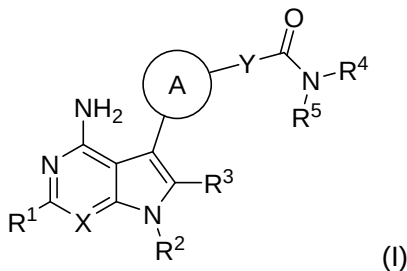


REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende un compuesto de la fórmula (I), o una sal, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:

5



10

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;

15

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;

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; y

al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable,

35

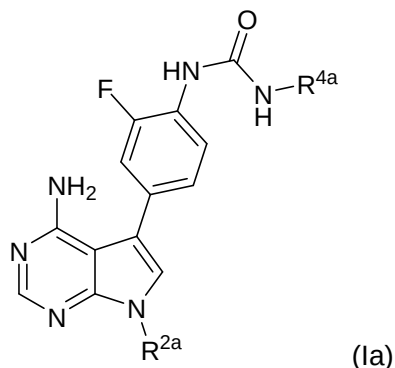
en donde la cantidad de un compuesto de la fórmula (I) en la composición farmacéutica es de alrededor de 0.5 a alrededor de 5 mg.

2. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque 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.

3. Un método para tratar una enfermedad o trastorno mediado por NLRP3 en un sujeto que lo necesite, el método caracterizado porque comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o de la reivindicación 2.

4. El método de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado porque la enfermedad o trastorno mediado por NLRP3 es el síndrome mielodisplásico.

5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizada porque 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 , alquenoilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , alcoxi C_1-C_6 y heterociclilo de 3-8 miembros; y

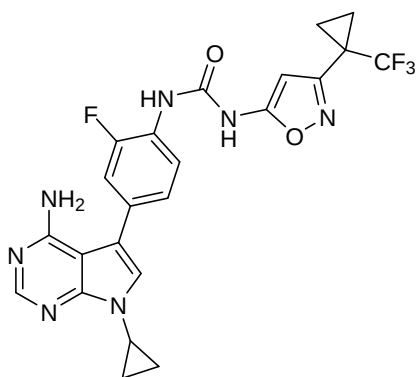
R^{4a} es isoxazolilo opcionalmente sustituido con un sustituyente más seleccionado entre haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 o halocicloalquilo C_3-C_8 .

6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, caracterizada porque el compuesto de la Fórmula (I) figura en la Tabla 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

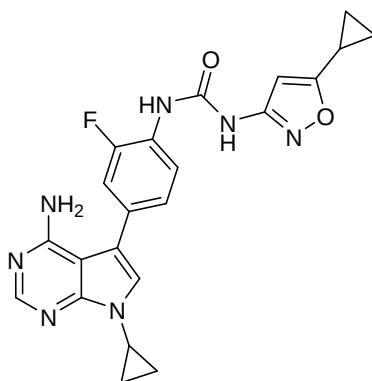
7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, caracterizada porque el compuesto de la Fórmula (I) se selecciona de:

3

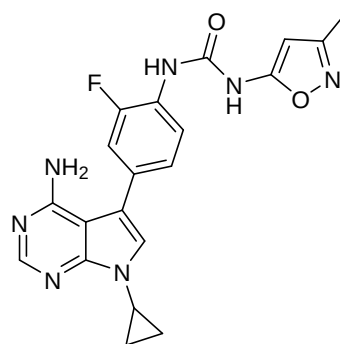
5



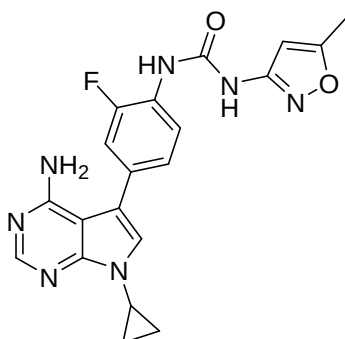
,



,

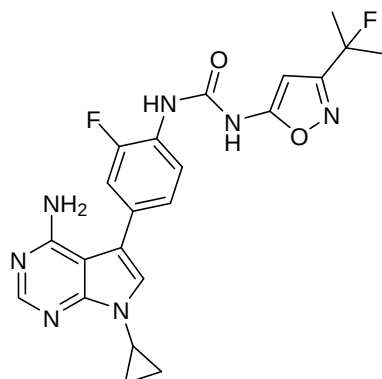


10



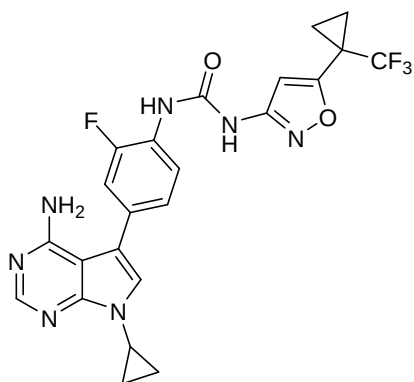
15

,



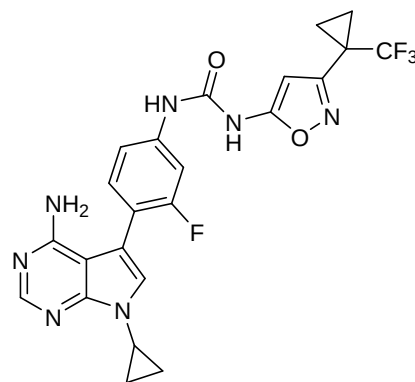
,

20



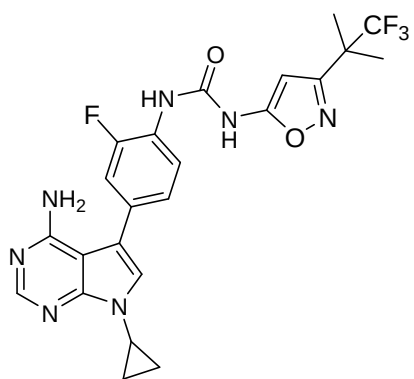
25

,

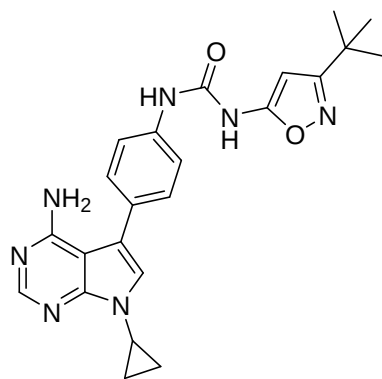


,

30

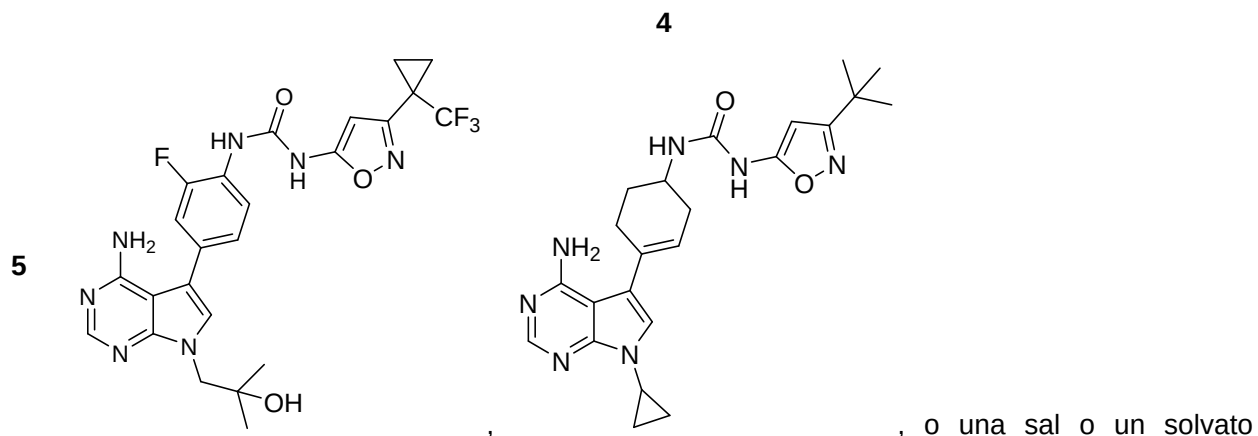


,



,

35



farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 8. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2 o 5-7, caracterizada porque el compuesto de la Fórmula (I) es el Compuesto 10 de la Tabla 1.

9. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2 o 5-8, caracterizada porque la cantidad del compuesto de la Fórmula (I) en la composición farmacéutica es de alrededor de 4 mg.

15 10. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2 o 5-8, caracterizada porque la cantidad del compuesto de la fórmula (I) en la composición farmacéutica es de alrededor de 5 mg.

20 11. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2 o 5-8, caracterizada porque la cantidad del compuesto de la Fórmula (I) en la composición farmacéutica es de alrededor de 2 mg.

12. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2 o 5-8, caracterizada porque la cantidad del compuesto de la fórmula (I) en la composición farmacéutica es de alrededor de 0.5 mg.

25 13. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2 o 5-12, caracterizada porque la composición farmacéutica está en un comprimido.

14. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque el comprimido es un comprimido recubierto con película de liberación inmediata.

15. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 13 o de la reivindicación 14, caracterizada porque el comprimido está recubierto con Opadry II.

30 16. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13-15, caracterizada porque el comprimido tiene un diámetro de alrededor de 7 mm.

35 17. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 5-16, caracterizada porque el excipiente farmacéuticamente aceptable comprende lauril sulfato sódico, almidón de maíz parcialmente pregelatinizado, celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, hidroxipropilcelulosa LF, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio o una

combinación de dos o más de los mismos.

18. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2 o 5-17, caracterizada porque 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.

19. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2 o 5-18, caracterizada porque 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.

20. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2 o 5-19, caracterizada porque 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.

21. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2 o 5-20, caracterizada porque 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.

22. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 o 17-21, caracterizada porque el lauril sulfato sódico está en una cantidad de alrededor de 0.01 % p/p a alrededor de 0.1 % p/p.

23. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 o 17-22, caracterizada porque el almidón de maíz parcialmente pregelatinizado está en una cantidad de alrededor de 30 % p/p a alrededor de 50 % p/p.

24. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 o 17-23, caracterizada porque la celulosa microcristalina está en una cantidad de alrededor de 30 % p/p a alrededor de 50 % p/p.

25. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 o 17-24, caracterizada porque el glicolato sódico de almidón está en una cantidad de alrededor de 1 % p/p a alrededor de 5 % p/p.

26. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 o 17-25, caracterizada porque la hidroxipropilcelulosa LF está en una cantidad de alrededor de 1 % p/p a alrededor de 5 % p/p.

27. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 o

17-26, caracterizada porque el dióxido de silicio coloidal está en una cantidad de alrededor de 0.5 % p/p a alrededor de 5 % p/p.

28. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 o 17-27, caracterizada porque el estearato de magnesio está en una cantidad de alrededor de 0.5 % p/p a alrededor de 5 % p/p.

29. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 21, caracterizada porque 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 sódico está en la cantidad de alrededor de 3 % p/p a alrededor de 4 % p/p, la hidroxipropilcelulosa LF está en la cantidad de alrededor de 2 % p/p a alrededor de 3 % p/p, el dióxido de silicio coloidal está en la 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.

30. La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2 o 5-29, caracterizada porque 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.

31. Un método para tratar una enfermedad o trastorno mediado por NLRP3 en un sujeto que lo necesita, el método caracterizado porque comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2 o 5-30.

32. El método de conformidad con la reivindicación 31, caracterizado porque 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.

33. El método de conformidad con la reivindicación 31, caracterizado porque la enfermedad o trastorno mediado por NLRP3 es el síndrome mielodisplásico o una enfermedad o trastorno inflamatorio.

34. El método de conformidad con la reivindicación 33, caracterizado porque la enfermedad o trastorno mediado por NLRP3 es el síndrome mielodisplásico.

35. El método de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado porque 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 inclasificable.

36. El método de conformidad con la reivindicación 33, caracterizado porque la enfermedad o trastorno mediado por NLRP3 es una enfermedad o trastorno inflamatorio.

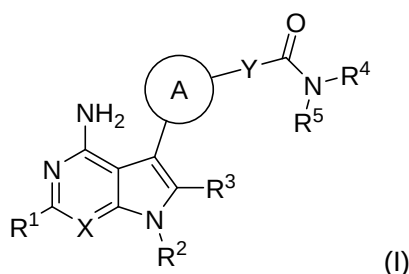
37. El método de conformidad con la reivindicación 36, caracterizado porque la enfermedad o trastorno inflamatorio es un dolor inflamatorio agudo.

38. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 31-37, caracterizado porque la composición farmacéutica se administra diariamente.

39. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 31-38, caracterizado porque la composición farmacéutica se administra diariamente durante alrededor de 1 semana a alrededor de 12 semanas.

40. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 31-38, caracterizado porque la composición farmacéutica se administra diariamente durante alrededor de 12 o más semanas.

41. Un método para tratar el síndrome mielodisplásico (SMD) en un sujeto que lo necesite, el método caracterizado porque 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 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 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;

(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).

42. El método de conformidad con la reivindicación 41, caracterizado porque el compuesto de la Fórmula (I), o la sal, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra al sujeto diariamente.

43. El método de conformidad con la reivindicación 41 o de la reivindicación 42, caracterizado porque el compuesto de la Fórmula (I), o la sal, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra al sujeto diariamente durante alrededor de 1 semana a alrededor de 12 semanas.

44. El método de conformidad con la reivindicación 41 o de la reivindicación 42, caracterizado porque 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

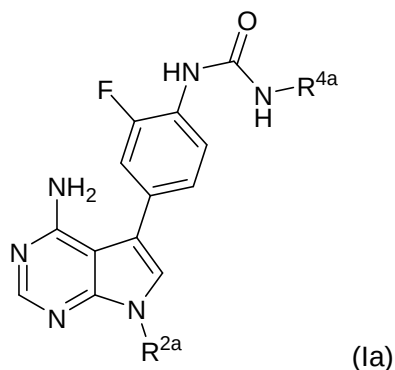
semanas.

45. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 41-44, caracterizado porque la administración comprende administrar el compuesto de la Fórmula I, o la sal farmacéutica aceptable, estereoisómero, o solvato del mismo, oralmente al sujeto.

5 46. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 41-45, caracterizado porque cada dosis del compuesto de la Fórmula (I), o la sal, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, es de alrededor de 0.5 mg a alrededor de 5 mg.

10 47. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 41-46, caracterizado porque el compuesto de la Fórmula (I) es un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:

15



20 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

25 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 .

48. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 41-47, caracterizado porque el compuesto de la Fórmula (I) figura en la Tabla 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

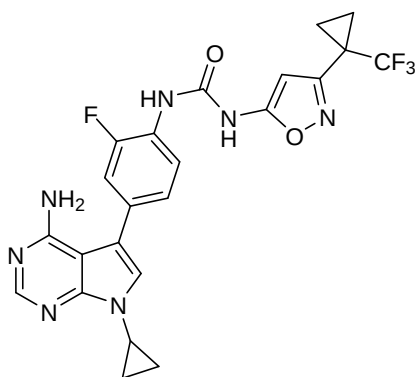
30 49. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 41-47, caracterizado porque el compuesto de la Fórmula (I) es el Compuesto 10 de la Tabla 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

50. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 41-46, caracterizado porque el compuesto de la Fórmula I se selecciona de:

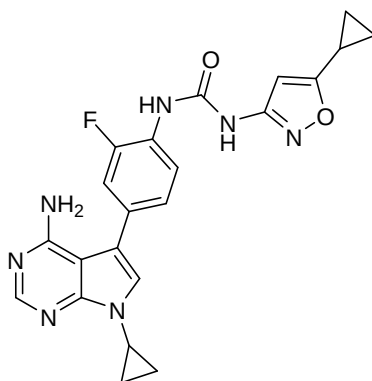
35

10

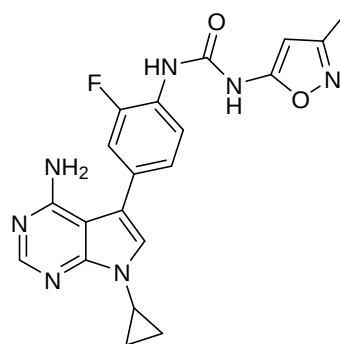
5



,

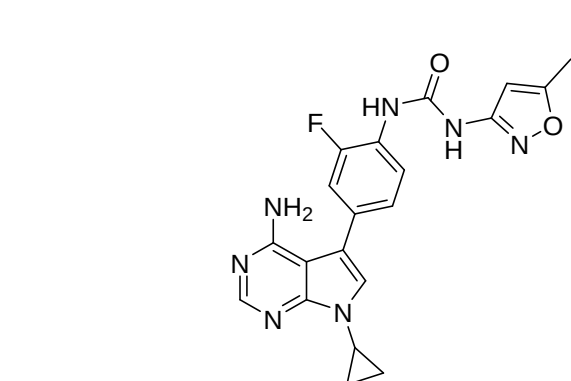


,

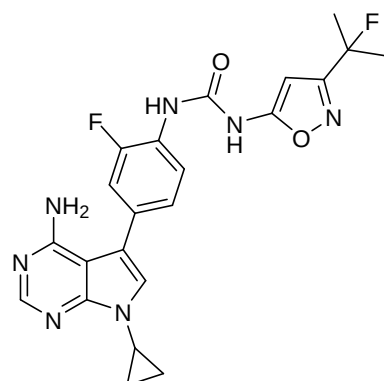


10

15



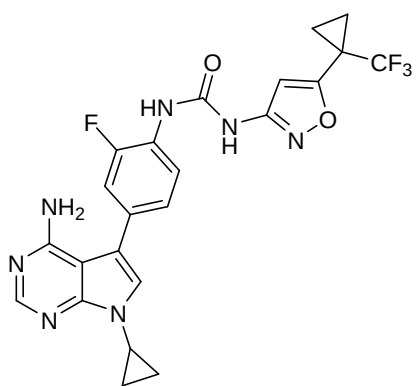
,



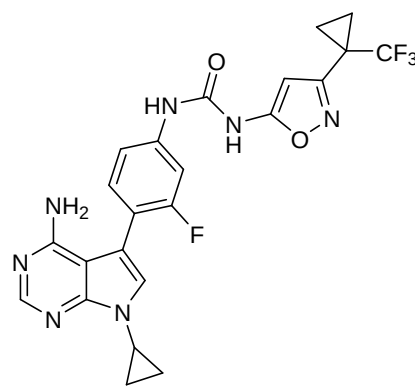
,

20

25



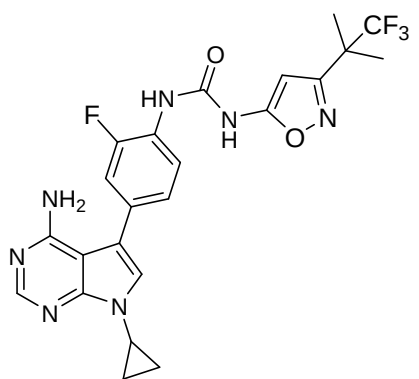
,



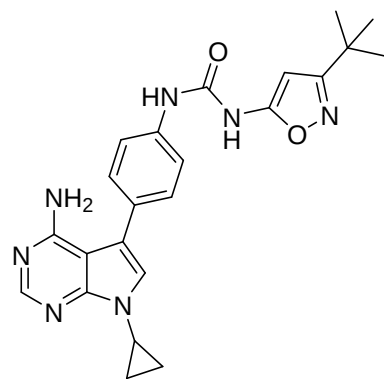
,

30

35

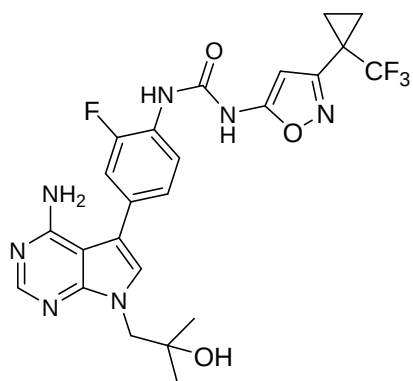


,

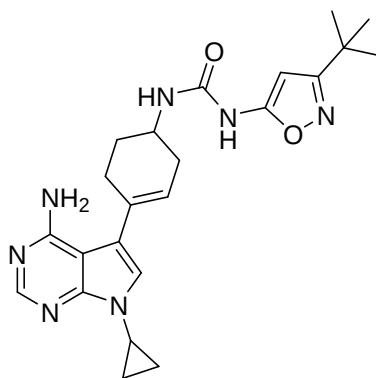


,

5



11



farmacéuticamente aceptable del mismo.

, o una sal o un solvato

10

15

20

25

30

35