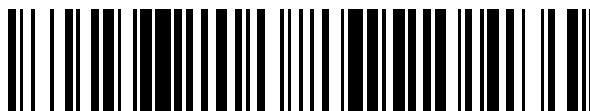


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 878 030**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
C07D 473/34 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/52 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.06.2016** **PCT/US2016/035588**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.12.2016** **WO16196840**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.06.2016** **E 16728566 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.06.2021** **EP 3303334**

54 Título: **Inhibidores de tirosina cinasa**

30 Prioridad:

03.06.2015 US 201562170547 P
28.12.2015 US 201562271689 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.11.2021

73 Titular/es:

PRINCIPIA BIOPHARMA INC (100.0%)
220 East Grand Avenue
South San Francisco, CA 94080, US

72 Inventor/es:

GOLDSTEIN, DAVID y
OWENS, TIMOTHY D.

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 878 030 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de tirosina cinasa

- 5 La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de EE. UU. n.º 62/170.547 presentada el 3 de junio de 2015 y la solicitud provisional de EE. UU. n.º 62/271.689 presentada el 28 de diciembre de 2015.

Campo de la invención

- 10 La presente divulgación proporciona compuestos que son inhibidores de la tirosina cinasa, en particular, inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton ("BTK", del inglés 'Bruton tyrosine kinase') y, por lo tanto, son útiles para el tratamiento de enfermedades tales como el cáncer, enfermedades autoinmunitarias, inflamatorias y tromboembólicas. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y procesos para preparar dichos compuestos.

Antecedentes

- La BTK, un miembro de las tirosina cinasas no receptoras de la familia Tec, es esencial para la señalización de linfocitos B cadena abajo del receptor de linfocitos B. Se expresa en linfocitos B y otras células hematopoyéticas tales como los monocitos, los macrófagos y los mastocitos. Funciona en varios aspectos de la función de los linfocitos B que mantienen el repertorio de linfocitos B (véase Gauld S. B. *et al.*, B cell antigen receptor signaling: roles in cell development and disease. *Science*, 296:1641-2. 2002.) Los linfocitos B desempeñan un papel en la artritis reumatoide (véase Perosa F., *et al.*, CD20-depleting therapy in autoimmune diseases: from basic research to the clinic. *J Intern Med.* 267:260-77. 2010 y Dörner T., *et al.* Targeting B cells in immune-mediated inflammatory disease: a comprehensive review of mechanisms of action and identification of biomarkers. *Pharmacol Ther.* 125:464-75. 2010 y Honigberg, L., *et al.*, The selective BTK inhibitor PCI-32765 blocks B cell and mast cell activation and prevents mouse collagen induced arthritis. *Clin. Immunol.* 127 S1:S111.2008) y en otras enfermedades autoinmunitarias tales como el lupus eritematoso sistémico y los cánceres (véase Shlomchik M. J., *et al.*, The role of B cells in lpr/lpr-induced autoimmunity. *J. Exp Med.* 180:1295-1306. 1994; Honigberg L. A., The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 107:13075-80. 2010; y Mina-Osorio P., *et al.*, Suppression of glomerulonephritis in lupus-prone NZB x NZW mice by RN486, a selective inhibitor of Bruton's tyrosine kinase. *Arthritis Rheum.* 65: 2380-91. 2013).

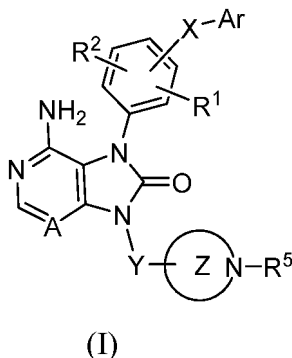
- También existe potencial para los inhibidores de BTK para el tratamiento de enfermedades alérgicas. (véase Honigberg, L., *et al.*, The selective BTK inhibitor PCI-32765 blocks B cell and mast cell activation and prevents mouse collagen induced arthritis. *Clin. Immunol.* 127 S1:S111. 2008). Se observó que el inhibidor irreversible suprime la anafilaxia cutánea pasiva (PCA, del inglés 'passive cutaneous anaphylaxis') inducida por el complejo de antígeno IgE en ratones. Estos hallazgos concuerdan con los observados con ratones inactivados y mastocitos mutantes para BTK y sugieren que los inhibidores de BTK pueden ser útiles para el tratamiento del asma, una enfermedad alérgica de las vías respiratorias dependiente de IgE.

- El documento EP-A-2578585 describe derivados de purinona que se informa que actúan como inhibidores de BTK. El documento WO 2012/158764 describe una clase adicional de inhibidores de tirosina cinasa. El documento WO 2006/086634 describe una clase de compuestos de anillo imidazo[4,5-c] que tienen un sustituyente oxima o hidroxilamina en la posición 2.

En consecuencia, los compuestos que inhiben la BTK serían útiles en el tratamiento de enfermedades tales como enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias y cáncer.

Sumario

En un primer aspecto, la presente divulgación está dirigida a un compuesto de fórmula (I):



en donde:

R¹ y R² son independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxi, haloalquilo o halo;

X es -O-;

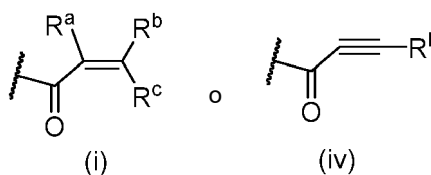
Ar es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi e hidroxilo;

A es -CR³-, en donde R³ es hidrógeno, alquilo, ciclopropilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi o ciano;

Y es un enlace o alquileno;

el anillo Z es heterocicloamino opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, hidroxilo, alcoxi y flúor;

R⁵ es un grupo de fórmula (i) o (iv):



en donde:

R^a es hidrógeno o flúor;

cada R^b es independientemente hidrógeno o alquilo; y

R^c es hidrógeno; y/o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, cuando R⁵ en los compuestos de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos (y cualquier realización de los mismos divulgada en el presente documento), los compuestos de la divulgación son inhibidores covalentes irreversibles de BTK, es decir, pueden formar un enlace covalente irreversible con un grupo tiol de un resto de cisteína, en particular, con Cys481 de BTK.

En un segundo aspecto, la presente divulgación está dirigida a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) (o cualquiera de las realizaciones del mismo descritas en el presente documento) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

(a) En la realización (a) del segundo aspecto, la formulación es una formulación oral sólida que comprende:

(i) un compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (o cualquier realización del mismo divulgada en el presente documento); y

(ii) medios para la liberación de dicho compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en el intestino.

(b) En la realización (b) del segundo aspecto, la formulación es una formulación oral sólida que comprende medios para la liberación de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (o cualquier realización del mismo divulgada en el presente documento) a partir de dicha formulación oral en el intestino.

Dentro de la realización (a) o (b), en una realización, el compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (o cualquier realización del mismo divulgada en el presente documento) se libera en el intestino delgado.

En otra realización más de la realización (a) o (b) y las realizaciones contenidas en las mismas, en donde (i) el compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (o realizaciones del mismo divulgadas en el presente documento); y/o (ii) la forma de dosificación que comprende un compuesto de fórmula (I) (o realizaciones del mismo divulgadas en el presente documento); y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; está recubierto con al menos un recubrimiento en donde dicho recubrimiento se elige independientemente de (cuando hay más de un recubrimiento presente) un recubrimiento entérico y un recubrimiento de liberación retardada no entérico, preferentemente, siendo el recubrimiento uno o más recubrimientos entéricos.

En una realización, cuando el compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (o realizaciones del mismo divulgadas en el presente documento) y/o la forma de dosificación que comprende el compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (o realizaciones del mismo divulgadas en el presente documento) está recubierto con un recubrimiento entérico, el recubrimiento entérico es un polímero. En otra realización, cuando el compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y/o la forma de dosificación que comprende el compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está

recubierto con un recubrimiento entérico, el recubrimiento entérico es un polímero aniónico seleccionado de polimetacrilatos (por ejemplo, poli de etacrilato de ácido metacrílico, poli de metacrilato de metilo de ácido metacrílico); polímeros de celulosa (por ejemplo, acetato ftalato de celulosa CAP, acetato trimelitato de celulosa CAT, acetato succinato de celulosa CAS, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa HPMCP, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa HPMCAS) y derivados de polivinilo tales como acetato ftalato de polivinilo PVAP. En aún otra realización, el recubrimiento entérico se erosiona en el tubo gastrointestinal que tiene un pH de aproximadamente 4,5 a aproximadamente 7 o de aproximadamente 5 o 5,5 a aproximadamente 7 para liberar el compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (o realizaciones del mismo divulgadas en el presente documento).

Cuando se emplea un recubrimiento no entérico, las formas de dosificación de liberación retardada no entérica se pueden administrar en ayunas y el recubrimiento de liberación retardada se puede diseñar para que se erosione, estalle o se vuelva muy permeable en aproximadamente 0,3 a aproximadamente 3 horas o en aproximadamente 0,5 a aproximadamente 2 horas después de la administración para liberar el compuesto de fórmula (I) (o realizaciones del mismo divulgadas en el presente documento) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un tercer aspecto, la presente divulgación está dirigida a un compuesto de fórmula (I) (y cualquier realización del mismo divulgada en el presente documento) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como medicamento. Los compuestos de fórmula (I) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables son útiles para tratar enfermedades tratables mediante la inhibición de la BTK (es decir, mediadas por BTK) en un mamífero que lo necesite.

En una realización, la enfermedad es cáncer, enfermedades autoinmunitarias, inflamatorias o tromboembólicas. En una realización, la enfermedad es leucoencefalitis hemorrágica necrotizante aguda, encefalomiелitis diseminada aguda, enfermedad de Addison, agammaglobulinemia, alopecia areata, alopecia universal, amiloidosis, espondilitis anquilosante, nefritis anti-GBM/anti-TBM, síndrome antifosfolípido (APS, del inglés 'antiphospholipid syndrome'), síndrome de anticuerpos antifosfolípidicos, anemia aplásica, artritis, angioedema autoinmunitario, disautonomía autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria, hiperlipidemia autoinmunitaria, inmunodeficiencia autoinmunitaria, enfermedad del oído interno autoinmunitaria (AIED, del inglés 'autoimmune inner ear disease'), miocarditis autoinmunitaria, ooforitis autoinmunitaria, pancreatitis autoinmunitaria, retinopatía autoinmunitaria, púrpura trombocitopénica autoinmunitaria (PTA), enfermedad del tiroides autoinmunitaria, urticaria autoinmunitaria, anemia hemolítica autoinmunitaria (por ejemplo, anemia hemolítica autoinmunitaria por anticuerpos calientes), neuropatías axónicas o neuronales, enfermedad de Balo, enfermedad de Behcet, penfigoide ampolloso, miocardiopatía, enfermedad de Castleman, enfermedad celíaca, enfermedad de Chagas, síndrome de fatiga crónica, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC), osteomielitis multifocal recidivante crónica (OMRC), síndrome de Churg-Strauss, penfigoide cicatricial/penfigoide mucoso benigno, enfermedad celíaca, síndrome de Cogan, enfermedad de las aglutininas frías, bloqueo cardíaco congénito, miocarditis de Coxsackie, enfermedad CREST, enfermedad de Crohn, neuropatías desmielinizantes, dermatitis herpetiforme, dermatomiositis, enfermedad de Devic (neuromielitis óptica), diabetes, lupus discoide, síndrome de Dressler, ojo seco, disautonomía, endometriosis, esofagitis eosinofílica, fascitis eosinofílica, eritema nodoso, crioglobulinemia mixta esencial, síndrome de Evans, encefalomiелitis alérgica experimental, fibromialgia, alveolitis fibrosante, arteritis de células gigantes (arteritis temporal), miocarditis de células gigantes, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, granulomatosis con poliangitis (GPA) (anteriormente denominada granulomatosis de Wegener), enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barré, tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica, púrpura de Henoch-Schonlein, herpes gestacional, hipogammaglobulinemia, fibrosis pulmonar idiopática, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), nefropatía por IgA, enfermedad esclerosante relacionada con IgG4, lipoproteínas inmunorreguladoras, miositis por cuerpos de inclusión, enfermedad inflamatoria intestinal, cistitis intersticial, artritis juvenil, diabetes juvenil (diabetes de tipo 1), miositis juvenil, síndrome de Kawasaki, síndrome de Lambert-Eaton, vasculitis leucocitoclástica, liquen plano, liquen escleroso, conjuntivitis leñosa, enfermedad de IgA lineal (EAL), lupus (LES), lupus, incluyendo nefritis lúpica, enfermedad de Lyme, crónica, enfermedad de Meniere, poliangitis microscópica, enfermedad del tejido conectivo mixto (MCTD), úlcera de Mooren, enfermedad de Mucha-Habermann, penfigoide de la membrana mucosa, esclerosis múltiple, miastenia grave, miositis, narcolepsia, neuromiotonía, neutropenia, penfigoide cicatricial ocular, síndrome de opsoclonio-mioclono, neuritis óptica, tiroiditis de Ord, artrosis, reumatismo palindrómico, PANDAS (trastornos neuropsiquiátricos pediátricos autoinmunitarios asociados a *Streptococcus*), degeneración cerebelosa paraneoplásica, hemoglobulinuria paroxística nocturna (HPN), síndrome de Parry Romberg, pars planitis (uveítis periférica), síndrome de Parsonage-Turner, neuropatía periférica, encefalomiелitis perivenosa, anemia perniciosa, pénfigo tal como pénfigo vulgar, pénfigo filiar, síndrome POEMS, poliarteritis nodosa, polimialgia reumática, polimiositis, síndrome postinfarto de miocardio, síndrome postpericardiotomía, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria, dermatitis por progesterona, psoriasis, artritis psoriásica, artropatía psoriásica, aplasia pura de células rojas, piodermia gangrenosa, fenómeno de Raynaud, artritis reactiva, distrofia simpática refleja, síndrome de Reiter, policondritis recidivante, síndrome de las piernas inquietas, fibrosis retroperitoneal, fiebre reumática, artritis reumatoide, sarcoidosis, síndrome de Schmidt, escleritis, esclerodermia, síndrome de Sjögren, autoinmunidad de espermatozoides y testicular, síndrome de la persona rígida, enfermedad de Still, endocarditis bacteriana subaguda (EBS), síndrome de Susac, oftalmia simpática, arteritis de Takayasu, arteritis temporal/arteritis de gigantocitos, púrpura trombocitopénica (TTP), síndrome de Tolosa-Hunt, mielitis transversa, síndromes poliglandulares autoinmunitarios de tipo I, II, y III, colitis ulcerosa, enfermedad del tejido conectivo indiferenciado (ETCI), uveítis, vasculitis, dermatosis vesiculoampollosa, vitíligo, vulvodinia o lupus.

En una realización del tercer aspecto, el mamífero padece una enfermedad autoinmunitaria, por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal, artritis, lupus, incluyendo nefritis lúpica, artritis reumatoide, artritis psoriásica, artrosis, enfermedad de Still, artritis juvenil, diabetes, miastenia grave, granulomatosis con poliangéitís, tiroiditis de Hashimoto, 5 tiroiditis de Ord, enfermedad de Graves, síndrome de Sjögren, ojo seco (incluyendo ojo seco de Sjogren y ojo seco que no es de Sjogren), esclerosis múltiple, síndrome de Guillain-Barré, encefalomiелitis diseminada aguda, enfermedad de Addison, síndrome de opsoclono-mioclono, espondilitis anquilosante, síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos, anemia aplásica, hepatitis autoinmunitaria, enfermedad celíaca, síndrome de Goodpasture, púrpura trombocitopénica idiopática, neuritis óptica, esclerodermia, cirrosis biliar primaria, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis 10 temporal, anemia hemolítica autoinmunitaria (por ejemplo, anemia hemolítica autoinmunitaria por anticuerpos calientes), granulomatosis de Wegener, psoriasis, alopecia universal, enfermedad de Behçet, fatiga crónica, disautonomía, endometriosis, cistitis intersticial, neuromiotonía, esclerodermia, pénfigo tal como pénfigo vulgar y/o foliáceo, penfigoide ampolloso, degeneración macular relacionada con el envejecimiento (húmeda y seca), edema macular diabético, trasplante de córnea, aneurisma aórtico abdominal, penfigoide de la membrana mucosa o vulvodinia. 15

En otra realización, la enfermedad autoinmunitaria es lupus, pénfigo vulgar, miastenia grave, síndrome de Sjogren, ojo seco, esclerosis múltiple, granulomatosis de Wegener, anemia hemolítica autoinmunitaria (por ejemplo, anemia hemolítica autoinmunitaria por anticuerpos calientes), púrpura trombocitopénica idiopática, granulomatosis con 20 poliangéitís o artritis reumatoide.

En otra realización del tercer aspecto, el mamífero padece una afección o enfermedad heteroinmunitaria, por ejemplo, enfermedad del injerto contra el hospedador, trasplante, transfusión, anafilaxia, alergia, hipersensibilidad de tipo I, conjuntivitis alérgica, rinitis alérgica o dermatitis atópica. En otra realización, la enfermedad es dermatitis atópica. 25

En aún otra realización del tercer aspecto, el mamífero padece una enfermedad inflamatoria, por ejemplo, asma, apendicitis, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, bursitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, colitis, conjuntivitis, cistitis, dacrioadenitis, dermatitis, dermatomiositis, encefalitis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fascitis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, hepatitis, hidradenitis supurativa, laringitis, mastitis, meningitis, 30 miелitis miocarditis, miositis, nefritis, ooforitis, orquitis, osteítis, otitis, pancreatitis, parotiditis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, neumonía, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendinitis, amigdalitis, uveítis, vaginitis, vasculitis o vulvitis. En otra realización del presente aspecto, el mamífero padece una enfermedad inflamatoria de la piel que incluye, a modo de ejemplo, dermatitis, dermatitis de contacto, eccema, urticaria, rosácea y lesiones psoriásicas cicatrizantes en la piel, articulaciones u otros 35 tejidos u órganos. En otra realización, la enfermedad inflamatoria es asma o dermatitis.

En aún otra realización del tercer aspecto, el mamífero padece una enfermedad inflamatoria y/o autoinmunitaria, incluyendo enfermedad inflamatoria y/o autoinmunitaria aguda, donde la terapia con corticosteroides se utiliza como 40 terapia de primera o segunda línea o terapia de mantenimiento de primera o segunda línea. En una realización, el compuesto de fórmula (I) (o cualquier realización divulgada en el presente documento) se utiliza para el tratamiento de:

Trastornos endocrinos: insuficiencia adrenocortical primaria o secundaria (hidrocortisona o cortisona es la primera opción: se pueden utilizar análogos sintéticos junto con mineralocorticoides cuando sea aplicable; la complementación con mineralocorticoides en la infancia es de particular importancia); hiperplasia suprarrenal congénita; tiroiditis no 45 supurativa; hipercalcemia asociada con el cáncer.

Trastornos reumáticos: Como terapia complementaria para la administración a corto plazo (para ayudar al paciente a superar un episodio agudo o agravamiento) en: artritis psoriásica, artritis reumatoide, incluyendo artritis reumatoide 50 juvenil (casos seleccionados pueden requerir terapia de mantenimiento con dosis bajas), espondilitis anquilosante, bursitis aguda y subaguda, tenosinovitis aguda inespecífica, gota, artritis gotosa aguda, artrosis postraumática, sinovitis de la artrosis, epicondilitis.

Enfermedades del colágeno: Durante un agravamiento o como terapia de mantenimiento en casos seleccionados de: 55 lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis sistémica (polimiositis), carditis reumática aguda.

Enfermedades dermatológicas: pénfigo; dermatitis bullosa herpetiforme; eritema multiforme severo (síndrome de Stevens-Johnson); dermatitis exfoliativa; micosis fungoide; psoriasis intensa; dermatitis seborreica intensa.

Estados alérgicos: Control de condiciones alérgicas intensas o incapacitantes intratables para ensayos adecuados de 60 tratamiento convencional: rinitis alérgica estacional o perenne; asma bronquial; dermatitis de contacto; dermatitis atópica; enfermedad del suero; reacciones de hipersensibilidad a fármacos.

Enfermedades oftálmicas: Procesos alérgicos e inflamatorios crónicos y agudos intensos que implican el ojo y sus anexos, tales como: úlceras marginales corneales alérgicas, herpes zóster oftálmico, inflamación del segmento 65 anterior, uveítis posterior difusa y coroiditis, oftalmía simpática, conjuntivitis alérgica, queratitis, corioretinitis, neuritis óptica, iritis e iridociclitis.

Enfermedades respiratorias: sarcoidosis sintomática; síndrome de Loeffler no manejable por otros medios; beriliosis; neumonitis por aspiración, tuberculosis pulmonar fulminante o diseminada cuando se utiliza al mismo tiempo que la quimioterapia antituberculosa adecuada.

5 Trastornos hemáticos: púrpura trombocitopénica idiopática en adultos; trombocitopenia secundaria en adultos; anemia hemolítica (autoinmunitaria) adquirida; eritroblastopenia (anemia de glóbulos rojos); anemia hipoplásica congénita (eritroide).

10 Enfermedades neoplásicas: Para el manejo paliativo de: leucemias y linfomas en adultos, leucemia aguda de la infancia.

Estados edematosos: Para inducir una diuresis o remisión de la proteinuria en el síndrome nefrótico, sin uremia, de tipo idiopático o por lupus eritematoso.

15 Enfermedades gastrointestinales: Para ayudar al paciente durante un período crítico de la enfermedad en: colitis ulcerosa, enteritis regional.

20 Enfermedades diversas: Meningitis tuberculosa con bloqueo subaracnoideo o bloqueo inminente cuando se utiliza al mismo tiempo que la quimioterapia antituberculosa adecuada; triquinosis con afectación neurológica o miocárdica.

El compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede utilizar para el tratamiento de las enfermedades enumeradas anteriormente, opcionalmente en combinación con un corticosteroide, no corticosteroide, inmunodepresores y/o antiinflamatorios. En una realización, el agente inmunodepresor se selecciona de interferón α , interferón γ , ciclofosfamida, tacrolimus, micofenolato de mofetilo, metotrexato, dapsona, sulfasalazina, azatioprina, un agente anti-CD20 (tal como rituximab, ofatumumab, obinutuzumab o veltuzumab, o una versión biosimilar del mismo), agente anti-TNF α (tal como entanercept, infliximab, golimumab, adalimumab o certolizumab pegol o una versión biosimilar del mismo), agente anti-IL6 hacia el ligando o sus receptores (tal como tocilizumab, sarilumab, olokizumab, elsililumab o siltuximab), agente anti-IL17 al ligando o sus receptores (tal como secukinumab, ustekinumab, brodalumab o ixekizumab), agente anti-IL1 al ligando o sus receptores (tal como con rilonacept, canakinumab o anakinra), agente anti-IL2 al ligando o sus receptores (tal como basiliximab o daclizumab), agente anti-CD2 tal como alefacept, agente anti-CD3 tal como muromonab-cd3, agente anti-CD80/86 tal como abatacept o belatacept, agente anti-receptor de esfingosina-1-fosfato tal como fingolimod, agente anti-C5 tal como eculizumab, agente antiintegrina $\alpha 4$ tal como natalizumab, agente anti- $\alpha 4\beta 7$ tal como vedolizumab, agente anti-mTOR tal como sirolimus o everolimus, agente anti-calcineurina tal como tacrolimus y agente anti-BAFF/BlyS (tal como belimumab, VAY736 o blisibimod), leflunomida y teriflunomida. Preferentemente, el agente inmunodepresor es rituximab, ofatumumab, obinutuzumab o veltuzumab, o una versión biosimilar de los mismos.

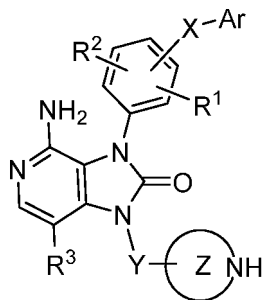
40 En aún otra realización del tercer aspecto, el mamífero padece cáncer. En una realización, el cáncer es un trastorno proliferativo de linfocitos B, por ejemplo, linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma folicular, linfoma linfocítico crónico (LLC), leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, leucemia linfoblástica aguda de linfocitos B (B-ALL, del inglés 'B-cell acute lymphoblastic leukemia'), B-ALL con cromosoma Filadelfia positivo, leucemia prolinfocítica de linfocitos B, linfoma linfocítico pequeño (SLL, del inglés 'small lymphocytic lymphoma'), mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin de linfocitos B, linfoma linfoplasmascítico/macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma esplénico de la zona marginal, mieloma de células plasmáticas, plasmacitoma, linfoma de linfocitos B de la zona marginal extranodal, linfoma de linfocitos B de zona marginal nodal, linfoma de células del manto, linfoma mediastínico (tímico) de linfocitos B grandes, linfoma intravascular de linfocitos B grandes, linfoma de efusión primario, linfoma/leucemia de Burkitt o granulomatosis linfomatoide.

50 En aún otra realización del tercer aspecto, el mamífero padece un trastorno tromboembólico, por ejemplo, infarto de miocardio, angina de pecho, reoclusión después de angioplastia, reestenosis después de angioplastia, reoclusión después de una derivación aortocoronaria, reestenosis después de una derivación aortocoronaria, ictus, isquemia transitoria, un trastorno oclusivo arterial periférico, embolia pulmonar o trombosis venosa profunda.

55 En cualquiera de los aspectos antes mencionados relacionados con el tratamiento del cáncer, son realizaciones adicionales que comprenden administrar el compuesto de fórmula (I) (o cualquiera de las realizaciones del mismo descritas en el presente documento) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un agente antineoplásico. Cuando se utiliza terapia combinada, los agentes pueden administrarse de manera simultánea (tal como un producto de combinación fija) o de manera secuencial.

60 En un cuarto aspecto, se proporciona un proceso de preparación de un compuesto de fórmula (I) donde R^a es hidrógeno, A es -CR³- y otros grupos son como se definieron en el primer aspecto anterior, o una sal farmacéutica de los mismos; que comprenden:

65 (1) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III):



en donde:

- 5 R^1 , R^2 , R^3 , X, Ar, Y y el anillo Z son como se definieron en el primer aspecto anterior;
 con un compuesto de fórmula $R^b R^c C=CHCOL$ donde L es un grupo saliente en condiciones de reacción de
 acilación y donde R^b y R^c son como se definen en el primer aspecto anterior;
- 10 (2) opcionalmente hacer una sal de adición de ácido de un compuesto obtenido en la etapa (1) anterior; y
 (3) opcionalmente hacer una base libre de un compuesto obtenido en la etapa (1) anterior.

Definiciones

- Salvo que se indique de otra forma, los siguientes términos utilizados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones
 15 se definen para los fines de la presente divulgación y tienen el siguiente significado:
- "Alquilo" significa un radical de hidrocarburo monovalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical
 de hidrocarburo monovalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, propilo,
 2-propilo, butilo (incluyendo todas las formas isoméricas), pentilo (incluyendo todas las formas isoméricas) y similares.
- 20 "Alquileno" significa un radical de hidrocarburo divalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical
 de hidrocarburo divalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono a menos que se indique de otro modo,
 por ejemplo, metileno, etileno, propileno, 1-metilpropileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno y similares.
- 25 "Amino" significa un $-NH_2$.
- "Alcoxi" significa un radical $-OR$ donde R es alquilo como se definió anteriormente, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi
 o 2-propoxi, *n*-, *iso*- o *terc*-butoxi y similares.
- 30 "Acilo" significa un radical $-COR$ donde R es alquilo, haloalquilo o cicloalquilo, por ejemplo, acetilo, propionilo,
 ciclopropilcarbonilo y similares. Cuando R es alquilo, el radical también se denomina en el presente documento
 alquilcarbonilo.
- 35 "Cicloalquilo" significa un radical hidrocarburo monovalente saturado cíclico de tres a diez átomos de carbono en donde
 uno o dos átomos de carbono pueden ser reemplazados por un grupo oxo, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo,
 ciclopentilo o ciclohexilo y similares.
- "Carboxi" significa $-COOH$.
- 40 "Halo" significa flúor, cloro, bromo o yodo; en una realización, flúor o cloro.
- "Haloalquilo" significa radical alquilo como se definió anteriormente, que está sustituido con uno o uno a cinco átomos
 de halógeno (en una realización, flúor o cloro), incluyendo los sustituidos con diferentes halógenos, por ejemplo, -
 CH_2Cl , $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CF_2CF_3$, $-CF(CH_3)_2$ y similares. Cuando el alquilo se sustituye solo con flúor, en la
 presente divulgación se puede denominar fluoroalquilo.
- 45 "Haloalcoxi" significa un radical $-OR$ donde R es haloalquilo como se definió anteriormente, por ejemplo, $-OCF_3$, -
 $OCHF_2$ y similares. Cuando R es haloalquilo, donde el alquilo está sustituido solo con flúor, en la presente divulgación
 se puede denominar fluoroalcoxi.
- 50 "Hidroxialquilo" significa un radical hidrocarburo monovalente lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical
 hidrocarburo monovalente ramificado de tres a seis carbonos sustituido con uno o dos grupos hidroxilo, siempre que si
 están presentes dos grupos hidroxilo, ambos no estén en el mismo átomo de carbono. Los ejemplos representativos
 incluyen, pero sin limitación, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-
 metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-hidroxietilo, 2,3-
 dihidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo y 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropilo. Otros ejemplos incluyen, pero sin limitación, 2-
- 55

hidroxietilo, 2,3-dihidroxipropilo y 1-(hidroximetil)-2-hidroxietilo.

"Heterocicloamino" significa un grupo monocíclico monovalente saturado o insaturado de 4 a 8 átomos del anillo en el que uno o dos átomos del anillo son heteroátomos seleccionados de N, O o S(O)_n, donde n es un número entero de 0 a 2, los átomos restantes del anillo son C siempre que al menos uno de los átomos del anillo sea N. Además, uno o dos átomos de carbono del anillo heterocicloamino pueden estar opcionalmente reemplazados por un grupo -CO-. Cuando el anillo heterocicloamino es insaturado, puede contener uno o dos dobles enlaces en el anillo siempre que el anillo no sea aromático.

"Mamífero", como se utiliza en el presente documento, significa animales domesticados (tales como perros, gatos y caballos) y seres humanos. En una realización, el mamífero es un ser humano.

La presente divulgación también incluye los profármacos de compuestos de fórmula (I) (o cualquiera de las realizaciones de los mismos descritas en el presente documento) y/o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. El término profármaco pretende representar vehículos unidos covalentemente, que son capaces de liberar el principio activo de fórmula (I) (o cualquiera de las realizaciones del mismo descritas en el presente documento) cuando el profármaco se administra a un sujeto mamífero. Se produce la liberación del principio activo *in vivo*. Los profármacos se pueden preparar mediante técnicas conocidas por los expertos en la materia. Estas técnicas generalmente modifican los grupos funcionales adecuados en un compuesto dado. Sin embargo, estos grupos funcionales modificados regeneran grupos funcionales originales *in vivo* o mediante manipulación rutinaria. Los profármacos de compuestos de fórmula (I) (o cualquiera de las realizaciones de los mismos descritas en el presente documento) incluyen compuestos en donde un grupo hidroxilo, amino, carboxílico o similar se modifica. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero sin limitaciones, ésteres (por ejemplo, derivados de acetato, formiato y benzoato), carbamatos (por ejemplo, *N,N*-dimetilaminocarbonilo) de grupos funcionales hidroxilo o amino en compuestos de fórmula (I), amidas (por ejemplo, trifluoroacetilamino, acetilamino y similares) y similares. Los profármacos de compuestos de fórmula (I) (o cualquiera de las realizaciones de los mismos descritas en el presente documento) y/o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos también están dentro del alcance de la presente divulgación.

La presente divulgación también incluye formas polimórficas (amorphas así como cristalinas) y formas deuteradas de compuestos de fórmula (I) (o cualquiera de las realizaciones de los mismos descritas en el presente documento) y/o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que presenta la actividad farmacológica deseada del compuesto precursor. Dichas sales incluyen:

sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido glucoheptónico, 4,4'-metilenobis-(ácido 3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o sales formadas cuando está presente un protón ácido en el compuesto parental o bien se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, *N*-metilglucamina y similares. Se entiende que las sales farmacéuticamente aceptables son no tóxicas. Otra información adicional sobre sales farmacéuticamente aceptables adecuadas puede encontrarse en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985.

Los compuestos de la presente divulgación pueden tener centros asimétricos. Los compuestos de la presente divulgación que contienen un átomo sustituido asimétricamente pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. En la materia, se sabe bien cómo preparar formas ópticamente activas, tal como mediante la resolución de materiales. Todas las formas quirales, diastereoméricas y racémicas, así como formas individuales y mezclas de las mismas, están comprendidas en el alcance de la presente divulgación, a menos que se indique específicamente la forma estereoquímica o isomérica específica.

Determinados compuestos de fórmula (I) (o cualquiera de las realizaciones de los mismos descritas en el presente documento) y/o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos pueden existir como tautómeros y/o isómeros geométricos. Todos los posibles tautómeros e isómeros en *cis* y *trans*, así como formas individuales y mezclas de las mismas, están comprendidos en el alcance de la presente divulgación. De manera adicional, tal como se utiliza en el presente documento, el término alquilo incluye todas las formas isoméricas posibles de dicho grupo alquilo, aunque sólo se exponen unos pocos ejemplos. Además, cuando los grupos cíclicos están sustituidos, incluyen todos los isómeros posicionales, aunque sólo se exponen algunos ejemplos. Además, todas las formas hidrato de un compuesto

de fórmula (I) (o cualquiera de las realizaciones del mismo descritas en el presente documento) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo están dentro del alcance de la presente divulgación.

"Oxo" o "carbonilo" significa = grupo (O).

5 La palabra "opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o la circunstancia que se describe posteriormente puede producirse, aunque no necesariamente, y que la descripción incluye casos en los que se produce el evento o la circunstancia y casos en los que no se produce.

10 Un "vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un vehículo o un excipiente que es útil para preparar una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica, ni biológicamente, o de otro modo, no deseada, e incluye un vehículo o un excipiente que es aceptable para el uso farmacéutico veterinario y también humano. Un "vehículo/excipiente farmacéuticamente aceptable", tal y como se utiliza en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones, incluye tanto un excipiente como más de uno de dichos excipientes.

15 "Tratar" o "tratamiento" de una enfermedad incluye:

- (1) prevenir la enfermedad, es decir, hacer que no se desarrollen los síntomas clínicos de la enfermedad en un mamífero que puede estar expuesto o ser susceptible de padecer la enfermedad, pero que aún no ha experimentado o referido los síntomas de la enfermedad;
- 20 (2) inhibir la enfermedad, es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o sus síntomas clínicos; o
- (3) mitigar la enfermedad, es decir, producir una regresión de la enfermedad o sus síntomas clínicos.

25 Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de un compuesto de fórmula (I) (o cualquiera de las realizaciones del mismo descritas en el presente documento), que, cuando se administra a un mamífero para tratar una enfermedad, es suficiente para llevar a cabo dicho tratamiento contra la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su intensidad y la edad, el peso, etc., del mamífero que se va a tratar.

30 **Realizaciones**

La presente divulgación también incluye las siguientes realizaciones.

35 En una realización, se proporciona un compuesto de fórmula (I) como se define en el primer aspecto anterior, que incluye un isómero E o Z del mismo, y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización, R³ en la fórmula (I) es hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, flúor o cloro. En una realización adicional, R³ es hidrógeno.

40 En una realización, -X-Ar está unido al carbono en la posición 4 del anillo de fenilo, siendo el carbono del anillo de fenilo unido a N del anillo de urea cíclica la posición 1.

En una realización, Ar es preferentemente fenilo sustituido con uno o dos flúor.

45 En una realización, R¹ y R² son independientemente hidrógeno o halo, preferentemente hidrógeno o flúor, más preferentemente R¹ y R² son hidrógeno o R¹ es hidrógeno y R² es flúor.

50 En una realización, Y es alquileo y el anillo Z es pirrolidinilo, normalmente pirrolidin-2-ilo o azetidin-3-ilo. En la presente realización, Y es normalmente metileno. En la presente realización, el anillo de pirrolidinilo está normalmente unido en C2 y la estereoquímica en el carbono del anillo de pirrolidinilo unido a Y es (R) o (S).

55 En una realización, Y es un enlace y el anillo Z es pirrolidinilo o piperidinilo y está unido al nitrógeno de urea cíclica en el carbono C-3, estando el átomo de nitrógeno de pirrolidinilo o piperidinilo en la posición C-1. En la presente realización, la estereoquímica en el carbono del pirrolidinilo o piperidinilo unido al nitrógeno de urea cíclica es normalmente (R).

60 En una realización, R^a es hidrógeno. En la presente realización, R⁵ es normalmente un grupo de fórmula (i). En la presente realización, R⁵ es alternativamente un grupo de fórmula (iv). Dentro de estas realizaciones, R^b y R^c pueden ser hidrógeno.

Los compuestos representativos se enumeran en la tabla I a continuación. Los compuestos marcados con un * son compuestos de referencia.

Tabla I

N.º de comp.	Nombre	MS M+1
1*	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo	537,2
2*	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidina-1-carbonil)-3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilonitrilo	565,5
3*	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidina-1-carbonil)-3-(1-metilciclobutil)acrilonitrilo	549,4
4*	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4-metil-4-morfolinopent-2-enonitrilo	608,3
5*	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4-metil-4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pent-2-enonitrilo	663,3
6*	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4-metil-4-(4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il)pent-2-enonitrilo	689,3
7*	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)pent-2-enonitrilo	620,4
8*	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidina-1-carbonil)-3-ciclobutilacrilonitrilo	535,4
9*	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)-4-metilpent-2-enonitrilo	665,3
10*	(R)-metil 4-(5-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidin-1-il)-4-ciano-2-metil-5-oxopent-3-en-2-il)piperazina-1-carboxilato	665,3
11*	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidina-1-carbonil)-6-hidroxi-4-(2-hidroxi-etil)hex-2-enonitrilo	583,2
12*	(S)-2-(2-((4-amino-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)pirrolidina-1-carbonil)-4,4-dimetilpent-2-enonitrilo	537,0
13*	(S)-2-(2-((4-amino-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)pirrolidina-1-carbonil)-4-metil-4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pent-2-enonitrilo	662,8
14*	(S)-2-(2-(4-amino-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)pirrolidina-1-carbonil)-4-metil-4-morfolinopent-2-enonitrilo	607,8
15*	(S)-metil 4-(5-(2-(4-amino-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)pirrolidin-1-il)-4-ciano-2-metil-5-oxopent-3-en-2-il)piperazina-1-carboxilato	665,7
16	(R)-1-(1-acrilolipiperidin-3-il)-4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2 (3H)-ona	456,2
17	(R)-4-amino-1-(1-(but-2-inoil)piperidin-3-il)-3-(4-fenoxifenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2 (3H)-ona	468,2
18*	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4-metil-4-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)pent-2-enonitrilo	635,3
19*	2-((R)-3-(4-amino-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4-((3R,5S)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)-4-metilpent-2-enonitrilo	635,3
20*	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidina-1-carbonil)-3-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)acrilonitrilo	581,2
21*	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4-metil-4-(3-oxopiperazin-1-il)pent-2-enonitrilo	621,3
22	(S)-1-((1-acrilolipirrolidin-2-il)metil)-4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona	455,9
23	(S)-4-amino-1-((1-(but-2-inoil)pirrolidin-2-il)metil)-3-(4-fenoxifenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona	467,9
24*	(R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,6-difluorofenoxi)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metil-4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pent-2-enonitrilo	699,3
25*	(R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2,3-difluorofenoxi)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metil-4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pent-2-enonitrilo	699,2
26*	(R)-2-(3-(4-amino-3-(3-fluoro-4-fenoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metil-4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pent-2-enonitrilo	681,4
27*	(R)-2-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metil-4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pent-2-enonitrilo	681,3
28*	(R)-2-(3-(4-amino-3-(3-metil-4-fenoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4-metil-4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pent-2-enonitrilo	677,3
29*	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4-(5,6-dihidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7(8H)-il)-4-metilpent-2-enonitrilo	645,3
30*	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4-metil-4-(4-(3-metiloxetan-3-il)piperazin-1-il)pent-2-enonitrilo	677,3
31*	(R)-2-(3-(6-amino-8-oxo-7-(4-fenoxifenil)-7H-purin-9(8H)-il)piperidin-1-carbonil)-4-metil-4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pent-2-enonitrilo	663,8
32*	(R)-2-(3-(6-amino-8-oxo-7-(4-fenoxifenil)-7H-purin-9(8H)-il)piperidin-1-carbonil)-3-(4-metil-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)acrilonitrilo	635,0

(continuación)

N.º de comp.	Nombre	MS M+1
33*	(R)-2-(3-(6-amino-8-oxo-7-(4-fenoxifenil)-7H-purin-9(8H)-il)piperidin-1-carbonil)-4-metil-4-(4-(3-metiloxetan-3-il)piperazin-1-il)pent-2-enonitrilo	
34*	(S)-2-(2-((4-amino-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)pent-2-enonitrilo	620,9
35*	(S)-2-(2-((4-amino-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metil-4-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)pent-2-enonitrilo	635,0
36*	(S)-2-(2-((4-amino-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)pirrolidin-1-carbonil)-4-metil-4-(metil(oxetan-3-il)amino)pent-2-enonitrilo	607,9
37*	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidina-1-carbonil)-3-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)acrilonitrilo	579,2
38*	(R)-2-(3-(4-amino-3-(4-(2-fluorofenoxi)fenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridina-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metil-4-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)pent-2-enonitrilo	681,3
39*	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidina-1-carbonil)-3-(1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il)acrilonitrilo	597,2
40*	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4-(4-etil-3-oxopiperazin-1-il)-4-metilpent-2-enonitrilo	649,3
41*	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidina-1-carbonil)-3-ciclopropilacrilonitrilo	521,2
42*	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidina-1-carbonil)-3-(4-metil-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)acrilonitrilo	635,3
43*	(R)- <i>terc</i> -butil 4-(5-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidina-1-il)-4-ciano-2-metil-5-oxopent-3-en-2-il)piperazina-1-carboxilato	707,5
44*	(R)-4-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidin-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo	649,3
45*	2-((R)-3-(4-amino-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4-((1R,5S)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-4-metilpent-2-enonitrilo	634,5
46*	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidina-1-carbonil)-3-(1-fenilciclopropil)acrilonitrilo	597,4
47*	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4-metil-4-(piperazin-1-il)pent-2-enonitrilo	607,4
48*	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidina-1-carbonil)-3-(1-metilciclopropil)acrilonitrilo	535,3
49*	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4,4-dimetil-5-(4-metilpiperazin-1-il)-5-oxopent-2-enonitrilo	648,7
50*	(R)-5-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidin-1-il)-4-ciano-N,N,2,2-tetrametil-5-oxopent-3-enamida	593,9
51*	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4,4-dimetil-5-(4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il)-5-oxopent-2-enonitrilo	690,7
52*	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidina-1-carbonil)-3-(2,2-difluorociclopropil)acrilonitrilo	557,2
53*	2-((R)-3-(4-amino-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidina-1-carbonil)-3-((1R,5S)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-6-il)acrilonitrilo	563,2
54*	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4-metil-4-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)pent-2-enonitrilo	698,0
55*	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4-metil-4-(piridin-2-il)pent-2-enonitrilo	599,7
56*	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4-metil-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-2-il)pent-2-enonitrilo	698,9
57*	(R)-4-amino-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4-metilpent-2-enonitrilo	538,3
58*	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-4-metilpent-2-enonitrilo	628,3
59*	2-((R)-3-(4-amino-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4-((S)-3-metoxipirrolidin-1-il)-4-metilpent-2-enonitrilo	622,2
60*	2-((R)-3-(4-amino-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4-((R)-3-metoxipirrolidin-1-il)-4-metilpent-2-enonitrilo	622,3
61*	2-((R)-3-(4-amino-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4-metil-4-((R)-6-oxohexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)pent-2-enonitrilo	661,4
62*	2-((R)-3-(4-amino-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4-((R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-4-metilpent-2-enonitrilo	636,4

(continuación)

N.º de comp.	Nombre	MS M+1
63*	2-((R)-3-(4-amino-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4-((S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)-4-metilpent-2-enonitrilo	636,3
64*	2-((R)-3-(4-amino-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidina-1-carbonil)-4-metil-4-((S)-6-oxohexahidropirrol[1,2-a]pirazin-2(1H)-il)pent-2-enonitrilo	661,3
65*	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidina-1-carbonil)-3-(4-etiltetrahidro-2H-piran-4-il)acrilonitrilo	593,2
66*	(R)-2-(3-(4-amino-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidina-1-carbonil)-3-(4-(metoximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il)acrilonitrilo	609,3
67	(R)-4-amino-1-(1-(2-fluoroacrilil))piperidin-3-il)-3-(4-fenoxifenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona	474,1

El isómero E o Z de cualquiera de los compuestos (no de referencia) de la tabla 1 y/o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos, se incluyen también dentro del alcance de la presente invención.

5 Esquema sintético general

Los compuestos de la presente divulgación, incluyendo los compuestos de referencia, se pueden preparar mediante los métodos descritos en los esquemas de reacción que se muestran a continuación.

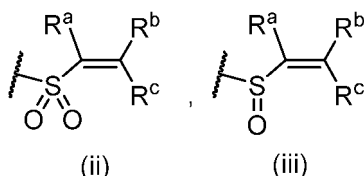
- 10 Los materiales de partida y los reactivos utilizados en la preparación de estos compuestos están disponibles gracias a proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co., (Milwaukee, Wisconsin.), Bachem (Torrance, California), o Sigma (St. Louis, Mo.) o se preparan mediante métodos que conocen los expertos en la materia, siguiendo los procedimientos explicados en referencias tales como *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, volúmenes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*, volúmenes 1-5 y suplementos (Elsevier Science Publishers, 1989); *Organic Reactions*, volúmenes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), *March's Advanced Organic Chemistry*, (John Wiley and Sons, 4ª edición) y *Larock's Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers Inc., 1989). Estos esquemas son meramente ilustrativos de algunos métodos mediante los cuales pueden sintetizarse los compuestos de la presente divulgación y pueden hacerse diversas modificaciones a estos esquemas que serán propuestas por los expertos en la materia, habiéndose referido a la presente divulgación.
- 20 Los materiales de partida y los intermedios, y los productos finales de la reacción, puede aislarse y purificarse si se desea utilizando técnicas convencionales, incluyendo, pero sin limitación, filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Dichos materiales pueden caracterizarse utilizando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.
- 25 A menos que se especifique otra cosa, las reacciones descritas en el presente documento tienen lugar a presión atmosférica en un intervalo de temperatura de aproximadamente -78 °C a aproximadamente 150 °C, o de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 125 °C o aproximadamente a temperatura ambiente (o ambiente), por ejemplo, aproximadamente 20 °C.
- 30 Los compuestos de referencia de fórmula (I) donde A = N, R⁵ es un grupo de fórmula (i) y otros grupos son como se definen en el sumario, se pueden preparar como se ilustra y se describe en el esquema 1 a continuación.

del grupo protector de amino PG¹ en el compuesto 8 proporciona el compuesto de fórmula 9. Las condiciones de reacción utilizadas se basan en la naturaleza del grupo protector de amino. Por ejemplo, cuando PG¹ es Boc se puede eliminar en condiciones de reacción de hidrólisis ácida, tal como el tratamiento con un ácido tal como TFA, HCl y similares.

A continuación, el compuesto 9 se puede convertir en un compuesto de fórmula (I) mediante métodos bien conocidos en la materia. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante el acoplamiento del compuesto 9 con un ácido de fórmula 10 o un derivado ácido del compuesto 10 tal como cloruro de ácido, donde R^a, R^b y R^c son como se describen en el sumario para dar un compuesto de fórmula (I). Cuando se utiliza el compuesto 10, la reacción se lleva a cabo en condiciones estándar de acoplamiento de amidas, tales como en presencia de HATU, DCC, diimidazol de carbono (CDI, del inglés 'carbon diimidazole') y similares. Los compuestos de fórmula 10 o derivados de cloruro de ácido de los mismos están disponibles comercialmente (por ejemplo, cloruro de acrilóilo) o pueden prepararse mediante métodos bien conocidos en la materia, tal como el producto de condensación de ácido cianoacético y un aldehído tal como isobutiraldehído o pivaldehído.

Los compuestos de fórmula (I), donde R^a es ciano, también se pueden preparar mediante la condensación primero del compuesto 9 con ácido 2-cianoacético en condiciones estándar de acoplamiento de amida, tales como diimidazol de carbono (CDI) y similares, para dar un compuesto de fórmula 11. La condensación de un compuesto de fórmula 11 con un aldehído de fórmula R^cCHO donde R^c es como se define en el sumario en condiciones estándar de reacción de condensación, tal como el uso de una base tal como piperidina y similares, en presencia o ausencia de ácido acético y similares, en disolventes tales como etanol y similares, a temperaturas que varían entre la temperatura ambiente y el reflujo, proporciona entonces un compuesto de fórmula (I). Los compuestos de fórmula R^cCHO están disponibles comercialmente o se pueden preparar mediante métodos bien conocidos en la materia, por ejemplo, acetaldehído, ciclopropilaldehído, isobutirilaldehído, 3-metioxetano-3-carbaldehído, 2-(dimetilamino)-2-metilpropanal, 2-metil-2-(1-piperidil)propanal, *terc*-butil (2S)-2-formilpirrolidin-1-carboxilato y 2-metil-2-(morfolin-4-il)propanal están disponibles comercialmente. Se preparó etoxi-2-metilpropanal a partir de isobutiraldehído como se describe en PCT Int. Appl., 2007142576. Los compuestos R^cCHO donde R^c es -(alquileo)-NR⁶R⁷ se puede preparar mediante el tratamiento de isobutiraldehído con bromo para formar bromoisobutiraldehído seguido del desplazamiento del bromuro mediante adición de HNR⁶R⁷.

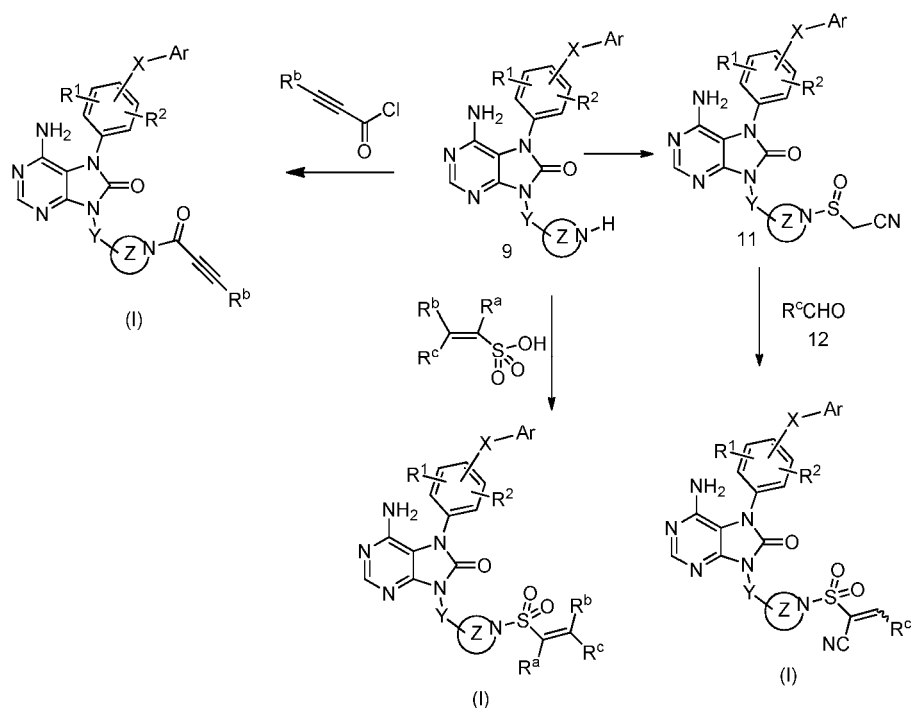
Alternativamente, el compuesto 11 también se puede condensar con un grupo precursor de R^cCHO y después se convierte en un compuesto de fórmula (I). Por ejemplo, el compuesto 11 se puede condensar con *terc*-butil 2-metil-1-oxopropan-2-ilcarbamato seguido de la eliminación del grupo protector de amino para dar un compuesto de fórmula (I) donde R^c es 2-aminopropan-2-ilo. La reacción de condensación también se puede llevar a cabo mediante la adición del aldehído R^cCHO deseado con una base tal como pirrolidina o piperidina con o sin clorotrimetilsilano en diclorometano u otro disolvente adecuado (por ejemplo, dioxano y etanol). Los compuestos de fórmula (I) donde R⁵ es un grupo de fórmula (ii) a (iv) se puede preparar como se describe en el esquema 2, donde las fórmulas (ii) y (iii) son:



Mediante el seguimiento del procedimiento descrito anteriormente y la sustitución del compuesto 9 con materiales de partida adecuados, tales como ácido 2-butinoico, cloruro de vinilsulfonilo, (E)-prop-1-eno-1-cloruro de sulfonilo, cloruro de 1-propina-1-sulfonilo, se pueden obtener compuestos de fórmula (I).

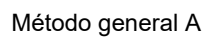
Alternativamente, para preparar compuestos de fórmula (I) donde R⁵ es un grupo de fórmula (ii), los compuestos de fórmula 11 se pueden hacer reaccionar con cloruro de cianometilsulfonilo, disponible en el mercado, para proporcionar una cianometilsulfonamida que se puede condensar con aldehídos de fórmula 12 con TMSCI y pirrolidina para proporcionar estructuras de fórmula (I).

Esquema 2



Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la invención, donde A=CH, así como otros compuestos de referencia, se pueden preparar como se describe en el esquema 3. La 2,4-dicloro-3-nitropiridina se puede hacer reaccionar primero con un compuesto amino de fórmula 2 donde Y y el anillo Z son como se definen en el sumario y PG¹ es un grupo protector de amino adecuado tal como Boc. La reacción posterior con una amina de fórmula NH(PG)₂ donde PG es un grupo protector de amino adecuado, tal como 4-metoxibencilo, en un disolvente tal como DMF, proporciona un compuesto de fórmula 14. La reducción del grupo nitro mediante hidrogenación con Pd/C o mediante reducción con Zn, Fe o SnCl en condiciones estándar, proporciona un compuesto de fórmula 15. La condensación con carbonildiimidazol o un fosgeno equivalente proporciona la urea cíclica 16. El acoplamiento Chan-Lam se puede realizar en esta etapa y la síntesis de los compuestos (I) se completa como se describe en el esquema 1.

Alternativamente, el compuesto 17 se puede preparar mediante el tratamiento primero con un ácido tal como TFA para eliminar ambos grupos protectores y después mediante la instalación del grupo PG¹ (por ejemplo, Boc). El tratamiento posterior con dimetilformamida dimetil acetal proporciona un compuesto de fórmula 18. La reacción en condiciones Chan-Lam como se describe anteriormente proporciona el compuesto 19. La desprotección posterior mediante el tratamiento de 19 con un ácido tal como HCl o TFA en disolventes tales como diclorometano, dioxano, MeOH o EtOH proporciona un compuesto de fórmula 20. La preparación de compuestos de fórmula (I) se prepara, a continuación, de forma análoga a los métodos descritos en los esquemas 1 y 2.



The reaction scheme illustrates the synthesis of compound 10 through four steps:

- Step 1:** A substituted indole derivative (with a dimethylamino group and a Boc-protected piperidine ring) reacts with a substituted phenylboronic acid (Ar, R¹, R²) to form intermediate **A**.
- Step 2:** Intermediate **A** is converted to intermediate **B**, which features an amino group on the indole ring.
- Step 3:** Intermediate **B** reacts with a substituted phenyl isocyanide (Ar, R¹, R²) to form intermediate **C**, which contains a piperidine ring substituted with a cyanoacetyl group.
- Step 4:** Intermediate **C** is converted to the final product **10**, which features a piperidine ring substituted with a cyanoalkene group (R^c).

En un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido con una atmósfera de O₂, se puso ácido aril borónico

(1,0 equiv.), TEA (4,0 equiv.), Cu(OAc)₂ (0,50 equiv.), TEMPO (1,10 equiv.) y tamices molares (4 Å) (500 mg) en diclorometano (0,1 mM). La solución resultante se agitó durante 30 min y después se añadió el ácido arilborónico (2,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante una noche a ta. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol para proporcionar el producto deseado A.

Etapa 2

A una solución de A (1,0 equiv.) en dioxano se le añadió cloruro de hidrógeno (12 M). La solución resultante se agitó durante 3 h a 85 °C en un baño de aceite. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de bicarbonato sódico (sat.). La solución resultante se extrajo con DCM/MeOH (10:1) y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con cloruro de sodio saturado. La mezcla se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. Esto dio como resultado 360 mg (100 %) de B.

Etapa 3

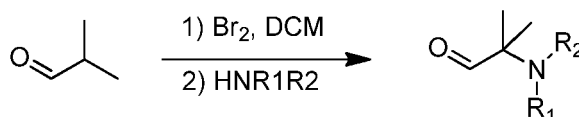
En un matraz de fondo redondo de 50 ml, se puso B (1,0 equiv.), ácido 2-cianoacético (1,0 equiv.), HATU (1,5 equiv.), TEA (3,0 equiv.) y N,N-dimetilformamida (0,1 mMol). La solución resultante se agitó durante 2 h a TA. La solución resultante se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 6 × 100 ml de agua. La mezcla se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol para proporcionar el compuesto C.

Etapa 4

En un matraz de fondo redondo se puso C (1,0 equiv.) que se disolvió en DCM hasta una concentración de 0,2 M. La solución se enfrió a 0 °C y se añadió el aldehído (3,0 equiv.) seguido de pirrolidina (6,0 equiv.) y TMSCl (4,0 equiv.). La reacción se calentó a ta y se agitó durante 3 h o hasta que se consumió el mp. Se añadió agua y las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y el disolvente se eliminó al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice o HPLC preparativa proporcionó los compuestos deseados D. Los aldehídos se adquirieron comercialmente, mediante el método que se muestra a continuación o mediante métodos conocidos en la bibliografía (es decir, oxidación de un alcohol mediante condiciones de Swern o con un oxidante tal como PCC o periodinano de Dess-Martin).

Método general B

Preparación de aldehídos a partir de isobutiraldehído



A una solución de 2-metilpropanal (1,0 equiv.) en DCM (0,2 M) enfriada con un baño de hielo se le añadió bromo (1,0 equiv.) gota a gota. Después de 1 h, la mayor parte del disolvente se eliminó de la solución resultante de 2-bromo-2-metilpropanal al vacío. Este material se diluyó en DCM (8 ml) a ta y se añadió amina (2,0 equiv.). Después de agitar durante una noche, la mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se separaron las capas. La capa orgánica se seca (MgSO₄), se filtra y se concentra para aislar el aldehído deseado que se utiliza directamente en la siguiente etapa o se purifica mediante cromatografía en gel de sílice antes de su uso.

Prueba

La actividad inhibidora de BTK, el tiempo de permanencia del complejo inhibidor unido a BTK y la capacidad de los compuestos de la presente divulgación para formar un enlace covalente irreversible o un enlace covalente reversible con Cys 481 (Secuencia de UniprotKB ID Q06187) de BTK se pueden probar utilizando los ensayos *in vitro* y/o *in vivo* descritos en los ejemplos biológicos a continuación.

La actividad inhibidora de BTK del compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de la presente divulgación se puede probar utilizando los ensayos *in vitro* y/o *in vivo* descritos en los ejemplos biológicos 1, 3, 4 y 5 a continuación. Una determinación de la actividad inhibidora de la cinasa mediante cualquiera de esos ensayos se considera actividad inhibidora de la cinasa dentro del alcance de la presente divulgación incluso si alguno o todos los demás ensayos no dan como resultado una determinación de la actividad inhibidora de la cinasa.

Los compuestos de la presente divulgación que son inhibidores covalentes reversibles pueden unirse con BTK de dos formas diferentes. Además de la unión covalente lábil, se cree que también forman una unión no covalente (por ejemplo, a través de la unión de Van der Waals, unión de hidrógeno, unión hidrófoba, enlace hidrófilo y/o enlace de

carga electrostática) con BTK, siendo la unión no covalente suficiente para inhibir al menos parcialmente la actividad cinasa de la BTK.

Como se divulga en el presente documento, la unión covalente lábil se produce entre la olefina en el inhibidor y la cadena lateral de tiol de 481 residuos de cisteína en o cerca del sitio donde el inhibidor tiene la unión no covalente mencionada anteriormente con la BTK.

Como es evidente, los compuestos de la presente divulgación que son inhibidores covalentes reversibles tienen una unión covalente mediada por cisteína y una unión no covalente con la BTK. Esto contrasta con los inhibidores no covalentes reversibles que inhiben la BTK solo a través de la unión no covalente y carecen de la unión covalente mediada por cisteína.

La unión de los compuestos de la presente divulgación con BTK en las dos formas diferentes mencionadas anteriormente proporciona un inhibidor covalente reversible que tiene una velocidad de desaparición lenta y una duración de acción prolongada, en algunos casos comparable a un inhibidor covalente irreversible sin formar aductos proteicos irreversibles permanentes. La diferencia entre inhibidores covalentes irreversibles y reversibles, particularmente los compuestos descritos en el presente documento, puede determinarse utilizando ensayos divulgados en el presente documento.

En general, la unión implicó un inhibidor que forma un enlace covalente reversible con BTK que es estable cuando la BTK está en determinadas configuraciones y susceptible de romperse cuando la BTK está en diferentes configuraciones (en ambos casos en condiciones fisiológicas), mientras que la interacción entre un inhibidor que forma un enlace covalente irreversible con BTK es estable en condiciones fisiológicas incluso cuando la BTK está en diferentes configuraciones.

Un enlace covalente reversible a menudo imparte propiedades únicas relacionadas con el tiempo de permanencia del compuesto dentro del sitio de unión que contiene cisteína. En este contexto, el tiempo de permanencia se refiere a la duración temporal del complejo compuesto-diana en diferentes condiciones (véase Copeland R. A., Pompliano D. L., Meek T. D. Drug-target residence time and its implications for lead optimization. Nat. Rev. Drug Discov. 5(9), 730-739 (2006).

La presencia de un enlace covalente reversible en un inhibidor covalente reversible como se divulga en el presente documento puede conducir a un tiempo de permanencia prolongado en comparación con un compuesto que no forma un enlace covalente con BTK. En una realización divulgada en el presente documento, los compuestos de la presente divulgación que son inhibidores covalentes reversibles tienen un tiempo de permanencia de al menos aproximadamente 1 h. El tiempo de permanencia se puede medir utilizando un ensayo de ocupación en un entorno bioquímico o celular (véanse los ejemplos biológicos 2 y 9 a continuación). De manera adicional, el tiempo de permanencia puede medirse utilizando un ensayo funcional después de un período de lavado definido.

Los compuestos que forman un enlace covalente irreversible en un inhibidor covalente irreversible comparten estas propiedades de tiempo de permanencia prolongado pero, no obstante, pueden diferenciarse del inhibidor covalente reversible utilizando un ensayo de reversibilidad. La capacidad del compuesto de la divulgación para formar un enlace covalente reversible o irreversible con Cys481 de BTK, se puede determinar mediante los ensayos descritos en los ejemplos biológicos 2, 6 a 8 a continuación. Una determinación de la reversibilidad de la unión del enlace covalente entre el resto de cisteína y el enlace olefínico del compuesto de la divulgación mediante cualquiera de los ejemplos biológicos 2, 6 a 8 a continuación se considera unión reversible dentro del alcance de la presente divulgación incluso si uno o ambos de los otros métodos no dan como resultado una determinación de la reversibilidad de la unión.

Administración y composición farmacéutica

En general, los compuestos de la presente divulgación se administrarán en una cantidad terapéuticamente eficaz mediante cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes que tienen utilidades similares. Las cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos de fórmula (I) pueden variar de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 500 mg por kg de peso corporal del paciente al día, que pueden administrarse en dosis únicas o múltiples. En una realización, el nivel de dosificación será de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 250 mg/kg al día. En otra realización, el nivel de dosificación será de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg al día. Un nivel de dosis adecuado puede ser de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 250 mg/kg al día, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 100 mg/kg al día o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 50 mg/kg al día. Dentro de este intervalo, la dosis puede ser de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5, de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 o de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg/kg al día. Para la administración oral, las composiciones se pueden proporcionar en forma de comprimidos que contienen aproximadamente de 1,0 a 1000 miligramos del principio activo, particularmente aproximadamente 1,0, 5,0, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 y 1000 miligramos del principio activo. La cantidad real del compuesto de la presente divulgación, es decir, el principio activo, dependerá de numerosos factores, tales como la intensidad de la enfermedad que va a tratarse, la edad y salud relativa del sujeto, la fuerza del compuesto que se va a utilizar, la vía y forma de administración, y otros factores.

En general, los compuestos de la presente divulgación se administrarán como composición farmacéutica mediante una cualquiera de las siguientes vías: administración oral, sistémica (por ejemplo, transdérmica, intranasal o por supositorio), o parenteral (por ejemplo, intramuscular, intravenosa o subcutánea). La forma de administración preferida es oral, utilizando una pauta posológica diaria conveniente, que puede ajustarse de acuerdo con la intensidad del dolor. Las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, cápsulas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles, o cualquier otra composición conveniente.

La elección de la formulación depende de varios factores, tales como el modo de administración del fármaco (por ejemplo, para la administración oral, se prefieren formulaciones en forma de comprimidos, píldoras o cápsulas) y la biodisponibilidad del fármaco. Recientemente, las formulaciones farmacéuticas se han desarrollado especialmente para fármacos que muestran una mala biodisponibilidad, en función del principio de que la biodisponibilidad puede aumentar al aumentar el área de superficie, es decir, reduciendo el tamaño de las partículas. Por ejemplo, la patente de EE. UU. n.º 4.107.288 describe una formulación farmacéutica que tiene partículas de un tamaño que está en el intervalo de 10 a 1.000 nm, en la que el material activo está soportado sobre una matriz reticulada de macromoléculas. La patente de EE. UU. n.º 5.145.684 describe la producción de una formulación farmacéutica, en la que la sustancia farmacológica se pulveriza en nanopartículas (tamaño de partícula promedio de 400 nm) en presencia de un modificador de superficie y, después, se dispersa en un medio líquido para proporcionar una formulación farmacéutica que presente una biodisponibilidad notablemente alta. La biodisponibilidad de los fármacos que se descomponen al pH del estómago puede aumentarse mediante la administración de dichos fármacos en una formulación que libera el fármaco por vía intraduodenal.

Las composiciones se componen en general de, un compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en combinación con un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como aglutinantes, tensioactivos, diluyentes, agentes tamponantes, antiadherentes, sustancias de deslizamiento, polímeros hidrófilos o hidrófobos, retardantes, agentes estabilizantes o estabilizadores, desintegrantes o superdesintegrantes, antioxidantes, agentes antiespumantes, rellenos, aromatizantes, colorantes, lubricantes, sorbentes, conservantes, plastificantes o edulcorantes o mezclas de los mismos, que facilitan el procesamiento del compuesto de fórmula (I) (o realizaciones del mismo divulgadas en el presente documento) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en preparaciones que se pueden utilizar farmacéuticamente. Puede utilizarse cualquiera de las técnicas y excipientes bien conocidos según sea adecuado y como se entiende en la materia, véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Vigésima primera ed., (Pharmaceutical Press, 2005); Liberman, H. A., Lachman, L. y Schwartz, J.B. Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Vol. 1-2 Taylor y Francis 1990; y R.I. Mahato, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, segunda ed. (Taylor y Francis, 2012).

En determinadas realizaciones, las formulaciones pueden incluir uno o más agentes reguladores del pH o agentes tamponantes, por ejemplo, ácidos tales como ácido acético, bórico, cítrico, fumárico, maleico, tartárico, málico, láctico, fosfórico y clorhídrico; bases tales como el hidróxido de sodio, fosfato de sodio, borato de sodio, citrato de sodio, acetato de sodio, lactato de sodio y tris-hidroximetilaminometano; y tampones tales como citrato/dextrosa, bicarbonato de sodio, cloruro de amonio y similares. Dichos tampones utilizados como bases pueden tener otros contraiones además del sodio, por ejemplo, potasio, magnesio, calcio, amonio u otros contraiones. Dichos ácidos, bases y tampones se incluyen en una cantidad necesaria para mantener el pH de la composición en un intervalo aceptable.

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

En determinadas realizaciones, las formulaciones también pueden incluir uno o más agentes antiespumantes para reducir la formación de espuma durante el procesamiento que puede dar como resultado coagulación de dispersiones acuosas, burbujas en la película terminada o, en general, perjudicar el procesamiento. Los agentes antiespumantes ilustrativos incluyen emulsiones de silicio o sescoato de sorbitán.

En determinadas realizaciones, las formulaciones también pueden incluir uno o más antioxidantes, tales como antioxidantes no tiol, por ejemplo, hidroxitolueno butilado (BHT), ascorbato de sodio, ácido ascórbico o sus derivados, y tocoferol o sus derivados. En determinadas realizaciones, los antioxidantes mejoran la estabilidad química cuando es necesario. También pueden añadirse otros agentes tales como ácido cítrico o sales de citrato o EDTA para retardar la oxidación.

En determinadas realizaciones, las formulaciones también pueden incluir uno o más conservantes para inhibir la actividad microbiana. Los conservantes adecuados incluyen sustancias que contienen mercurio tales como merfen y tiomersal; dióxido de cloro estabilizado; y compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de benzalconio, bromuro de cetiltrimetilamonio y cloruro de cetilpiridinio.

En determinadas realizaciones, las formulaciones también pueden incluir uno o más aglutinantes. Los aglutinantes imparten cualidades cohesivas e incluyen, por ejemplo, ácido alginico y sales del mismo; derivados de celulosa tales como carboximetilcelulosa, metilcelulosa (por ejemplo, Methocel®), hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa (por ejemplo, Klucel®), etilcelulosa (por ejemplo, Ethocel®) y celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel®); dextrosa microcristalina; amilosa; silicato de magnesio y aluminio; ácidos polisacáridos; bentonitas; gelatina; copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo; crospovidona; povidona; almidón; almidón pregelatinizado; tragacanto, dextrina, un azúcar, tal como sacarosa (por ejemplo, Dipac®), glucosa, dextrosa, melaza, manitol, sorbitol, xilitol (por ejemplo, Xylitab®) y lactosa; goma natural y sintética tal como goma arábica, tragacanto, mucílago de goma ghatti de cáscaras de isapol, polivinilpirrolidona (por ejemplo, Polyvidone® CL, Kollidon® CL, Polyplasdone® XL-10), alerce arabogalactano, Veegum®, polietilenglicol, óxido de polietileno, ceras, alginato de sodio y similares.

En determinadas realizaciones, las formulaciones también pueden incluir agentes dispersantes y/o agentes moduladores de la viscosidad. Los agentes dispersantes y/o agentes moduladores de la viscosidad incluyen materiales que controlan la difusión y homogeneidad de un fármaco a través de medios líquidos o un método de granulación o método de mezcla. En algunas realizaciones, estos agentes también facilitan la eficacia de una matriz de recubrimiento o erosión. Los facilitadores de difusión/agentes dispersantes ilustrativos incluyen, por ejemplo, polímeros hidrófilos, electrolitos, Tween®60 u 80, PEG, polivinilpirrolidona (PVP; comercialmente conocido como Plasdane®), y los agentes dispersantes a base de hidratos de carbono tales como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosas (por ejemplo, HPC, H-PC-SL y HPCL), hidroxipropilmetilcelulosas (por ejemplo, HPMC K100, RPMC K4M, HPMC K15M y HPMC K100M), carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), celulosa no cristalina, óxidos de polietileno, silicato de aluminio y magnesio, trietanolamina, alcohol polivinílico (PVA), copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (S630), polímero de 4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenol con óxido de etileno y formaldehído (también conocido como tiloxapol), poloxámeros (por ejemplo, Pluronic F68®, F88® y F108®, que son copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno); y poloxaminas (por ejemplo, Tetronic 908®, también conocido como Poloxamine 908®, que es un copolímero de bloque tetrafuncional procedente de la adición secuencial de óxido de propileno y óxido de etileno a etilendiamina (BASF Corporation, Parsippany, N.J.)), polivinilpirrolidona K12, polivinilpirrolidona K17, polivinilpirrolidona K25 o polivinilpirrolidona K30, copolímero de polivinilpirrolidona/acetato de vinilo (S-630), polietilenglicol, por ejemplo, el polietilenglicol puede tener un peso molecular de aproximadamente 300 a aproximadamente 6000, o de aproximadamente 3350 a aproximadamente 4000, o de aproximadamente 7000 a 5400, carboximetil celulosa de sodio, metilcelulosa, polisorbato-80, alginato de sodio, gomas, tales como, por ejemplo, goma de tragacanto y goma arábica, goma guar, xantanos, incluyendo goma xantana, azúcares, celulosas, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polisorbato-80, alginato de sodio, monolaurato de sorbitán polietoxilado, monolaurato de sorbitán polietoxilado, povidona, carbómeros, alcohol polivinílico (PVA), alginatos, quitosanos y combinaciones de los mismos. También se pueden utilizar plastificantes tales como celulosa o trietilcelulosa como agentes dispersantes. Los agentes dispersantes particularmente útiles en dispersiones liposomales y dispersiones autoemulsionantes son dimiristoil fosfatidil colina, fosfatidilcolina natural de huevos, fosfatidilglicerol natural de huevos, colesterol y miristato de isopropilo. En general, se utilizan niveles de aglutinante de aproximadamente un 10 a aproximadamente un 70 % en formulaciones de cápsulas de gelatina rellenas de polvo. El nivel de uso de aglutinante en las formulaciones de comprimidos varía ya sea por compresión directa, granulación en húmedo, compactación con rodillo, o el uso de otros excipientes tales como rellenos, que pueden actuar por sí mismos como aglutinantes moderados. Los formuladores expertos en la materia pueden determinar el nivel de aglutinante para las formulaciones, pero es común un nivel de uso de aglutinante de hasta el 90 % y más normalmente hasta el 70 % en las formulaciones de comprimidos.

En determinadas realizaciones, las formulaciones también pueden incluir uno o más diluyentes que se refieren a compuestos químicos que se utilizan para diluir el compuesto de interés antes de la administración. Los diluyentes también se pueden utilizar para estabilizar compuestos porque pueden proporcionar un entorno más estable. Las sales disueltas en soluciones tamponadas (que también pueden proporcionar control o mantenimiento del pH) se utilizan como diluyentes en la materia, incluyendo, pero sin limitación, una solución salina tamponada con fosfato. En determinadas realizaciones, los diluyentes aumentan el volumen de la composición para facilitar la compresión o crear un volumen suficiente para una mezcla homogénea para el llenado de la cápsula. Dichos compuestos incluyen, por ejemplo, lactosa, almidón, manitol, sorbitol, dextrosa, celulosa microcristalina tal como Avicel®; fosfato cálcico dibásico, fosfato de dicalcio dihidrato; fosfato tricálcico, fosfato de calcio; lactosa anhidra, lactosa secada por pulverización; almidón pregelatinizado, azúcar comprimible, tal como Di-Pac® (Amstar); hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, diluyentes a base de sacarosa, azúcar de confitería; sulfato de calcio monobásico monohidratado, sulfato de calcio dihidratado; lactato de calcio trihidrato, dextratos; sólidos de cereales hidrolizados, amilosa; celulosa en polvo, carbonato de calcio; glicina, caolín; manitol, cloruro de sodio; inositol, bentonita y similares.

En determinadas realizaciones, las formulaciones también pueden incluir uno o más desintegrantes que incluyen tanto la disolución como la dispersión de la forma de dosificación cuando entra en contacto con el líquido gastrointestinal. Los agentes de desintegración o desintegrantes facilitan la ruptura o desintegración de una sustancia. Ejemplos de agentes de desintegración incluyen almidón, por ejemplo, un almidón natural tal como almidón de maíz o almidón de patata, un almidón pregelatinizado tal como National 1551 o glicolato sódico de almidón tal como Promogel® o

Explotab®, una celulosa tal como un producto de madera, celulosa metilcristalina, por ejemplo, Avicel®, Avicel® PH101, Avicel® PH 102, Avicel® PH105, Elceme® PI00, Emcocel®, Vivacel® y Solka-Floc®, metilcelulosa, croscarmelosa, o una celulosa reticulada, tal como carboximetilcelulosa de sodio reticulada (Ac-Di-Sol®), carboximetilcelulosa reticulada o croscarmelosa reticulada, un almidón reticulado tal como glicolato sódico de almidón, un polímero reticulado tal como cospovidona, una polivinilpirrolidona reticulada, alginato tal como ácido algínico o una sal del ácido algínico tal como alginato de sodio, una arcilla tal como Veegum® HV (silicato de magnesio y aluminio), una goma tal como agar, goma guar, algarrobo, karaya, pectina o tragacanto, glicolato sódico de almidón, bentonita, una esponja natural, un tensioactivo, una resina tal como una resina de intercambio catiónico, pulpa de cítricos, laurilsulfato de sodio, lauril sulfato de sodio en combinación con almidón y similares.

En determinadas realizaciones, las formulaciones también pueden incluir facilitadores de erosión. Los facilitadores de erosión incluyen materiales que controlan la erosión de un material particular en el líquido gastrointestinal. Los facilitadores de erosión son generalmente conocidos por los expertos en la materia. Los facilitadores de erosión ilustrativos incluyen, por ejemplo, polímeros hidrófilos, electrolitos, proteínas, péptidos y aminoácidos.

En determinadas realizaciones, las formulaciones también pueden incluir uno o más agentes de relleno que incluyen compuestos tales como lactosa, carbonato de calcio, fosfato cálcico, fosfato cálcico dibásico, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, polvo de celulosa, dextrosa, dextratos, dextrano, almidones, almidón pregelatinizado, sacarosa, xilitol, lactitol, manitol, sorbitol, cloruro de sodio, polietilenglicol y similares.

En determinadas realizaciones, las formulaciones también pueden incluir uno o más agentes aromatizantes y/o edulcorantes, por ejemplo, jarabe de acacia, acesulfamo K, alitamo, anís, manzana, aspartamo, plátano, crema bávara de bayas, grosella negra, caramelo de mantequilla salada, citrato de calcio, alcanfor, caramelo, cereza, chocolate con crema de cereza, canela, chicle, cítricos, ponche de cítricos, crema de cítricos, algodón de azúcar, cacao, cola, cereza fresca, cítricos frescos, ciclamato, cilamato, dextrosa, eucalipto, eugenol, fructosa, ponche de frutas, jengibre, glicirretinato, jarabe de glicirricina (regaliz), uva, pomelo, miel, isomaltitol, limón, lima, crema de limón, glicirrinato de monoamonio, maltol, manitol, arce, malvavisco, mentol, crema de menta, mezcla de bayas, neohesperidina DC, neotamo, naranja, pera, melocotón, menta, crema de menta, polvo, frambuesa, zarzaparrilla, ron, sacarina, safrol, sorbitol, hierbabuena, crema de hierbabuena, fresa, crema de fresa, estevia, sucralosa, sacarosa, sacarina de sodio, sacarina, aspartamo, acesulfamo potásico, manitol, talina, silitol, sucralosa, sorbitol, crema suiza, tagatosa, mandarina, taumatina, *tutti frutti*, vainilla, nogal, sandía, cereza silvestre, gaulteria, xilitol, o cualquier combinación de estos ingredientes aromatizantes, por ejemplo, anís-mentol, cereza-anís, canela-naranja, cereza-canela, chocolate-menta, miel-limón, lima-limón, limón-menta, mentol-eucalipto, naranja-crema, vainilla-menta y mezclas de los mismos.

En determinadas realizaciones, las formulaciones también pueden incluir uno o más lubricantes y deslizantes que son compuestos que previenen, reducen o inhiben la adherencia o fricción de los materiales. Los lubricantes ilustrativos incluyen, por ejemplo, ácido esteárico, hidróxido de calcio, talco, estearil fumarato sódico, un hidrocarburo tal como aceite mineral o aceite vegetal hidrogenado tal como aceite de soja hidrogenado, ácidos grasos superiores y sus sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como aluminio, calcio, magnesio, cinc, ácido esteárico, estearato sódico, glicerol, talco, ceras, ácido bórico, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, leucina, un polietilenglicol (por ejemplo, PEG4000) o un metoxipolietilenglicol tal como Carbowax®, oleato de sodio, benzoato de sodio, behenato de glicerilo, polietilenglicol, lauril sulfato de magnesio o sodio, sílice coloidal tal como Syloid®, Cab-O-Sil®, un almidón tal como almidón de maíz, aceite de silicona, un tensioactivo y similares.

En determinadas realizaciones, las formulaciones también pueden incluir uno o más plastificantes que son compuestos utilizados para ablandar los recubrimientos entéricos o de liberación retardada para hacerlos menos frágiles. Los plastificantes adecuados incluyen, por ejemplo, polietilenglicol tal como PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350 y PEG 800, ácido esteárico, propilenglicol, ácido oleico, citrato de trietilo, sebacato de dibutilo, trietilcelulosa y triacetina. En algunas realizaciones, los plastificantes también pueden funcionar como agentes dispersantes o humectantes.

En determinadas realizaciones, las formulaciones también pueden incluir uno o más solubilizantes que incluyen compuestos tales como triacetina, citrato de trietilo, oleato de etilo, caprilato de etilo, laurilsulfato de sodio, docusato de sodio, vitamina E TPGS, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, N-hidroxietilpirrolidona, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropil ciclodextrinas, por ejemplo, Captisol®, etanol, n-butanol, alcohol isopropílico, colesterol, sales biliares, polietilenglicol 200-600, glicofurol, transcutol, propilenglicol e isosorbida de dimetilo y similares. En una realización, el solubilizante es vitamina E TPGS y/o Captisol® o β -hidroxipropil ciclodextrina.

En determinadas realizaciones, las formulaciones también pueden incluir uno o más agentes de suspensión que incluyen compuestos tales como polivinilpirrolidona, por ejemplo, polivinilpirrolidona K112, polivinilpirrolidona K17, polivinilpirrolidona K25 o polivinilpirrolidona K30, copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (S630), polietilenglicol, por ejemplo, el polietilenglicol puede tener un peso molecular de aproximadamente 300 a aproximadamente 6000, o de aproximadamente 3350 a aproximadamente 4000, o de aproximadamente 7000 a aproximadamente 5400, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de acetato de hidroximetilcelulosa, polisorbato-80, hidroxietilcelulosa, alginato de sodio, gomas, tales como, por ejemplo, goma de tragacanto y goma arábica, goma guar, xantanos, incluyendo goma xantana, azúcares, celulosas, tales como, por ejemplo,

carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, polisorbato-80, alginato de sodio, monolaurato de sorbitán polietoxilado, monooleato de sorbitán polietoxilado, povidona y similares.

- 5 En determinadas realizaciones, las formulaciones también pueden incluir uno o más tensioactivos que incluyen compuestos tales como lauril sulfato de sodio, docusato de sodio, Tween 20, 60 u 80, triacetina, vitamina E TPGS, monooleato de sorbitán, monooleato de polioxietilensorbitán, monolaurato de polioxietilensorbitano, polisorbatos, polaxómeros, sales biliares, monoestearato de glicerilo, copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno, por ejemplo, Pluronic® (BASF) y similares. Algunos otros tensioactivos incluyen glicéridos de ácidos grasos de polioxietileno y aceites vegetales, por ejemplo, aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado (60); y alquiléteres y alquilfeniléteres de polioxietileno, por ejemplo, octoxinol 10, octoxinol 40. En algunas realizaciones, pueden incluirse tensioactivos para mejorar la estabilidad física o para otros fines.

- 15 En determinadas realizaciones, las formulaciones también pueden incluir uno o más agentes potenciadores de la viscosidad que incluyen, por ejemplo, metilcelulosa, goma xantana, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, estearato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetil celulosa, carbómero, alginatos de alcohol polivinílico, goma arábica, quitosanos y combinaciones de los mismos.

- 20 En determinadas realizaciones, las formulaciones también pueden incluir uno o más agentes humectantes que incluyen compuestos tales como ácido oleico, monoestearato de glicerilo, monooleato de sorbitán, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina, monooleato de polioxietilensorbitán, monolaurato de polioxietilensorbitano, docusato de sodio, oleato de sodio, laurilsulfato de sodio, docusato de sodio, triacetina, Tween 80, vitamina E TPGS, sales de amonio y similares.

- 25 Las preparaciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento se pueden obtener mediante la mezcla de uno o más excipientes sólidos tales como vehículo, aglutinante, agente de relleno, agente de suspensión, agente aromatizante, agente edulcorante, agente disgregante, agente de dispersión, tensioactivo, lubricante, colorante, diluyente, solubilizante, agente humectante, plastificante, estabilizante, potenciador de la penetración, agente humectante, agente antiespumante, antioxidante, conservante, o una o más combinaciones de los mismos con uno o más de los compuestos descritos en el presente documento, opcionalmente moliendo la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir excipientes adecuados, si se desea, para obtener comprimidos.

- 35 Las preparaciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento también incluyen cápsulas hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas también pueden estar hechas de polímeros tales como hipromelosa. Las cápsulas pueden contener los principios activos mezclados con relleno, tal como lactosa, aglutinantes, tales como almidones y/o lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida, lípidos, solubilizantes o polietilenglicoles líquidos. Asimismo, pueden añadirse estabilizantes. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosis adecuadas para dicha administración.

- 45 Estas formulaciones pueden fabricarse mediante técnicas farmacológicas convencionales. Las técnicas farmacológicas convencionales incluyen, por ejemplo, uno o una combinación de métodos: (1) mezcla en seco, (2) compresión directa, (3) molienda, (4) granulación seca o no acuosa, (5) granulación húmeda, (6) fusión o (7) extrusión. Véase, por ejemplo, Lachman *et al.*, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3.^a ed. (1986). Otros métodos incluyen, por ejemplo, secado por pulverización, tambor de recubrimiento, granulación en estado fundido, granulación, secado o recubrimiento por pulverización en lecho fluidizado (por ejemplo, recubrimiento de Wurster), recubrimiento tangencial, pulverización superior, formación de comprimidos, extrusión, extrusión/esferonización y similares.

- 50 Debe apreciarse que existe una superposición considerable entre los excipientes utilizados en las formas de dosificación sólidas descritas en el presente documento. Por lo tanto, los aditivos enumerados anteriormente deben tomarse como meramente ilustrativos y no limitantes, de los tipos de excipientes que se pueden incluir en las formas de dosificación sólidas descritas en el presente documento. Un experto en la materia puede determinar fácilmente el tipo y las cantidades de dicho excipiente, de acuerdo con las propiedades particulares deseadas.

- 55 En algunas realizaciones, las formas de dosificación sólidas descritas en el presente documento son formas de dosificación oral con recubrimiento entérico, es decir, como una forma de dosificación oral de una composición farmacéutica como se describe en el presente documento que utiliza un recubrimiento entérico para efectuar la liberación del compuesto en el intestino del tubo gastrointestinal. Un fármaco y/o comprimido "con recubrimiento entérico" se refiere a un fármaco y/o comprimido que está recubierto con una sustancia que permanece inalterada en el estómago pero que se disuelve y libera el fármaco una vez que alcanza el intestino (en una realización, el intestino delgado). Como se utiliza en el presente documento "recubrimiento entérico", es un material, tal como un material o materiales poliméricos que encierran el núcleo del agente terapéuticamente activo como forma de dosificación o como partículas. Normalmente, una cantidad sustancial o todo el material de recubrimiento entérico se disuelve antes de que el agente terapéuticamente activo se libere de la forma de dosificación, para lograr la disolución retardada del núcleo o las partículas del agente terapéuticamente activo en el intestino delgado y/o grueso. Se analizan los

recubrimientos entéricos en, por ejemplo, Loyd, V. Allen, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Vigésima primera ed., (Pharmaceutical Press, 2005; y P. J. Tarcha, Polymers for Controlled Drug Delivery, capítulo 3, CRC Press, 1991. Los métodos para aplicar recubrimientos entéricos a composiciones farmacéuticas son bien conocidos en la materia e incluyen, por ejemplo, la publicación de patente de EE. UU. n.º 2006/0045822.

La forma de dosificación con recubrimiento entérico puede ser un comprimido, moldeado o extruido (recubierto o sin recubrir) que contiene gránulos, polvo, microgránulos, perlas o partículas del compuesto de fórmula (I) (o cualquiera de las realizaciones del mismo) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y/u otros excipientes, que están recubiertos o no recubiertos, siempre que al menos el comprimido o el compuesto de fórmula (I) esté recubierto. La forma de dosificación oral con recubrimiento entérico también puede ser una cápsula (recubierta o no recubierta) que contiene microgránulos, perlas o gránulos del compuesto de fórmula (I) (o cualquiera de las realizaciones del mismo) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y/u otros excipientes, que están recubiertos o no recubiertos, siempre que al menos uno de ellos esté recubierto. Algunos ejemplos de recubrimientos que se utilizaron originalmente como recubrimientos entéricos son cera de abejas y monoestearato de glicerilo; cera de abejas, goma laca y celulosa; y alcohol cetílico, masilla y goma laca así como goma laca y ácido esteárico (Patente de EE. UU. n.º 2.809.918); acetato de polivinilo y etilcelulosa (Patente de EE. UU. n.º 3.835.221). Más recientemente, los recubrimientos utilizados son copolímeros neutros de ésteres de ácido polimetacrílico (Eudragit L30D). (F. W. Goodhart *et al.*, Pharm. Tech., pág. 64-71, abril de 1984); copolímeros de ácido metacrílico y éster metílico del ácido metacrílico (Eudragit S), o un copolímero neutro de ésteres de ácido polimetacrílico que contienen estearatos metálicos (Mehta *et al.*, patentes de EE. UU. n.º 4.728.512 y 4.794.001), succinato de acetato de celulosa y ftalato de hipromelosa.

Cualquier polímero aniónico que presente un perfil de solubilidad dependiente del pH se puede utilizar como recubrimiento entérico en los métodos y composiciones descritos en el presente documento para lograr la administración al intestino. En una realización, la administración al intestino delgado. En otra realización, la administración al duodeno. En algunas realizaciones, los polímeros descritos en el presente documento son polímeros carboxílicos aniónicos. En otras realizaciones, los polímeros y mezclas compatibles de los mismos, y algunas de sus propiedades, incluyen, pero sin limitación:

Goma laca:

También llamada laca purificada, es un producto refinado obtenido de la secreción resinosa de un insecto. Este recubrimiento se disuelve en medios de pH >7;

Polímeros acrílicos:

El rendimiento de los polímeros acrílicos (principalmente su solubilidad en líquidos biológicos) puede variar según el grado y tipo de sustitución. Ejemplos de polímeros acrílicos adecuados incluyen copolímeros de ácido metacrílico y copolímeros de metacrilato de amonio. Las series de Eudragit L, S y RS (fabricadas por Rohm Pharma y conocidas como Evonik®) están disponibles como solubilizados en solvente orgánico, dispersión acuosa o polvos secos. Las series de Eudragit RL, NE y RS son insolubles en el tubo gastrointestinal, pero son permeables y se utilizan principalmente para el direccionamiento colónico. Las series de Eudragit L, L-30D y S son insolubles en el estómago y se disuelven en el intestino y pueden seleccionarse y formularse para disolverse a un valor de pH mayor de 5,5 o tan bajo como mayor de 5 o tan alto como mayor de 7;

Derivados de celulosa:

Ejemplos de derivados de celulosa adecuados son: etil celulosa; mezclas de reacción de ésteres de acetato parciales de celulosa con anhídrido ftálico. El rendimiento puede variar según el grado y el tipo de sustitución. El acetato ftalato de celulosa (CAP, del inglés 'cellulose acetate phthalate') se disuelve en pH >6. Aquateric (FMC) es un sistema de base acuosa y es un pseudolatex de CAP secado por pulverización con partículas <1 µm. Otros componentes de Aquateric pueden incluir pluronics, Tweens y monoglicéridos acetilados. Otros derivados de celulosa adecuados incluyen; tritnelitato de acetato de celulosa (Eastman); metilcelulosa (Pharmacoat, Methocel); ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP); succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCS); y succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS, por ejemplo, AQOAT (Shin Etsu)). El rendimiento puede variar según el grado y el tipo de sustitución. Por ejemplo, Son adecuados los grados de HPMCP tales como HP-50, HP-55, HP-55S y HP-55F. El rendimiento puede variar según el grado y el tipo de sustitución. Por ejemplo, los grados adecuados de succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa incluyen, pero sin limitación, AS-LG (LF), que se disuelve a pH 5, AS-MG (MF), que se disuelve a pH 5,5, y AS-HG (HF), que se disuelve a un pH más elevado. Estos polímeros se ofrecen en forma de gránulos o polvos finos para dispersiones acuosas;

Ftalato de poliacetato de vinilo (PVAP, del inglés 'Poly Vinyl Acetate Phthalate'):

El PVAP se disuelve a pH >5 y es mucho menos permeable al vapor de agua y a los líquidos gástricos. La descripción detallada de los polímeros anteriores y su solubilidad dependiente del pH se puede encontrar en el artículo titulado "Enteric coated hard gelatin capsules" de los profesores Karl Thoma y Karoline Bechtold en <http://pop.www.capsugel.com/media/library/enteric-coated-hard-gelatin-capsules.pdf>. En algunas realizaciones, el recubrimiento puede, y generalmente lo hace, contener un plastificante y posiblemente otros excipientes de recubrimiento tales como colorantes, talco y/o estearato de magnesio, que son bien conocidos en la materia. Los plastificantes adecuados incluyen citrato de trietilo (Citroflex 2), triacetina (triacetato de glicerilo), citrato de acetiltriethyl (Citroflex A2), Carbowax 400 (polietilenglicol 400), ftalato de dietilo, citrato de tributilo, monoglicéridos acetilados, glicerol, ésteres de ácido graso, propilenglicol y ftalato de dibutilo. En particular, los polímeros acrílicos carboxílicos aniónicos generalmente contienen entre el 10 y el 25 % en peso de un plastificante, especialmente ftalato de dibutilo, polietilenglicol, citrato de trietilo y triacetina. Para aplicar los recubrimientos se emplean técnicas

de recubrimiento convencionales tales como recubrimientos de lecho fluido o Wurster, o recubrimiento por pulverización o tambor. El espesor del recubrimiento debe ser suficiente para asegurar que la forma de dosificación oral permanezca inalterada hasta que se alcance el sitio deseado de administración tópica en el tubo digestivo.

- 5 Se pueden añadir colorantes, tensioactivos, agentes antiadherencia, agentes antiespumantes, lubricantes (por ejemplo, cera de carnuba o PEG) y otros aditivos a los recubrimientos además de plastificantes para solubilizar o dispersar el material de recubrimiento y mejorar el rendimiento del recubrimiento y el producto recubierto.

- 10 Para acelerar la disolución de la capa entérica, se puede aplicar una doble capa de polímero entérico (por ejemplo, Eudragit L30 D-55) de espesor medio y la capa entérica interna puede tener un tampón de hasta pH 6,0 en presencia de ácido cítrico al 10 %, seguido de una capa final de Eudragit L 30 D-55 estándar. Mediante la aplicación de dos capas de capa entérica, cada mitad del espesor de una capa entérica normal, Liu y Basit pudieron acelerar la disolución del recubrimiento entérico en comparación con un sistema de recubrimiento similar aplicado, sin tampón, como una sola capa (Liu, F. y Basit, A. Journal of Controlled Release. 147 (2010) 242-245.)

- 15 Se puede medir la integridad del recubrimiento entérico, por ejemplo, mediante la degradación del fármaco dentro de los microgránulos. Las formas de dosificación o microgránulos con recubrimiento entérico pueden probarse en pruebas de disolución primero en líquido gástrico y por separado en líquido intestinal como se describe en USP para determinar su función.

- 20 La formulación de comprimidos y cápsulas con recubrimiento entérico que contiene los compuestos divulgados se puede preparar mediante métodos bien conocidos en la materia. Por ejemplo, los comprimidos que contienen un compuesto divulgado en el presente documento se pueden recubrir entéricamente con una solución de recubrimiento que contiene Eudragit®, dietilftalato, alcohol isopropílico, talco y agua utilizando una bandeja de recubrimiento con ventilación lateral (Freund Hi-Coater).

Alternativamente, se puede preparar una forma de dosificación de unidades múltiples que comprende microgránulos con recubrimiento entérico que se pueden incorporar en un comprimido o en una cápsula como sigue. Material del núcleo:

- 30 El material del núcleo para los microgránulos estratificados de recubrimiento entérico individualmente puede estar constituido de acuerdo con diferentes principios. Las moléculas de partida en capas con el agente activo (es decir, el compuesto de fórmula (I) (incluyendo las realizaciones divulgadas en el presente documento) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), opcionalmente mezclada con sustancias alcalinas o tampón, se pueden utilizar como material del núcleo para el procesamiento posterior. Las moléculas de partida que se van a estratificar con el agente activo pueden ser moléculas de partida insolubles en agua que comprenden diferentes óxidos, celulosas, polímeros orgánicos y otros materiales, solos o en mezclas o moléculas de partida solubles en agua que comprenden diferentes sales inorgánicas, azúcares, perlas de azúcar y otros materiales, solos o en mezclas. Además, las moléculas de partida pueden comprender el agente activo en forma de cristales, aglomerados, compactos, etc. El tamaño de las moléculas de partida no es esencial para la presente invención pero puede variar entre aproximadamente 0,1 y 2 mm.
- 40 Las moléculas de partida estratificadas con el agente activo se producen mediante estratificación en polvo o en solución/suspensión utilizando, por ejemplo, equipo de estratificación por granulación o recubrimiento por pulverización.

- 45 Antes de colocar las moléculas de partida en capas, el agente activo se puede mezclar con otros componentes. Dichos componentes pueden ser aglutinantes, tensioactivos, rellenos, agentes disgregantes, aditivos alcalinos u otros y/o ingredientes farmacéuticamente aceptables solos o en mezclas. Los aglutinantes son, por ejemplo, polímeros tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), carboximetilcelulosa de sodio, polivinilpirrolidona (PVP) o azúcares, almidones u otras sustancias farmacéuticamente aceptables con propiedades cohesivas. Los tensioactivos adecuados se encuentran en los grupos de tensioactivos no iónicos o iónicos farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, lauril sulfato de sodio.

- 50 Alternativamente, el agente activo, opcionalmente mezclado con constituyentes adecuados, se puede formular en un material de núcleo. Dicho material de núcleo puede producirse mediante extrusión/esferonización, formación de bolas o compresión utilizando equipos de procesamiento convencionales. El tamaño del material del núcleo formulado es aproximadamente entre 0,1 y 4 mm y, por ejemplo, entre 0,1 y 2 mm. El material del núcleo fabricado se puede estratificar además con ingredientes adicionales que comprenden el agente activo y/o utilizarse para procesamiento adicional.

- 60 El agente activo se mezcla con constituyentes farmacéuticos para obtener propiedades de manipulación y procesamiento preferidas y una concentración adecuada del agente activo en la preparación final. Pueden utilizarse componentes farmacéuticos tales como rellenos, aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes, tensioactivos y otros aditivos farmacéuticamente aceptables.

- 65 Alternativamente, el material del núcleo mencionado anteriormente se puede preparar utilizando una técnica de secado por pulverización o de congelación por pulverización.

Capa(s) de recubrimiento entérico:

Antes de aplicar la(s) capa(s) de recubrimiento entérico sobre el material del núcleo en forma de microgránulos individuales, los microgránulos pueden cubrirse opcionalmente con una o más capas de separación que comprenden

- 5 excipientes farmacéuticos que incluyen opcionalmente compuestos alcalinos tales como compuestos tamponantes del pH. Esta/estas capa(s) de separación, separa(n) el material del núcleo de las capas externas que son capa(s) de recubrimiento entérico. Esta(s) capa(s) de separación que protegen el material del núcleo del agente activo deben ser solubles en agua o desintegrarse rápidamente en agua.
- 10 Opcionalmente, se puede aplicar una capa(s) de separación al material del núcleo mediante procedimientos de recubrimiento o estratificación en equipos adecuados tales como un tambor de recubrimiento, granulador de recubrimiento o en un aparato de lecho fluidizado utilizando agua y/o disolventes orgánicos para el proceso de recubrimiento. Como alternativa, la capa(s) de separación se pueden aplicar al material del núcleo utilizando la técnica de recubrimiento en polvo. Los materiales para las capas de separación son compuestos farmacéuticamente
- 15 aceptables tales como, por ejemplo, azúcar, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, acetato de polivinilo, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetil celulosa, carboximetilcelulosa de sodio, sales solubles en agua de polímeros de recubrimiento entérico y otros, utilizados solo o en mezclas. Aditivos tales como plastificantes, colorantes, pigmentos, rellenos, agentes antiadherentes y antiestáticos, tales como, por ejemplo, estearato de magnesio, dióxido de titanio, talco y otros aditivos también se pueden incluir en la(s) capa(s) de
- 20 separación.

Cuando la capa de separación opcional se aplica al material del núcleo, puede constituir un espesor variable. El espesor máximo de la(s) capa(s) de separación normalmente solo está limitado por las condiciones de procesamiento. La capa de separación puede servir como barrera de difusión y puede actuar como zona tamponadora del pH. La(s)

- 25 capa(s) de separación aplicadas opcionalmente no son esenciales para la invención. Sin embargo, la(s) capa(s) de separación pueden mejorar la estabilidad química de la sustancia activa y/o las propiedades físicas de la nueva forma de dosificación en comprimidos de unidades múltiples.

Alternativamente, la capa de separación se puede formar *in situ* mediante una reacción entre una capa de polímero de recubrimiento entérico aplicada sobre el material del núcleo y un compuesto de reacción alcalina en el material del núcleo. Por lo tanto, la capa de separación formada comprende una sal soluble en agua formada entre el/los

- 30 polímero(s) de la capa de recubrimiento entérico y un compuesto de reacción alcalino que está en posición de formar una sal.

Se aplican una o más capas de recubrimiento entérico sobre el material del núcleo o sobre el material del núcleo cubierto con la(s) capa(s) de separación utilizando una técnica de recubrimiento adecuada. El material de la capa de recubrimiento entérico puede dispersarse o disolverse en agua o en disolventes orgánicos adecuados. Como

- 35 polímeros de capa de recubrimiento entérico, uno o más, por separado o en combinación, de los siguientes se pueden utilizar, por ejemplo, soluciones o dispersiones de copolímeros de ácido metacrílico, acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa, acetato ftalato de polivinilo, acetato trimelitato de celulosa, carboximetilcelulosa, goma laca u otros polímeros de recubrimiento entérico adecuados.

Las capas de recubrimiento entérico contienen plastificantes farmacéuticamente aceptables para obtener las propiedades mecánicas deseadas, tales como flexibilidad y dureza de las capas de recubrimiento entérico. Dichos

- 45 plastificantes son, por ejemplo, pero sin restricciones, triacetina, ésteres de ácido cítrico, ésteres de ácido ftálico, sebacato de dibutilo, alcohol cetílico, polietilenglicoles, polisorbatos u otros plastificantes.

La cantidad de plastificante se optimiza para cada fórmula de capa de recubrimiento entérico, en relación con el/los polímero(s) de capa de recubrimiento entérico seleccionados, plastificante(s) seleccionado(s) y la cantidad aplicada de dicho(s) polímero(s), de tal manera que las propiedades mecánicas, es decir, la flexibilidad y la dureza de la(s)

- 50 capa(s) de recubrimiento entérico, por ejemplo, ejemplificadas como dureza Vickers, se ajustan de modo que si se desea un comprimido, la resistencia a los ácidos de los microgránulos cubiertos con la(s) capa(s) de recubrimiento entérico no disminuye significativamente durante la compresión de los microgránulos en los comprimidos. La cantidad de plastificante suele estar por encima del 5 % en peso del (de los) polímero(s) de la capa de recubrimiento entérico, tal como del 15 al 50 % y más como del 20 al 50 %. Aditivos tales como dispersantes, colorantes, pigmentos, polímeros, por ejemplo, poli(etilacrilato, metilmetacrilato), agentes antiadherentes y antiespumantes también se
- 55 pueden incluir en la(s) capa(s) de recubrimiento entérico. Se pueden añadir otros compuestos para aumentar el espesor de la película y disminuir la difusión de jugos gástricos ácidos en el material susceptible al ácido. El espesor máximo del recubrimiento entérico aplicado normalmente solo está limitado por las condiciones de procesamiento y el perfil de disolución deseado.
- 60

Capa de sobrerrecubrimiento:

Los microgránulos cubiertos con capa(s) de recubrimiento entérico pueden opcionalmente cubrirse adicionalmente con una o más capa(s) de sobrerrecubrimiento. La(s) capa(s) de sobrerrecubrimiento deben ser solubles en agua o desintegrarse rápidamente en agua. La(s) capa(s) de sobrerrecubrimiento se pueden aplicar a los microgránulos en

- 65

capas de recubrimiento entérico mediante procedimientos de recubrimiento o estratificación en equipos adecuados tales como tambor de recubrimiento, granulador de recubrimiento o en un aparato de lecho fluidizado utilizando agua y/o disolventes orgánicos para el proceso de recubrimiento o estratificación. Los materiales para las capas de sobrerrecubrimiento se eligen entre compuestos farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, azúcar, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, acetato de polivinilo, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetil celulosa, carboximetilcelulosa de sodio y otros, utilizados solo o en mezclas. Aditivos tales como plastificantes, colorantes, pigmentos, rellenos, agentes antiadherentes y antiestáticos, tales como, por ejemplo, estearato de magnesio, dióxido de titanio, talco y otros aditivos también se pueden incluir en la(s) capa(s) de sobrerrecubrimiento. La capa de sobrerrecubrimiento puede prevenir además la posible aglomeración de microgránulos en capas de recubrimiento entérico, además, puede proteger la capa de recubrimiento entérico contra el agrietamiento durante el proceso de compactación y mejorar el proceso de formación de comprimidos. El espesor máximo de la(s) capa(s) de sobrerrecubrimiento aplicadas normalmente está limitado por las condiciones de procesamiento y el perfil de disolución deseado. La capa de sobrerrecubrimiento también se puede utilizar como capa de recubrimiento de película de comprimido.

El recubrimiento entérico de las cápsulas de gelatina blanda puede contener una emulsión, aceite, microemulsión, sistema autoemulsionante, lípido, triglicéridos, polietilenglicol, tensioactivos, otros solubilizantes y similares, y combinaciones de los mismos, para solubilizar el agente activo. La flexibilidad de la cápsula de gelatina blanda se mantiene mediante el agua residual y el plastificante. Además, para las cápsulas de gelatina, la gelatina se puede disolver en agua de modo que la pulverización se debe realizar a una velocidad con una humedad relativa relativamente baja, tal como se puede lograr en un lecho fluido o Wurster. Asimismo, el secado debe realizarse sin eliminar el agua residual o el plastificante que provoque el agrietamiento de la cubierta de la cápsula. Mezclas disponibles comercialmente optimizadas para el recubrimiento entérico de cápsulas de gelatina blanda tales como Instamodel EPD (Dispersión polimérica entérica), disponible en Ideal Cures, Pvt. Ltd. (Mumbai, India). A escala de laboratorio, las cápsulas con recubrimiento entérico se pueden preparar mediante: a) rotación de las cápsulas en un matraz o inmersión de las cápsulas en una solución del material de recubrimiento entérico calentado suavemente con plastificante a la temperatura más baja posible o b) en un pulverizado/lecho fluido a escala de laboratorio y luego secado.

Para agentes activos acuosos, puede ser especialmente deseable incorporar el fármaco en la fase acuosa de una emulsión. Dicha emulsión de "agua en aceite" proporciona un entorno biofísico adecuado para el fármaco y puede proporcionar una interfaz aceite-agua que puede proteger al fármaco de los efectos adversos del pH o enzimas que pueden degradar el fármaco. De manera adicional, dichas formulaciones de agua en aceite pueden proporcionar una capa lipídica, que puede interactuar favorablemente con los lípidos en las células del cuerpo y puede aumentar la partición de la formulación en las membranas de las células. Dicha partición puede aumentar la absorción de fármacos en dichas formulaciones en la circulación y, por lo tanto, puede aumentar la biodisponibilidad del fármaco.

En algunas realizaciones, la emulsión de agua en aceite contiene una fase oleosa compuesta de ácidos carboxílicos de cadena media o larga o ésteres o alcoholes de los mismos, un tensioactivo o un agente tensioactivo y una fase acuosa que contiene principalmente agua y el agente activo.

Los ácidos carboxílicos de cadena media y larga son los que van desde C₈ a C₂₂ con hasta tres enlaces insaturados (también ramificados). Ejemplos de ácidos saturados de cadena lineal son el ácido n-dodecanoico, ácido n-tetradecanoico, ácido n-hexadecanoico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido araquídico, ácido behénico, ácido montánico y ácido melísico. También son útiles los ácidos monocarboxílicos monoolefínicos de cadena lineal insaturados. Ejemplos de éstos son el ácido oleico, ácido gadoleico y ácido erúico. También son útiles los ácidos monocarboxílicos de cadena lineal insaturados (poliolefínicos). Ejemplos de éstos son el ácido linoleico, ácido ricinoleico, ácido linolénico, ácido araquidónico y ácido behenólico. Los ácidos ramificados útiles incluyen, por ejemplo, ácido diacetil tartárico. Las cadenas olefínicas insaturadas también pueden hidroxilarse o etoxilarse para evitar la oxidación o para alterar las propiedades superficiales.

Ejemplos de ésteres de ácido carboxílico de cadena larga incluyen, pero sin limitación, los del grupo de: monoestearatos de glicerilo; monopalmitatos de glicerilo; mezclas de monoestearato de glicerilo y monopalmitato de glicerilo; monolinoleato de glicerilo; monooleato de glicerilo; mezclas de monopalmitato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, monooleato de glicerilo y monolinoleato de glicerilo; monolinolenato de glicerilo; monogadoleato de glicerilo; mezclas de monopalmitato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, monooleato de glicerilo, monolinoleato de glicerilo, monolinolenato de glicerilo y monogadoleato de glicerilo; glicéridos acetilados tales como monoglicéridos acetilados destilados; mezclas de monoésteres de propilenglicol, monoglicéridos destilados, lactilato de esteroilo de sodio y dióxido de silicio; succinato de polietilenglicol 1000 de D- α -tocoferol; mezclas de ésteres de mono y diglicéridos tales como Atmul; estearoil lactilato de calcio; mono y diglicéridos etoxilados; mono y diglicéridos de lactato; ésteres de ácidos carboxílicos lactilados de glicerol y propilenglicol; ésteres lactílicos de ácidos carboxílicos de cadena larga; ésteres de poliglicerol de ácidos carboxílicos de cadena larga, mono y diésteres de propilenglicol de ácidos carboxílicos de cadena larga; estearoil lactilato de sodio; monoestearato de sorbitano; monooleato de sorbitán; otros ésteres de sorbitán de ácidos carboxílicos de cadena larga; monoglicéridos succinilados; citrato de estearil monoglicerilo; heptanoato de estearilo; ésteres cetílicos de ceras; octanoato de estearilo; ésteres C₈-C₃₀ de colesterol/lavosterol; y

ésteres de ácido carboxílico de cadena larga de sacarosa. Ejemplos de ésteres de ácidos carboxílicos de cadena larga autoemulsionantes incluyen los de los grupos de estearatos, pamitatos, ricinoleatos, oleatos, behenatos, ricinolenatos, miristatos, lauratos, caprilatos y caproatos. En algunas realizaciones, la fase oleosa puede comprender una combinación de 2 o más de los ácidos carboxílicos de cadena larga o ésteres o alcoholes de los mismos. En algunas realizaciones, se pueden utilizar tensioactivos de cadena media y la fase oleosa puede comprender una mezcla de triglicérido caprílico/cáprico y C₈/C₁₀ mono/diglicéridos de ácido caprílico, caprilato de glicerilo o monocaprilato de propilenglicol o mezclas de los mismos.

Los alcoholes que pueden utilizarse se ejemplifican por las formas hidroxílicas de los ácidos carboxílicos ejemplificados anteriormente y también el alcohol estearílico.

Los agentes tensioactivos o tensioactivos son moléculas de cadena larga que pueden acumularse en las interfaces hidrófilas/hidrófobas (agua/aceite) y reducir la tensión superficial en la interfaz. Como resultado, pueden estabilizar una emulsión. En algunas realizaciones de la presente invención, el tensioactivo puede comprender: familia de tensioactivos Tween® (polioxietileno sorbato), familia de tensioactivos Span® (ésteres de ácido carboxílico de cadena larga de sorbitán), familia de tensioactivos Pluronic® (copolímeros en bloque de óxido de etileno u óxido de propileno), familias de tensioactivos Labrasol®, Labrafil® y Labrafac® (cada uno de los glicéridos poliglicolizados), ésteres de sorbitán de oleato, estearato, laurato u otros ácidos carboxílicos de cadena larga, poloxámeros (copolímeros en bloque de polietileno-polipropilenglicol o Pluronic®), otros ésteres de ácido carboxílico de cadena larga de sorbitán o sacarosa, mono y diglicéridos, derivados de PEG de triglicéridos caprílico/cáprico y mezclas de los mismos o mezcla de dos o más de los anteriores. En algunas realizaciones, la fase tensioactiva puede comprender una mezcla de monooleato de polioxietileno (20) sorbitán (Tween 80®) y monooleato de sorbitán (Span 80®).

La fase acuosa puede comprender opcionalmente el agente activo suspendido en agua y un tampón.

En algunas realizaciones, dichas emulsiones son macroemulsiones, microemulsiones y emulsiones de cristal líquido. En otras realizaciones, dicha emulsión puede comprender opcionalmente un potenciador de la permeabilidad. En otras realizaciones, se pueden utilizar dispersiones o micropartículas o nanopartículas secadas por pulverización que contienen microemulsión encapsulada, macroemulsión o cristal líquido.

En algunas realizaciones, las formas de dosificación sólidas descritas en el presente documento son formas de dosificación de liberación retardada no entéricas. La expresión "liberación retardada no entérica", como se utiliza en el presente documento, se refiere a la administración de modo que la liberación del fármaco se pueda lograr en alguna ubicación generalmente predecible en el tubo intestinal más distal a la que se habría logrado si no hubiera habido alteraciones de liberación retardada. En algunas realizaciones, el método para retrasar la liberación es un recubrimiento que se vuelve permeable, se disuelve, se rompe y/o ya no está inalterado después de una duración diseñada. El recubrimiento en las formas de dosificación de liberación retardada puede tener un tiempo fijo para erosionarse después del cual se libera el fármaco (el recubrimiento adecuado incluye un recubrimiento polimérico tal como HPMC, PEO, y similares) o tiene un núcleo compuesto por un superdesintegrante(s) o agente(s) osmótico o atrayente de agua tal como una sal, polímero hidrófilo, normalmente óxido de polietileno o una alquilcelulosa, sales tales como cloruro de sodio, cloruro de magnesio, acetato de sodio, citrato de sodio, azúcar, tales como glucosa, lactosa o sacarosa o similares, que extraen agua a través de una membrana semipermeable o un agente generador de gas tal como ácido cítrico y bicarbonato de sodio con o sin un ácido tal como ácido cítrico o cualquiera de los ácidos mencionados anteriormente incorporados en formas de dosificación. La membrana semipermeable, aunque en su mayoría no es permeable al fármaco ni al agente osmótico, es permeable al agua que penetra a una velocidad casi constante para entrar en la forma de dosificación para aumentar la presión y romperse después de que la presión de hinchamiento excede un determinado umbral durante un tiempo de retraso deseado. La permeabilidad del fármaco a través de esta membrana debe ser menor que 1/10 que la del agua y en una realización menor que 1/100 la permeabilidad al agua. Alternativamente, una membrana podría volverse porosa mediante la lixiviación de un extraíble acuoso durante un tiempo de retraso deseado.

Las formas de dosificación osmóticas se han descrito en Theeuwes (Documento US 3.760.984), y una forma de dosificación osmótica de ruptura se describe en Baker (Documento US 3.952.741). Esta forma de dosificación de explosión osmótica puede proporcionar un solo pulso de liberación o múltiples pulsos si se emplean diferentes dispositivos con diferentes tiempos. La sincronización del estallido osmótico puede controlarse mediante la elección del polímero y el grosor o el área de la membrana semipermeable que rodea el núcleo que contiene tanto el fármaco como el agente osmótico o atrayente. A medida que aumenta la presión en la forma de dosificación con agua permeada adicional, la membrana se alarga hasta su punto de ruptura y después se libera el fármaco. Alternativamente, se pueden crear áreas específicas de ruptura en la membrana teniendo una zona más fina y débil en la membrana o añadiendo un material más débil a una zona de la membrana de recubrimiento. Algunos polímeros preferidos con elevada permeabilidad al agua que pueden utilizarse como membranas semipermeables son el acetato de celulosa, acetato butirato de celulosa, nitrato de celulosa, polivinilo reticulado, alcohol, poliuretanos, nailon 6, nailon 6.6 y nailon aromático. El acetato de celulosa es un polímero especialmente preferido.

En otra realización, el recubrimiento retardado que comienza a retrasar la liberación del fármaco después de que el recubrimiento entérico se disuelve al menos parcialmente está compuesto de polímeros hidrófilos y erosionables que

al entrar en contacto con el agua comienzan a erosionarse gradualmente con el tiempo. Los ejemplos de dichos polímeros incluyen polímeros de celulosa y sus derivados que incluyen, pero sin limitación, hidroxialquil celulosas, hidroximetilcelulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina; polisacáridos y sus derivados; óxidos de polialquileño, tales como óxido de polietileno o polietilenglicoles, particularmente polietilenglicoles de elevado peso molecular; quitosano; poli(alcohol de vinilo); goma de xantano; copolímeros de anhídrido maleico; poli(vinilpirrolidina); almidón y polímeros a base de almidón; maltodextrinas; poli(2-etil-2-oxazolona); poli(etilenimina); poliuretano; hidrogeles; ácidos poliacrílicos reticulados; y combinaciones o mezclas de cualquiera de los anteriores.

Algunos polímeros hidrófilos erosionables preferidos adecuados para formar el recubrimiento erosionable son poli(óxido de etileno), hidroxipropilmetil celulosa y combinaciones de poli(óxido de etileno) e hidroxipropilmetil celulosa. El poli(óxido de etileno) se utiliza en el presente documento para referirse a un polímero lineal de óxido de etileno no sustituido. El peso molecular de los polímeros de poli(óxido de etileno) puede variar entre aproximadamente 10^5 dalton a aproximadamente 10^7 dalton. Un intervalo de peso molecular preferido de polímeros de poli(óxido de etileno) es de aproximadamente 2 veces 10^5 a 2 por 10^6 dalton y está disponible comercialmente en The Dow Chemical Company (Midland, Michigan), denominada resinas solubles en agua SENTRY[®] POLYOX[™], grado NF (Formulario Nacional). Cuando se utilizan pesos moleculares más elevados de óxido de polietileno, otros agentes hidrófilos, tales como sales o azúcares, como glucosa, sacarosa o lactosa, que promueven la erosión o desintegración de este recubrimiento, se incluyen también.

La forma de dosificación retardada puede ser una píldora mecánica tal como una cápsula Enterion[®] o una cápsula sensible al pH que puede liberar el fármaco después de un tiempo programado previamente o cuando recibe una señal que puede transmitirse o una vez que sale del estómago.

La cantidad del compuesto de la divulgación en una formulación puede variar dentro del intervalo total empleado por los expertos en la materia. Normalmente, la formulación contendrá, en una base de porcentaje en peso (% en peso), de aproximadamente un 0,01 a un 99,99 % en peso de un compuesto de fórmula (I) basado en la formulación total, siendo el resto uno o más excipientes farmacéuticos adecuados. En una realización, el compuesto está presente a un nivel de aproximadamente un 1 a un 80 % en peso.

Los compuestos de la presente divulgación pueden utilizarse en combinación con uno o más de otros fármacos en el tratamiento de enfermedades o afecciones para las que el compuesto de la presente divulgación u otros fármacos pueden ser útiles, donde la combinación de los fármacos juntos es más segura o más eficaz que cualquiera de los fármacos por sí solo. Dichos otros fármacos o fármacos se pueden administrar, por una vía y en una cantidad usada habitualmente para ello, de manera simultánea o secuencial con un compuesto de la presente divulgación. Cuando un compuesto de la presente divulgación se utiliza de manera simultánea con uno o más fármacos distintos, se prefiere una composición farmacéutica en forma de dosis unitaria que contiene dichos otros fármacos y el compuesto de la presente divulgación. Sin embargo, la terapia combinada también puede incluir terapias en las que el compuesto de la presente divulgación y uno o más de otros fármacos se administran con pautas superpuestas diferentes. También se contempla que, cuando se utilizan en combinación con uno o más de otros principios activos, los compuestos de la presente invención y los otros principios activos pueden utilizarse en dosis más bajas que cuando cada uno se utiliza de manera individual.

En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación también incluyen aquellas que contienen uno o más de otros principios activos, además de un compuesto de la presente divulgación.

Las combinaciones anteriores incluyen combinaciones de un compuesto de la presente divulgación no solo con un principio activo diferente, sino también con dos o más de otros compuestos activos. Asimismo, los compuestos de la presente divulgación pueden utilizarse en combinación con otros fármacos que se utilizan para prevenir, tratar, controlar, aliviar o reducir el riesgo de las enfermedades o afecciones para las cuales son útiles los compuestos de la presente divulgación. Dichos otros fármacos pueden administrarse, por una vía y en una cantidad usada habitualmente para ello, de manera simultánea o secuencial con un compuesto de la presente divulgación. Cuando un compuesto de la presente divulgación se utiliza de manera simultánea con uno o más fármacos distintos, una composición farmacéutica, tal como un fármaco de combinación fija, se prefiere que contenga dichos otros fármacos además del compuesto de la presente divulgación. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación también incluyen aquellas que también contienen uno o más de otros principios activos, además de un compuesto de la presente divulgación. La relación de peso del compuesto de la presente divulgación con respecto al segundo principio activo puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada principio. En general, se utilizará una dosis eficaz de cada uno de ellos.

Cuando el sujeto padece o corre el riesgo de padecer una enfermedad autoinmunitaria, una enfermedad inflamatoria o una enfermedad alérgica, se puede utilizar un compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con uno o más de los siguientes agentes terapéuticos en cualquier combinación: inmunodepresores (por ejemplo, tacrolimus, ciclosporina, rapamicina, metotrexato, ciclofosfamida, azatioprina, mercaptopurina, micofenolato o FTY720), glucocorticoides (por ejemplo, prednisona, acetato de cortisona, prednisolona, metilprednisolona, dexametasona, betametasona, triamcinolona, beclometasona, acetato de fludrocortisona, acetato de

desoxicorticosterona, aldosterona), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo, salicilatos, ácidos arilalcanoicos, ácidos 2-arilpropiónicos, ácidos N-arilalanranranílicos, oxicams, coxibs o sulfonanilidas), inhibidores específicos de Cox-2 (por ejemplo, valdecoxib, celecoxib o rofecoxib), leflunomida, tioglucosa de oro, tiomalato de oro, aurofina, sulfasalazina, hidroxicloroquina, minociclina, TNF- α , proteínas de unión (por ejemplo, infliximab, etanercept o adalimumab), abatacept, anakinra, interferón β , interferón γ , interleucina 2, vacunas contra la alergia, antihistamínicos, antileucotrienos, β -agonistas, teofilina o anticolinérgicos.

Cuando el sujeto padece o corre el riesgo de padecer un trastorno proliferativo de linfocitos B (por ejemplo, mieloma de células plasmáticas), el sujeto puede tratarse con un compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en cualquier combinación con uno o más de otros agentes antineoplásicos. En algunas realizaciones, uno o más de los agentes antineoplásicos son agentes proapoptóticos. Los ejemplos de agentes antineoplásicos incluyen, pero sin limitación, cualquiera de los siguientes: gossipol, genasense, polifenol E, clorofusina, el ácido todo transretinoico (ATRA), briostatina, ligando inductor de la apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral (TRAIL), 5-aza-2'-desoxicitidina, ácido todo trans retinoico, doxorubicina, vincristina, etopósido, gemcitabina, imatinib (Gleevec™), geldanamicina, 17-N-Alilamino-17-Desmetoxigeldanamicina (17-AAG), flavopiridol, LY294002, bortezomib, trastuzumab, BAY 11-7082, PKC412 o PD184352, Taxol™, también conocido como "paclitaxel", que es un fármaco antineoplásico bien conocido que actúa mejorando y estabilizando la formación de microtúbulos, y análogos de Taxol™, tal como Taxotere™. Los compuestos que tienen el esqueleto de taxano básico como una característica de estructura común, también se ha demostrado que tienen la capacidad de detener las células en las fases G2-M debido a los microtúbulos estabilizados y puede ser útil para tratar el cáncer en combinación con los compuestos descritos en el presente documento.

Otros ejemplos de agentes antineoplásicos para utilizar en combinación con un compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incluyen inhibidores de la señalización de la proteína cinasa activada por mitógenos, por ejemplo, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmanina o LY294002; inhibidores de Syk; inhibidores de mTOR; y anticuerpos (por ejemplo, rituxan).

Otros agentes antineoplásicos que se pueden emplear en combinación con un compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incluyen adriamicina, dactinomicina, bleomicina, vinblastina, cisplatino, acivicina; aclarrubicina; clorhidrato de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleucina; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; amsacrina; anastrozol; antramycin; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar sódico; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetímero; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carrubicina; carzelesina; cedefingol; clorambucilo; cirolemicina; cladribina; mesilato de crisnato; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; clorhidrato de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatino; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diazicuona; clorhidrato de doxorubicina; doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflornitina; elsamitrucina; enloplatino; enpromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; fosfato sódico de estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; hidroxiurea; clorhidrato de idarrubicina; ifosfamida; ilmofofina; interleucina II (incluyendo la interleucina II recombinante o rIL2), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón α -n1; interferón alfa-n3; interferón β -1a; interferón γ -1b; iproplatino; clorhidrato de irinotecán; acetato de lanreótido; letrozol; acetato de leuprolídeo; clorhidrato de liarozol; lometrexol sódico; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maitansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato sódico; metoprina; metureda; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina; mitosper; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatino; oxisuran; pegaspargasa; peliomycin; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromano; piposulfán; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero sódico; porfiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puromicina; clorhidrato de puromicina; pirazofurina; riboprina; rogletimida; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato sódico; esparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; estreptonigrina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalán sódico; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temoporfina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; vaporetida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozol; zeniplatino; zinostatina; clorhidrato de zorubicina.

Otros agentes antineoplásicos que se pueden emplear en combinación con un compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incluyen: 20-epi-1, 25-dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracilo; abiraterona; aclarrubicina; acilfulveno; adecipenol; adozelesina; aldesleucina; antagonistas de ALL-TK; altretamina; ambamustina; amidox; amifostina; ácido aminolevulínico; amrubicina; amsacrina; anagrelida; anastrozol; andrografólido; inhibidores de la angiogénesis; antagonista D; antagonista G; antarelix; proteína morfogenética anti-dorsalizante 1; antiandrógeno, carcinoma de próstata; antiestrógeno; antineoplástan; oligonucleótidos antisentido; glicinato de afidicolina; moduladores de genes de la apoptosis; reguladores de la apoptosis; ácido apurínico; ara-CDP-DL-PTBA; arginina

- desaminasa; asulacrina; atamestano; atrimustina; axinastatina 1; axinastatina 2; axinastatina 3; azasetrón; azatoxina; azatirosina; derivados de bacatina III; balanól; batimastat; antagonistas de BCR/ABL; benzoclorinas; benzoilestaurosporina; derivados de lactama β ; β -aletina; betaclamicina B; ácido betulínico; inhibidores de bFGF; bicalutamida; bisantreno; bisaziridinilispermina; bisnafida; bistrateno A; bizelesina; breflato; broprimina; budotitano;
- 5 sulfoximina de butionina; calcipotriol; calfofina C; derivados de camptotecina; IL-2 de viruela aviar; capecitabina; carboxamida-amino-triazol; carboximidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibidor derivado de cartílago; carzelesina; inhibidores de caseína cinasa (ICOS); castanospermina; cecropina B; cetorelix; clorinas; sulfonamida de cloroquinoxalina; cicaprost; cis-porfirina; cladribina; análogos de clomifeno; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; análogo de combretastatina; conagenina; crambescidina 816; crisnatol; criptoficina 8; derivados
- 10 de criptoficina A; curacina A; ciclopentan-traquinonas; cicloplatam; cipemicina; ocfosfato de citarabina; factor citolítico; citostatina; dacliximab; decitabina; deshidrodidemina B; deslorelinea; dexametasona; dexifosfamida; dextrazoxano; dexverapamil; diazicuona; didemina B; didox; dietilnorespermina; dihidro-5-azacitidina; 9-dioxamicina; difenil-espiromustina; docosanol; dolasetrón; doxiluridina; droloxifeno; dronabinol; duocarmicina SA; ebseleno; ecomustina; edelfosina; edrecolomab; eflomitina; elemeno; emitefur; epirubicina; epristerida; análogo de estramustina; agonistas
- 15 de estrógeno; antagonistas de estrógeno; etanidazol; fosfato de etopósido; exemestano; fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; fmasteride; flavopiridol; flezelastina; fluasterona; fludarabina; clorhidrato de fluorodaunorubicina; forfenimex; formestano; fostriecina; fotemustina; texapirina de gadolinio; nitrato de galio; galocitabina; ganirelix; inhibidores de gelatinasa; gemcitabina; inhibidores de glutatión; hepsulfam; herregulina; hexametileno-bisacetamida; hipericina; ácido ibandrónico; idarrubicina; idoxifeno; idramantona; ilmofofina; ilomastat;
- 20 imidazoacridonas; imiquimod; péptidos inmunoestimulantes; inhibidor del receptor del factor de crecimiento insulínico 1; agonistas del interferón; interferones; interleucinas; iobenguanol; yododoxorubicina; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladina; isobengazol; isohomohalicondrina B; itasetrón; jasplakinolida; kahalalida F; triacetato de lamelarina N; lanreotida; leinamicina; lenograstim; sulfato de lentinano; letrolstatina; letrozol; factor inhibidor de la leucemia; interferón α leucocítico; leuprolida + estrógeno + progesterona; leuprorelina; levamisol; liarozol; análogo de poliamina
- 25 lineal; péptido de disacárido lipófilo; compuestos de platino lipófilos; lisoclinamida 7; lobaplatino; lombricina; lometrexol; lonidamina; losoxantrona; lovastatina; loxoribina; lurtotecán; texafirina de luteo; lisofilina; péptidos líticos; maitansina; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspina; inhibidores de matrilisina; inhibidores de metaloproteína de matriz; menogaril; merbarona; meterelina; metioninasa; metoclopramida; inhibidor de MIF; mifepristona; miltefosina; mirimostim; ARN bicatenario defectuoso; mitoguazona; mitolactol; análogos de mitomicina; mitonafida; mitotoxina de
- 30 factor de crecimiento de fibroblastos-saporina; mitoxantrona; mofaroteno; molgramostim; anticuerpo monoclonal, gonadotrofina coriónica humana; monofosforil lípido A + sk de pared celular de miobacteria; mopidamol; inhibidor del gen de resistencia a múltiples fármacos; terapia basada en el supresor 1 de tumores múltiples; agente antineoplásico de mostaza; micaperoxido B; extracto de la pared celular de micobacteria; miriaporona; N-acetilidinalina; benzamidas N-sustituidas; nafarelina; nagrestip; naloxona+pentazocina; napavina; nafterpina; nartograstim; nedaplatino;
- 35 nemorubicina; ácido neridróico; endopeptidasa neutra; nilutamida; nisamicina; moduladores del óxido nítrico; inhibidores de nitróxido; nitrolina; 06-bencilguanina; octreotida; okicenona; oligonucleótidos; onapristona; ondansetrón; ondansetrón; oracina; inductor de citocina oral; ormaplatino; osaterona; oxaliplatino; oxaunomicina; palauamina; palmitoilrizoxina; ácido pamidróico; panaxitriol; panomifeno; parabactina; pazeliptina; pegaspargasa; peldesina; polisulfato de pentosano sódico; pentostatina; pentrozol; perflubron; perfosfamida; alcohol perillíco;
- 40 fenazinomicina; acetato de fenilo; inhibidores de fosfatasa; picibanilo; clorhidrato de pilocarpina; pirarubicina; piritrexim; placetina A; placetina B; inhibidor activador del plasminógeno; complejo de platino; compuestos de platino; complejo de platino-triamina; porfímero sódico; porfiromicina; prednisona; propil-bis-acridona; prostaglandina J2; inhibidores del proteasoma; inmunomodulador basado en proteína A; inhibidor de la proteína cinasa C; inhibidores de la proteína cinasa C, microalgal; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa; inhibidores de purina nucleósido
- 45 fosforilasa; purpurinas; pirazoloacridina; conjugado de hemoglobina piridoxilada y polioxiétileno; antagonistas de raf; raltitrexed; ramosetrón; inhibidores de ras farnesil proteína transferasa; inhibidores de ras; inhibidores de ras-GAP; reteliptina desmetilada; etidronato de renio Re 186; rizoxina; ribozimas; retinamida R.sub.11; roglitimida; rohitukina; romurtida; roquinimex; rubiginona B1; ruboxil; safingol; saintopina; SarCNU; sarcositol A; sargramostim; miméticos de Sdi 1; semustina; derivado de la senescencia 1; oligonucleótidos sentido; inhibidores de la transducción de señales;
- 50 moduladores de la transducción de señales; proteína de unión a antígeno monocatenario; sizofurano; sobuzoxano; borocaptato sódico; fenilacetato sódico; solverol; proteína de unión a la somatomedina; sonermina; ácido esparfósico; espicamicina D; espiromustina; esplenopentina; espongiostatina 1; escualamina; inhibidor de células madre; inhibidores de la división de células madre; estipiamicina; inhibidores de estromelina; sulfinosina; antagonista del péptido intestinal vasoactivo superactivo; suradista; suramin; swainsonina; glicosaminoglicanos sintéticos; talimustina; metyoduro de tamoxifeno; tauromustina; tazaroteno; tecogalán sódico; tegafur; telurapirilio; inhibidores de la telomerasa; temoporquina; temozolomida; tenipósido; tetraclorodecaóxido; tetrazomina; taliblastina; tiocoralina; trombopoyetina;
- 55 mimético de trombopoyetina; timalfasina; agonista del receptor de timopoyetina; timotrinán; hormona estimulante tiroidea; etiopurpurina de etilo y de estaño; tirapazamina; bicloruro de titanoceno; topsentina; toremifeno; factor de células madre pluripotenciales; inhibidores de la transducción; tretinoína; triacetiluridina; triciribina; trimetrexato; triptorelina; tropisetron; turosterida; inhibidores de tirosina cinasa; tirfostinas; inhibidores de UBC; ubenimex; factor inhibidor de crecimiento derivado del seno urogenital; antagonistas del receptor de urocina; vaporeotida; variolina B; sistema de vector, terapia génica eritrocítica; velaresol; veramina; verdinas; verteporfina; vinorelbina; vinixaltina; vitaxina; vorozol; zanoterona; zeniplatino; zilascorb; y estimálmero de zinostatina.
- 60 Aún otros agentes antineoplásicos que pueden emplearse en combinación con un compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incluyen agentes alquilantes, antimetabolitos, productos naturales u

hormonas, por ejemplo, mostazas nitrogenadas (por ejemplo, mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, etc.), sulfonatos de alquilo (por ejemplo, busulfán), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomustina, etc.), o triazenos (decarbazona, etc.). Los ejemplos de antimetabolitos incluyen, pero sin limitación, análogos de ácido fólico (por ejemplo, metotrexato) o análogos de pirimidina (por ejemplo, citarabina), análogos de purina (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina y pentostatina).

Ejemplos de productos naturales útiles en combinación con un compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incluyen, pero sin limitación, alcaloides de la vinca (por ejemplo, vinblastina y vincristina), epipodofilotoxinas (por ejemplo, etopósido), antibióticos (por ejemplo, daunorrubicina, doxorrubicina, bleomicina), enzimas (por ejemplo, L-asparaginasa) o modificadores de la respuesta biológica (por ejemplo, interferón α).

Los ejemplos de agentes alquilantes que se pueden emplear en combinación con un compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incluyen, pero sin limitación, mostazas nitrogenadas (por ejemplo, mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, melfalán, etc.), etilnimina y metilmelaminas (por ejemplo, hexametilmelamina, tiotepa), sulfonatos de alquilo (por ejemplo, busulfán), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, etc.), o triazenos (decarbazona, etc.). Los ejemplos de antimetabolitos incluyen, pero sin limitación, análogos de ácido fólico (por ejemplo, metotrexato) o análogos de pirimidina (por ejemplo, fluorouracilo, floxuridina y citarabina), análogos de purina (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina).


Los ejemplos de hormonas y antagonistas útiles en combinación con un compuesto de fórmula (I) y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo incluyen, pero sin limitación, adrenocorticoesteroides (por ejemplo, prednisona), progestinas (por ejemplo, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona), estrógenos (por ejemplo, dietilestilbestrol, etinil estradiol), antiestrógeno (por ejemplo, tamoxifeno), andrógenos (por ejemplo, propionato de testosterona, fluoximesterona), antiandrógeno (por ejemplo, flutamida), análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (por ejemplo, leuprolida). Otros agentes que se pueden utilizar en los métodos y composiciones descritos en el presente documento para el tratamiento o la prevención del cáncer incluyen complejos de coordinación de platino (por ejemplo, cisplatino y carboplatino), antracenediona (por ejemplo, mitoxantrona), urea sustituida (por ejemplo, hidroxiaurea), derivado de metilhidrazina (por ejemplo, procarbazona), supresor corticosuprarrenal (por ejemplo, mitotano y aminoglutetimida).

Ejemplos de agentes antineoplásicos que actúan mediante la detención de las células en las fases G2-M debido a microtúbulos estabilizados y que pueden utilizarse en combinación con un compuesto inhibidor de BTK de la divulgación incluyen, sin limitación, los siguientes fármacos comercializados y fármacos en desarrollo: erbulozol (también conocido como R-55104), dolastatina 10 (también conocida como DLS-10 y NSC-376128), isetionato de mivobulina (también conocido como CI-980), vincristina, NSC-639829, discodermolida (también conocida como NVP-XX-A-296), ABT-751 (Abbott, también conocido como E-7010), altorirtina (tal como altorirtina A y altorirtina C), espongistatinas (tales como espongistatina 1, espongistatina 2, espongistatina 3, espongistatina 4, espongistatina 5, espongistatina 6, espongistatina 7, espongistatina 8 y espongistatina 9), clorhidrato de cemadotina (también conocido como LU-103793 y NSC-D-669356), epotilonas (tal como epotilona A, epotilona B, epotilona C (también conocida como desoxiepotilona A o dEpoA), epotilona D (también conocida como KOS-862, dEpoB y desoxiepotilona B), epotilona E, epotilona F, N-óxido de epotilona B, N-óxido de epotilona A, 16-aza-epotilona B, 21-aminoepotilona B (también conocida como BMS-310705), 21-hidroxiepotilona D (también conocida como desoxiepotilona F y dEpoF), 26-fluoroepotilona), auristatina PE (también conocida como NSC-654663), soblidotina (también conocida como TZT-1027), LS-4559-P (Pharmacia, también conocida como LS-4577), LS-4578 (Pharmacia, también conocida como LS-477-P), LS-4477 (Pharmacia), LS-4559 (Pharmacia), RPR-112378 (Aventis), sulfato de vincristina, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, también conocido como WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Hungarian Academy of Sciences), BSF-223651 (BASF, también conocido como ILX-651 y LU-223651), SAH-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armada/Kyowa Hakko), AM-132 (Armada), AM-138 (Armada/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena), criptoficina 52 (también conocida como LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, también conocido como AVE-8063A y CS-39.HCl), AC-7700 (Ajinomoto, también conocido como AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl y RPR-258062A), vitilevuamida, tubulisina A, canadensol, centaureidina (también conocida como NSC-106969), T-138067 (Tularik, también conocido como T-67, TL-138067 y TI-138067), COBRA-1 (Parker Hughes Institute, también conocido como DDE-261 y WHI-261), H10 (Kansas State University), H16 (Kansas State University), oncodina A1 (también conocida como BTO-956 y DIME), DDE-313 (Parker Hughes Institute), Fijianolida B, Laulimalide, SPA-2 (Parker Hughes Institute), SPA-1 (Parker Hughes Institute, también conocido como SPIKET-P), 3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, también conocido como MF-569), narcosina (también conocida como NSC-5366), naspapina, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), hemiasterlina, 3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, también conocido como MF-191), TMPN (Arizona State University), acetilacetato de vanadoceno, T-138026 (Tularik), monsatrol, inanocina (también conocida como NSC-698666), 3-1AABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, también conocido como T-900607), RPR-115781 (Aventis), eleuterobinas (tales como desmetileleuterobina, desacetileleuterobina, isoeleuterobina A y Z-eleuterobina), caribaesida, caribaeolina, halicondrina B, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), diazonamida A, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), taccalonolida A, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), diozostatina, (-)-fenilalhistina (también conocida como NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), mioseverina B, D-43411 (Zentaris, también conocido como D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), HTI-286 (también conocido como SPA-110, sal de trifluoroacetato) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983

(NCI), fosfato sódico de resverastatina, BPR-OY-007 (National Health Research Institutes) y SSR-250411 (Sanofi).

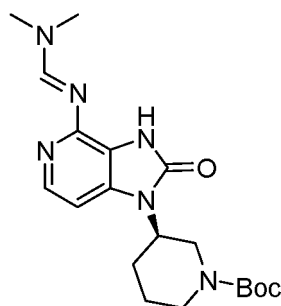
Cuando el sujeto padece o corre el riesgo de sufrir un trastorno tromboembólico (por ejemplo, ictus), el sujeto puede tratarse con un compuesto de fórmula (I) en cualquier combinación con uno o más de otros agentes antitromboembólicos. Los ejemplos de agentes antitromboembólicos incluyen, pero sin limitación, cualquiera de los siguientes: agentes trombolíticos (por ejemplo, alteplasa anistreplasa, estreptocinasa, urocinasa o activador del plasminógeno tisular), heparina, tinzaparina, warfarina, dabigatrán (por ejemplo, dabigatrán etexilato), inhibidores del factor Xa (por ejemplo, fondaparinux, draparinux, rivaroxabán, DX-9065a, otamixabán, LY517717 o YM150), ticlopidina, clopidogrel, CS-747 (prasugrel, LY640315), ximelagatrán o BIBR 1048.

Ejemplos

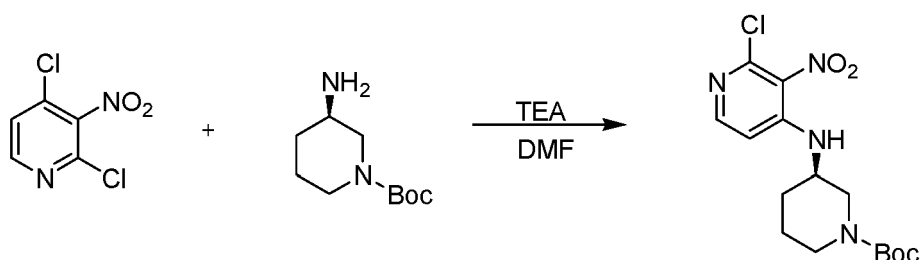
Las siguientes preparaciones de compuestos de fórmula (I) e intermedios (Referencias) se proporcionan para permitir que los expertos en la materia comprendan y practiquen más claramente la presente divulgación. No deben considerarse como limitantes del alcance de la divulgación, sino simplemente como ilustrativas y representativas de la misma. La línea  en el carbono de alqueno, en los compuestos siguientes, indica que los compuestos se aíslan como una mezcla indefinida de isómeros (E) y (Z).

Referencia 1

Síntesis de *tert*-butil (R,E)-3-(4-(((dimetilamino)metilen)amino)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidina-1-carboxilato

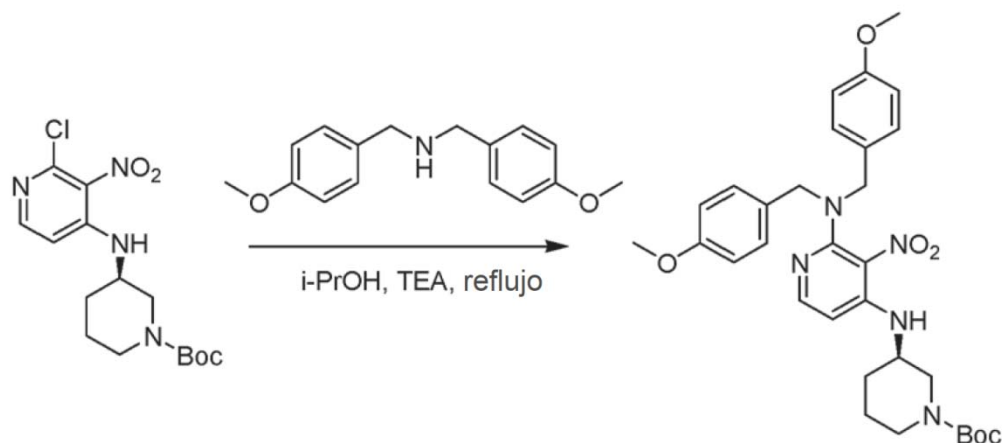


Etapas 1



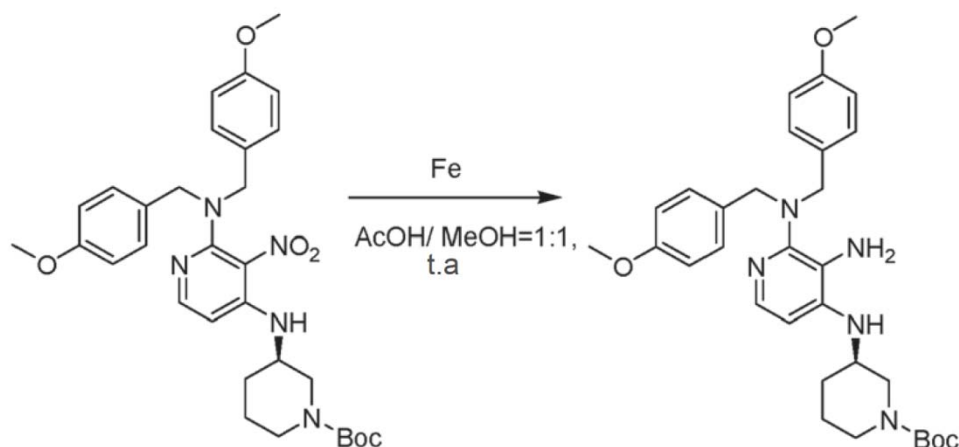
En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso 2,4-dicloro-3-nitropiridina (8 g, 41,45 mmol, 1,00 equiv.), N,N-dimetilformamida (50 ml), *tert*-butil (R)-3-aminopiperidina-1-carboxilato (8,3 g, 41,44 mmol, 1,00 equiv.) y TEA (6,29 g, 62,16 mmol, 1,50 equiv.). La solución resultante se agitó durante la noche a 25 °C. La solución resultante se diluyó con H₂O, se extrajo con acetato de etilo y se combinaron las capas orgánicas. La mezcla resultante se lavó con cloruro de sodio saturado y se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1) para dar 8 g (51 %) de *tert*-butil (R)-3-((2-cloro-3-nitropiridin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato como un aceite amarillo.

Etapa 2



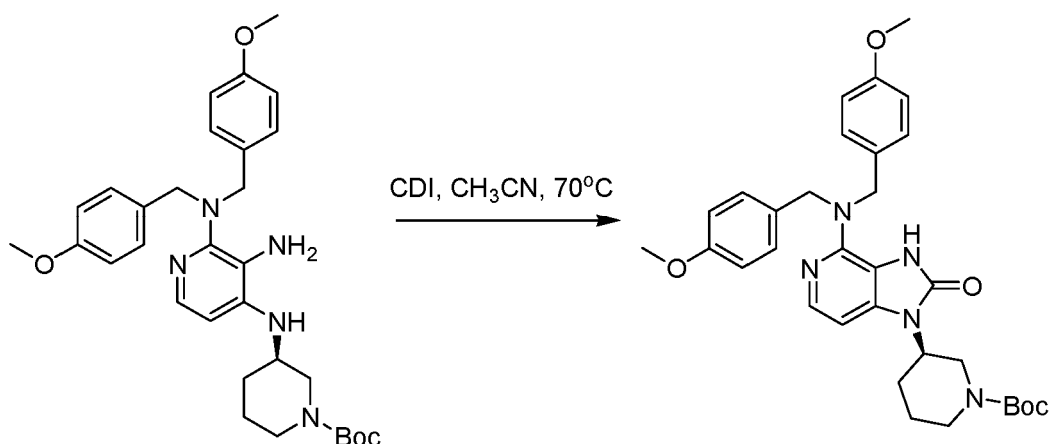
En un matraz de fondo redondo de 250 ml se puso *tert*-butil (R)-3-((2-cloro-3-nitropiridin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato (8 g, 22,42 mmol, 1,00 equiv.), *i*-propanol (100 ml), bis[4-metoxifenil]metilamina (5,78 g, 22,46 mmol, 1,00 equiv.) y TEA (2,955 g, 29,20 mmol, 1,30 equiv.). La solución resultante se agitó durante la noche a 95 °C. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró al vacío. Esto dio como resultado 12 g (92 %) de *tert*-butil (R)-3-((2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-nitropiridin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato como un aceite amarillo.

Etapa 3



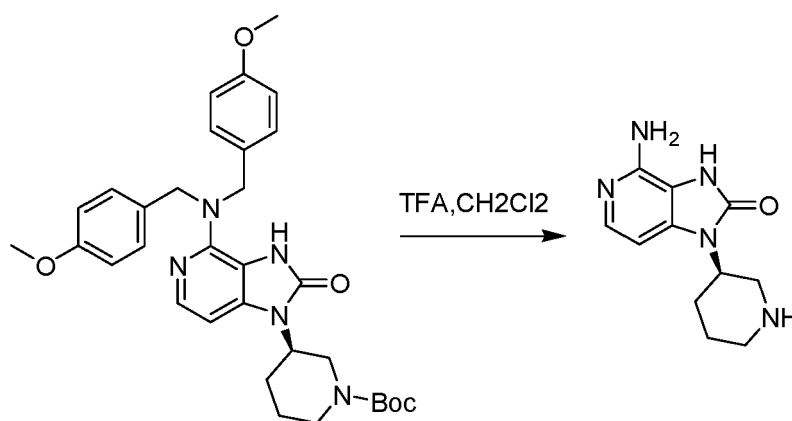
En un matraz de fondo redondo de 250 ml se puso *tert*-butil (R)-3-((2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-nitropiridin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato (10 g, 17,31 mmol, 1,00 equiv.), AcOH/MeOH (1:1, 100 ml) y Fe (9,69 g, 173,04 mmol, 10,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante una noche a 25 °C y después se concentró al vacío. El valor del pH de la solución se ajustó de 8,0 a 9,0 con hidróxido sódico. La solución resultante se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas se lavaron con bicarbonato de sodio, se filtraron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, después se concentró al vacío para dar 8,8 g (92,8 %) de *tert*-butil (R)-3-((3-amino-2-(bis(4-metoxibencil)amino)piridin-4-il)amino)piperidin-1-carboxilato como un aceite amarillo.

Etapa 4



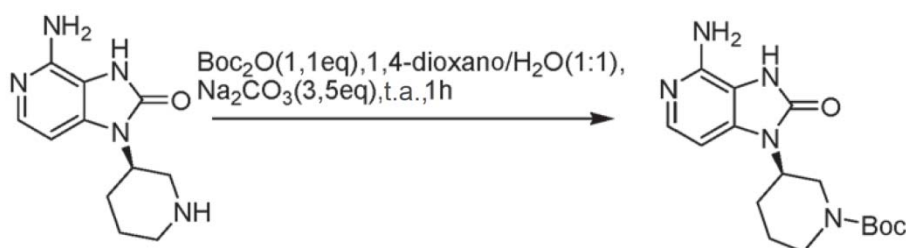
En un matraz de fondo redondo de 250 ml se puso *tert*-butil (R)-3-((3-amino-2-bis(4-metoxi-bencil)amino)piridin-4-il)amino)piperidina-1-carboxilato (12 g, 19,72 mmol, 1,00 equiv., 90 %), CH₃CN (100 ml) y CDI (5,336 g, 32,91 mmol, 1,50 equiv.). La solución resultante se agitó durante una noche a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5) para dar 11 g (89 %) de *tert*-butil (R)-3-(4-[bis(4-metoxifenil)metil]-amino)-2-oxo-1H,2H,3H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidina-1-carboxilato como un aceite sólido amarillo.

Etapa 5



En un matraz de fondo redondo de 50 ml se puso *tert*-butil (R)-3-(4-[bis(4-metoxifenil)-metil]amino)-2-oxo-1H,2H,3H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidina-1-carboxilato (1,5 g, 2,61 mmol, 1,00 equiv.), diclorometano (30 ml) y ácido trifluoroacético (30 ml). La solución resultante se agitó durante 4 h a 50 °C. El valor del pH de la solución se ajustó a 9 con cloruro de sodio. La solución resultante se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar 0,45 g (73,7 %) de (R)-4-amino-1-(piperidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona como un sólido amarillo claro.

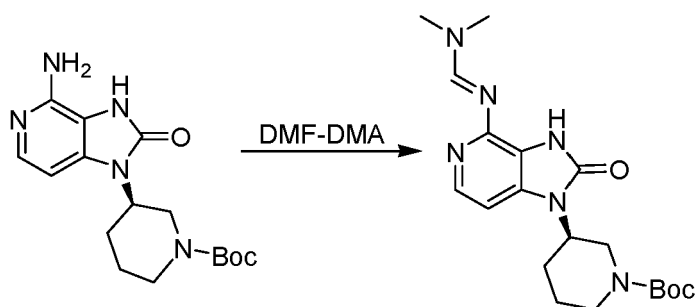
Etapa 6



En un matraz de fondo redondo de 100 ml se puso (R)-4-amino-1-(piperidin-3-il)-1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-c] piridin-

2-ona (1 g, 4,29 mmol, 1,00 equiv.), 1,4-dioxano/H₂O (1:1, 50 ml), Boc₂O (1,03 g, 4,72 mmol, 1,03 equiv.) y carbonato de sodio (1,5 g, 14,15 mmol, 1,50 equiv.). La solución resultante se agitó durante 1 h a 25 °C, después se extrajo con diclorometano y se combinaron las capas orgánicas. La capa orgánica resultante se lavó con agua y cloruro de sodio saturado y después se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (30:1) para dar 1,2 g (84 %) de *tert*-butil (R)-3-(4-amino-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato como un sólido amarillo claro.

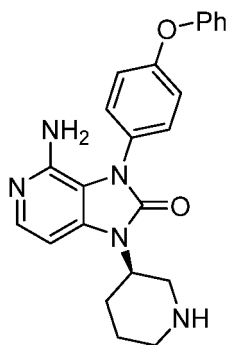
Etapa 7



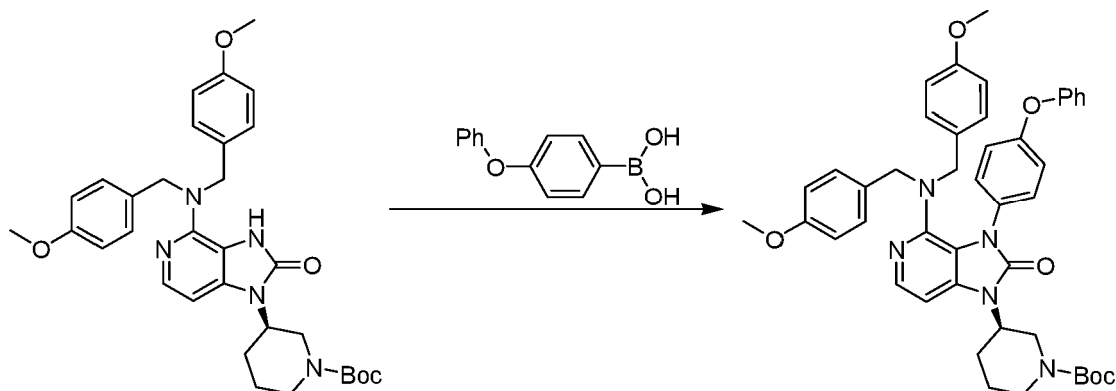
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se puso *tert*-butil (R)-3-(4-amino-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato (6,5 g, 19,50 mmol, 1,00 equiv.) y DMF-DMA (50 ml). La solución resultante se agitó durante 1 h a 40 °C y después se concentró al vacío. Después, la mezcla resultante se disolvió con CH₂Cl₂ y se lavó con agua. Las capas orgánicas se combinaron y concentraron al vacío y se lavaron con hexano. Los sólidos se recogieron mediante filtración para dar 5,0289 g (66 %) de *tert*-butil (R,E)-3-(4-(((dimetilamino)metilén)amino)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidina-1-carboxilato como un sólido. LC-MS m/z: 389,2 (M+1)

Referencia 2

Síntesis de 4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1-[(3R)-piperidin-3-il]-1H,2H,3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona

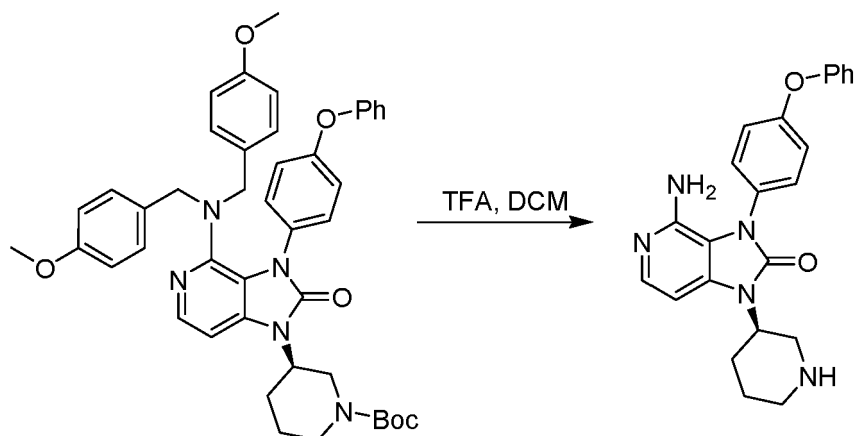


Etapa 1



En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se puso *tert*-butil (R)-3-(4-[bis[(4-metoxifenil)-metil]amino]-2-oxo-1H,2H,3H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidina -1-carboxilato (10 g, 17,43 mmol, 1,00 equiv.), diclorometano (100 ml), ácido (4-fenoxifenil)borónico (7,5 g, 35,04 mmol, 2,00 equiv.), TEMPO (3 g, 19,20 mmol, 1,10 equiv.) y TEA (7 g, 69,18 mmol, 4,00 equiv.), Cu(OAc)₂ (1,6 g, 8,81 mmol, 0,50 equiv.). La solución resultante se agitó durante la noche a 25 °C bajo una atmósfera de oxígeno a presión ambiente. Se añadió ácido (4-fenoxifenil)borónico (7,5 g, 35,04 mmol, 2,00 equiv.) y la solución resultante se dejó reaccionar durante la noche a 25 °C. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3) para dar 1,5 g (12 %) de *tert*-butil (R)-3-(4-[bis[(4-metoxifenil)metil]amino]-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-1H,2H,3H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato como un sólido amarillo.

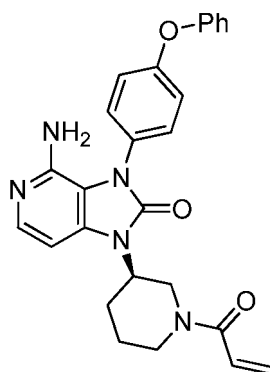
Etapa 6



En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se puso *tert*-butil (R)-3-(4-[bis[(4-metoxifenil)-metil]amino]-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-1H,2H,3H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)piperidin-1-carboxilato (5 g, 6,07 mmol, 1,00 equiv., 90 %), diclorometano (80 ml) y ácido trifluoroacético (80 ml). La solución resultante se agitó durante 5 h a 50 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El valor del pH de la solución se ajustó a 9 con bicarbonato sódico. La solución resultante se extrajo con diclorometano y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice y se eluyó con diclorometano/metanol (30:1) para dar 1 g (41 %) de 4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1-[(3R)-piperidin-3-il]-1H,2H,3H-imidazo[4,5-c]piridin-2-ona como un sólido amarillo claro.

Ejemplo 1

Síntesis de (R)-1-(1-acril oilpiperidin-3-il)-4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona

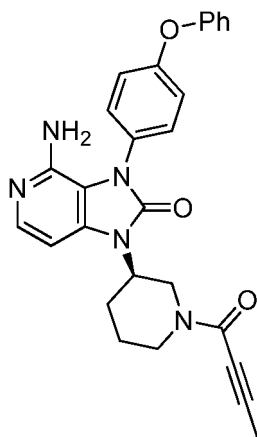


En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso (R)-4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona (150 mg, 0,37 mmol, 1,00 equiv.), DCM-CH₃OH (6 ml), TEA (113 mg, 1,12 mmol, 3,00 equiv.). Esto se siguió de la adición de cloruro de prop-2-enoílo (40,1 g, 0,44 mmol, 1,20 equiv.) gota a gota con agitación a 0 °C en 5 min. La solución resultante se agitó durante 2 h a 0 °C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (30:1). El producto bruto (100 mg) se purificó por Prep-HPLC con las siguientes condiciones (Columna, OBD XBridge Prep C18, 5 µm, 19 × 150 mm; fase móvil, agua con TFA al 0,05 % y ACN (ACN al 25,0 % hasta el 45,0 % en 8 min). Se obtuvieron 54,5 mg de producto de (R)-1-(1-acril oilpiperidin-3-il)-4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona como un sólido blanco. LC-MS m/z:

465,2 (M+1)

Ejemplo 2

5 Síntesis de (R)-4-amino-1-(1-(but-2-inoil)piperidin-3-il)-3-(4-fenoxifenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona

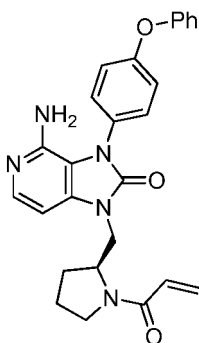


10 En un matraz de fondo redondo de 100 ml, se puso (R)-4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona (150 mg, 0,37 mmol, 1,00 equiv.), N,N-dimetilformamida (15 ml), ácido but-2-inoico (31,42 mg, 0,37 mmol, 1,00 equiv.), HATU (213,2 mg, 0,56 mmol, 1,50 equiv.), TEA (113,4 mg, 1,12 mmol, 3,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después, la reacción se interrumpió mediante la adición de 50 ml de agua. La solución resultante se extrajo con 3 × 50 ml de diclorometano y las capas orgánicas se combinaron. La mezcla resultante se lavó con 50 ml de salmuera. La mezcla se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (30:1). El producto

15 bruto (100 mg) se purificó mediante Prep-HPLC como se describe en el ejemplo 3 para obtener 86,5 mg (50 %) de (R)-4-amino-1-(1-(but-2-inoil)piperidin-3-il)-3-(4-fenoxifenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona como un sólido blanco. LC-MS m/z: 468,2 (M+1).

20 Ejemplo 3

Síntesis de (S)-1-((1-acriloilpirrolidin-2-il)metil)-4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona



25

Etapa 1

A una solución de 2,4-dicloro-3-nitropiridina (5 g, 25,9 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió Et₃N (5,2 g, 51,8 mmol) y (S)-*tert*-butil 2-(aminometil)pirrolidin-1-carboxilato (5,4 g, 27,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante una

30 noche, después se filtró y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se trató con agua (150 ml) y se extrajo con DCM (30 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (40 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró hasta sequedad. Los 6,9 g resultantes de (S)-*tert*-butil 2-(((2-cloro-3-nitropiridin-4-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato se utilizaron en la siguiente etapa sin purificación adicional.

35 Etapa 2

A una solución de (S)-*tert*-butil 2-(((2-cloro-3-nitropiridin-4-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato (6,9 g, 19,4 mmol) en i-PrOH (100 ml) se añadió bis(4-metoxibencilo)amina (7,5 g, 29,1 mmol) y TEA (5,9 g, 58,2 mmol). La mezcla se

mantuvo a reflujo durante una noche. Después de enfriarse a ta, la mezcla se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo/acetato de etilo de 5:1 a 2:1) para dar 4,4 g de (S)-*tert*-butil 2-(((2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-nitropiridin-4-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato como un sólido amarillo claro.

5

Etapa 3

A una solución de (S)-*tert*-butil 2-(((2-(bis(4-metoxibencil)amino)-3-nitropiridin-4-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato (4,4 g, 7,6 mmol) en EtOH (100 ml) se añadió NH₄Cl (2,0 g, 38,1 mmol) y H₂O (10 ml), seguido de la adición discontinua de polvo de Zn (2,5 g, 38,1 mmol) mientras se agita. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante 3 h antes de filtrar a través de celite. El filtrado se concentró para producir un residuo que se volvió a disolver en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 3). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (400 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 2,9 g de (S)-*tert*-butil 2-(((3-amino-2-(bis(4-metoxibencil)amino)piridin-4-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato como un sólido amarillo claro que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

15

Etapa 4

A una solución de (S)-*tert*-butil 2-(((3-amino-2-(bis(4-metoxibencil)amino)piridin-4-il)amino)metil)pirrolidina-1-carboxilato (2,9 g, 5,3 mmol) en acetonitrilo anhidro (30 ml) se añadió CDI (2,6 g, 15,9 mmol) en porciones. La mezcla resultante se mantuvo a reflujo durante 2 h antes de la concentración para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con PE: EtOAc = 2: 1 para producir 2,6 g de (S)-*tert*-butil 2-(((4-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)pirrolidina-1-carboxilato como un sólido amarillo claro que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

25

Etapa 5

A una solución de (S)-*tert*-butil 2-(((4-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)pirrolidina-1-carboxilato (7 g, 12,2 mmol) en DCM anhidro (100 ml) se le añadió Cu(OAc)₂ (2,2 g, 12,4 mmol), TEMPO (2,1 g, 13,4 mmol), tamices moleculares 4A (20 g) y Et₃N (20 g, 196 mmol), seguido de la adición en porciones de ácido 4-fenoxifenilborónico (10,5 g, 48,9 mmol) mientras se agita. La mezcla se agitó a ta durante 78 h en atmósfera de O₂. El disolvente se concentró y el residuo se purificó mediante columna sobre gel de sílice con PE: EtOAc = 2: 1 para producir (S)-*tert*-butil 2-(((4-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)pirrolidin-1-carboxilato (3,2 g, 36 %) como un sólido amarillo claro.

35

Etapa 5

El (S)-*tert*-butil 2-(((4-(bis(4-metoxibencil)amino)-2-oxo-3-(4-fenoxifenil)-2,3-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1-il)metil)pirrolidina-1-carboxilato (2 g, 2,7 mmol) se disolvió en TFA (10 ml) y se agitó a ta durante la noche. La reacción se concentró y el residuo se diluyó con H₂O (50 ml) y se extrajo con EtOAc. La fase acuosa se ajustó a pH = 13 con NaOH acuoso y se extrajo con EtOAc (2 × 100 ml) y la fase orgánica se concentró para dar 870 mg de (S)-4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

45

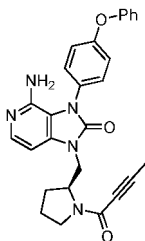
Etapa 6

A una solución de (S)-4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona (200 mg, 0,17 mmol) y DIPEA (129 mg, 1,0 mmol) en DCM (2 ml) se añadió lentamente cloruro de acrilóilo (45 mg, 0,50 mmol) gota a gota a 0 °C. Después de 30 min, la reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con NaHCO₃ ac. (20 ml). La capa orgánica se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un resto en bruto, que se purificó mediante Prep-TLC para producir 70 mg de (S)-1-(((1-(acrilóil)pirrolidin-2-il)metil)-4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona como un sólido blanco. LC-MS m/z: 455,9 (M+1).

55

Ejemplo 4

Síntesis de (S)-4-amino-1-(((1-(but-2-inoil)pirrolidin-2-il)metil)-3-(4-fenoxifenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona

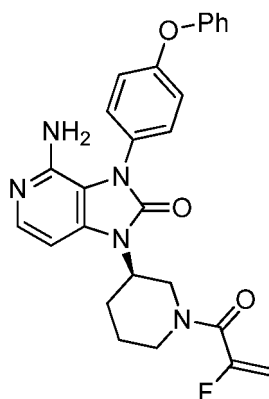


A una solución de (S)-4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1-(pirrolidin-2-ilmetil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona (200 mg, 0,17 mmol) y DIPEA (129 mg, 1,0 mmol) en DCM (10 ml) se añadió lentamente cloruro de but-2-inoilo (50 mg, 0,50 mmol) gota a gota a 0 °C. 0,5 h después, la reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con NaHCO₃ ac. (20 ml).

La capa orgánica se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar un resto en bruto, que se purificó mediante Prep-TLC para proporcionar 50 mg de (S)-4-amino-1-((1-(but-2-inoil)pirrolidin-2-il)metil)-3-(4-fenoxifenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona como un sólido blanco. LC-MS m/z: 467,9 (M+1).

Ejemplo 5

Síntesis de (R)-4-amino-1-(1-(2-fluoroacrilil))piperidin-3-il)-3-(4-fenoxifenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona



A una solución de (R)-4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1-(piperidin-3-il)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona (154 mg, 0,38 mmol, 1,0 equiv.) en 2 ml de DMF se añadió diisopropiletilamina (0,2 ml, 1,1 mmol). Se añadió ácido 2-fluoroprop-2-enoico (51,8 mg, 0,580 mmol) seguido de HATU (97 mg, 1,1 mmol). Después de agitar durante 1 h, el material se purificó directamente mediante Prep-HPLC (Shimadzu, columna C18; agua de fase móvil con TFA al 0,05 % y ACN (10 % al 90 % durante 20 min). Las fracciones purificadas se diluyeron con bicarbonato de sodio saturado y DCM y las capas se separaron. La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró. Se disolvió en un mínimo de agua y acetonitrilo y se liofilizó para obtener 65 mg de (R)-4-amino-1-(1-(2-fluoroacrilil))piperidin-3-il)-3-(4-fenoxifenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona como un sólido blanco. LC-MS m/z: 474,1 (M+1).

Ejemplos biológicos

Ejemplo 1

Ensayo de la actividad enzimática de BTK

Se utilizó un ensayo de cinasa basado en Caliper (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA) para medir la inhibición de la actividad cinasa BTK de un compuesto de la presente divulgación. Se incubaron diluciones en serie de los compuestos de prueba con BTK recombinante humana (0,5 nM), ATP (16 μM) y un sustrato peptídico fosfoceptor FAM-GEEPLYWSFPAKKK-NH₂ (1 μM) a temperatura ambiente durante 3 h. Después, la reacción se terminó con EDTA, concentración final 20 mM y el producto de reacción fosforilado se cuantificó en un Caliper Desktop Profiler (Caliper LabChip 3000). Se calculó el porcentaje de inhibición para cada dilución de compuesto y se calculó la concentración que produjo un 50 % de inhibición. Este valor se presenta como el CI₅₀. El CI₅₀ para determinados compuestos de la divulgación se proporcionan a continuación. * indica un compuesto de referencia.

N.º de compuesto en la tabla de compuestos I	CI ₅₀ (μM)
1*	0,0082
2*	0,0091
3*	0,0216
4*	0,0078
5*	0,0025
6*	0,0059
7*	0,0018
8*	0,0239
9*	0,0078
10*	0,007
11*	0,0786

(continuación)

N.º de compuesto en la tabla de compuestos I	Cl ₅₀ (µM)
12*	0,0066
13*	0,0211
14*	0,0172
15*	0,0723
16	0,0012
17	0,0133
18*	0,0037
19*	0,0078
20*	0,0145
21*	0,0046
22	0,0048
23	0,0259
24*	0,0047
25*	0,0054
26*	0,0035
27*	0,0049
28*	0,0048
29*	0,0018
30*	0,0015
31*	0,0037
32*	0,0029
34*	0,0231
35*	0,0262
36*	0,0157
37*	0,0043
38*	0,0057
39*	0,0053
40*	0,0057
41*	0,0031
42*	0,0041
43*	0,0225
44*	0,0033
45*	0,0251
46*	0,0131
47*	0,0031
48*	0,009
49*	0,0128
50*	0,0083
51*	0,0241
52*	0,012
53*	0,0042
54*	0,0178
55*	0,0031
56*	0,0078
57*	0,0614
58*	0,0042
59*	0,0026
60*	0,0024
61*	0,0025
62*	0,0059
63*	0,0014
65*	0,0024
66*	0,002
67	0,0012

Ejemplo 2

Medición de la ocupación de la BTK en células mononucleares de sangre periférica humana. La potencia de los compuestos para la inhibición de la actividad de la BTK se puede evaluar mediante la unión de compuestos a la diana en células mononucleares de sangre periférica humana (PBMC, del inglés 'human peripheral blood mononuclear cells')

que contienen BTK. El grado de ocupación de la BTK se mide después de tratar las células con compuestos y detectar la BTK desocupada mediante la unión de la ocupación de (R,E)-N-(2-(4-(3-(4-amino-3-(2-fluoro-4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)piperidin-1-il)-4-oxobut-2-en-1-il)piperazin-1-il)etil)-3-(5,5-difluoro-7,9-dimetil-5H-4H,5H-dipirrolo[1,2-c:2',1'-f][1,3,2]diazaborinin-2-il)propanamida como sonda.

En resumen, se obtuvo sangre humana de voluntarios sanos y se distribuyeron 5 ml de cada uno en 9 tubos separados de 15 ml. Se añadió una dilución en serie del compuesto a ensayar para determinar la potencia de manera que las concentraciones finales comenzaran a 10 μ M y se diluyeran en serie 3 veces para un total de 9 diluciones en serie. Se permitió que los compuestos interactuaran con la sangre durante 1 h. A continuación, se aislaron PBMC de cada tubo utilizando Ficoll. Después, las PBMC aisladas se resuspendieron en 1 ml de medio RPMI1640 y la sonda de ocupación se añadió a una concentración de 1 μ M para cada muestra durante 1 h. Se lavaron las PBMC, se lisaron y se evaluaron mediante SDS-PAGE. Se utilizó fluorescencia en gel para medir el grado de inhibición de la unión de la sonda de ocupación de BTK a BTK. Posteriormente, la BTK total en cada muestra se determinó mediante transferencia Western con un anticuerpo BTK (BD Bioscience n.º de cat. 611117).

Este ensayo también se modificó para medir la durabilidad de la unión de BTK en PBMC. En este caso, se añadió una concentración de compuesto de 2 μ M a la sangre completa humana durante 1 h. Las PBMC se aislaron utilizando Ficoll, se lavaron y se resuspendieron en medio durante 4 h o 18 h a 37 °C. La sonda de ocupación se añadió a una concentración de 1 μ M para cada muestra durante 1 h y después se determinó la ocupación de BTK de la misma manera que se describió anteriormente.

Ejemplo 3

Bloqueo de la expresión de CD69 en muestras de sangre completa humana

La activación del receptor de linfocitos B conduce a un aumento de la actividad de BTK, movilización de calcio y activación de linfocitos B (véase Honigberg L. A., *et. al.*, Proc Natl Acad Sci USA. 107:13075-80. 2010). Se ha demostrado que los inhibidores de BTK bloquean la activación de linfocitos B medida por la expresión de CD69 (véase Karp, R., *et. al.*, Inhibition of BTK with AVL-292 Translates to Protective Activity in Animal Models of Rheumatoid Arthritis. Inflammation Research Association Meeting, Septiembre de 2010). CD69 se expresó después de la activación de los linfocitos B como una medida de la actividad de BTK en sangre completa. Se incubaron previamente alícuotas de sangre completa con diluciones en serie del compuesto de prueba durante 30 min seguido de activación con anti-IgM (Fab'2 de cabra, 50 μ g/ml). Las muestras se incubaron durante la noche a 37 °C y después se tiñeron con anti-CD20 marcado con PE y anti-CD69 marcado con APC (BD Pharmingen) durante 30 min de acuerdo con las instrucciones del fabricante. A continuación, se lisó la sangre completa y se cuantificó la expresión de CD 69 mediante FACS en las células seleccionadas por la expresión de CD20. El porcentaje de inhibición se calculó en base a un control de DMSO para no inhibición y se representó como una función de la concentración del compuesto de prueba a partir de la cual se calculó el valor de CI_{50} .

Ejemplo 4

Inhibición de la artritis inducida por colágeno de ratón

La inhibición de la artritis inducida por colágeno murino (mCIA, del inglés 'murine collagen-induced arthritis') es un modelo de enfermedad animal estándar para la artritis reumatoide. Estudios previos han demostrado que la inhibición de la BTK es eficaz para bloquear la mCIA (véase Honigberg L. A., *et. al.*, Proc Natl Acad Sci USA. 107:13075-80. 2010). A partir del día 0, se inyecta a los ratones DBA/1 una emulsión de colágeno de tipo II en adyuvante completo de Freund. Los ratones se estimulan 21 días después para sincronizar el desarrollo de la enfermedad. Después del desarrollo de una enfermedad leve, los animales se inscriben en el estudio y se asignan al azar. La dosificación es oral cada día, normalmente durante 11 días, con compuesto de prueba o dexametasona (0,2 mg/kg) como control. Un grupo recibe el vehículo solo. La puntuación clínica (0 a 4) se basa en el grado de hinchazón e intensidad de la artritis. Se añaden las puntuaciones de las cuatro patas para obtener una puntuación máxima de 16. Los anticuerpos anticolágeno y la Ig total son medidos para cada animal mediante Elisa al final del estudio (Bolder BioPath, Boulder, CO).

Ejemplo 5

Recuperación de la actividad cinasa tras la diálisis para evaluar la unión covalente irreversible frente a la reversible

Se añade un compuesto y/o sal farmacéuticamente aceptable de la presente divulgación en una concentración 10 veces mayor que su valor CI_{50} a una solución de proteína cinasa (5 nM) en un tampón que contiene Hepes 20 mM [pH 7,5], $MgCl_2$ 5 mM, Triton X-100 al 0,01 % y ditiotretol 1 mM. Después de 60 min a 22 °C, las reacciones se transfieren a un casete de diálisis (0,1 a 0,5 ml Slide-A-Lyzer, MWCO 10 kDa, Pierce) y se dializan frente a 1 l de tampón (Hepes 20 mM [pH 7,5], 5 mM $MgCl_2$, Triton X-100 al 0,01 % y ditiotretol 1 mM) a 22 °C. El tampón de diálisis se cambia dos veces al día hasta el final del experimento. Se extraen las alícuotas de los casetes de diálisis cada 24 h y se analizan para determinar la actividad de la proteína cinasa. La actividad cinasa para cada muestra se normaliza al control

DMSO para ese punto temporal y se expresa como la media \pm DE. Se observará que la actividad cinasa no volverá para un compuesto de la presente divulgación donde R^a es hidrógeno o flúor.

Ejemplo 6

Análisis espectral de masas

Una proteína cinasa que se inhibe por el compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la presente divulgación puede someterse a análisis espectral de masas para evaluar la formación de aductos covalentes irreversibles y permanentes. Los métodos analíticos adecuados para examinar proteínas completas inalteradas o fragmentos de péptidos generados tras la escisión triptica de la proteína cinasa son generalmente conocidos en la materia (véase Lipton, María S., Liljana, Pasa-Tolic, Eds. *Mass Spectrometry of Proteins and Peptides, Methods and Protocols*, Segunda edición. Humana Press. 2009). Dichos métodos identifican aductos de proteínas covalentes irreversibles y permanentes mediante la observación de un máximo de masa que corresponde a la masa de una muestra de control más la masa de un aducto irreversible. A continuación se describen dos de dichos métodos.

Análisis espectral de masas de cinasa completa inalterada

Método:

Se incuba una proteína cinasa (5 μ M) (tal como BTK) con un compuesto de la presente divulgación (25 μ M, 5 equiv.) durante 1 h a temperatura ambiente en tampón (Hepes 20 mM [pH 8,0], NaCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM). También se prepara una muestra de control que no tiene un compuesto de la presente divulgación. La reacción se detiene mediante la adición de un volumen igual de ácido fórmico al 0,4 % y las muestras se analizan mediante cromatografía líquida (columna de proteínas Microtrap C18 [Michrom Bioresources], MeCN al 5 %, ácido fórmico al 0,2 %, 0,25 ml/min; eluido con MeCN al 95 %, ácido fórmico al 0,2 %) y espectrometría de masas ESI en línea (LCT Premier, Waters). Las masas moleculares de la proteína cinasa y cualquier aducto se pueden determinar con el programa informático de deconvolución MassLynx (véase la solicitud de patente WO2014/011900 y PCT/US2010/048916).

Resultados: El análisis de espectrometría de masas inalterada de alta resolución de una proteína cinasa, tal como BTK, que se inhibe por un compuesto de la presente divulgación donde R^a es hidrógeno o flúor revelará la formación de un nuevo máximo (por ejemplo, un máximo que no está presente en la muestra de control sin inhibidor) en el espectro de masas correspondiente a la masa molecular de la cinasa más la masa molecular del inhibidor de cinasa irreversible. Sobre la base de este experimento, un aducto de proteína irreversible será evidente para un experto en la materia.

Análisis espectral de masas de la digestión triptica de cinasa

Método:

Se incuba una proteína (10 a 100 pmoles) con un compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la presente divulgación (100 a 1000 pmoles, 10 equiv.) durante 3 h antes de la digestión triptica. Se puede utilizar yodoacetamida como agente alquilante después de la incubación del compuesto. También se prepara una muestra de control que no utiliza el compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la presente divulgación. Para digestiones tripticas, se diluye una alícuota de 1 μ l (3,3 pmoles) con 10 μ l de TFA al 0,1 % antes de aplicar micro C18 Zip Tipping directamente sobre la diana MALDI utilizando ácido α ciano-4-hidroxicinámico como matriz de desorción (5 mg/mol en TFA al 0,1 %:acetonitrilo 50:50) o ácido sinapínico como matriz de desorción (10 mg/mol en TFA al 0,1 %:acetonitrilo 50:50) (véase el documento PCT/US2010/048916).

Resultados: El análisis de espectrometría de masas de alta resolución de los fragmentos tripticos de una cinasa que se inhibe por compuestos de la divulgación donde R^a es hidrógeno o flúor, revelará un espectro que contiene péptidos modificados que no están presentes en la muestra de control. Sobre la base de este experimento, los aductos de proteínas irreversibles serán evidentes para un experto en la materia. Además, sobre la base de la masa exacta y el patrón de fragmentación de MS-MS, se puede determinar la secuencia del péptido modificado, definiendo así el resto de cisteína que es el sitio de modificación covalente.

Ejemplo 7

Determinación del tiempo de permanencia de los fármacos-cinasas

El siguiente es un protocolo que se puede utilizar para distinguir si un compuesto muestra una tasa de disociación lenta o inexistente de BTK, tal como ocurriría normalmente si se forma un enlace covalente entre el compuesto y la diana. La lectura de disociación lenta es la capacidad del compuesto de interés para bloquear la unión de una molécula trazadora fluorescente de alta afinidad al sitio activo de la cinasa, tal y como se detecta utilizando la transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET, del inglés 'time-resolved fluorescence resonance energy transfer'). El experimento se llevó a cabo en un tampón que consistía en Hepes 50 mM pH 7,5,

MgCl₂ 10 mM, Triton X-100 al 0,01 % y EGTA 1 mM.

La primera etapa del procedimiento fue la incubación de BTK 500 nM (Invitrogen n.º de cat. PV3587) con 1,5 µM de un compuesto de la presente divulgación durante 30 min en un volumen de 10 µl. Después, la mezcla se diluyó 5 veces mediante la adición de 40 µl de tampón. A continuación, se añadió un volumen de 10 µl de la solución diluida de cinasa/compuesto a un pocillo de una placa de 384 pocillos de pequeño volumen (tal como Greiner n.º de cat. 784076). Para sondear la reversibilidad de la interacción de unión cinasa-compuesto, se preparó una solución de competencia que contenía tanto un trazador fluorescente de alta afinidad como un anticuerpo acoplado a europio. Para BTK, la solución de competencia contenía trazador 178 1,5 µM (Invitrogen n.º de cat. PV5593), que es un ligando patentado de alta afinidad para BTK acoplado al fluoróforo AlexaFluor 647. La solución de competencia también contenía 80 nM de un anticuerpo antipolihistidina acoplado a europio (Invitrogen n.º de cat. PV5596) que está diseñado para unirse al marcador de purificación de polihistidina en BTK.

Después de añadir 10 µl de la solución de competencia a la placa Greiner, la mezcla se incubó durante una hora o más para dejar tiempo para la disociación de los inhibidores no covalentes y la unión del trazador de alta afinidad. Es de esperar que los inhibidores covalentes y de disociación lenta bloqueen la unión del marcador, mientras que los inhibidores no covalentes de disociación rápida no lo harán. La unión del trazador a BTK se detecta utilizando TR-FRET entre la fracción de europio del anticuerpo antihistidina y el grupo AlexaFluor 647 del trazador 178. La unión se evaluó utilizando un instrumento Perkin Elmer Envision (Modelo 2101) equipado con filtros y espejos compatibles con los experimentos TR-FRET de tipo LANCE. Los datos se representaron en porcentaje de señal obtenida en ausencia del compuesto de competencia. La señal de fondo se obtuvo mediante omisión de BTK de la reacción. Si el compuesto es un inhibidor covalente irreversible, el trazador se bloqueará por completo para que no se una a la diana durante todo el curso del experimento. Si el compuesto es un inhibidor covalente reversible, el trazador se unirá a la diana cuando el compuesto se disocie de la diana. Para las medidas de durabilidad, el intervalo de ocupación para los compuestos divulgados en el presente documento a 1, 6 y 24 h de lavado se muestra a continuación (* = compuesto de referencia).

Compuesto en la tabla de compuestos I anterior	% de ocupación a 1, 6, y 24 h	Compuesto en la tabla de compuestos I anterior	% de ocupación a 1, 6, y 24 h
1*	97,036 82,199 70,975	10*	94,392 77,985 49,145
2*	93,602 85,49 65,826	12*	95,906 96,44 90,847
3*	65,626 58,519 46,073	13*	91,54 83,963 49,152
4*	90,005 66,344 18,2	14*	91,481 76,396 22,922
5*	93,773 83,103 57,488	15*	91,927 85,356 50,188
6*	94,404 86,64 67,505	16	96,326 97,673 102,07
7*	61,932 -1,3946 -12,344	17	81,247 78,623 74,744
8*	93,335 89,195 80,873	18*	93,065 73,513 31,704
9*	93,363 70,733 31,4		

Ejemplo 8

Reversibilidad de la unión

El siguiente enfoque se desarrolló para determinar si un compuesto forma un enlace covalente irreversible o covalente reversible con sus dianas. Las reacciones se preparan con la proteína diana a una concentración más elevada que los compuestos de interés. Los compuestos covalentes tanto irreversibles como reversibles se unen a la diana y se agotan de la solución. A continuación, las reacciones se tratan con perturbaciones que incluyen tanto la

desnaturalización con clorhidrato de guanidina 5 M como la digestión con tripsina, interrumpiendo el plegado adecuado de la diana. Se encontrará que la perturbación devuelve compuestos covalentes reversibles a la solución debido a la disociación de la diana, mientras que los compuestos covalentes irreversibles permanecen unidos a la diana. La concentración de compuesto en solución se evalúa tanto antes como después de la perturbación utilizando cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) acoplada a espectrometría de masas en tándem. Utilizando esta técnica, se puede demostrar que el compuesto covalente irreversible de la divulgación donde R^a es hidrógeno o flúor se agota de la solución tanto en el estado nativo como en el perturbado.

Ejemplos de formulación

Lo siguiente son formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de la fórmula (I).

Formulación de los comprimidos

Los siguientes principios se mezclan minuciosamente y se prensan en comprimidos ranurados individuales.

Ingrediente	Cantidad por comprimido mg
compuesto de la presente divulgación	400
almidón de maíz	50
croscarmelosa sódica	25
lactosa	120
estearato de magnesio	5

Formulación de las cápsulas

Los siguientes principios se mezclan minuciosamente y se cargan en una cápsula de gelatina de carcasa dura.

Ingrediente	Cantidad por cápsula mg
compuesto de la presente divulgación	200
lactosa secada por pulverización	148
estearato de magnesio	2

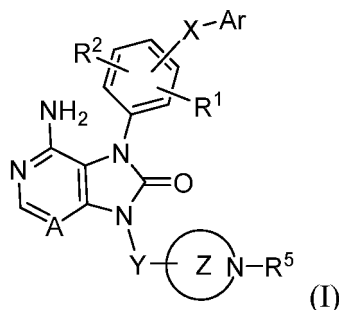
Formulación inyectable

Compuesto de la divulgación (por ejemplo, compuesto 1) en HPMC al 2 %, Tween 80 al 1 % en agua DI, pH 2,2 con MSA, c.s. hasta al menos 20 mg/ml

La divulgación anterior se ha descrito con cierto detalle a modo de ilustración y ejemplos, con fines de claridad y comprensión. Por lo tanto, debe entenderse que la descripción anterior pretende ser ilustrativa y no restrictiva. El alcance de la divulgación debe, por lo tanto, determinarse no con referencia a la descripción anterior, si no que en su lugar debe determinarse con referencia a las siguientes reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



en donde:

R¹ y R² son independientemente hidrógeno, alquilo, alcoxi, haloalquilo o halo;

X es -O-;

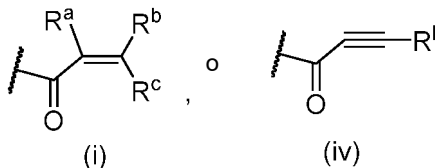
Ar es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi e hidroxi;

A es -CR³-, en donde R³ es hidrógeno, alquilo, ciclopropilo, halo, haloalquilo, haloalcoxi, alcoxi o ciano;

Y es un enlace o alquileno;

el anillo Z es heterocicloamino opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, hidroxi, alcoxi y flúor;

R⁵ es un grupo de fórmula (i) o (iv):



en donde:

R^a es hidrógeno o flúor;

cada R^b independientemente es hidrógeno o alquilo; y

R^c es hidrógeno; y/o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1 y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R³ es hidrógeno.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde -X-Ar está unido al carbono en la posición 4 del anillo de fenilo, siendo el carbono del anillo de fenilo unido a N del anillo de urea cíclica la posición 1.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹ y R² son independientemente hidrógeno o halo.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y es un enlace y el anillo Z es piperidinilo, en donde el átomo de carbono en la posición 3 del anillo piperidinilo está unido al átomo de nitrógeno del anillo de urea cíclica.

6. El compuesto de la reivindicación 5 y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la estereoquímica en el carbono del piperidinilo unido al nitrógeno de urea cíclica es (R).

7. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 6 y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R⁵ es un grupo de fórmula (i).

8. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de (R)-1-(1-acriloilpiperidin-3-il)-4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de (R)-4-amino-1-(1-(but-2-inoil)piperidin-3-il)-3-(4-fenoxifenil)-

1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de (S)-1-((1-acriloilpirrolidin-2-il)metil)-4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de (S)-4-amino-1-((1-(but-2-inoil)pirrolidin-2-il)metil)-3-(4-fenoxifenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de (R)-4-amino-1-(1-(2-fluoroacriloil)piperidin-3-il)-3-(4-fenoxifenil)-1H-imidazo[4,5-c]piridin-2(3H)-ona y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 8 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15. Un medicamento que comprende un compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la reivindicación 8 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

16. Un compuesto y/o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso como medicamento.

17. Un compuesto y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada de una enfermedad autoinmunitaria, una enfermedad inflamatoria o cáncer en un mamífero que lo necesite.

18. El compuesto y/o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde la enfermedad es leucoencefalitis hemorrágica necrotizante aguda, encefalomiелitis diseminada aguda, enfermedad del oído interno autoinmunitaria (AIED), retinopatía autoinmunitaria, neuropatías axónicas o neuronales, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC), neuropatías desmielinizantes, enfermedad de Devic (neuromielitis óptica), encefalomiелitis alérgica experimental, arteritis de células gigantes (arteritis temporal), síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Lambert-Eaton, enfermedad crónica de Meniere, miastenia grave, neuromiotonía, síndrome de opsoclono-mioclono, neuritis óptica, degeneración cerebelosa paraneoplásica, neuropatía periférica, encefalomiелitis perivenosa, síndrome de las piernas inquietas, síndrome de la persona rígida, oftalmia simpática, arteritis de Takayasu, arteritis temporal/arteritis de gigantocitos, miелitis transversa, esclerosis múltiple, disautonomía, degeneración macular relacionada con el envejecimiento (húmeda y seca), trasplante de córnea, encefalitis, meningitis, vasculitis o lupus eritematoso sistémico (LES).

19. El compuesto y/o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde la enfermedad es artritis reumatoide, artritis psoriásica, lupus, uveítis, miastenia grave, anemia hemolítica autoinmunitaria por anticuerpos calientes, granulomatosis de Wegener, enfermedad de Sjogren, ojo seco de Sjogren, enfermedad del ojo seco que no es de Sjogren, psoriasis, pénfigo, urticaria o asma.

20. El compuesto y/o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el cáncer es un linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma folicular, linfoma linfocítico crónico, leucemia linfocítica crónica, leucemia prolinfocítica de linfocitos B, linfoma linfocítico pequeño (SLL), mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin de linfocitos B, linfoma linfoplasmascítico/macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma esplénico de la zona marginal, mieloma de células plasmáticas, plasmacitoma, linfoma de linfocitos B de la zona marginal extranodal, linfoma de linfocitos B de zona marginal nodal, linfoma de células del manto, linfoma mediastínico (tímico) de linfocitos B grandes, linfoma intravascular de linfocitos B grandes, linfoma de efusión primario, linfoma/leucemia de Burkitt o granulomatosis linfomatoide.