-il)urea

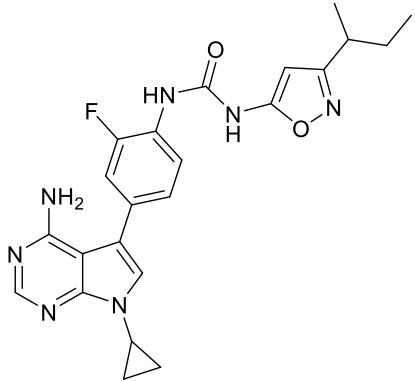
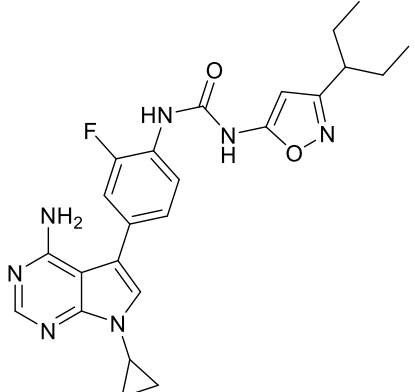
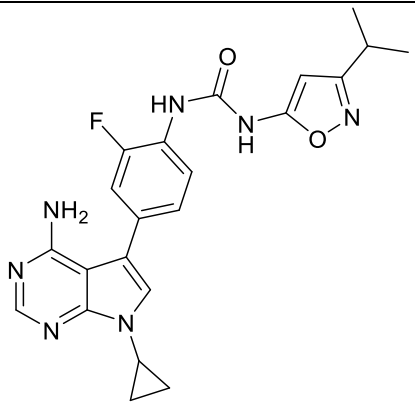
No.	Estructura	Nombre
5 14 10		1-(4-(4-amino-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea
15 20		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohex-3-en-1-il)-3-(3-(terc-butil)isoxazol-5-il)urea
16 25		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)ciclohexil)-3-(3-(terc-butil)isoxazol-5-il)urea
17 30 35		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(1-metilciclopropil)isoxazol-5-il)urea

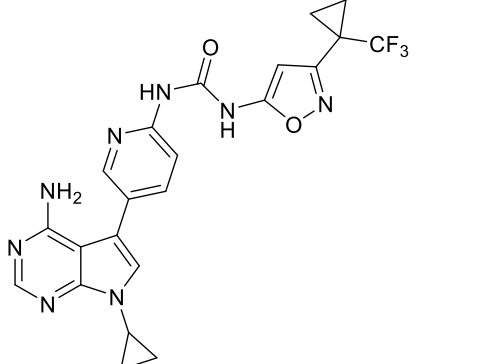
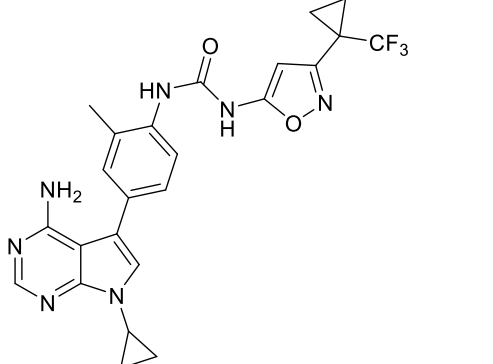
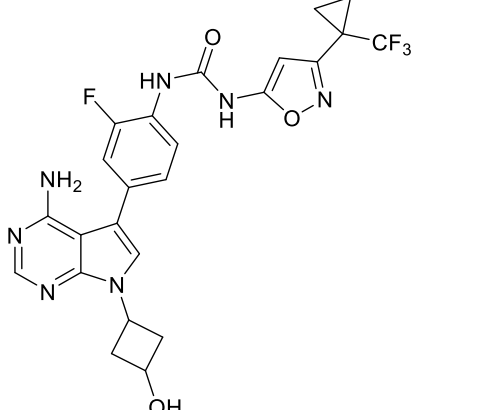
No.	Estructura	Nombre
18		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(4-(terc-butil)tiazol-2-il)urea
19		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(5-(terc-butil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)urea
20		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(terc-butil)isotiazol-5-il)urea

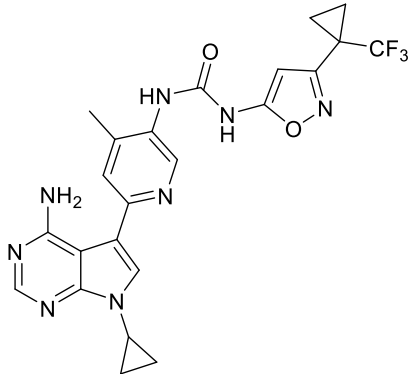
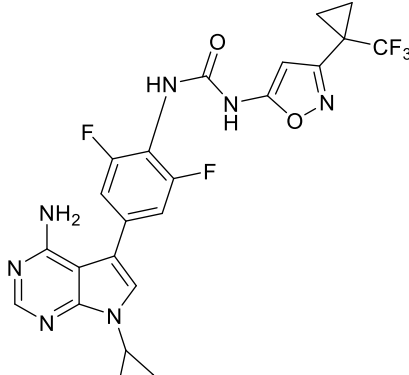
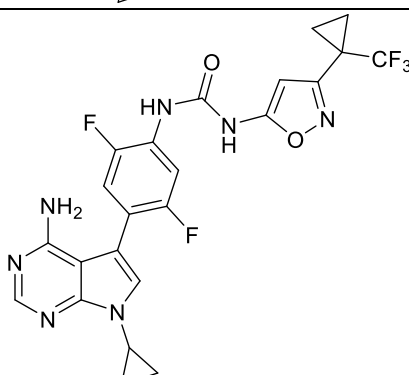
No.	Estructura	Nombre
21		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(terc-butil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)urea
22		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(terc-butil)-1,2,4-tiadiazol-5-il)urea
23		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(5-(terc-butil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)urea

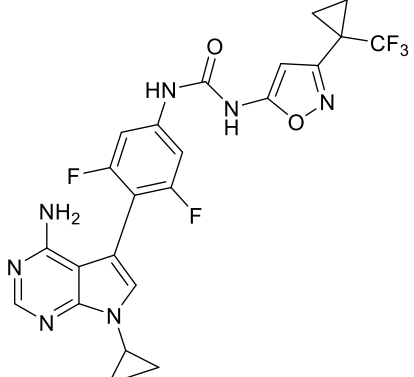
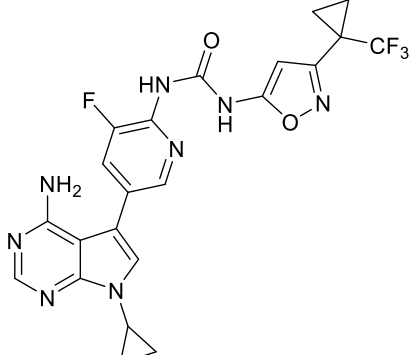
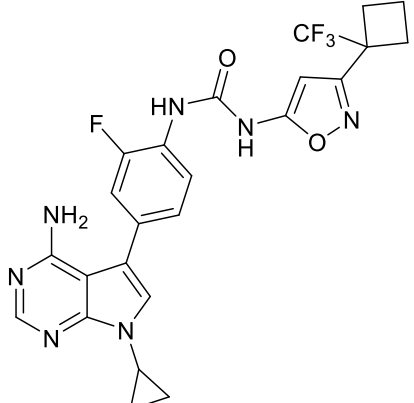
No.	Estructura	Nombre
5 24 10		1-(4-(4-amino-7-(piridin-3-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea
15 25 20		1-(4-(4-amino-7-(piridin-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea
25 26 30		1-(4-(4-amino-7-(1-metilpiperidin-4-il)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea

No.	Estructura	Nombre
27		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(3-metiloxetan-3-il)isoxazol-5-il)urea
28		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(trifluorometil)isoxazol-5-il)urea
29		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)isoxazol-5-il)urea

No.	Estructura	Nombre
30		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(sec-butil)isoxazol-5-il)urea
31		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(pentan-3-il)isoxazol-5-il)urea
32		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-isopropilisoxazol-5-il)urea

No.	Estructura	Nombre
37		1-(5-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)piridin-2-il)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea
38		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metilfenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea
39		1-(4-(4-amino-7-(3-hidroxiciclobutil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea

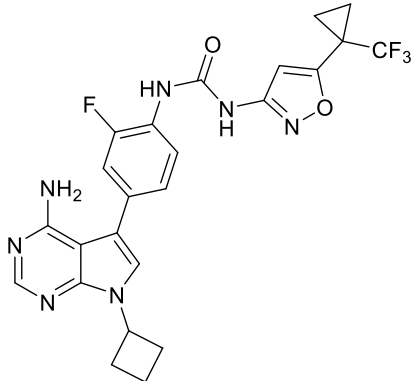
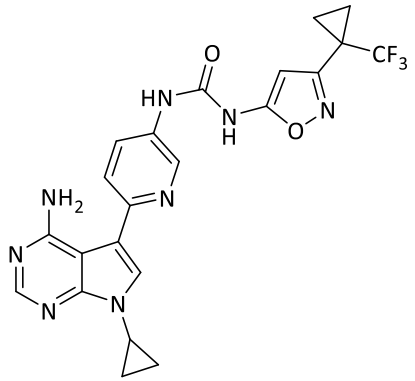
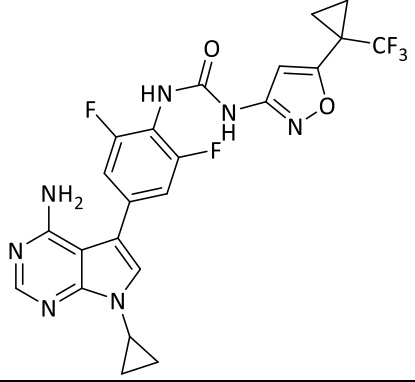
No.	Estructura	Nombre
40		1-(6-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-5-il)-4-metilpiridin-3-il)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea
41		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2,6-difluorofenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea
42		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2,5-difluorofenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea

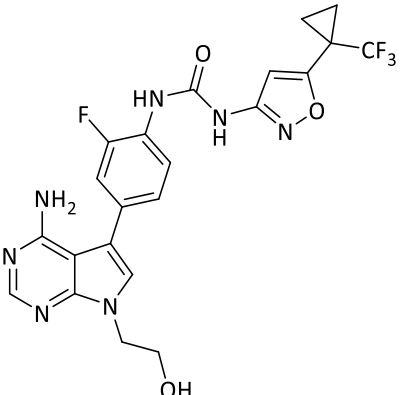
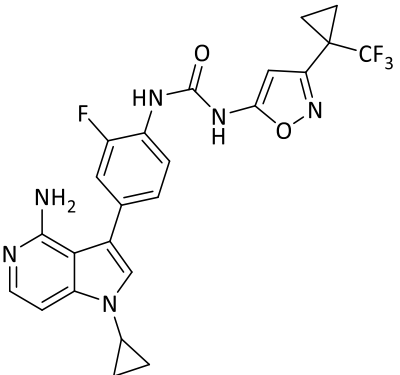
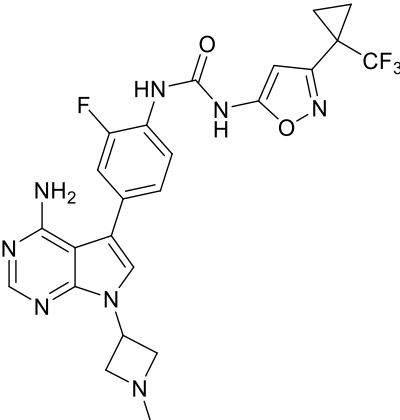
No.	Estructura	Nombre
43		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-3,5-difluorofenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea
44		1-(5-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-3-fluoropiridin-2-il)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea
45		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclobutil)isoxazol-5-il)urea

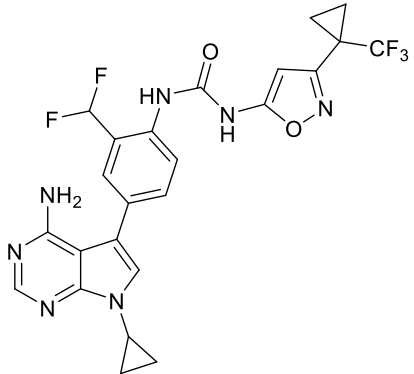
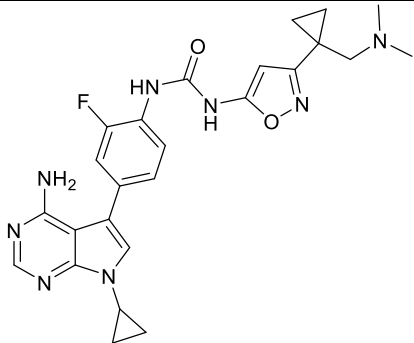
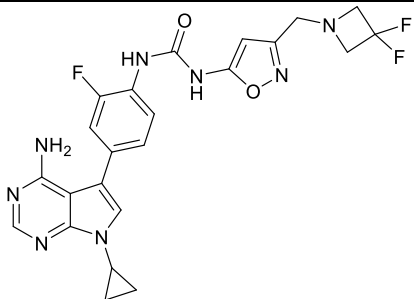
No.	Estructura	Nombre
5 46 10		1-(5-(4-amino-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)piridin-2-il)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea
15 47 20		1-(4-(4-amino-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea
25 48		H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)pirimidin-2-il)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea
30 49 35		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrol[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-(hidroximetil)fenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea

No.	Estructura	Nombre
50		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-cianofenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea
51		1-(4-(4-amino-7-(2-metoxietil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea
52		1-(4-(4-amino-7-(2-hidroxietil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea
53		1-(4-(4-amino-7-ciclobutil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea

No.	Estructura	Nombre
54		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-clorofenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea
55		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-metoxifenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea
56		1-(4-(4-amino-7-(1-metilpirrolidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea
57		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(5-(1-(trifluorometil)ciclobutil)isoxazol-3-il)urea

No.	Estructura	Nombre
58		1-(4-(4-amino-7-ciclobutil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(5-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-3-il)urea
59		1-(6-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)piridin-3-il)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea
60		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2,6-difluorofenil)-3-(5-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-3-il)urea

No.	Estructura	Nombre
61		1-(4-(4-amino-7-(2-hidroxietil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(5-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-3-il)urea
62		1-(4-(4-amino-1-ciclopropil-1H-pirrolo[3,2-c]piridin-3-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea
63		1-(4-(4-amino-7-(1-metilazetidin-3-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea

No.	Estructura	Nombre
5 64 10		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-(difluorometil)fenil)-3-(3-(1-(trifluorometil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea
15 65		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-(1-((dimetilamino)metil)ciclopropil)isoxazol-5-il)urea
20 66 25		1-(4-(4-amino-7-ciclopropil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-5-il)-2-fluorofenil)-3-(3-((3,3-difluoroazetidín-1-il)metil)isoxazol-5-il)urea

Composición farmacéutica

Se proporcionan en la presente composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica comprende uno (o más) de los compuestos anteriores y un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se formula para administración oral. Los compuestos descritos en la presente se formulan combinando los compuestos activos con, *por ejemplo*, portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables.

En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente se formulan en

formas de dosificación oral que incluyen, a modo de ejemplo únicamente, comprimidos, polvos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, elixires, mezclas espesas, suspensiones y similares. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente se formulan en comprimidos. En algunas modalidades, los compuestos descritos en la presente se formulan en

5 cápsulas.

En algunas modalidades, las preparaciones farmacéuticas para uso oral se obtienen mezclando uno o más excipientes sólidos con uno o más de los compuestos descritos en la presente, moliendo opcionalmente la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, tras añadir auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas.

10 Los excipientes adecuados son, en particular, materiales de relleno como azúcares, incluidos lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparados de celulosa como: por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica; u otros como: polivinilpirrolidona (PVP o povidona) o fosfato cálcico. En determinadas

15 modalidades, se añaden opcionalmente agentes desintegradores. Entre los agentes desintegradores se incluyen, a modo de ejemplo únicamente, la croscarmelosa sódica -reticulada, la polivinilpirrolidona, el agar o el ácido algínico o una sal del mismo como el alginato sódico.

En una modalidad, las formas de dosificación, como los núcleos de grageas y los

20 comprimidos, están provistos de uno o más recubrimientos adecuados. En determinadas modalidades, se utilizan disoluciones concentradas de azúcar para el recubrimiento de la forma de dosificación. Las disoluciones de azúcar, contienen opcionalmente componentes adicionales, como a modo de ejemplo únicamente, goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, disoluciones de laca, y disolventes orgánicos

25 adecuados o mezclas de disolventes. También se añaden opcionalmente colorantes y/o pigmentos a los recubrimientos con fines de identificación. Además, los colorantes y/o pigmentos se utilizan opcionalmente para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.

En algunas modalidades, cantidades terapéuticamente eficaces de al menos uno de los

30 compuestos descritos en la presente se formulan en otras formas de dosificación oral. Entre las formas de dosificación oral se incluyen las cápsulas "de ajuste a-presión" hechas de gelatina, así como las cápsulas blandas y selladas hechas de gelatina y un plastificante, como el glicerol o el sorbitol. En determinadas modalidades, las cápsulas de ajuste a-presión contienen los principios activos en mezcla con uno o más materiales de relleno. Los materiales de relleno

35 incluyen, sólo a modo de ejemplo, lactosa, aglutinantes como almidones y/o lubricantes como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En otras modalidades, las

cápsulas blandas, contienen uno o más compuestos activos disueltos o suspendidos en un líquido adecuado. Los líquidos adecuados incluyen, sólo a modo de ejemplo, uno o más aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicol líquido. Además, se añaden opcionalmente estabilizadores.

- 5** En los métodos de tratamiento de acuerdo con las modalidades de la invención, se administra una cantidad eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) a un sujeto que padece o al que se le ha diagnosticado una enfermedad, trastorno o condición médica de este tipo. Las cantidades o dosis eficaces pueden determinarse mediante métodos como el modelado, los estudios de escalado de dosis o los ensayos clínicos, el modo o la vía de administración o
- 10** suministro del fármaco, la farmacocinética del agente, la gravedad y el curso de la enfermedad, el trastorno o la condición, la terapia previa o en curso del sujeto, el estado de salud del sujeto y su respuesta a los fármacos, y el juicio del médico tratante.

- La composición farmacéutica descrita en la presente puede administrarse en cualquier dosificación eficaz adecuada descrita en la presente. En algunas modalidades, la composición
- 15** farmacéutica comprende de alrededor de 0.1 mg a alrededor de 10 mg del compuesto de la Fórmula (I). En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende de alrededor de 0.5 mg a alrededor de 5 mg del compuesto de la Fórmula (I). En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende alrededor de 5 mg del compuesto de la Fórmula (I). En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende alrededor de 4 mg del
- 20** compuesto de la Fórmula (I). En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende alrededor de 3 mg del compuesto de la Fórmula (I). En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende alrededor de 2 mg del compuesto de la Fórmula (I). En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende alrededor de 1 mg del compuesto de la Fórmula (I). En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende alrededor de 0.5
- 25** mg del compuesto de la Fórmula (I). En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende de alrededor de 0.1 mg a alrededor de 10 mg del Compuesto 10 de la Tabla 1. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende de alrededor de 0.5 mg a alrededor de 5 mg del Compuesto 10. En ciertas modalidades, la composición farmacéutica comprende alrededor de 5 mg del Compuesto 10. En ciertas modalidades, la composición
- 30** farmacéutica comprende alrededor de 4 mg del Compuesto 10. En ciertas modalidades, la composición farmacéutica comprende alrededor de 3 mg del Compuesto 10. En ciertas modalidades, la composición farmacéutica comprende alrededor de 2 mg del Compuesto 10. En ciertas modalidades, la composición farmacéutica comprende alrededor de 1 mg del Compuesto 10. En ciertas modalidades, la composición farmacéutica comprende alrededor de
- 35** 0.5 mg del Compuesto 10.

La composición farmacéutica descrita en la presente puede administrarse mediante

cualquier esquema de dosificación adecuado descrito en la presente. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se administra al sujeto en un ciclo de una semana, en donde el ciclo de una semana consiste en administrar la composición durante cinco días consecutivos y luego no administrar la composición farmacéutica durante dos días consecutivos.

- 5** En algunas modalidades, la composición farmacéutica se administra en el ciclo de una semana durante al menos 2 semanas. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se administra en el ciclo de una semana durante al menos 4 semanas. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se administra en el ciclo de una semana durante al menos 8 semanas. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se administra en el ciclo de una semana durante al menos 12 semanas. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se administra en el ciclo de una semana durante 16 semanas. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se administra en el ciclo de una semana durante 20 semanas. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se administra en el ciclo de una semana durante 24 semanas. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se administra en el ciclo de una semana durante 28 semanas. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se administra en el ciclo de una semana durante 32 semanas.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica se administra al sujeto diariamente. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se administra al sujeto una vez al día.

- 20** En algunas modalidades, la composición farmacéutica se administra al sujeto una vez al día durante al menos 2 semanas. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se administra una vez al día por al menos 4 semanas. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se administra una vez al día por al menos 8 semanas. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se administra una vez al día por al menos 12 semanas. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se administra una vez al día durante 16 semanas. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se administra una vez al día durante 20 semanas. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se administra una vez al día durante 24 semanas. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se administra una vez al día durante 28 semanas. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se administra una vez al día durante 32 semanas. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) se administra al sujeto diariamente. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) se administra al sujeto una vez al día.

- 35** En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) se administra al sujeto una vez al día durante al menos 2 semanas. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) se administra una vez al día durante al menos 4 semanas. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) se administra una vez al día durante al menos 8 semanas. En

algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) se administra una vez al día durante al menos 12 semanas. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) se administra una vez al día durante 16 semanas. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) se administra una vez al día durante 20 semanas. En algunas modalidades, el compuesto de la

5 Fórmula (I) se administra una vez al día durante 24 semanas. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) se administra una vez al día durante 28 semanas. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) se administra una vez al día durante 32 semanas. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) se administra una vez al día durante 1 a 12 semanas. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) se administra más de

10 12 semanas.

En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) se administra una vez al día durante 1 a 12 semanas a una dosis de alrededor de 2 mg. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) se administra una vez al día durante 1 a 12 semanas a una dosis de alrededor de 3 mg. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) se administra

15 una vez al día durante 1 a 12 semanas a una dosis de alrededor de 4 mg. En algunas modalidades, el compuesto de la Fórmula (I) se administra una vez al día durante 1 a 12 semanas a una dosis de alrededor de 5 mg.

En algunas modalidades, el Compuesto (10) se administra al sujeto diariamente. En algunas modalidades, el Compuesto 10 se administra al sujeto una vez al día.

20 En algunas modalidades, el Compuesto (10) se administra al sujeto una vez al día durante al menos 2 semanas. En algunas modalidades, el Compuesto 10 se administra diariamente durante al menos 4 semanas. En algunas modalidades, el Compuesto 10 se administra diariamente durante al menos 8 semanas. En algunas modalidades, el Compuesto 10 se administra diariamente durante al menos 12 semanas. En algunas modalidades, el

25 compuesto 10 se administra una vez al día durante 16 semanas. En algunas modalidades, el compuesto 10 se administra una vez al día durante 20 semanas. En algunas modalidades, el compuesto 10 se administra una vez al día durante 24 semanas. En algunas modalidades, el compuesto 10 se administra una vez al día durante 28 semanas. En algunas modalidades, el compuesto 10 se administra una vez al día durante 32 semanas. En algunas modalidades, el

30 compuesto 10 se administra una vez al día durante 1 a 12 semanas. En algunas modalidades, el compuesto 10 se administra durante más de 12 semanas.

En algunas modalidades, el compuesto 10 se administra una vez al día durante 1 a 12 semanas a una dosis de alrededor de 2 mg. En algunas modalidades, el compuesto 10 se administra una vez al día durante 1 a 12 semanas a una dosis de alrededor de 3 mg. En algunas

35 modalidades, el compuesto 10 se administra una vez al día durante 1 a 12 semanas a una dosis de alrededor de 4 mg. En algunas modalidades, el compuesto 10 se administra una vez al día

durante 1 a 12 semanas a una dosis de alrededor de 5 mg.

La composición farmacéutica puede estar en cualquier portador adecuado para la administración oral como se describe en la presente. En algunas modalidades, la composición farmacéutica está en una cápsula. En algunas modalidades, la cápsula es una cápsula de 5 gelatina dura. En algunas modalidades, la cápsula es una cápsula de tamaño 1, 2 o 3. En algunas modalidades, la cápsula es una cápsula de tamaño 1. En algunas modalidades, la cápsula es una cápsula de tamaño 2. En algunas modalidades, la cápsula es una cápsula de tamaño 3.

La cápsula puede tener cualquier color adecuado descrito en la presente. En algunas 10 modalidades, la cápsula es de color blanco opaco, naranja sueco o verde oscuro. En algunas modalidades, la cápsula es de color blanco opaco. En algunas modalidades, la cápsula es de color naranja sueco. En algunas modalidades, la cápsula es de color verde oscuro.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica es un comprimido. En algunas modalidades, el comprimido es un comprimido recubierto con película. En algunas modalidades, 15 el comprimido es un comprimido de liberación inmediata. En algunas modalidades, el comprimido es un comprimido recubierto de liberación inmediata. En algunas modalidades, el comprimido está recubierto con Opadry II. En algunas modalidades, el comprimido está recubierto de Opadry II Amarillo. En algunas modalidades, el comprimido está recubierto con Opadry II Rojo. En algunas modalidades, el comprimido tiene un diámetro de alrededor de 7 20 mm.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables en la composición farmacéutica descrita en la presente pueden ser cualquier excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado. En algunas modalidades, el excipiente farmacéuticamente aceptable es lauril sulfato sódico, almidón de maíz parcialmente pregelatinizado, celulosa microcristalina, almidón glicolato 25 sódico, hidroxipropilcelulosa LF, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio o una combinación de dos o más de los mismos. En algunas modalidades, el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende al menos dos ingredientes seleccionados del grupo que consiste en lauril sulfato sódico, almidón de maíz parcialmente pregelatinizado, celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, hidroxipropilcelulosa LF, dióxido de silicio coloidal y 30 estearato de magnesio. En algunas modalidades, el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende al menos tres ingredientes seleccionados del grupo que consiste en lauril sulfato sódico, almidón de maíz parcialmente pregelatinizado, celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, hidroxipropilcelulosa LF, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. En algunas modalidades, el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende al menos cuatro 35 ingredientes seleccionados del grupo que consiste en lauril sulfato sódico, almidón de maíz parcialmente pregelatinizado, celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón,

hidroxipropilcelulosa LF, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. En algunas modalidades, el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende al menos cinco ingredientes seleccionados del grupo que consiste en lauril sulfato sódico, almidón de maíz parcialmente pregelatinizado, celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, hidroxipropilcelulosa LF, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. En algunas modalidades, el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende al menos seis ingredientes seleccionados del grupo que consiste en lauril sulfato sódico, almidón de maíz parcialmente pregelatinizado, celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico, hidroxipropilcelulosa LF, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. En algunas modalidades, el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende lauril sulfato sódico, almidón de maíz parcialmente pregelatinizado, celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico, hidroxipropilcelulosa LF, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio.

En algunas modalidades, el lauril sulfato sódico es Kolliphore SLS fino. En algunas modalidades, el almidón de maíz parcialmente pregelatinizado es el almidón 1500. En algunas modalidades, la celulosa microcristalina es Avicel PH 101. En algunas modalidades, el almidón glicolato sódico es de tipo A. En algunas modalidades, la hidroxipropilcelulosa LF es Klucel HPC LF. En algunas modalidades, el dióxido de silicio coloidal es Aerosil Pharma 200. En algunas modalidades, el excipiente farmacéuticamente aceptable es lauril sulfato sódico, almidón de maíz parcialmente pregelatinizado, celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico, hidroxipropilcelulosa LF, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. En algunas modalidades, el lauril sulfato de sodio es Kolliphore SLS fine, el almidón de maíz parcialmente pregelatinizado es Starch 1500, la celulosa microcristalina es Avicel PH 101, el almidón glicolato sódico es de tipo A, la hidroxipropilcelulosa LF es Klucel HPC LF, y el dióxido de silicio coloidal es Aerosil Pharma 200.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden tener cualquier cantidad adecuada descrita en la presente. Las medidas en % en peso (% p/p) de los excipientes en el comprimido se refieren al porcentaje en peso de cada excipiente con respecto al peso total del núcleo del comprimido, antes de aplicar un recubrimiento. Las medidas en % en peso (% p/p) de los excipientes en la cápsula se refieren al porcentaje en peso de cada excipiente en relación con el peso total de todos los ingredientes, excluida la propia cápsula exterior.

En algunas modalidades, el lauril sulfato de sodio está en una cantidad de alrededor de 0.01 % p/p a alrededor de 0.1 % p/p. En algunas modalidades, el lauril sulfato de sodio está en una cantidad de alrededor de 0.01 % p/p a alrededor de 0.8 % p/p. En algunas modalidades, el lauril sulfato de sodio está en una cantidad de alrededor de 0.02 % p/p a alrededor de 0.6 % p/p. En algunas modalidades, el lauril sulfato de sodio está en una cantidad de alrededor de 0.04 % p/p.

En algunas modalidades, el almidón de maíz parcialmente pregelatinizado está en una cantidad de alrededor de 30 % p/p a alrededor de 50 % p/p. En algunas modalidades, el almidón de maíz parcialmente pregelatinizado está en una cantidad de alrededor de 40 % p/p a alrededor de 50 % p/p. En algunas modalidades, el almidón de maíz parcialmente pregelatinizado está en una cantidad de alrededor de 40 % p/p a alrededor de 45 % p/p. En algunas modalidades, el almidón de maíz parcialmente pregelatinizado está en una cantidad de alrededor de 43 % p/p a alrededor de 44 % p/p.

En algunas modalidades, la celulosa microcristalina en una cantidad de alrededor de 30 % a alrededor de 50 %. En algunas modalidades, la celulosa microcristalina en una cantidad de alrededor de 40 % a alrededor de 50 %. En algunas modalidades, la celulosa microcristalina en una cantidad de alrededor de 42 % a alrededor de 50 %. En algunas modalidades, la celulosa microcristalina en una cantidad de alrededor de 44 % a alrededor de 48 %.

En algunas modalidades, el glicolato sódico de almidón está en una cantidad de alrededor de 1 % p/p a alrededor de 5 % p/p. En algunas modalidades, el glicolato sódico de almidón está en una cantidad de alrededor de 2 % p/p a alrededor de 4 % p/p. En algunas modalidades, el glicolato sódico de almidón está en una cantidad de alrededor de 3 % p/p a alrededor de 4 % p/p.

En algunas modalidades, en donde la hidroxipropilcelulosa LF está en una cantidad de alrededor de 1% p/p a alrededor de 5 % p/p. En algunas modalidades, en donde la hidroxipropilcelulosa LF está en una cantidad de alrededor de 1% p/p a alrededor de 4 % p/p. En algunas modalidades, en donde la hidroxipropilcelulosa LF está en una cantidad de alrededor de 2% p/p a alrededor de 3 % p/p.

En algunas modalidades, el dióxido de silicio coloidal está en una cantidad de alrededor de 0.5 % p/p a alrededor de 5 % p/p. En algunas modalidades, el dióxido de silicio coloidal está en una cantidad de alrededor de 0.5 % p/p a alrededor de 3 % p/p. En algunas modalidades, el dióxido de silicio coloidal está en una cantidad de alrededor de 0.5 % p/p a alrededor de 1.5 % p/p. En algunas modalidades, el dióxido de silicio coloidal está en una cantidad de alrededor de 1 % p/p a alrededor de 1.5 % p/p. En algunas modalidades, el dióxido de silicio coloidal está en una cantidad de alrededor de 1 % p/p a alrededor de 1.2 % p/p.

En algunas modalidades, el lauril sulfato sódico está en la cantidad de alrededor de 0.04 % p/p, el almidón de maíz parcialmente pregelatinizado está en una cantidad de alrededor de 43 % p/p a alrededor de 44 % p/p, la celulosa microcristalina está en una cantidad de alrededor de 44 % p/p a alrededor de 48 % p/p, el almidón glicolato de sodio está en una cantidad de alrededor de 3 % p/p a alrededor de 4 % p/p, la hidroxipropilcelulosa LF está en una cantidad de alrededor de 2 % p/p a alrededor de 3 % p/p, el dióxido de silicio coloidal está en una cantidad de alrededor de 1 % p/p a alrededor de 1.5 % p/p, y el estearato de magnesio está en una

cantidad de alrededor de 1 % p/p a alrededor de 1.5 % p/p, y el estearato de magnesio está en la cantidad de alrededor de 1 % p/p a alrededor de 1.5 % p/p.

- En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas de los compuestos de la fórmula (I) son moduladores del inflamasoma NLRP3. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas de los compuestos de la Fórmula (I) inhiben la NEK7 cuando se administran a un paciente o a una muestra biológica.

Métodos de tratamiento

- Las modalidades de la composición farmacéutica descrita en la presente son útiles como inhibidores de NEK7 en una especie hospedera. La composición farmacéutica que comprende los compuestos de la Fórmula (I) pueden ser inhibidores alostéricos de NEK7. Los compuestos de la fórmula (I) también pueden inhibir otros receptores como el receptor tipo Toll (TLR) y la familia de la interleucina. La composición farmacéutica que comprende compuestos de la fórmula (I) también es útil en el tratamiento de condiciones mediadas por moléculas de señalización efectoras como la IL- α and IL-18. El hospedero o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo, una especie de primate, en particular el ser humano; roedores, incluidos ratones, ratas y hámsters; conejos; caballos, vacas, perros, gatos, etc. Los modelos animales son de interés para las investigaciones experimentales, ya que proporcionan un modelo para el tratamiento de enfermedades humanas.

- Se describen en la presente composiciones farmacéuticas útiles como inhibidor del mecanismo de activación del inflamasoma NLRP3. Por lo tanto, los compuestos de la fórmula (I) también son útiles en el tratamiento de las condiciones resultantes de dicha activación en una especie hospedera.

- Las modalidades de las composiciones farmacéuticas en la presente son útiles como inhibidores de la interacción NLRP3 (proteína) -NEK7 (proteína). Por lo tanto, en algunas modalidades los compuestos también son útiles en el tratamiento de las condiciones resultantes de la asociación de NLRP3-NEK7 en una especie hospedera.

- Las modalidades de las composiciones farmacéuticas son útiles en el tratamiento de condiciones humanas mediadas por efectores seleccionados del grupo que consiste en IL- α , IL-18 y caspasa-1. La composición farmacéutica puede ser útil como inhibidor potente de la familia de las interleucinas, como, en un ejemplo no limitativo, la inhibición potente de la generación de citocinas de la familia IL-1. Las familias comunes de interleucinas incluyen, entre otras, la IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL13, IL-15 y IL-17.

- Las modalidades en la presente también se refieren al uso de composiciones farmacéuticas y/o sales fisiológicamente aceptables de las mismas para el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o el seguimiento de enfermedades causadas, mediadas y/o moduladas por la actividad del inflamasoma NLRP3. Además, las modalidades en la presente

están relacionadas con el uso de composiciones farmacéuticas y/o sales fisiológicamente aceptables de las mismas para la producción de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico y/o el seguimiento de enfermedades causadas, mediadas y/o moduladas por la actividad del inflammasoma NLRP3. En ciertas modalidades, la divulgación proporciona el uso de una composición farmacéutica para la producción de un medicamento para el tratamiento profiláctico o terapéutico de un trastorno mediado por NLRP3.

Se describe en la presente un método para tratar enfermedades o condiciones inflamatorias mediadas por el inflammasoma NLRP3 administrando a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica descrita en la presente.

En algunas modalidades, las enfermedades que pueden tratarse con una composición farmacéutica descrita en la presente incluyen diabetes de tipo II, aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer, el envejecimiento, hígado graso, síndrome metabólico, asma, psoriasis, obesidad, daños tisulares agudos y crónicos causados por infecciones, gota, artritis, enteritis, hepatitis, peritonitis, silicosis, quemaduras cutáneas inducidas por rayos UV, hipersensibilidad de contacto, sepsis, cáncer, enfermedades neurodegenerativas, esclerosis múltiple y síndrome de Muckle-Wells.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica se utiliza en métodos para el tratamiento de trastornos o enfermedades seleccionados entre enfermedades autoinmunes, trastornos inflamatorios, enfermedades cardiovasculares, trastornos neurodegenerativos, infecciones bacterianas y víricas, alergia, asma, pancreatitis, fallo multiorgánico, enfermedades renales, agregación plaquetaria, trasplante, motilidad espermática, deficiencia eritrocitaria, rechazo de injertos, lesiones pulmonares, enfermedades respiratorias, condiciones isquémicas y cáncer. En algunas modalidades más específicas, los compuestos de la fórmula (I) se utilizan en métodos para el tratamiento del síndrome mielodisplásico (SMD).

En algunas modalidades, la composición farmacéutica que comprende los compuestos de la Fórmula (I) es útil para tratar a sujetos con SMD. El sujeto puede tener varios tipos de SMD. En un ejemplo no limitante, el sujeto puede tener un diagnóstico documentado de SMD, neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa no proliferativa (SMD/NMP), SMD con blastocitos bajos, SMD con blastocitos aumentados, SMD hipoplásico, mutaciones en SMD con blastocitos bajos, como deleciones o mutaciones aisladas, y leucemia, como la leucemia mielomonocítica crónica. En algunas modalidades, la composición farmacéutica que comprende los compuestos de la Fórmula (I) es útil para tratar a sujetos con riesgo muy bajo a intermedio de SMD, y el sujeto también puede tener anemia sintomática. En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es el compuesto 10, y el sujeto se trata con 0.5 mg a 5 mg de compuesto 10 (por ejemplo, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg o 5 mg). Al sujeto se le puede administrar el compuesto 10 diariamente, por ejemplo, durante alrededor de 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4

semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, o más tiempo.

En algunas modalidades, el sujeto con SMD o riesgo de SMD es refractario, intolerante o no apto para el tratamiento con un agente estimulante eritroide (ESA). En algunas modalidades, el sujeto es refractario al tratamiento de ESA. En algunas modalidades, el sujeto es intolerante al tratamiento con ESA. En algunas modalidades, el sujeto no es elegible para el tratamiento con ESA. En algunas modalidades, el sujeto no responde al tratamiento con ESA. En algunas modalidades, el sujeto ha interrumpido el tratamiento con ESA durante al menos 2 semanas antes de la administración de la composición farmacéutica que comprende compuestos de la Fórmula (I) (por ejemplo, el Compuesto 10).

En algunas modalidades, los trastornos asociados a NEK7 que son tratables con una composición farmacéutica descrita en la presente, se seleccionan entre artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, espondilitis anquilosante, osteoporosis, esclerosis sistémica, esclerosis múltiple, psoriasis, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), hiperinmunoglobulinemia D y el síndrome de fiebre periódica, los síndromes periódicos asociados a la criopirina, el síndrome de Schnitzler, la artritis idiopática juvenil sistémica, la enfermedad de Still de inicio en la edad adulta, gota, pseudogota, el síndrome SAPHO, la enfermedad de Castleman, la sepsis, la apoplejía, la aterosclerosis, la enfermedad celíaca, la DIRA (deficiencia del antagonista del receptor de la IL-1), la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y el cáncer.

Se proporciona en la presente un método para tratar una enfermedad o afección en un sujeto que lo necesita, el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica descrita en la presente.

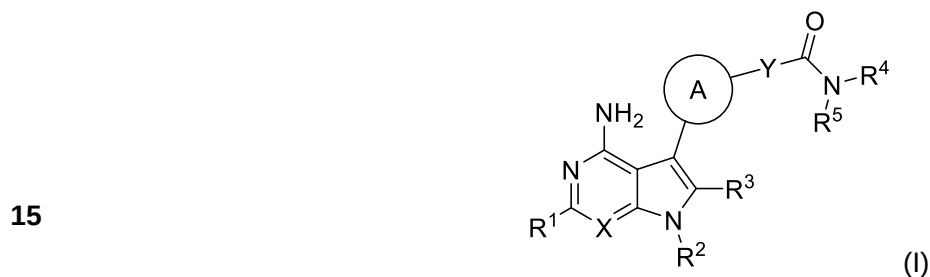
En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno mediado por NLRP3. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno mediado por NLRP3 es un síndrome mielodisplásico, una enfermedad o trastorno inflamatorio, una enfermedad o trastorno autoinmune, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad o trastorno neurodegenerativo, una infección bacteriana y/o vírica, una alergia, asma, pancreatitis, fallo multiorgánico, una enfermedad renal, agregación plaquetaria, cáncer, trasplante, motilidad espermática, deficiencia eritrocitaria, rechazo de injertos, una lesión pulmonar, una enfermedad respiratoria, una condición isquémica o una combinación de las mismas.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno mediado por NLRP3 es un síndrome mielodisplásico o una enfermedad o trastorno inflamatorio. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno mediado por NLRP3 es el síndrome mielodisplásico. En algunas modalidades, el síndrome mielodisplásico es un síndrome mielodisplásico con displasia

multilinaje, un síndrome mielodisplásico con displasia de linaje único, un síndrome mielodisplásico con sideroblastos en anillo, un síndrome mielodisplásico con exceso de blastos, un síndrome mielodisplásico con del aislado o un síndrome mielodisplásico inclasificable.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno mediado por NLRP3 es una enfermedad o trastorno inflamatorio. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno inflamatorio es un dolor inflamatorio agudo.

En algunos aspectos, se describe en la presente un método para tratar el síndrome mielodisplásico (SMD) en un sujeto que lo necesite, el método comprende administrar al sujeto un compuesto de la Fórmula (I), o una sal, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde:

A es arilo C₆-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

X es CH o N;

Y es NH;

R¹ es H;

R² es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₄, heterociclico C₃-C₈ o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un sustituyente más seleccionado entre halo hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆ y heterociclilo de 3 a 8 miembros;

R³ es H;

R⁴ es un heteroarilo seleccionado entre oxazolilo, isoxazolilo, 1, 2, 3-oxadiazolilo, 1, 2, 4-oxadiazolilo, 1, 2, 5-oxadiazolilo, 1, 3, 4-oxadiazolilo, 1, 2, 3-triazolilo, 1, 2, 4-triazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1, 2, 3-tiadiazolilo, 1, 2, 4-tiadiazolilo, 1, 2, 5-tiadiazolilo y 1, 3, 4-tiadiazolil, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un sustituyente más seleccionado entre halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, ciano, aminilo, hidroxialquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, haloalquilcicloalquilo C₃-C₈, aminilalquilcicloalquilo C₃-C₈, alquilcicloalquilo C₃-C₈,

heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, alquilheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, haloheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros y halocicloalquilo C₃-C₈;

R⁵ es H; y

cada R⁶ es independientemente halo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ciano, hidroxialquilo

5 C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆;

en donde:

(i) el sujeto tiene anemia sintomática;

(ii) el sujeto es refractario, intolerante o no apto para el tratamiento con un agente estimulante eritroide (AEE), opcionalmente en donde el sujeto ha suspendido el AEE previo al
10 menos dos semanas antes de la administración;

(iii) el sujeto tiene un SMD de muy bajo riesgo, un SMD de bajo riesgo o un SMD de riesgo intermedio;

(iv) la administración comprende administrar por vía oral al sujeto el compuesto de la fórmula (I) o la sal, el estereoisómero o el solvato farmacéuticamente aceptables del mismo;

15 (v) la administración comprende administrar diariamente al sujeto el compuesto de la fórmula (I) o la sal, el estereoisómero o el solvato farmacéuticamente aceptables del mismo; o
(vi) una combinación de dos o más de los incisos i) a v).

En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (I) es el compuesto 10, y el sujeto se trata con 0.5 mg a 5 mg de compuesto 10 (por ejemplo, 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg o 5
20 mg). Al sujeto se le puede administrar el compuesto 10 diariamente, por ejemplo, durante alrededor de 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 7 semanas, 8 semanas, 9 semanas, 10 semanas, 11 semanas, 12 semanas, o más tiempo.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos ilustrativos son representativos de modalidades de la
25 estimulación, los sistemas y los métodos descritos en este documento y no pretenden ser limitantes de ningún modo.

Ejemplo 1. Composición de las cápsulas

Las tablas siguientes proporcionan la composición del principio activo Compuesto 10 en
30 diversas cantidades para el tratamiento de pacientes mediante la modulación del inflamasoma NLRP3 para el tratamiento de una enfermedad.

Tabla 2. Composición de cápsulas del compuesto 10, 0.5 mg

Ingredientes	mg/cápsula	% p/p
Compuesto 10	0.5	0.36
Lauril sulfato sódico (SLS fino de Kolliphore)	0.05	0.04
Almidón de maíz parcialmente pregelatinizado (Almidón 1500)	61.0	43.57
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	66.81	47.72

5	Almidón glicolato sódico (tipo A)	5.00	3.57
	HPC LF (Klucel LH Pharma)	3.64	2.60
	Aerosil Pharma 200	1.5	1.07
	Estearato de magnesio	1.5	1.07
	Total	140.0	100 %
	Cápsula HG, tamaño "3", blanca, opaca	NA	NA
	Peso total de la cápsula	187 mg	NA

Tabla 3. Composición de cápsulas del compuesto 10, 2 mg

10	Ingredientes	mg/cápsula	% p/p
	Compuesto 10	2.0	1.43
15	Lauril sulfato sódico (SLS fino de Kolliphore)	0.050	0.04
	Almidón de maíz parcialmente pregelatinizado (Almidón 1500)	61.00	43.57
	Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	65.31	46.65
	Almidón glicolato sódico (tipo A)	5.0	3.57
	HPC LF (Klucel LH Pharma)	3.64	2.60
	Aerosil Pharma 200	1.500	1.07
	Estearato de magnesio	1.500	1.07
	Total	140.00	100 %
	Cápsula HG, tamaño "3", blanca, opaca	NA	NA
	Peso total de la cápsula	187 mg	NA

Tabla 4. Composición de cápsulas del compuesto 10, 5 mg

20	Ingredientes	mg/cápsula	% p/p
	Compuesto 10	5.0	3.57
25	Lauril sulfato sódico (SLS fino de Kolliphore)	0.050	0.04
	Almidón de maíz parcialmente pregelatinizado (Almidón 1500)	61.00	43.57
	Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	62.31	44.51
	Almidón glicolato sódico (tipo A)	5.00	3.57
	HPC LF (Klucel LH Pharma)	3.64	2.60
	Aerosil Pharma 200	1.50	1.07
	Estearato de magnesio	1.50	1.07
	Total	140.00	100 %
	Cápsula HG, tamaño "3", blanca, opaca	NA	NA
	Peso total de la cápsula	187 mg	NA

Tabla 5. Composición de cápsulas del compuesto 10, 4 mg

30	Ingredientes	mg/cápsula	% p/p
	Compuesto 10	4.0	2.86
35	Lauril sulfato sódico (SLS fino de Kolliphore)	0.050	0.04
	Almidón de maíz parcialmente pregelatinizado (Almidón 1500)	61.00	43.57
	Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	63.31	45.22
	Almidón glicolato sódico (tipo A)	5.00	3.57
	HPC LF (Klucel LH Pharma)	3.64	2.60
	Aerosil Pharma 200	1.50	1.07

Estearato de magnesio	1.50	1.07
Total	140.00	100 %
Cápsula HG, tamaño "3", blanca, opaca	NA	NA
Peso total de la cápsula	187 mg	NA

5 Ejemplo 2. Composición de los comprimidos

Las siguientes tablas proporcionan la composición del principio activo Compuesto 10 en diversas cantidades para el tratamiento de pacientes mediante la modulación del inflammasoma NLRP3 para el tratamiento de una enfermedad.

Tabla 6. Preparación de los comprimidos del compuesto 10: 0.5 mg y 2 mg

10	Materiales	0.5 mg concentración		2 mg concentración	
		Cantidad (%) p/p)	Cantidad por lote, g	Cantidad (%) p/p)	Cantidad por lote, g
	Compuesto 10	0.36	21	1.429	84
	Lauril sulfato sódico (SLS fino de Kolliphore)	0.04	0.21	0.036	0.21
15	Almidón de maíz parcialmente pregelatinizado (Almidón 1500)	43.57	2562	43.572	2562
	Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	47.72	2806.02	46.65	2743.02
20	Almidón glicolato sódico (tipo A)	3.57	210	3.571	210
	Hidroxipropilcelulosa LF (Klucel LF Pharma)	2.6	152.88	2.6	152.88
	Agua purificada	-	1680.336*	-	1680.336*
	Intragranular	97.86	5754	97.86	5754
25	Dióxido de silicio coloidal anhidro (Aerosil-200 Pharma)	1.07	63	1.07	63
	Estearato de magnesio	1.07	63	1.07	63
	Formulación básica del comprimido	100.00	5880	100.00	5880
30	Opadry II Amarillo 85F220148.001	2.5**	147 [‡]	-	-
	Opadry II Rojo 85F250061.001	-	-	2.5**	147 [‡]
	Agua purificada	-	833* [‡]	-	833* [‡]
	Peso del comprimido recubierto, mg	143.5		143.5	
35	Cantidad teórica de	42.000		42.000	

comprimidos, #		
Cantidad teórica de frascos, #	1400	1400

* el agua se elimina como parte del proceso de fabricación de comprimidos

5

**objetivo de aumento de peso

‡Se dispensa un 50 % adicional de reactivo Opadry y agua para tener en cuenta las pérdidas de fabricación (cantidad adicional no indicada en la tabla).

10

El fármaco compuesto 10 se suministra como comprimidos recubiertos de liberación inmediata que contienen 0.5 o 2 mg del principio activo del compuesto 10. Los comprimidos de ambas concentraciones se presentan en forma de comprimidos redondos de 7 mm de diámetro, de superficie lisa y con un peso central de 140 mg. Se distinguen por el color de su recubrimiento: 0.5 mg comprimidos recubiertos de amarillo y 2 mg comprimidos recubiertos de rojo. Se fabrican comprimidos de placebo recubiertos con película de tamaño, forma y color similares a los comprimidos activos de 0.5 mg y 2 mg para apoyar los ensayos clínicos.

15

Tabla 7. Preparación de los comprimidos del compuesto 10: 4.0 mg y 5.0 mg

20

25

30

35

Materiales	4.0 mg concentración		5.0 mg concentración	
	Cantidad (% p/p)	Cantidad por lote, g	Cantidad (% p/p)	Cantidad por lote, g
Compuesto 10	2.86	168	3.57	210
Lauril sulfato sódico (SLS fino de Kolliphore)	0.04	0.21	0.036	0.21
Almidón de maíz parcialmente pregelatinizado (Almidón 1500)	43.57	2562	43.572	2562
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	45.2	2659.02	44.5	2617.02
Almidón glicolato sódico (tipo A)	3.57	210	3.571	210
Hidroxipropilcelulosa LF (Klucel LF Pharma)	2.6	152.88	2.6	152.88
Agua purificada	-	1680.336*	-	1680.336*
Intragranular	97.86	5754	97.86	5754
Dióxido de silicio coloidal anhidro (Aerosil-200 Pharma)	1.07	63	1.07	63
Estearato de magnesio	1.07	63	1.07	63
Formulación básica del comprimido	100	5880	100	5880

5	Opadry II Amarillo 85F220148.001	2.5**	147 [‡]	-	-
	Opadry II Rojo 85F250061.001	-	-	2.5**	147 [‡]
	Agua purificada	-	833* [‡]	-	833* [‡]
	Peso del comprimido recubierto, mg	143.5		143.5	
	Cantidad teórica de comprimidos, #	42000		42000	
	Cantidad teórica de frascos, #	1400		1400	

10 * el agua se elimina como parte del proceso de fabricación de comprimidos

**objetivo de aumento de peso

[‡]Se dispensa un 50 % adicional de reactivo Opadry y agua para tener en cuenta las pérdidas de fabricación (cantidad adicional no indicada en la tabla).

15 **Tabla 8. Función de los excipientes seleccionados en los comprimidos del compuesto 10**

20	Excipiente	Propósito
	Laurilsulfato sodio (KOLLIPHOR® SLS FINE), USP/NF, Ph.Eur	Tensoactivo
	Almidón de maíz parcialmente pregelatinizado (Almidón 1500)	Diluyente
	Celulosa microcristalina (Avicel® PH-101)	Diluyente
	Glicolato sódico de almidón	Desintegrante
	Hidroxipropilcelulosa (KLUCEL® LF PHARMA)	Aglutinante
	Dióxido de silicio (Aerosil® pharma 200)	Deslizante
	Estearato de magnesio	Lubricante
	Sistemas de recubrimiento Opadry® II	Colorantes formadores de película

25 **Tabla 9. Parámetros físicos de los comprimidos del compuesto 10: 0.5 mg**

30	Número de lote	SF23000464	SF23000545
	Concentración (mg)	0.5	0.5
	Comprimidos sin recubrimiento		
	Peso del comprimido (Intervalo - 140 mg ±7.5%)	140 a 142 mg	141 a 143 mg
	Espesor	3.60-3.64 mm	3.55-3.57 mm
	Dureza	7.1-7.7 Kp	6.57-7.41 Kp
	Tiempo de desintegración	1 minuto 20 segundos	1 minuto 55 segundos
	Friabilidad % (NMT 1 %)	0	0
	Comprimidos recubiertos (con atomización de 1 bar)		
	Peso del comprimido (Intervalo - 140 mg ±7.5 %)	144 a 148 mg	146 a 148 mg
	Espesor	3.76-3.80 mm	3.73-3.78 mm

Dureza	7.05-7.41 Kp	8.01-8.37 Kp
Tiempo de desintegración	1 minuto 34 segundos	3 minutos 4 segundos

Tabla 10. Parámetros físicos de los comprimidos del compuesto 10: 2.0 mg

5	Número de lote	SF23000459	SF23000530
	Concentración (mg)	2	2
	Comprimidos sin recubrimiento		
	Peso del comprimido (Intervalo - 140 mg $\pm$7.5%)	140 a 143 mg	140 a 143 mg
	Espesor	3.62-3.67 mm	3.62-3.67 mm
10	Dureza	6.45 a 7.35 Kp	6.45 a 7.35 Kp
	Tiempo de desintegración	1 minuto 22 segundos	1 minuto 22 segundos
	Friabilidad % (NMT 1 %)	0	0
	Comprimidos recubiertos (con atomización de 1 bar)		
	Peso del comprimido (Intervalo - 140 mg $\pm$7.5%)	148 a 150 mg	144 a 146 mg
15	Espesor	3.83-3.87 mm	3.63-3.65 mm
	Dureza	6.20-7.47 Kp	7.77-8.53 Kp
	Tiempo de desintegración	1 minuto 30 segundos	3 minutos 05 segundos

Tabla 11. Datos de estabilidad del compuesto 10 en comprimidos con concentración de 0.5 mg

20	Prueba		T-0	1 M 25°C/60 % de RH	2 M 25°C/60 % de RH	3 M 25°C/60 % de RH	1 M 40°C/75 % de RH	2 M 40°C/75 % de RH	3 M 40°C/75 % de RH
	Ensayo por HPLC (%)		103.5 %	104.9 %	104.2 %	104.0 %	103.7 %	103.0 %	103.4 %
	Contenido de agua por KF		4.88 %	5.58 %	6.36 %	6 %	6.2 %	5.56 %	4.99 %
25	Disolución Por HPLC	5 min	77	86	76	86	86	72	83
		10 min	91	96	88	91	100	83	89
		15 min	98	99	92	97	99	88	93
		20 min	100	103	NC	NC	101	NC	NC
		30 min	103	104	96	101	105	94	97
		45 min	103	104	97	102	105	95	98
		60 min	104	105	NC	NC	105	NC	NC
		Infinito	105	105	98	102	105	95	99

Tabla 12. Datos de estabilidad del compuesto 10 en comprimidos con concentración de 2 mg

35	Prueba	T-0	1 M 25°C/60 % de RH	2 M 25°C/60 % de RH	3 M 25°C/60 % de RH	1 M 40°C/ 75 %HR	2 M 40°C/ 75 %HR	3 M 40°C/ 75 %HR
	Ensayo por HPLC (%)	106.7 %	105.3 %	105.6 %	104.9 %	104.4 %	106.2 %	105.10 %
	Contenido de agua	5.01	6.73 %	5.29 %	5.52 %	6.58	5.84	6.06 %

5	por KF	%				%	%	
	5 min	73	75	73	72	71	72	73
	10 min	90	88	87	89	86	88	88
	15 min	95	94	94	96	92	93	96
	20 min	98	97	NC	NC	97	NC	NC
	30 min	101	100	99	103	98	99	103
	45 min	102	101	101	105	100	100	104
	60 min	103	102	NC	NC	100	NC	NC
	Infinito	103	102	101	106	101	101	105

Estabilidad general de los comprimidos activos del compuesto 10 (0.5 mg y 2.0 mg)

La formulación clínica del compuesto 10 como comprimido en cualquiera de las dos concentraciones de 0.5 y 2 mg es estable sin tendencias degradantes observadas durante el desarrollo de la formulación, como se muestra en las tablas 11 y 12 de los lotes prototipo/de desarrollo. Esta prueba se llevó a cabo durante 3 meses tanto en condiciones a largo plazo de 25 °C/60 %HR como en condiciones aceleradas de 40 °C/75 %HR tras envasar los comprimidos en frascos de HDPE.

Los datos de los lotes técnicos indican que el fármaco activo de ambas concentraciones, 0.5 mg y 2 mg, es estable durante 3 meses de pruebas en todas las condiciones de almacenamiento. No se detectaron nuevas impurezas y se observa un ligero aumento de algunas de las impurezas individuales, así como de las impurezas totales, especialmente en condiciones de almacenamiento acelerado. Sin embargo, todos los valores de impurezas, así como de los demás parámetros probados, estaban dentro de la especificación. Estos datos respaldan el almacenamiento a largo plazo del medicamento compuesto 10 a la temperatura ambiente controlada propuesta (20-25 °C) en frascos de polietileno de alta densidad.

Ejemplo 3. Farmacocinética del compuesto 10

Los sujetos fueron tratados con 1 mg a 4 mg del compuesto 10 en un ciclo de 5 días sí, 2 días no durante 2 semanas. La siguiente tabla muestra los parámetros PK resultantes.

Tabla 13. Parámetros PK para el compuesto 10

30	Parámetros PK	Cohorte - dosis			
		C5 - 1 mg	C6 - 2 mg	C7 - 3 mg	C8 - 4 mg
	T _{máx.} (h) mediana (intervalo)	270 (267-312)	253 (100-312)	268 (266-276)	268 (100-288)
35	C _{max} (ng/mL) media geométrica (%) CV)	6.4 (31)	25.9 (41)	46.3 (71)	94.4 (34)

AUC_{0-t} (ng/ml·h)	694 (32)	2695 (32)	3575 (59)	10526 (47)
media geométrica (%)				
CV)				

5 Los perfiles temporales de concentración plasmática se muestran en la **Figura 1**.

Ejemplo 4. Ensayos clínicos de formulación farmacéutica del compuesto 10

10 Los sujetos fueron tratados con una composición farmacéutica que comprendía los compuestos descritos en cualquiera de las tablas 2 a 4. Los sujetos fueron tratados con la composición farmacéutica una vez al día durante cinco días y luego tuvieron dos días sin tratamiento, para un ciclo de tratamiento de una semana. El tratamiento de este ciclo se repitió durante un máximo de 16 semanas con una posible prórroga de otras 16 semanas en caso de respuesta positiva. A algunos sujetos se les puede extraer sangre (plasma) para determinar las concentraciones mínimas del compuesto 10 antes del inicio de cada ciclo.

Los sujetos se seleccionarán según los siguientes criterios:

15 Un diagnóstico documentado de SMD o neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa no proliferativa (CMB <13,000/ μ l) (SMD/NMP) según la clasificación 2022 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la clasificación del Sistema Internacional Revisado de Puntuación Pronóstica (IPSS-R) de enfermedad de riesgo muy bajo, bajo o intermedio.

Son elegibles los siguientes sujetos con SMD según los criterios de la OMS 2022

20 SMD con pocos blastos y delección 5q aislada (SMD-5q)

SMD con pocos blastos y mutación SF3B1 (SMD-SF3B1)

SMD con blastos bajos (SMD-LB)

SMD, hipoplásico (SMD-h)

SMD con aumento de blastos (SMD-IB) : MDS-IB1

25 Son elegibles los siguientes sujetos con SMD/NMP no proliferativos según los criterios de la OMS 2022

Leucemia mielomonocítica crónica

Neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa con neutrofilia

Neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa con mutación SF3B1

30 y trombocitosis

Neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa no especificada

Menos del 10 % de mieloblastos de médula ósea

Refractario o intolerante al tratamiento con un agente estimulante eritroide (AEE), o no elegible para el mismo, según la definición de cualquiera de los siguientes:

35 Refractario al tratamiento previo con AEE: Tratamiento previo con un AEE sin respuesta o que ya no responda a un AEE solo o en combinación con un factor de crecimiento mieloide

(debe haber recibido eritropoyetina recombinante (rHu EPO) con epoetina alfa $\geq 40,000$ UI/semana durante > 8 semanas o darbepoetina alfa 300-500 μg Q 2-3 W durante > 8 semanas).

Intolerancia al tratamiento previo con AEE: Intolerancia al tratamiento previo con AEE con documentación de interrupción debido a intolerancia o acontecimiento adverso.

- 5 ESA inelegible: El sujeto puede ser inelegible para AEE debido a una baja probabilidad de respuesta a los AEE basada en un nivel de eritropoyetina sérica endógena > 200 U/L para sujetos no tratados previamente con AEE.

10 **Ejemplo 5. Estudio de fase II del compuesto 10 inhibidor del inflammasoma y el**
middosoma NLRP3 en pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD) de riesgo bajo o
intermedio

- 15 Los compuestos descritos en la presente incluyen inhibidores alostéricos de primera clase de la proteína NEK7 del andamio del inflammasoma. Como representante de la clase, el compuesto 10 se utiliza en estudios clínicos. Al inducir cambios conformacionales que impiden la interacción NEK7-NLRP3 necesaria para el ensamblaje del inflammasoma NLRP3 y la
- 20 activación de IRAK1/4, el compuesto 10 inhibe tanto el cebado del receptor tipo Toll (TLR) como el ensamblaje del complejo del inflammasoma NLRP3. A diferencia de los inhibidores de NLRP3 dirigidos a la ATPasa, el compuesto 10 extingue eficazmente la activación de NLRP3 e induce el desmontaje de los complejos del inflammasoma activado y de las motas de ASC circulantes. El resultado es una potente inhibición de la generación de citocinas de la familia IL-1 (liberación
- 25 de IL-1 β IC50 = 22 nM en macrófagos diferenciados THP-1) y la anulación de la piroptosis. El inflammasoma NLRP3 es un impulsor biológico clave de la hematopoyesis ineficaz en los SMD que se ve reforzado por la señalización no canónica IRAK1/4 que propaga la autorrenovación de las células madre leucémicas.

- 25 Un estudio de fase I en humanos realizado por primera vez en voluntarios normales demostró que la administración oral del compuesto 10 se absorbía fácilmente, tenía una vida media de eliminación prolongada y bloqueaba eficazmente la activación del inflammasoma NLRP3 a dosis bajas.

- 30 El estudio de fase IIa evalúa la eficacia, seguridad y farmacodinámica del compuesto 10 administrado a un máximo de 40 pacientes adultos con diagnóstico de síndrome mielodisplásico (SMD) de riesgo muy bajo, bajo o intermedio y anemia sintomática, según la definición del Sistema Internacional Revisado de Puntuación Pronóstica (IPSS-R).

- 35 Todos los sujetos habrán firmado el consentimiento informado, tendrán anemia sintomática, serán refractarios, intolerantes o no aptos para el tratamiento con un agente estimulante eritroide (AEE) y habrán suspendido el AEE previo al menos 2 semanas antes del tratamiento del estudio. El estudio medirá la tasa de mejora hematológica (según los criterios del GTI 2018), incluida la dependencia de las transfusiones y los cambios en el nivel de

hemoglobina como criterios de valoración primarios del estudio. Los criterios de valoración secundarios evaluarán además la seguridad y la tolerabilidad, el efecto del compuesto 10 sobre los biomarcadores de la activación del inflamasoma y los cambios en el tamaño del clon medidos por la frecuencia de alelos variantes de mutaciones genéticas somáticas. El compuesto 10 se

5 administra por vía oral en un esquema semanal de 5 días sí y 2 días no en un ciclo de 28 días. Del ciclo 5 al ciclo 8, se permite la dosificación con epoetina alfa por vía subcutánea (SC) semanalmente o darbepoetina alfa SC cada 2 semanas en sujetos que no respondan a la monoterapia con el compuesto 10 en la semana 16.

Ejemplo 6. Estudio de fase II del compuesto 10 inhibidor del inflamasoma y el

10 midiosoma NLRP3 en pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD) de riesgo bajo o intermedio

Los compuestos descritos en la presente incluyen inhibidores alostéricos de primera clase de la proteína NEK7 del andamio del inflamasoma. Como representante de la clase, el compuesto 10 se utiliza en estudios clínicos. Al inducir cambios conformacionales que impiden

15 la interacción NEK7-NLRP3 necesaria para el ensamblaje del inflamasoma NLRP3 y la activación de IRAK1/4, el compuesto 10 inhibe tanto el cebado del receptor tipo Toll (TLR) como el ensamblaje del complejo del inflamasoma NLRP3. A diferencia de los inhibidores de NLRP3 dirigidos a la ATPasa, el compuesto 10 extingue eficazmente la activación de NLRP3 e induce el desmontaje de los complejos del inflamasoma activado y de las motas de ASC circulantes. El

20 resultado es una potente inhibición de la generación de citocinas de la familia IL-1 (liberación de IL-1 β IC50 = 22 nM en macrófagos diferenciados THP-1) y la anulación de la piroptosis. El inflamasoma NLRP3 es un impulsor biológico clave de la hematopoyesis ineficaz en los SMD que se ve reforzado por la señalización no canónica IRAK1/4 que propaga la autorrenovación de las células madre leucémicas.

25 Un estudio de fase I en humanos realizado por primera vez en voluntarios normales demostró que la administración oral del compuesto 10 se absorbía fácilmente, tenía una vida media de eliminación prolongada y bloqueaba eficazmente la activación del inflamasoma NLRP3 a dosis bajas.

El estudio de fase IIa evalúa la eficacia, seguridad y farmacodinámica del compuesto 10

30 administrado a un máximo de 40 pacientes adultos con diagnóstico de síndrome mielodisplásico (SMD) de riesgo muy bajo, bajo o intermedio y anemia sintomática, según la definición del Sistema Internacional Revisado de Puntuación Pronóstica (IPSS-R).

Todos los sujetos habrán firmado el consentimiento informado, tendrán anemia sintomática, serán refractarios, intolerantes o no aptos para el tratamiento con un agente

35 estimulante eritroide (AEE) y habrán suspendido el AEE previo al menos 2 semanas antes del tratamiento del estudio. El estudio medirá la tasa de mejora hematológica (según los criterios

del GTI 2018), incluida la dependencia de las transfusiones y los cambios en el nivel de hemoglobina como criterios de valoración primarios del estudio. Los criterios de valoración secundarios evaluarán además la seguridad y la tolerabilidad, el efecto del compuesto 10 sobre los biomarcadores de la activación del inflamasoma y los cambios en el tamaño del clon medidos por la frecuencia de alelos variantes de mutaciones genéticas somáticas. El compuesto 10 se administra diariamente a una dosis oral de 4 mg durante un máximo de 12 semanas.

Ejemplo 7. Estudio de fase II del compuesto 10 inhibidor del inflamasoma y el miosoma NLRP3 en pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD) de riesgo bajo o intermedio

Los compuestos descritos en la presente incluyen inhibidores alostéricos de primera clase de la proteína NEK7 del andamio del inflamasoma. Como representante de la clase, el compuesto 10 se utiliza en estudios clínicos. Al inducir cambios conformacionales que impiden la interacción NEK7-NLRP3 necesaria para el ensamblaje del inflamasoma NLRP3 y la activación de IRAK1/4, el compuesto 10 inhibe tanto el cebado del receptor tipo Toll (TLR) como el ensamblaje del complejo del inflamasoma NLRP3. A diferencia de los inhibidores de NLRP3 dirigidos a la ATPasa, el compuesto 10 extingue eficazmente la activación de NLRP3 e induce el desmontaje de los complejos del inflamasoma activado y de las motas de ASC circulantes. El resultado es una potente inhibición de la generación de citocinas de la familia IL-1 (liberación de IL-1 β IC50 = 22 nM en macrófagos diferenciados THP-1) y la anulación de la piroptosis. El inflamasoma NLRP3 es un impulsor biológico clave de la hematopoyesis ineficaz en los SMD que se ve reforzado por la señalización no canónica IRAK1/4 que propaga la autorrenovación de las células madre leucémicas.

Un estudio de fase I en humanos realizado por primera vez en voluntarios normales demostró que la administración oral del compuesto 10 se absorbía fácilmente, tenía una vida media de eliminación prolongada y bloqueaba eficazmente la activación del inflamasoma NLRP3 a dosis bajas.

El estudio de fase IIa evalúa la eficacia, seguridad y farmacodinámica del compuesto 10 administrado a un máximo de 40 pacientes adultos con diagnóstico de síndrome mielodisplásico (SMD) de riesgo muy bajo, bajo o intermedio y anemia sintomática, según la definición del Sistema Internacional Revisado de Puntuación Pronóstica (IPSS-R).

Todos los sujetos habrán firmado el consentimiento informado, tendrán anemia sintomática, serán refractarios, intolerantes o no aptos para el tratamiento con un agente estimulante eritroide (AEE) y habrán suspendido el AEE previo al menos 2 semanas antes del tratamiento del estudio. El estudio medirá la tasa de mejora hematológica (según los criterios del GTI 2018), incluida la dependencia de las transfusiones y los cambios en el nivel de hemoglobina como criterios de valoración primarios del estudio. Los criterios de valoración

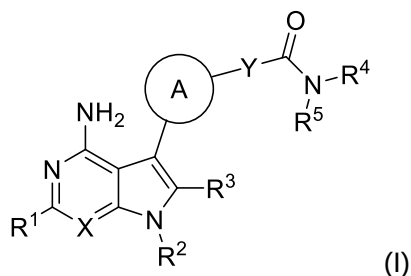
secundarios evaluarán además la seguridad y la tolerabilidad, el efecto del compuesto 10 sobre los biomarcadores de la activación del inflammasoma y los cambios en el tamaño del clon medidos por la frecuencia de alelos variantes de mutaciones genéticas somáticas. El compuesto 10 se administra diariamente a una dosis oral de 5 mg durante un máximo de 12 semanas.

5 **Modalidades Numeradas**

A continuación, figuran algunos ejemplos numerados de modalidades.

(1) Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I), o una sal, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:

10



15

en donde:

A es arilo C₆-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

X es CH o N;

20

Y es NH;

R¹ es H;

R² es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₄, heterociclico C₃-C₈ o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un sustituyente más seleccionado entre halo hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆,

25

alcoxi C₁-C₆ y heterociclilo de 3 a 8 miembros;

R³ es H;

R⁴ es un heteroarilo seleccionado entre oxazolilo, isoxazolilo, 1, 2, 3-oxadiazolilo, 1, 2, 4-oxadiazolilo, 1, 2, 5-oxadiazolilo, 1, 3, 4-oxadiazolilo, 1, 2, 3-triazolilo, 1, 2, 4-triazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1, 2, 3-tiadiazolilo, 1, 2, 4-tiadiazolilo, 1, 2, 5-tiadiazolilo y 1, 3, 4-tiadiazolil, cada uno

30

de los cuales está opcionalmente sustituido con un sustituyente más seleccionado entre halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, ciano, aminilo, hidroxialquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, haloalquilcicloalquilo C₃-C₈, aminilalquilcicloalquilo C₃-C₈, alquilcicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, alquilheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros,

35

haloheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros y halocicloalquilo C₃-C₈;

R^5 es H; y

cada R^6 es independientemente halo, alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , ciano, hidroxialquilo C_1-C_6 o haloalquilo C_1-C_6 ; y

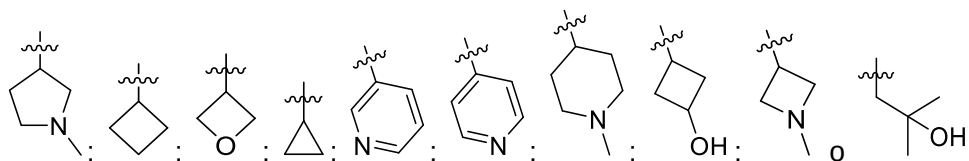
al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable,

5 en donde la composición farmacéutica comprende no más de 10 mg de la Fórmula (I).

(2) La composición farmacéutica de la modalidad 1, en donde R^2 es butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piridinilo, azetidinilo u oxetanilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un sustituyente más seleccionado entre halo hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 y heterociclilo de 3 a 8

10 miembros.

(3) La composición farmacéutica de la modalidad 1 o 2, en donde R^2 es:



(4) La composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 1 a 3, en donde R^4 es oxazolilo, isoxazolilo, 1, 2, 3-oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,4-triazolilo o 1, 3, 4-oxadiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno más sustituyentes seleccionados entre halo, alquilo C_1-C_6 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , ciano, aminilo, hidroxialquilo C_1-C_6 , cianoalquilo C_1-C_6 , heterociclilo de 3 a 8 miembros, haloalquilcicloalquilo C_3-C_8 , aminilalquilcicloalquilo C_3-C_8 , alquilcicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, alquilheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, haloheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros y halocicloalquilo C_3-C_8 , y combinaciones de los mismos.

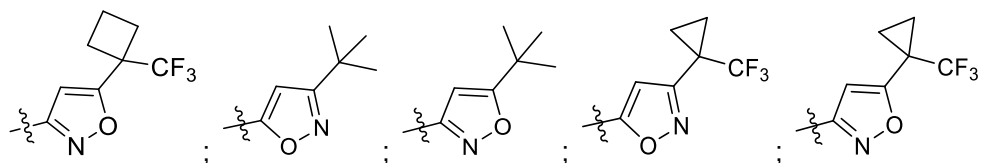
20

(5) La composición farmacéutica de la modalidad 4, en donde R^4 está sustituido con alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , ciano, aminilo, hidroxialquilo C_1-C_6 , cianoalquilo C_1-C_6 , heterociclilo de 3 a 8 miembros, haloalquilcicloalquilo C_3-C_8 , aminilalquilcicloalquilo C_3-C_8 , alquilcicloalquilo C_3-C_8 , heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, alquilheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, haloheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, o halocicloalquilo C_3-C_8 , o combinaciones de los mismos.

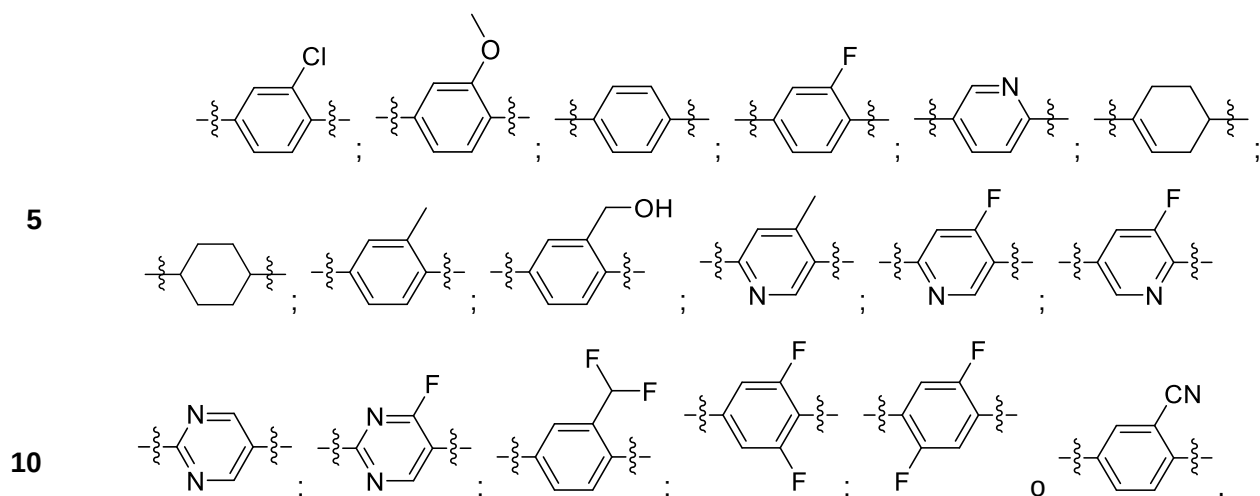
25

30

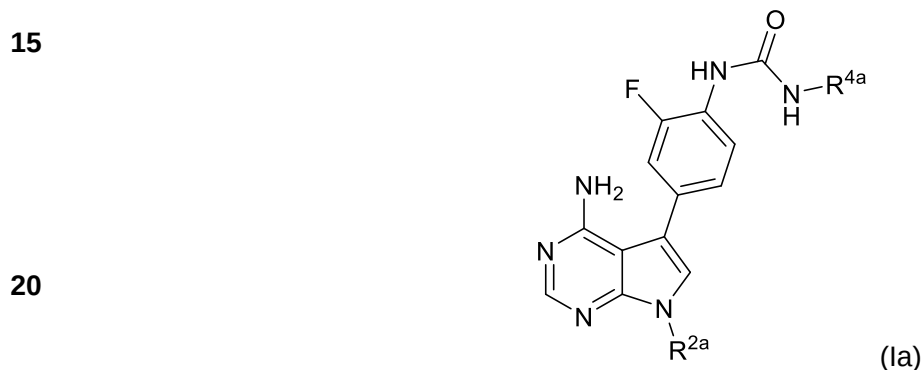
(6) La composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 1 a 5, en donde R^4 tiene una de las siguientes estructuras:



- 35



(14) La composición farmacéutica de la modalidad 1, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



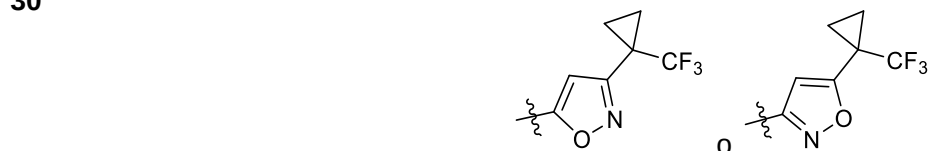
en donde:

R^{2a} es cicloalquilo C₃-C₄ opcionalmente sustituido con uno más sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆ y heterociclilo de 3-8 miembros; y

R^{4a} es isoxazolilo opcionalmente sustituido con un sustituyente más seleccionado entre haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ o halocicloalquilo C₃-C₈.

(15) La composición farmacéutica de la modalidad 1, en donde R^{2a} es ciclopropilo.

(16) La composición farmacéutica de la modalidad 1 o 15, en donde R^{4a} es:



(17) La composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 1 a 16, en donde el compuesto de la Fórmula (I) se enumera en la Tabla 1, o una sal o solvato farmacéuticamente

aceptable del mismo.

(18) La composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 1 a 17, en donde la composición farmacéutica comprende alrededor de 0.5 mg a alrededor de 5 mg del compuesto de la Fórmula (I).

5 (19) La composición farmacéutica de la modalidad 18, en donde la composición farmacéutica comprende alrededor de 5 mg del compuesto de la Fórmula (I).

(20) La composición farmacéutica de la modalidad 18, en donde la composición farmacéutica comprende alrededor de 4 mg del compuesto de la Fórmula (I).

10 (21) La composición farmacéutica de la modalidad 18, en donde la composición farmacéutica comprende alrededor de 3 mg del compuesto de la Fórmula (I).

(22) La composición farmacéutica de la modalidad 18, en donde la composición farmacéutica comprende alrededor de 2 mg del compuesto de la Fórmula (I).

(23) La composición farmacéutica de la modalidad 18, en donde la composición farmacéutica comprende alrededor de 1 mg del compuesto de la Fórmula (I).

15 (24) La composición farmacéutica de la modalidad 18, en donde la composición farmacéutica comprende alrededor de 0.5 mg del compuesto de la Fórmula (I).

20 (25) La composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 1 a 24, en donde la composición farmacéutica se administra al sujeto en un ciclo de una semana, en donde el ciclo de una semana consiste en administrar la composición durante cinco días consecutivos y luego no administrar la composición farmacéutica durante dos días consecutivos.

(26) La composición farmacéutica de la modalidad 25, en donde la composición farmacéutica se administra en el ciclo de una semana durante al menos 2 semanas.

(27) La composición farmacéutica de la modalidad 26, en donde la composición farmacéutica se administra en el ciclo de una semana durante 4 semanas.

25 (28) La composición farmacéutica de la modalidad 26, en donde la composición farmacéutica se administra en el ciclo de una semana durante 16 semanas.

(29) La composición farmacéutica de la modalidad 26, en donde la composición farmacéutica se administra en el ciclo de una semana durante 32 semanas.

30 (30) La composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 1 a 29, en donde la composición farmacéutica está en una cápsula.

(31) La composición farmacéutica de la modalidad 30, en donde la cápsula es una cápsula de gelatina dura.

(32) La composición farmacéutica de la modalidad 31, en donde la cápsula es una cápsula de tamaño 3.

35 (33) La composición de la modalidad 32, en donde la cápsula es de color blanco opaco, naranja sueco o verde oscuro.

(34) La composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 1 a 33, en donde el excipiente farmacéuticamente aceptable es lauril sulfato sódico, almidón de maíz parcialmente pregelatinizado, celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico, hidroxipropilcelulosa LF, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio.

5 (35) La composición farmacéutica de la modalidad 34, en donde el lauril sulfato sódico es Kolliphore SLS fino, el almidón de maíz parcialmente pregelatinizado es Starch 1500, la celulosa microcristalina es Avicel PH 101, el almidón glicolato sódico es de tipo A, la hidroxipropilcelulosa LF es Klucel HPC LF, y el dióxido de silicio coloidal es Aerosil Pharma 200.

10 (36) La composición farmacéutica de la modalidad 34 o 35, en donde el lauril sulfato de sodio está en una cantidad de alrededor de 0.01 % p/p a alrededor de 0.1 % p/p.

(37) La composición farmacéutica de la modalidad 36, en donde el lauril sulfato de sodio está en una cantidad de alrededor de 0.04 % p/p.

15 (38) La composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 34 a 37, en donde el almidón de maíz parcialmente pregelatinizado está en una cantidad de alrededor de 30 % p/p a alrededor de 50 % p/p.

(39) La composición farmacéutica de la modalidad 38, en donde el almidón de maíz parcialmente pregelatinizado está en una cantidad de alrededor de 43 % p/p a alrededor de 44 % p/p.

20 (40) La composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 34 a 39, en donde la celulosa microcristalina está en una cantidad de alrededor de 30 % p/p a alrededor de 50 % p/p.

(41) La composición farmacéutica de la modalidad 40, en donde la celulosa microcristalina está en una cantidad de alrededor de 44 % p/p a alrededor de 48 % p/p.

25 (42) La composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 34 a 41, en donde el glicolato sódico de almidón está en una cantidad de alrededor de 1 % p/p a alrededor de 5 % p/p.

(43) La composición farmacéutica de la modalidad 42, en donde el glicolato sódico de almidón está en una cantidad de alrededor de 3 % p/p a alrededor de 4 % p/p.

30 (44) La composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 34 a 43, en donde la hidroxipropilcelulosa LF está en una cantidad de alrededor de 1 % p/p a alrededor de 5 % p/p.

(45) La composición farmacéutica de la modalidad 44, en donde la hidroxipropilcelulosa LF está en una cantidad de alrededor de 2 % p/p a alrededor de 3 % p/p.

35 (46) La composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 34 a 45, en donde el dióxido de silicio coloidal está en una cantidad de alrededor de 0.5 % p/p a alrededor de 5 % p/p.

(47) La composición farmacéutica de la modalidad 46, en donde el dióxido de silicio

coloidal está en una cantidad de alrededor de 1 % p/p a alrededor de 1.5 % p/p.

(48) La composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 34 a 47, en donde el estearato de magnesio está en una cantidad de alrededor de 0.5 % p/p a alrededor de 5 % p/p.

5 (49) La composición farmacéutica de la modalidad 48, en donde el estearato de magnesio está en una cantidad de alrededor de 1 % p/p a alrededor de 1.5 % p/p.

(50) Un método para tratar una enfermedad o afección en un sujeto que lo necesita, el método comprende administrar al sujeto una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 49.

(51) El método de la modalidad 50, en donde la enfermedad o trastorno es una enfermedad o trastorno mediado por NLRP3.

15 (52) El método de la modalidad 51, en donde la enfermedad o trastorno mediado por NLRP3 es un síndrome mielodisplásico, una enfermedad o trastorno inflamatorio, una enfermedad o trastorno autoinmune, una enfermedad cardiovascular, una enfermedad o trastorno neurodegenerativo, una infección bacteriana y/o viral, una alergia, asma, pancreatitis, fallo multiorgánico, una enfermedad renal, agregación plaquetaria, cáncer, trasplante, motilidad espermática, deficiencia eritrocitaria, rechazo de injertos, una lesión pulmonar, una enfermedad respiratoria, una condición isquémica o una combinación de las mismas.

20 (53) El método de la modalidad 52, en donde la enfermedad o trastorno mediado por NLRP3 es el síndrome mielodisplásico o una enfermedad o trastorno inflamatorio.

(54) El método de la modalidad 53, en donde la enfermedad o trastorno mediado por NLRP3 es el síndrome mielodisplásico.

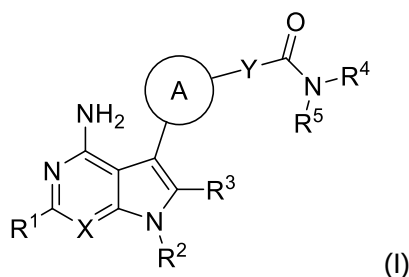
25 (55) El método de la modalidad 54, donde el síndrome mielodisplásico es síndrome mielodisplásico con displasia multilinaje, síndrome mielodisplásico con displasia de linaje único, síndrome mielodisplásico con sideroblastos en anillo, síndrome mielodisplásico con exceso de blastos, síndrome mielodisplásico con del aislado o síndrome mielodisplásico clasificable.

(56) El método de la modalidad 53, en donde la enfermedad o trastorno mediado por NLRP3 es una enfermedad o trastorno inflamatorio.

30 (57) El método de la modalidad 56, en donde la enfermedad o trastorno inflamatorio es un dolor inflamatorio agudo.

(58) Un método para tratar el síndrome mielodisplásico (SMD) en un sujeto que lo necesite, el método comprende administrar al sujeto un compuesto de la Fórmula (I), o una sal, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:

5



en donde:

10 A es arilo C₆-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

X es CH o N;

Y es NH;

R¹ es H;

15 R² es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₄, heterociclico C₃-C₈ o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un sustituyente más seleccionado entre halo hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, alcoxi C₁-C₆ y heterociclilo de 3 a 8 miembros;

R³ es H;

20 R⁴ es un heteroarilo seleccionado entre oxazolilo, isoxazolilo, 1, 2, 3-oxadiazolilo, 1, 2, 4-oxadiazolilo, 1, 2, 5-oxadiazolilo, 1, 3, 4-oxadiazolilo, 1, 2, 3-triazolilo, 1, 2, 4-triazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1, 2, 3-tiadiazolilo, 1, 2, 4-tiadiazolilo, 1, 2, 5-tiadiazolilo y 1, 3, 4-tiadiazolil, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un sustituyente más seleccionado entre halo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, ciano, aminilo, hidroxialquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros,

25 haloalquilcicloalquilo C₃-C₈, aminilalquilcicloalquilo C₃-C₈, alquilcicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, alquilheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, haloheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros y halocicloalquilo C₃-C₈;

R⁵ es H; y

30 cada R⁶ es independientemente halo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ciano, hidroxialquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆;

en donde:

(i) el sujeto tiene anemia sintomática;

35 (ii) el sujeto es refractario, intolerante o no apto para el tratamiento con un agente estimulante eritroide (AEE), opcionalmente en donde el sujeto ha suspendido el AEE previo al menos dos semanas antes de la administración;

(iii) el sujeto tiene un SMD de muy bajo riesgo, un SMD de bajo riesgo o un SMD de riesgo intermedio;

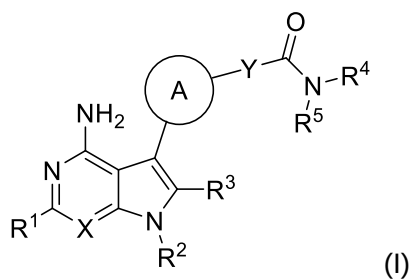
(iv) la administración comprende administrar por vía oral al sujeto el compuesto de la fórmula (I) o la sal, el estereoisómero o el solvato farmacéuticamente aceptables del mismo;

5 (v) la administración comprende administrar el compuesto de la Fórmula (I), o la sal, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, al sujeto en un régimen semanal que comprende la administración una vez al día durante cinco días, y después ninguna administración durante dos días, opcionalmente en donde el régimen semanal se realiza durante unas 4 a unas 56 semanas; o

10 (vi) una combinación de dos o más de los incisos i) a v).

(59) Un método para tratar el síndrome mielodisplásico (SMD) en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto epoetina alfa o darbepoetina alfa, y un compuesto de la Fórmula (I), o una sal, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:

15



20 en donde:

A es arilo C₆-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀, heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R⁶;

X es CH o N;

25 Y es NH;

R¹ es H;

R² es alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₄, heterociclico C₃-C₈ o heteroarilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con un sustituyente más seleccionado entre halo hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆,

30 alcoxi C₁-C₆ y heterociclilo de 3 a 8 miembros;

R³ es H;

R⁴ es un heteroarilo seleccionado entre oxazolilo, isoxazolilo, 1, 2, 3-oxadiazolilo, 1, 2, 4-oxadiazolilo, 1, 2, 5-oxadiazolilo, 1, 3, 4-oxadiazolilo, 1, 2, 3-triazolilo, 1, 2, 4-triazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1, 2, 3-tiadiazolilo, 1, 2, 4-tiadiazolilo, 1, 2, 5-tiadiazolilo y 1, 3, 4-tiadiazolil, cada uno

35 de los cuales está opcionalmente sustituido con un sustituyente más seleccionado entre halo,

alquilo C₁-C₆, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, ciano, aminilo, hidroxialquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, haloalquilcicloalquilo C₃-C₈, aminilalquilcicloalquilo C₃-C₈, alquilcicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, alquilheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, haloheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros y halocicloalquilo C₃-C₈;

R⁵ es H; y

cada R⁶ es independientemente halo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, ciano, hidroxialquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆.

(60) El método de la modalidad 59, en donde antes de la administración, el sujeto no ha respondido al tratamiento de monoterapia con el compuesto de la Fórmula (I), o la sal farmacéuticamente aceptable, estereoisómero o solvato del mismo.

(61) El método de la modalidad 59 o 60, en donde la epoetina alfa o darbepoetina alfa se administra cada dos semanas.

(62) El método de cualquiera de las modalidades 59 a 61, en donde el compuesto de la Fórmula (I), o la sal, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra al sujeto en un régimen que comprende la administración una vez al día durante cinco días, y luego ninguna administración durante dos días, para un ciclo de 28 días.

(63) El método de la modalidad 62, en donde el ciclo de 28 días se realiza durante alrededor de 1 a alrededor de 12 ciclos.

(64) El método de la modalidad 63, en donde el ciclo de 28 días se realiza durante al menos 8 ciclos, y la epoetina alfa o darbepoetina alfa se administra durante el quinto al octavo ciclo de 28 días.

(65) El método de cualquiera de las modalidades 59 a 64, en donde la epoetina alfa o darbepoetina alfa se administra por vía subcutánea.

El método de cualquiera de las modalidades 59 a 65, en donde el sujeto tiene anemia sintomática.

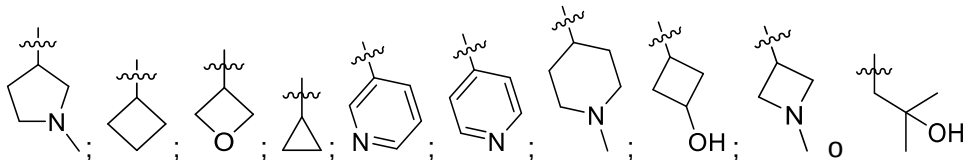
(67) El método de cualquiera de las modalidades 59 a 66, en donde el sujeto tiene un SMD de muy bajo riesgo, un SMD de bajo riesgo o un SMD de riesgo intermedio.

(68) El método de cualquiera de las modalidades 59 a 67, en donde la administración comprende administrar el compuesto de la Fórmula (I), o la sal, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, por vía oral al sujeto.

(69) El método de cualquiera de las modalidades 58-68, en donde cada dosis del compuesto de la Fórmula (I), o la sal, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, es de alrededor de 1 mg a alrededor de 4 mg.

(70) El método de cualquiera de las modalidades 58 a 69, en donde R² es butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piridinilo, azetidinilo u oxetanilo, cada uno de los

5 R² es



(72) La composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 58 a 71, en donde

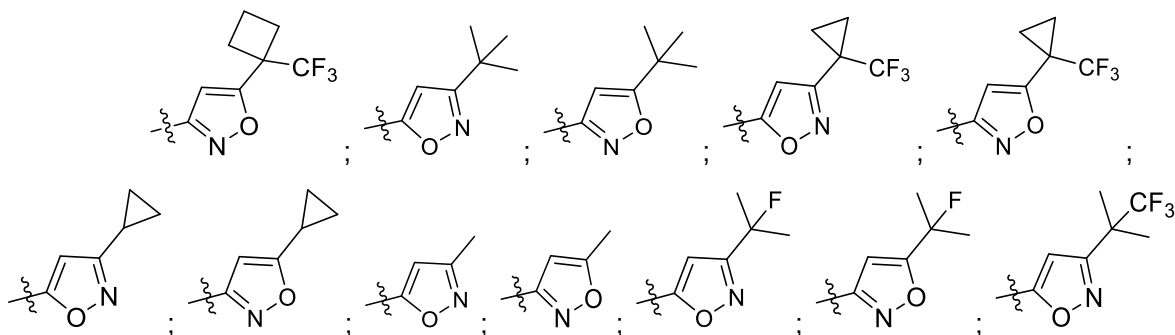
15

(73) La composición farmacéutica de la modalidad 72, en donde R^4 está sustituido con

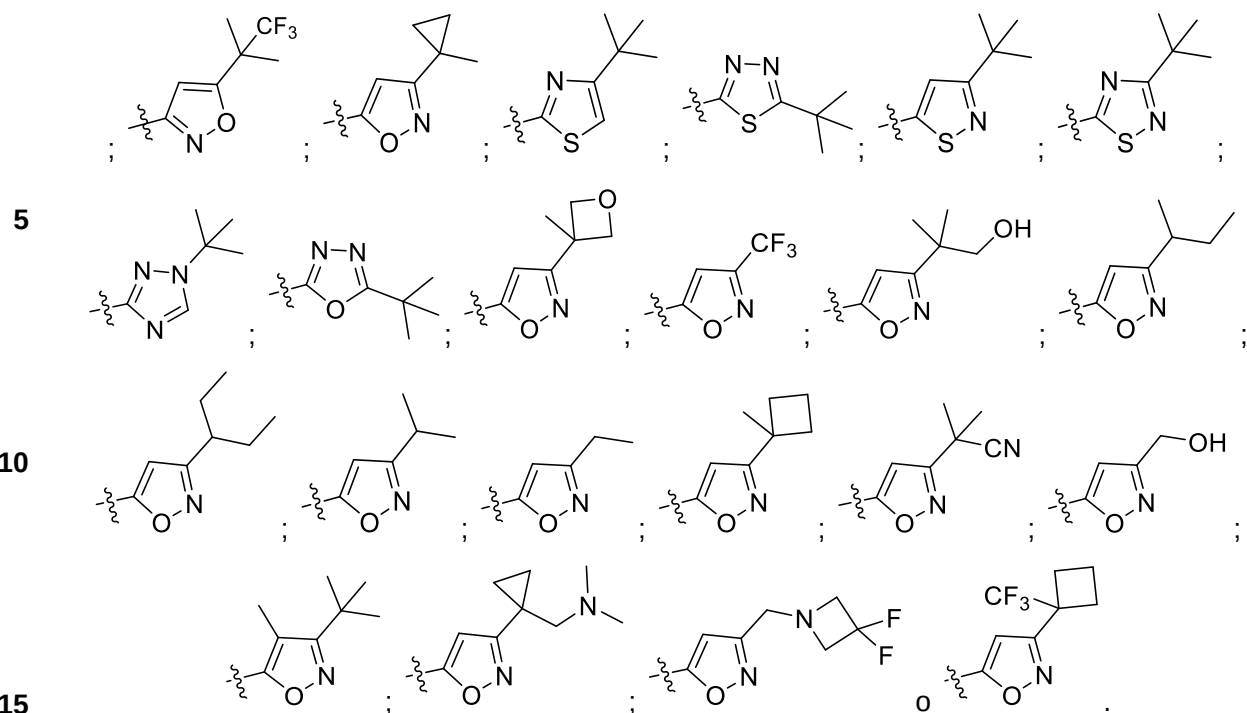
alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, ciano, aminilo, hidroxialquilo C₁-C₆, cianoalquilo C₁-C₆, heterociclilo de 3 a 8 miembros, haloalquilcicloalquilo C₃-C₈, aminilalquilcicloalquilo C₃-C₈, alquilcicloalquilo C₃-C₈, heterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, alquilheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, haloheterocicloalquilo de 3 a 8 miembros, o halocicloalquilo C₃-C₈, o combinaciones de los mismos.

(74) La composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 58 a 73, en donde

$\mathbb{R}^4$ tiene una de las siguientes estructuras:



35



(75) La composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 58 a 74, en donde A es arilo C₆-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₁₀ o heteroarilo monocíclico de 5-6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más R⁶.

20 (76) La composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 58 a 69, en donde A es ciclohexilo, ciclohexenilo, fenilo, piridinilo o pirimidinilo.

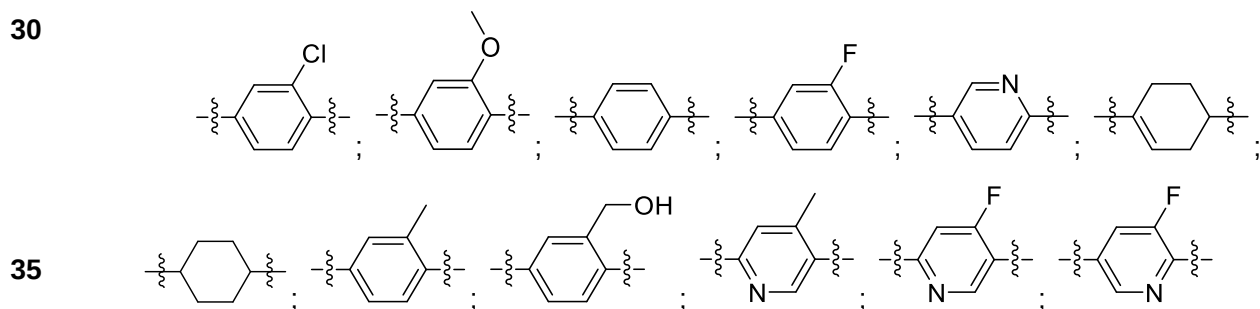
(77) La composición farmacéutica de la modalidad 76, en donde A es fenilo.

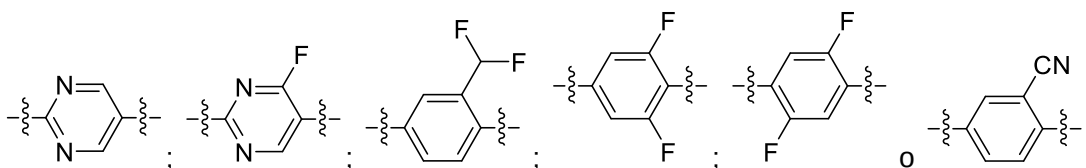
(78) La composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 58 a 77, en donde A n está sustituido.

25 (79) La composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 58 a 78, en donde A está sustituido con uno o más R⁶.

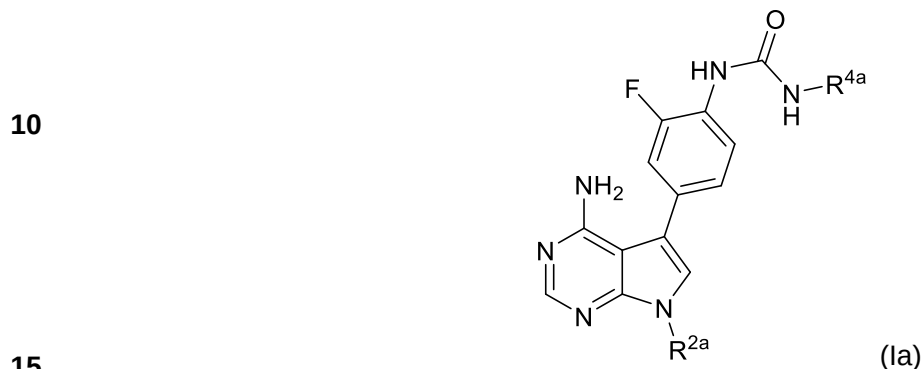
(80) La composición farmacéutica de la modalidad 79, en donde R⁶ es cloro, fluoro, -CHF₂, -CH₂CH₂OH, ciano o metoxi.

(81) La composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 58 a 80, en donde A es:





(82) La composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 58 a 69, en donde el compuesto es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



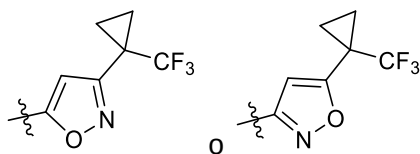
en donde:

R^{2a} es cicloalquilo C_3 - C_4 opcionalmente sustituido con uno más sustituyentes seleccionados entre halo, hidroxilo, ciano, aminilo, alquilo C_1 - C_6 , alquenilo C_2 - C_6 , alquinilo C_2 - C_6 , alcoxi C_1 - C_6 y heterociclilo de 3-8 miembros; y

R^{4a} es isoxazolilo opcionalmente sustituido con un sustituyente más seleccionado entre haloalquilo C_1 - C_6 , cicloalquilo C_3 - C_8 o halocicloalquilo C_3 - C_8 .

(83) La composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 58 a 69, en donde R^{2a} es ciclopropilo.

(84) La composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 58 a 69, o modalidad 83, en donde R^{4a} es:



(85) La composición farmacéutica de cualquiera de las modalidades 1 a 84, en donde el compuesto de la Fórmula (I) se enumera en la Tabla 58, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

Si bien las modalidades preferidas de la presente divulgación se han mostrado y descrito en la presente, será obvio para los expertos en la técnica que estas modalidades se proporcionan solo a modo de ejemplo. Los expertos en la técnica podrán realizar numerosas variaciones, cambios y sustituciones sin apartarse de la invención. Debe entenderse que en la

práctica de la invención pueden emplearse diversas alternativas a las modalidades de la invención descritas en la presente. Se propone que las siguientes reivindicaciones definan el alcance de la invención y que por lo tanto se cubran los métodos y estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones y sus equivalentes.

5

10

15

20

25

30

35